

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA-1-  
FACULTE DE MEDCINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



## *Mémoire de fin d'étude*

Intitulé :

# LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE À AUTO ANTICORPS ANTI-CCP D'ISOTYPE IGA

---

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

Présenté par :

- CHEMSEDDINE Fatma Zohra
- HENNI Imene
- HABBACHI Kaouther

Le: 22/05/2019

## Jury d'évaluation :

- **Président du jury:** Pr. Y. BOUCHEDOUB Professeur en immunologie CHU- BLIDA.
- **Examineur:** -Dr. N. RACHDI Assistante en immunologie CHU- BLIDA.  
-Dr. BENRABHA Assistante en immunologie CHU- BLIDA.
- **Encadreur :** Dr. R. BABA SACI Maître assistante en immunologie CHU-BLIDA.

Année universitaire : 2018/2019

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA-1-  
FACULTE DE MEDCINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



## *Mémoire de fin d'étude*

Intitulé :

# LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE À AUTO ANTICORPS ANTI-CCP D'ISOTYPE IGA

---

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

Présenté par :

- CHEMSEDDINE Fatma Zohra
- HENNI Imene
- HABBACHI Kaouther

**Le:** 22/05/2019

**Jury d'évaluation :**

- **Président du jury:** Pr.Y.BOUCHEDOUB Professeur en immunologie CHU- BLIDA.
- **Examineurs:** -Dr.N.RACHDI Assistante en immunologie CHU- BLIDA.  
-Dr. ZELTNI Assistante en immunologie CHU- BLIDA.
- **Encadreur :** Dr.R.BABA SACI Maître assistante en immunologie CHU-BLIDA.

**Année universitaire: 2018/2019**

« L'éducation est l'arme la plus puissante qu'on puisse utiliser pour  
changer le monde. »

**Nelson Mandela**

# Remerciement

---

Louange à **Allah**, le tout puissant, le miséricordieux qui nous a donné la force, la patience, la volonté et le courage d'accomplir ce modeste travail, sans lui rien de tout cela n'aurait pu être.

En guise de reconnaissance, nous tenons à témoigner nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de notre stage de fin d'étude et à l'élaboration de ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus vifs à notre promotrice **Dr. R. BABA SACI** qui a su nous guider et nous aider dans ce travail avec beaucoup de tact et de gentillesse. Qu'elle trouve ici notre estime et notre profond respect.

Nous voudrions exprimer notre gratitude aux membres de jury qui nous font l'honneur d'évaluer et juger notre travail :

Le **Pr. BOUCHEDOUB** qui nous fait le plus grand honneur de présider le jury de notre soutenance, et qui n'a jamais cessé de nous encourager et de nous enrichir de ses valeureuses remarques.

**Dr. RACHEDI** et **Dr. BENRABEHA** qui nous font l'honneur d'examiner notre travail et qui ont eu l'amabilité d'accepter de faire partie de notre jury.

Nous tenons à remercier l'ensemble du personnel de l'unité d'immunologie au CHU Hassiba BENBOUALI – BLIDA - pour leur patience, leurs conseils pleins de sens et pour le suivi et l'intérêt qu'ils ont portés à nos travaux.

Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, qui ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce mémoire.

# Dédicace -1-

---

Je dédie ce mémoire à ma très chère famille qui m'a soutenu tout au long de mon parcours scolaire et universitaire.

A ma très chère Mère **Zineb** qui représente pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

A mon très cher père **Abdelkader** pour son soutien et ses encouragements accomplis pour m'aider à bien réussir dans mes études et qui a fait tout son possible pour m'assurer un bel avenir.

A mon cher frère **Boualem**, mes chères sœurs **Wahiba, Razika, Nadia** et **Naima** pour leurs encouragements permanents et leur soutien moral sans oublier leurs petits enfants.

A ma deuxième famille, mes chers amis: **Bouchra, Charafeddine** et **Asma** pour leur infaillible gentillesse et leur sincère amitié, merci d'être à mes côtés pendant les moments les plus importants de ma vie.

A tous mes compagnons, les étudiants en pharmacie de la promotion 2013, en particulier mes amis du groupe F1 : **Youcef, Nesrine** et **Houria**.

Je remercie vivement mes amies et mes binômes : **Kaouther** et **Imene** pour leur aide, leur sincérité et leur encouragement durant toute la période de préparation.

A **Dr. DACHA Hichem** et toute l'équipe de travail de la pharmacie DACHA Koléa : **Halima, Cherifa, Karima, Amel, Chahinez, Fatima Zohra, Samira** et **Youcef** qui m'ont accueilli comme un membre de leur équipe pendant mon stage officinale.

A la famille **Oxy'jeune BLIDA**, le groupe de bénévolat, avec qui j'ai vécu les 2 ans les plus riches de ma vie, malgré que je vous ai quitté depuis un an, je n'oublierai jamais cette expérience. Merci infiniment d'être encore là : **Amira, Walid, Ihcène**.

A tous les professeurs qui ont contribué à ma formation tout au long de mon cursus.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible,

Merci d'être toujours là pour moi.

***CHEMSEDDINE Fatma Zohra***

# Dédicace -2-

---

A l'Éternel, *mon Dieu*, le Tout puissant de m'avoir aidé à arriver au bout de mes études de Pharmacie, lui qui m'a accompagné dès le début jusqu'à la fin, il est mon ombre à ma main droite!

## *A mes très chers parents!*

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

## *A mes chers Oncle Noureddine et tante Yaminah!*

Mes deuxièmes parents qui ont participé toujours à mon construction, mon éducation et mon bien être, qui m'ont encouragé tout au long ma vie, qui m'ont assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles....

Je te suis très reconnaissante, et je ne vous remercierai jamais assez pour votre amabilité, votre générosité et votre aide précieuse.

## *A mes chères grandes mères!*

Qui m'ont offert depuis mon enfance l'amour, le soutien, la douceur et la tendresse, elles m'ont accompagné toujours par ses prières et ses vœux.

Puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans les deux vies.

## *A mes chers grands pères!*

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

## *A mon cher époux Mohammed!*

Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler, tu me voulais toujours le meilleur. Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité.

Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins. Puisse le bon dieu nous procure santé et longue vie.

**A mes chers et adorables frères et sœurs!**

Ibtissem, Chaimaa, Hamza, Islem, Djamel, Aya, Douaa, Bouchra, Rahma, Ghofrane, Rahil et ma joie très cher Adem que je aime profondément.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

***A mes chers Oncles, Tantes, leurs époux et épouses!***

la grande famille avec laquelle j'ai partagé assez de moments et souvenirs, je vous exprime mon amour, ma gratitude et mon éternel respect. que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

***A mes chers cousins et cousines!***

Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

***A mes chères amies de toujours*** Fadhila, Nabila, Souad, Safia et Kaouther

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. je vous aime mes belles, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

***A mes chères amies et collègues Kouther et Chams!***

C'est grâce à vous deux le chemin était aussi supportable que possible, je n'oublierai jamais les moments qu'on a vécu ensemble et les souvenirs qu'on a partagé.

J'apprécie sincèrement vos efforts, votre volonté et votre soutien afin de réaliser ce modeste travail. Que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

**A Toutes Les Personnes Qui Ont Participé à L'élaboration De Ce Travail.**

**À Tous Ceux Que J'ai Omis De Citer.**

HENNI Imene

## Dédicace -3-

---

*A la personne la plus chère à moi, **ma mère** paix à ton âme, Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer à ses justes valeurs la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel. J'espère que tu es fière de moi d'où tu es maintenant, je ne t'ai jamais oublié et je ne le pourrais jamais. Je T'aime maman.*

*A **mon cher père**, ça n'a pas été facile, mais on est là malgré tout. Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

*A mes chères frères **Khaled, Djelali, Nesreddine, Hocine et Ameer.***

*A mes chères sœurs **Fatima et Malika.***

*A mes petits anges **Rahma, Ilyas, Zahra et rahil.***

*A **Malika, Fatima, Bouchra** sans oublier **Merouen.***

*Infiniment Merci, pour votre amour et humour, vos présences bienveillantes, votre encouragement et aussi pour avoir toujours cru en moi... Chacun à votre manière, chacun dans votre univers, vous m'avez apporté votre soutien... J'ai la chance incroyable d'être inconditionnellement aimée par vous.*

*A la lumière de mes jours, **DERMOUCHE Imene et KADA Asma**, J'ai partagé avec vous les meilleurs moments de ma vie, je suis très contente parce que depuis plus de 6 ans la distance ne nous a jamais éloignées. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée. Je prie Dieu pour que notre amitié soit éternelle.*

*A **DJELLOULI Asma**, Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins, Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Puisse le bon dieu te protéger, te procurer santé et longue vie.*

*A mes binômes **Zahra et Imene**, un grand remerciement pour votre travail, votre soutien et le bon humeur durant toutes les étapes de ce travail, ainsi que pour tous les moments partagés pendant ce cursus et bien après..., Que dieu, le tout puissant, vous bénisse.*

*A tous les professeurs qui ont contribué à ma formation toute au long de mon cursus. A tous mes compagnons, les étudiants en pharmacie de la promotion 2013.*

*A moi, le point d'arriver représente un nouveau point de départ, bonne continuation.*

*HABBACHI Kaouther*

## Sommaire

---

<i>Liste des abréviations</i> .....	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
<i>Liste des tables</i> .....	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
<i>Liste des figures</i> .....	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
<b>Introduction</b> .....	<b>21</b>
<b>Partie théorique</b> .....	<b>23</b>
<b>Chapitre I : Auto-immunité</b> .....	<b>26</b>
<b>I-1- L'auto-immunité</b> .....	<b>26</b>
I-1-1- Historique.....	26
I-1-2- Définitions.....	27
a)- Le système immunitaire.....	27
b)- L'auto immunité.....	28
I-1-3- Tolérance et rupture de tolérance .....	28
a)- Tolérance de soi.....	29
b)- Rupture de tolérance de soi .....	30
I-1-4- Pathogénicité.....	31
a)- Rôle pathogène des auto-Ac .....	31
b)- Rôle pathogène des LT auto-réactifs .....	32
c)- Les médiateurs de l'inflammation .....	32
<b>I-2- les maladies auto-immunes</b> .....	<b>33</b>
I-2-1 Définition .....	33
I-2-2 Classification .....	33
<b>Chapitre II : La polyarthrite rhumatoïde</b> .....	<b>36</b>
<b>II-1-Historique</b> .....	<b>36</b>
<b>II-2- Définition</b> .....	<b>37</b>
<b>II-3-Epidémiologie</b> .....	<b>38</b>
<b>II-4- Physiopathologie de la PR</b> .....	<b>39</b>
II-4-1-Rappel physiologique des articulations.....	39
a)- Définition.....	39
b)- l' Anatomie d'une articulation.....	39
II-4-2- Les facteurs déclenchant .....	42
a)-Facteurs génétiques.....	42
b)- Facteurs environnementaux.....	44
c)- Les facteurs hormonaux.....	47

d)- Les facteurs psychologiques .....	48
e)- Les facteurs immunologiques .....	48
II-4-3- Immunopathologie .....	49
a)- la citrullination.....	49
b)- Les phases de l'immunopathologie .....	51
<b>II-5- Aspects Cliniques .....</b>	<b>58</b>
II-5-1-Manifestations articulaires de la PR à la phase d'état .....	58
a)-Atteinte des mains .....	58
b)-Atteinte des poignets .....	59
c)-Atteinte des épaules .....	60
d)-Atteinte du rachis cervical .....	60
g)- Atteinte de l'articulation temporo-maxillaire .....	60
e)-Atteinte des genoux .....	60
II-5-2-Ténosynovites .....	61
II-5-3-Autres atteintes moins fréquentes .....	61
II-5-4-Manifestations extra-articulaires.....	61
a)-Les nodules rhumatoïdes .....	61
b)-Atteinte hématologique .....	62
c)-Manifestation pleuro-pulmonaires.....	62
d)-Syndrome de Raynaud.....	63
e)-Vascularites .....	63
<b>Chapitre III : Diagnostic et traitement de la PR.....</b>	<b>68</b>
<b>III-1-Critères de classification du PR .....</b>	<b>68</b>
<b>III-2-Diagnostic biologique .....</b>	<b>69</b>
III-2-1-Diagnostic hématologique .....	69
a)- Numération de la Formule Sanguine (NFS) .....	69
b)- Vitesse de Sédimentation (VS).....	70
III-2-2- Diagnostic biochimique.....	70
-Protéine C-réactive (CRP) .....	70
III-2-3-Diagnostic immunologique.....	71
a)-Les facteurs rhumatoïdes .....	71
b)-Les auto-anticorps anti-peptides citrullinés .....	72
c)- Les anticorps anti-nucléaires (AAN) .....	74
<b>III-4- Examens radiologiques .....</b>	<b>74</b>
<b>III-5-Autres .....</b>	<b>75</b>

III-5-1-Typage HLA classe II.....	75
III-5-2-Cytologie synoviale.....	75
III-5-3-Histologie synoviale.....	76
<b>III-6-Diagnostic différentiel <sup>91</sup> .....</b>	<b>76</b>
III-6-1-Devant une mono arthrite.....	76
III-6-2- Devant une oligo ou une polyarthrite.....	76
a)- Les polyarthrites d'origine infectieuse.....	76
b) - Rhumatismes post-streptococciques.....	77
c) - Les spondylarthropathies.....	77
III-6-3- Les autres rhumatismes inflammatoires.....	77
a) - La pseudo-polyarthrite rhizomélisque (PPR).....	77
b) - La polyarthrite œdémateuse du sujet âgé.....	78
c)-Des rhumatismes inflammatoires plus rares.....	78
d)- Les connectivites.....	78
e) - Les arthropathies métaboliques.....	79
f)- L'arthrose.....	79
<b>III-7- Le traitement de la PR.....</b>	<b>79</b>
III-7-1- Traitements symptomatiques.....	80
III-7-2- Traitements locaux.....	80
III-7-3- Traitements de fonds.....	80
a)-Les biothérapies.....	80
b)- Les anti-TNF alpha.....	81
<b><i>Partie pratique</i> .....</b>	<b>83</b>
<b><i>Objectif</i>.....</b>	<b>84</b>
➤ <b>Principale</b> .....	<b>84</b>
➤ <b>Secondaire</b> .....	<b>84</b>
<b><i>Chapitre I : Matériel et méthodes</i> .....</b>	<b>85</b>
<b>1-1- Matériel.....</b>	<b>85</b>
1-1-1- Matériel humain.....	85
a)-Population étudiée.....	85
b)- Critères d'inclusion.....	85
c)- Critères de non inclusion.....	85
d)- Critères d'exclusion.....	85
e)- Recueil des données.....	85
f)- Recueil des sérums.....	85

1-1-2-Matériel non humain.....	86
a)- Fiche de renseignements.....	86
b)- Tubes de prélèvement.....	86
c)- Appareillages.....	86
d)-Réactifs.....	87
e)- Consommables .....	88
<b>1-2-Méthodes.....</b>	<b>89</b>
1-2-1-Immunofluorescence indirect IFI .....	89
a)- Principe.....	89
b)- Résultat et interprétation sur Hep 2 .....	90
c)- Application .....	91
d)- Avantages et inconvénients .....	91
e)- Mode opératoire.....	92
1-2-2- Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).....	92
a)- Principe.....	92
b)- Résultat et interprétations .....	93
c)- Mode opératoire.....	94
d)- Applications .....	95
d) - Avantages et inconvénients .....	96
1-2-3-Test d'agglutination.....	96
a)-Réaction d'agglutination au LATEX.....	96
b)-Réaction de Waaler Rose .....	98
1-2-4- Détermination de protéine C-reactive (PCR) .....	99
a)- Principe.....	99
b)- Interprétation .....	99
c)- Mode opératoire.....	99
<b>II-Résultats et discussion .....</b>	<b>100</b>
<b>II-1- Etude Epidémiologique .....</b>	<b>100</b>
II-1-1- Répartition des patients selon le sexe .....	100
II-1-2- Répartition des patients selon les tranche d'âge .....	102
II-1-3- Répartition des patients selon les signes cliniques.....	104
II-1-4- Répartition des patients selon la présence des auto-Ac anti-CCP.....	105
II-1-5- Répartition des patients selon la présence du FR.....	107
II-1-6-Répartition des patients selon la présence des auto-Ac anti-CCP et le FR .....	109
II-1-7-Répartition des patients selon la présence des MMP-3.....	111
II-1-8-Répartition des patients selon la présence de la CRP .....	113

II-1-9-Répartition des patients selon la présence des AAN.....	115
<b>II-2- Etude des corrélations des différents paramètres.....</b>	<b>116</b>
<i>Conclusion</i> .....	<i>124</i>
<i>Bibliographie</i> .....	<i>125</i>
<i>Annexe</i> .....	<i>137</i>
<b>Annexe 1 : Critères de classification ACR 1987 .....</b>	<b>138</b>
<b>Annexe 2 : Mode opératoire IFI.....</b>	<b>138</b>
<b>Annexe 3 : Mode opératoire ELISA .....</b>	<b>139</b>
<b>Annexe 4 : Mode opératoire de la réaction d'agglutination au LATEX .....</b>	<b>139</b>
<b>Annexe 6: Mode opératoire de la réaction Waaler Rose .....</b>	<b>140</b>
<b>Annexe 7: Mode opératoire de la CRP .....</b>	<b>141</b>
<b>Annexe 8 : Fiche de renseignements .....</b>	<b>142</b>
<i>Résumé</i> .....	<i>144</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>145</i>



# Glossaire

---

- ❖ **Activation (cellulaire) :** Acquisition par une cellule de nouvelles fonctions après la reconnaissance d'un ligand par un récepteur de surface. Ces fonctions peuvent être liées ou pas à l'activation de certains gènes.
- ❖ **ADN (acide désoxyribonucléique) :** L'ADN est une macromolécule biologique qui est le support de l'hérédité. Il contient toute l'information génétique pour fabriquer et faire fonctionner un organisme. L'ADN est constitué de deux brins complémentaires, composés de nucléotides et organisés en double hélice. L'ADN est empaqueté de façon très compacte, sous forme de chromosomes.
- ❖ **Allèle :** Un allèle est l'une des deux versions d'un gène héritées de nos parents qui occupe un emplacement précis sur un chromosome donné. Les différents allèles d'un gène se différencient par leur séquence d'ADN. Par exemple, pour la couleur des yeux, il existe les allèles « bleu », « vert » et « marron ». Dans le cas des gènes HLA-B, il existe de très nombreux allèles, par exemple HLA-B3 ou HLA-B27 (ce dernier conférant une susceptibilité accrue à la spondylarthrite ankylosante, entre autres).
- ❖ **Anergie :** Incapacité des LT et LB à répondre à leur antigène spécifique (absence de réactivité).
- ❖ **Anticorps (Ac) :** Protéine produite par les LB et capable de se lier de façon très spécifique à une molécule particulière, appelée, antigène, contre lequel elle est dirigée. Un Ac reconnaissant un Ag X est appelé Ac anti-X. Chez tout individu, il existe des milliers d'Ac différents, chacun d'entre eux présentant un site de liaison à l'Ag unique. Les Ac sécrétés assurent différentes fonctions, notamment la neutralisation des Ag, l'activation du complément, la stimulation de la phagocytose et la destruction des microbes.
- ❖ **Antigène (Ag) :** Initialement, ce terme s'appliquait à toute molécule qui induisait la production d'Ac spécifiques par les LB. Il est maintenant étendu à toute molécule qui est reconnue de façon spécifique par un Ac ou un récepteur d'Ag des LT ou LB. Il s'agit le plus souvent de protéines ou de peptides (fragments de protéines).
- ❖ **Auto-anticorps :** Ac spécifique d'un Ag du soi. Les auto-Ac peuvent provoquer des lésions cellulaires et tissulaires, et sont produits en excès dans différentes maladies auto-immunes, comme le lupus érythémateux disséminé.
- ❖ **Auto-immune (maladie) :** Maladie provoquée par une rupture de tolérance au soi, entraînant une réponse du système immunitaire contre les Ag du soi et déclenchant des lésions cellulaires et tissulaires. Les maladies auto-immunes peuvent être spécifiques d'organes (par exemple le diabète de type I) ou systémique (par exemple le lupus érythémateux disséminé).

- ❖ **BCR (B Cell Receptor)** : Récepteur des LB constitué de deux ensembles moléculaires, l'un reconnaissant et fixant l'Ag (immunoglobuline), l'autre transmettant le signal à l'intérieur de la cellule. Chaque clone de LB possède un type de récepteurs qui lui est propre et qui est spécifique d'un Ag donné.
- ❖ **CD (Cluster de Différenciation)** : Molécules membranaires de natures diverses bien identifiées par une nomenclature internationale qui permet de caractériser différentes cellules de l'immunité ou non. Le complexe CD3 est présent à la surface de tous les LT. Les molécules CD4 et CD8 permettent de différencier deux sous-populations de LT qui ne jouent pas les mêmes rôles lors de la réponse immunitaire.
- ❖ **Cellule** : Unité de base du vivant. L'Homme est constitué d'environ 50 000 milliards de cellules. Il en existe quelques centaines de types différents (neurons, cellules cardiaques, hématies, cellules musculaires, hépatocytes, lymphocytes...) qui participent toutes au fonctionnement de l'organisme.
- ❖ **Cellule NK (« Natural Killer », tueuse naturelle)** : Lymphocyte de grande taille dépourvu de récepteur spécifique des LT (TCR) ou LB (BCR) appartenant au système immunitaire inné. Il est capable de détruire les cellules infectées par un virus et les cellules cancéreuses.
- ❖ **Cellule dendritique** : C'est une cellule « professionnelle » de la présentation des Ag (c'est elle qui présente le plus efficacement les Ag) à l'interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative.
- ❖ **Basophile** : Leucocyte sanguin contenant des substances impliquées dans les réactions inflammatoires.
- ❖ **Cellule présentatrice d'antigènes (CPA)** : Cellule présentant à sa surface des Ag peptidiques (fragments de protéines), en association avec des protéines du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité). Seuls les LT reconnaissant ces complexes moléculaires (Ag / CMH) particuliers se fixeront aux cellules présentatrices et seront activés. Les cellules dendritiques, les macrophages et les LB sont des exemples de cellules présentatrices de l'Ag.
- ❖ **Chémiokines (chémokine)** : Substance produite par les cellules de l'immunité innée et adaptative dont le rôle essentiel est d'attirer d'autres cellules de l'immunité (effet chimiotactique) sur le site de l'inflammation. Les chémiokines font partie de la famille des cytokines.
- ❖ **Clone** : Ensemble de cellules issues d'une même cellule, génétiquement identiques entre elles et à la cellule mère d'origine.

- ❖ **CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) :** Les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (aussi appelé HLA chez l'Homme, pour Human Leucocyte Antigen) sont des protéines participant très activement dans les réactions immunitaires. Leur fonction essentielle est de présenter des Ag peptidiques aux LT. Elles sont codées chez l'Homme par plusieurs groupes de gènes dont les gènes de classe I (HLA-A, -B, -C) et les gènes de classe II (HLA-DP, -DQ et -DR). L'ensemble de ces gènes est regroupé au niveau du chromosome 6p21. Ces gènes sont extrêmement polymorphes, c'est à dire qu'il existe un très grand nombre d'allèles pour chacun d'entre eux. Les protéines du CMH de classe I sont présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme alors que les molécules du CMH de classe II ne sont exprimées qu'à la surface de certaines cellules, les CPA (LB, macrophages, cellules dendritiques par exemple).
- ❖ **Complément :** Ensemble de protéines présentes dans le sang et les fluides corporels qui jouent un rôle important dans la réponse immunitaire et la réaction inflammatoire. Lorsque le complément est activé (par des complexes Ag- Ac ou par d'autres agents), il se fixe sur les pathogènes (bactéries ou autres micro-organismes) afin de les tuer directement ou de provoquer leur destruction par des cellules spécialisées. De plus, son activation conduit à la libération de peptides susceptibles d'augmenter la perméabilité vasculaire, la libération d'histamine et d'attirer les globules blancs.
- ❖ **Complexe immun :** Complexe formé par l'association d'un Ac et de l'Ag contre lequel il est dirigé. Les complexes immuns permettent l'élimination de l'Ag par certains globules blancs (phagocytes) mais ils peuvent, en fonction de leur taille, se déposer sur la paroi des vaisseaux sanguins et causer des lésions.
- ❖ **Co-stimulation :** Phénomène produit par un médiateur soluble (cytokine) ou par contact ligand/ récepteur qui entraîne l'activation optimale d'une fonction cellulaire. Les phénomènes de co-stimulation sont des signaux complémentaires importants lors de la réponse immunitaire pour l'activation des LB et LT. En leur absence, la reconnaissance de l'Ag par les LT conduit à leur anergie ou lieu de provoquer leur activation.
- ❖ **Cytokine :** Protéine produite par des cellules de l'immunité transmettant un message qui peut être activateur ou inhibiteur d'une fonction (sécrétion d'Ac...) ou d'un état cellulaire (prolifération, mort). Elles interviennent dans nombreuses réactions immunitaires et inflammatoires. Les plus connues sont les interleukines (IL), les interférons (IFN), les facteurs de nécrose des tumeurs (TNF, Tumor Necrosis Factor), les facteurs de croissance et les chimiokines.
- ❖ **ELISA (enzyme - linked immunosorbent assay) :** Méthode de quantification d'Ag immobilisé sur une surface solide ; elle requiert un Ac spécifique couplé de manière covalent à une enzyme. La quantité d'Ac qui se lie aux Ag est proportionnelle à la quantité d'Ag présent. Cette quantité est déterminée par spectrométrie qui mesure la conversion de substrat incolore en un produit coloré par l'enzyme couplée à l'Ac.

- ❖ **Eosinophile (polynucléaire éosinophile) :** Globule blanc contenant des granules et jouant un rôle de défense contre certaines infections parasitaires et de contrôle de l'inflammation.
- ❖ **Épitope :** Petite séquence spécifiquement reconnue par le BCR (épitope B) ou par le TCR (épitope T).
- ❖ **Gène :** Ce terme recouvre plusieurs définitions. Dans son sens premier, un gène correspond à un fragment d'ADN qui est transmis des parents à leurs enfants et qui constitue une unité d'information génétique. Dans son sens moderne, un gène contient l'information nécessaire à la fabrication d'une protéine ou d'autres molécules (comme l'ARN), qui sont essentielles à la croissance et au fonctionnement d'un organisme. La taille d'un gène varie de quelques centaines de paires de bases à 2,5 millions de paires de base pour le gène de la dystrophine !
- ❖ **Immunofluorescence :** Technique permettant la détection d'une molécule au moyen d'un Ac marqué par un fluorochrome. Par exemple : en microscope de fluorescence, les cellules qui expriment un Ag de surface particulière peuvent être colorées à l'aide d'un Ac conjugué à la fluorescéine et spécifique de l'Ag, puis visualisé au microscope à l'inflorescence.
- ❖ **Immunogénicité :** Une molécule est dite immunogène si elle est capable d'induire une réponse immunitaire. Les Ag microbiens sont immunogènes. Beaucoup d'Ag protéiques ne sont pas immunogènes et nécessitent des adjuvants pour déclencher une réponse immune.
- ❖ **Immunoglobuline (Ig) :** Protéine produite par les LB et capable de se lier spécifiquement à un Ag donné. Les Ig existent sous deux formes : soit insérées dans la membrane du LB (Ig de surface), en tant que récepteur de l'Ag (BCR), soit sécrétées par les plasmocytes (Ac), en charge de neutraliser l'Ag circulant. On dénombre cinq classes différentes d'Ig (IgA, IgD, IgE, IgG et IgM) exerçant chacune une fonction effectrice caractéristique.
- ❖ **Immunosuppresseurs :** Médicaments utilisés pour inhiber ou prévenir l'activité du système immunitaire. On les utilise pour :
  - Prévenir le rejet de greffe d'organes (cœur, reins ou foie) et tissus (moelle osseuse) ;
  - Traiter les MAI ou les maladies susceptibles d'être d'origine auto-immune (exemple : PR, lupus érythémateux disséminé, maladie de Crohn).
- ❖ **Inflammation :** Réaction complexe d'un tissu vascularisé à une infection, toxine ou à lésion tissulaire qui implique une accumulation extravasculaire de protéines plasmatiques et de leucocytes. Une inflammation aiguë est une conséquence fréquente de réponse immunitaire innée, des réponses immunitaires adaptatives locales pourront ainsi induire de

l'inflammation. Alors que celle-ci exerce une fonction protectrice en contrôlant les infections et en favorisant la cicatrisation des tissus, elle peut également être à l'origine de lésion tissulaire et de maladies.

- ❖ **Interférons (IFN)** : Cytokines capables d'interférer dans le processus infectieux des virus, de bloquer leurs répliquions intracellulaires. L'IFN- $\gamma$  en activant les macrophages, les rend plus efficaces dans l'élimination des microbes phagocytés. Les IFN de type 1 induisant une résistance à l'infection virale et la réplication (état antiviral) ; ils comprennent plusieurs formes d'IFN- $\alpha$  et une forme d'IFN- $\beta$ .
- ❖ **Interleukine (IL)** : Protéine produite par les cellules de l'immunité (globules blancs) transmettant aux LB et LT un message immunitaire important, ce qui est sa signification étymologique (message inter-leucocytes, c'est-à-dire entre les globules blancs). Il existe aujourd'hui une trentaine d'IL connues, portant chacune un numéro qui lui est propre. Les IL font partie de la famille des cytokines. Une même IL peut avoir des appellations différentes car elle peut avoir été découverte par différentes équipes de chercheurs mais actuellement des comités internationaux ont pour mission d'homogénéiser la nomenclature en ne retenant qu'une appellation. Pour les IL, on peut citer deux d'entre elles qui sont d'importance dans les maladies inflammatoires :
  - L'interleukine 1 (IL-1) est un médiateur de l'inflammation qui est aussi capable d'induire la destruction du cartilage et de l'os dans certaines maladies comme la PR.
  - L'interleukine 6 (IL-6) est une puissante cytokine de l'inflammation (elle déclenche la synthèse par le foie de protéines de phase aigüe comme la CRP, protéine C-réactive) mais a aussi d'autres actions (production d'Ac par les LB, différenciation des LT CD4 par exemple).
- ❖ **Leucocyte** : Terme général désignant les globules blancs comprenant les lymphocytes, granulocytes (ou polynucléaires) et monocytes.
- ❖ **Ligand** : Substance capable de se fixer sur une protéine soluble (enzyme par exemple) ou sur un récepteur membranaire et de déclencher une réaction chimique (transformation d'un substrat en produit dans le cas des enzymes) ou une réponse cellulaire (différenciation, prolifération, mort, synthèse de molécules effectrices).
- ❖ **Lymphocyte B (LB)** : Cellule de l'immunité adaptative dont la fonction essentielle est de produire des Ac mais elle exerce aussi d'autres fonctions immunitaires, notamment de présentation de l'Ag.
- ❖ **Lymphocyte B auto-réactif (ou auto-agressif)** : LB peuvent être auto-réactifs ou auto-agressifs, c'est-à-dire produire des auto-Ac d'affinité variable.
  - Les LB auto-réactifs produisant des auto-Ac de faible affinité sont « physio logiques », présents chez tout le monde ;

- Les LB peuvent devenir auto-agressifs, c'est-à-dire produire des auto-Ac de forte affinité. Ce sont ces auto-Ac qui sont décrits dans les MAI et qui parfois exercent des effets pathogènes directs. L'apparition de ces auto-Ac s'explique par différents phénomènes de maturation mais aussi par un défaut de sélection qui permet aux LB auto-agressifs de survivre et proliférer. Outre la production d'auto-Ac, ces LB auto-agressifs ont d'autres particularités (présentation d'auto-Ag, production de cytokines...) qui participent à la pathogénie des MAI.
- ❖ **Lymphocyte** : Variété de globules blancs qui intervient dans la réponse immunitaire de l'organisme. Il existe deux sortes de lymphocytes : les LB et les LT. Chaque lymphocyte est spécifique d'un seul Ag c'est-à-dire qu'il n'est activé que par un seul Ag.
- ❖ **Lymphocyte T (LT)** : Cellule participant avec les LB à l'immunité adaptative. Ses fonctions comprennent les réponses cytotoxiques contre les cellules infectées et tumorales, les actions de coopération notamment avec les LB et les actions de régulation qui permettent d'éviter que le système lymphoïde ne devienne auto-agressif. Cette cellule lymphoïde se caractérise par un récepteur à l'Ag appelé TCR (T Cell Receptor) et par différentes structures dont le complexe protéique CD3 et les molécules de surface CD4 ou CD8. L'expression de ces protéines membranaires varie selon leur stade de maturation.
- ❖ **Lymphocyte T auxiliaire (aussi appelé « T helper »)** : LT, présentant le marqueur CD4 à leur surface et appelé T4. Ses fonctions effectrices sont de stimuler les macrophages par la production de cytokines ou à coopérer avec les LB. Une population particulière de LT CD4 est appelée régulatrice. Elle est indispensable pour maintenir une homéostasie (équilibre physiologique) du système immunitaire et pour éviter l'apparition de lymphocytes auto-réactifs. Il existe des sous-populations de LT auxiliaires appelées Th1, Th2, Th17 et T régulateurs.
- ❖ **Lymphocyte T cytotoxique** : LT capable de détecter des cellules infectées ou tumorales exprimant des Ag particuliers. Ces LT présentent le marqueur de surface CD8 et sont appelés T8. Ils exercent leur cytotoxicité par différents mécanismes.
- ❖ **Macrophage** : Cellule phagocytaire tissulaire dérivée des monocytes sanguins. Elle joue des rôles importants dans diverses réponses immunitaires. Les macrophages sont activés par les produits microbiens ou d'autres substances comme les cytokines. Les macrophages activés phagocytent et détruisent les micro-organismes, sécrètent des cytokines pro-inflammatoires et présentent des Ag aux LT. Enfin les macrophages peuvent adopter différentes morphologies selon les tissus.
- ❖ **Mimétisme moléculaire** : Mécanisme inducteur d'auto-immunité qui est déclenché par un agent microbien contenant des Ag imitant des Ag de soi, de manière telle que les réponses immunitaires contre ce microbe entraînent des réaction contre les tissus de soi.

- ❖ **Monocyte** : Cellule sanguine circulante dérivée de la moelle osseuse qui est le précurseur des macrophages tissulaires. Les monocytes sont recrutés activement dans les sites inflammatoires, où ils se différencient en macrophages.
- ❖ **Neutrophile (leucocyte polynucléaire neutrophile)** : Cellule sanguine phagocytaire capable de se déplacer vers les tissus infectés sous l'effet de signaux chimiques, d'ingérer et de tuer les pathogènes.
- ❖ **Mastocyte** : Grande cellule présente dans la plupart des tissus de l'organisme contenant des granules où sont stockées des substances chimiques impliquées dans les réactions allergiques (histamine) et inflammatoires.
- ❖ **Peptide** : Molécule constituée de l'enchaînement de 2 à 50 acides aminés pouvant jouer le rôle d'hormone ou de neurotransmetteur. La succession ou l'assemblage de plusieurs peptides constitue une protéine.
- ❖ **Peptide antigénique** : Fragment de protéine endogène (propre à un individu) ou exogène (étrangère à un individu) reconnu par le système immunitaire.
- ❖ **Phagocytose** : Mécanisme qui permet à certaines cellules spécialisées (comme les macrophages) l'ingestion et la dégradation de particules étrangères telles que des bactéries, des débris cellulaires, des poussières... La phagocytose a un rôle important dans la fonction immunitaire, c'est un moyen de défense de l'organisme, notamment lors d'infections bactérienne et parasitaire.
- ❖ **Plasmocyte** : LB ayant atteint un stade ultime de maturation et dont la fonction est de produire des Ac après activation par l'Ag.
- ❖ **Sélection** : Ensemble des réactions permettant l'éducation des LT et LB à reconnaître et distinguer le soi et le non-soi.
- ❖ **Sélection B** : Les LB matures naïves de la moelle osseuse (chez l'adulte) et du foie (chez l'embryon) ayant une forte affinité pour les Ag du soi sont éliminées (sélection négative). Cette étape permet l'établissement de la tolérance. Les LB ayant survécu rejoignent les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate, MALT) où ils vont rencontrer les Ag exogènes (c'est à-dire du non-soi). Cette étape, dépendante de l'Ag, conduit à la maturation des LB naïfs en cellules productrices d'Ac (plasmocytes) et en cellules mémoire (cellules capables de reconnaître l'Ag lors d'une rencontre ultérieure) ; elle contribue donc à une sélection positive des LB. Les LB auto-réactifs vis-à-vis des Ag du soi présents en périphérie sont eux éliminés (sélection négative).
- ❖ **Sélection T** : L'apprentissage des LT immatures (provenant de la moelle osseuse) à reconnaître les peptides du soi associés aux molécules du CMH est réalisé dans le thymus et constitue une première étape dans leur éducation (sélection positive). La présentation des Ag se fait par les cellules dendritiques et les cellules épithéliales thymiques et conduit

à la prolifération des LT. Le mécanisme par lequel les LT ayant une trop forte affinité pour les Ag du soi sont éliminés est l'étape suivante (sélection négative). Cette dernière permet la destruction des lymphocytes potentiellement auto-réactifs.

- ❖ **Sérologie** : Etude des Ac sanguins (sériques) et de leurs réactions avec les Ag. Le terme sérologie est souvent utilisé pour faire référence au diagnostic des maladies infectieuses par la détection des Ac spécifiques d'un microbe dans le sérum.
- ❖ **Sérum** : Liquide exempt de cellules qui reste après la coagulation du sang. Le plasma contient en plus les facteurs de la coagulation. Les Ac sanguins se trouvent dans le sérum.
- ❖ **Syndrome de Felty (SF)** : Il associe la polyarthrite rhumatoïde (PR), la splénomégalie et la leuco-neutropénie. C'est un syndrome rare qui se voit essentiellement dans les PR anciennes, séropositives pouvant comprendre en outre des atteintes des séreuses, des neuropathies périphériques, des nodules rhumatoïdes, des adénopathies voire d'autres cytopénies. Le pronostic est souvent mauvais avec une médiane de survie de 48 mois suite à des complications essentiellement infectieuses. Des améliorations cependant peuvent être obtenues si les thérapeutiques adaptées sont instaurées de manière efficace.
- ❖ **Système lymphoïde central** : Système comportant les organes lymphoïdes centraux c'est-à-dire le thymus (dans lequel s'effectue l'éducation des LT immatures) et la moelle osseuse (dans laquelle s'effectue l'éducation des LB immatures).
- ❖ **Système lymphoïde périphérique (ou secondaire)** : Système comprenant la rate, les ganglions et le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (appelées MALT) dans lequel s'effectue l'activation des LT et LB qui sont venus les coloniser après leur éducation dans les organes lymphoïdes centraux (thymus et moelle osseuse).
- ❖ **TCR (T Cell Receptor)** : Récepteur pour l'Ag des LT. Il est composé de deux ensembles moléculaires, l'un reconnaissant et fixant l'Ag, l'autre transmettant le signal à l'intérieur de la cellule. Chaque clone de LT possède un TCR qui lui est propre et qui est spécifique d'un Ag donné.

# Introduction

---

Alors qu'il est censé nous protéger contre les agents pathogènes, notre système immunitaire peut parfois se déréguler. Il peut alors devenir trop sensible à certains constituants exogènes, et déclencher des allergies ou bien réagir contre des constituants du soi, et favoriser l'émergence de maladies auto-immunes (MAI) <sup>1</sup>.

On estime aujourd'hui que 5 à 8% de la population mondiale est touchée par des MAI. Elles correspondent à des maladies chroniques déclenchées par la perte de tolérance immunologique de l'organisme face à ses propres constituants. Des effecteurs de l'immunité engendrent alors des lésions cellulaires ou tissulaires responsables de symptômes plus ou moins sévères. Selon la nature de ces effecteurs, on distingue des MAI spécifiques d'organe (foie, pancréas, système nerveux...) et des MAI non spécifiques d'organe (systémique) <sup>1</sup>.

Parmi les MAI les plus fréquentes on trouve la polyarthrite rhumatoïde (PR), c'est une maladie inflammatoire chronique, poly synoviale, qui conduit plus ou moins rapidement à la destruction cartilagineuse et osseuse et, à terme, à l'incapacité fonctionnelle et/ou au handicap <sup>2</sup>.

Sa prévalence atteint 0,5 à 1 % de la population générale, elle peut survenir à tout âge, plus particulièrement entre 40 et 50 ans, avec une prédominance féminine (sex-ratio = 1/4).<sup>3</sup>

La PR est une maladie multifactorielle faisant intervenir des facteurs à la fois génétiques, hormonaux, immunologiques, psychologique et environnementaux qui contribuent au développement d'une réaction inflammatoire chronique exagérée au niveau de la membrane synoviale, cette inflammation entraîne progressivement une déformation articulaire, puis une destruction de l'os et du cartilage. Diverses manifestations extra-articulaires peuvent également être aperçus (cardiaque, pulmonaire, vasculaire, nerveuse, oculaire...) ayant parfois des répercussions sur le pronostic vital. <sup>4,5</sup>

Les mécanismes immunopathologiques sont complexes et font intervenir à la fois l'immunité innée (TLR, cytokines, complément), et l'immunité acquise avec comme principaux acteurs les cellules présentant l'antigène, les lymphocytes T et B. De façon schématique, l'immunopathologie de la PR peut être divisée en trois phases distinctes : une phase de

déclenchement, une phase d'inflammation de la membrane synoviale et une phase de destruction articulaire secondaire à l'action de cytokines (TNF  $\alpha$ , IL 1 $\beta$ , metalloproteinases, RANKL).<sup>5</sup>

Le diagnostic de la PR est basé sur différents critères obtenus par les signes cliniques, l'imagerie des articulations et les tests sérologiques. L'examen biologique qui comporte une évaluation de la vitesse de sédimentation (VS) et du taux de la protéine C réactive (C-reactive protein CRP), permet de détecter une inflammation systémique non spécifique. La forte concentration de cette protéine a été révélée dans le sang des patients PR <sup>6</sup>.

Le diagnostic immunologique du PR est basé sur la recherche des auto- Ac y compris le FR et les auto-Ac anti-CCP (spécifiques des patients PR), ces derniers résultent de la désamination (la citrullination) d'Arginine en citrulline catalysé par une peptidyl-arginine deiminase (PAD) <sup>7,8</sup>. Ces Ac peuvent exister 10 ans avant l'apparition de la maladie. Ceci suggère que les auto-Ac anti-CCP constituent un facteur de pronostic et de diagnostic de la PR. En outre, la présence des auto-Ac anti-CCP dans le sang périphérique des patients prédit une évolution vers une PR plus sévère et destructive.<sup>9</sup>

Notre travail s'est déroulé au sein de l'unité d'immunologie au niveau du CHU Hassiba BEN BOUALI à BLIDA, dans lequel nous avons réalisé une étude prospective portée sur 73 patients atteints de la PR, recrutés du Février au Mai 2019, dont on a traité le problème suivant:

- Le lien entre la présence des auto-Ac anti-CCP d'isotype IgA et la sécrétion concomitante des metalloprotéinases matricielles-3

# *Partie*

# *théorique*

---



# Chapitre I : Auto-immunité

---



# Chapitre I : Auto-immunité

---

## I-1- L'auto-immunité

### I-1-1- Historique

La réflexion sur l'auto-immunité (AI) a commencé vers 1901, avec la notion « **d'horror autotoxicus** » (horreur auto-toxique) évoquée par Ehrlich<sup>10</sup>.

Dès 1904, la nature en Ac de l'auto-hémolysine responsable de l'hémoglobinurie froide fut décrite.

De 1915 à 1945, plusieurs études potentiellement révélatrices ont été faites, un concept théorique général a semblé réalisable grâce aux applications de plusieurs entreprises de recherche visaient principalement des objectifs tout à fait indépendants de la preuve d'auto-immunisation:

- La découverte de facteurs rhumatoïdes par **Waalér** (1937) et sa redécouverte par **Rose** (1948).
- La découverte du phénomène de cellules lupus érythémateux (LE) par **Hargraves** (1948) et son induction par un facteur immunoglobulinique par **Haserick** (1950).
- La découverte du test de **Coomb** (1946) et la 1ère utilisation du terme "auto-immun" pour caractériser une anémie hémolytique à Ac anti-globule rouge (GR) par **Young** (1951).
- La découverte d'Ac anti-thyroïde dans la thyroïdite d'Hashimoto par **Roitt** (1956).
- La découverte d'une réactivité antinucléaire des sérums de patients lupiques par **Seligman** (1957).
- La découverte d'auto-Ac fixant le complément dirigé contre des extraits de tissu humain dans les MAI par **Gajdusek** et **Mackay** (1958)<sup>10</sup>.

Au début des années 1960, la résistance à l'idée d'auto-immunisation s'était affaiblie, peut-être accélérée par une monographie sur les MAI publiée en 1963 et sûrement par le consensus dégagé lors d'une grande conférence internationale publiée en 1965 dans les actes de cette conférence. Le présent se termine arbitrairement à l'année 1965, reconnaissant que l'histoire de l'AI est encore loin d'être terminée.<sup>11</sup>

## I-1-2- Définitions

### *a)- Le système immunitaire*

Le système immunitaire est un ensemble de structures et de processus biologiques au sein d'un organisme qui lui permettent de maintenir son homéostasie ou son équilibre interne contre les agressions extérieures, qu'elles soient biologiques ou physico-chimiques, ou internes<sup>12</sup>.

Le système immunitaire peut être divisé en deux types:

#### a)-1-Le système immunitaire inné

Il constitue la première ligne de défense face à une infection, il agit en ne tenant pas compte du type de maladie (réponse non spécifique). Plusieurs types de mécanismes interviennent au cours de cette réponse :

- Les barrières physiques telles que la peau et les muqueuses.
- L'inflammation .
- Les cellules de l'immunité innée : ces cellules réalisent la phagocytose, elles comprennent entre autres les macrophages et les neutrophiles.
- Le complément : il s'agit d'un groupe de protéines qui joue un rôle dans l'immunité.

#### a)-2-Le système immunitaire adaptatif

Il répond de façon spécifique, cette réponse fait intervenir des cellules spécialisées appelées lymphocytes. Il en existe deux classes :

- **Les lymphocytes B (LB)** : ils sont responsables de la production d'anticorps(Ac). Lorsqu'ils rencontrent un agent infectieux, ils produisent des Ac spécifiques dirigés contre celui-ci. Ces Ac sont des protéines capables de se fixer sur les protéines étrangères et de détruire le pathogène. On les appelle également immunoglobulines (Ig).

- **Les lymphocytes T(LT)** : ils peuvent détruire directement les particules étrangères. Ils sont produits dans le thymus.

Il existe des LT et LB dits à mémoire. Ces derniers gardent le souvenir d'un agent pathogène. Si cet agent infecte une nouvelle fois l'organisme, la réponse engendrée sera beaucoup plus rapide<sup>13</sup>.

*b)- L'auto immunité*

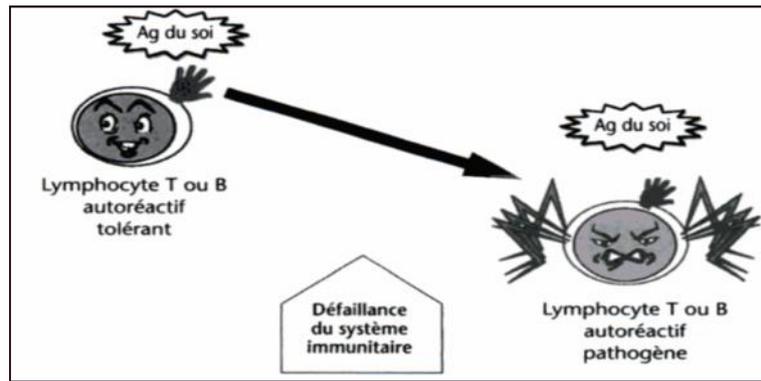
L'AI résulte de défauts dans la mise en place ou le maintien de la tolérance au soi, c'est un fonctionnement anormal du système immunitaire qui va reconnaître un ou des constituants propres à l'individu comme potentiellement dangereux et déclenche ses systèmes effecteurs contre ces derniers, entraînant des lésions cellulaires ou tissulaires induites par des LT et/ou des LB produisant des auto-Ac spécifiques d'auto-antigènes(Ag)<sup>14, 15</sup>.

Chez 5 à 7 % de la population, les mécanismes de tolérance pour un composant particulier du soi échappent au contrôle. On voit alors apparaître une MAI, de gravité variable selon l'auto-Ag, l'organe atteint et la nature du mécanisme de rupture de tolérance<sup>16</sup>.

On a estimé qu'au moins 1 à 2 % de personnes souffrent de MAI dans les pays développés, alors que la prévalence paraît s'élever<sup>17</sup>.

**I-1-3- Tolérance et rupture de tolérance**

La discrimination du soi et du non soi induit un état de tolérance immunitaire. Cette dernière permet d'éviter le développement des réactions immunitaires contre les propres constituants de l'organisme. La rupture de cette tolérance pour les Ag de soi, pourrait conduire au développement des MAI<sup>18, 19</sup>.



**Figure 1:** Mécanisme de l'auto-immunité<sup>19</sup>

### a)- Tolérance de soi

La tolérance de soi implique l'absence des cellules immunitaires auto-réactives (absence de réponse aux Ag de soi). Néanmoins il existe une AI physiologique non dommageable pour l'organisme et indispensable au maintien d'un état permanent de vigilance par des auto-Ac naturels non pathogènes de faible affinité, généralement poly réactifs car reconnaissant des Ag du soi mais également des Ag étrangers ou des antigènes très conservés entre les espèces.

L'expansion anormale de clones auto-réactifs au cours d'une MAI pourrait être la conséquence : Soit d'une stimulation du système immunitaire par un auto-Ag qui se comporterait comme un immunogène ; soit d'une dérégulation des processus moléculaires et cellulaires qui contrôlent normalement les LB et les LT auto-réactives<sup>20, 21</sup>.

#### a)-1- Tolérance liée aux LT

Dans le thymus, la sélection permet de garder ce qui est utile, néglige ce qui est inutile et détruit ce qui est dangereux. A partir de là, la première sélection positive du répertoire T, élimine toutes les LT incapables de reconnaître les complexes HLA- peptide autologue exprimés au niveau du thymus (non reconnaissance du soi).

Les lymphocytes ayant survécu à cette première sélection, subissent une deuxième sélection. Ceux qui établissent une interaction de trop forte affinité avec les complexes HLA-peptide autologue sont éliminés par délétion clonale (sélection négative).

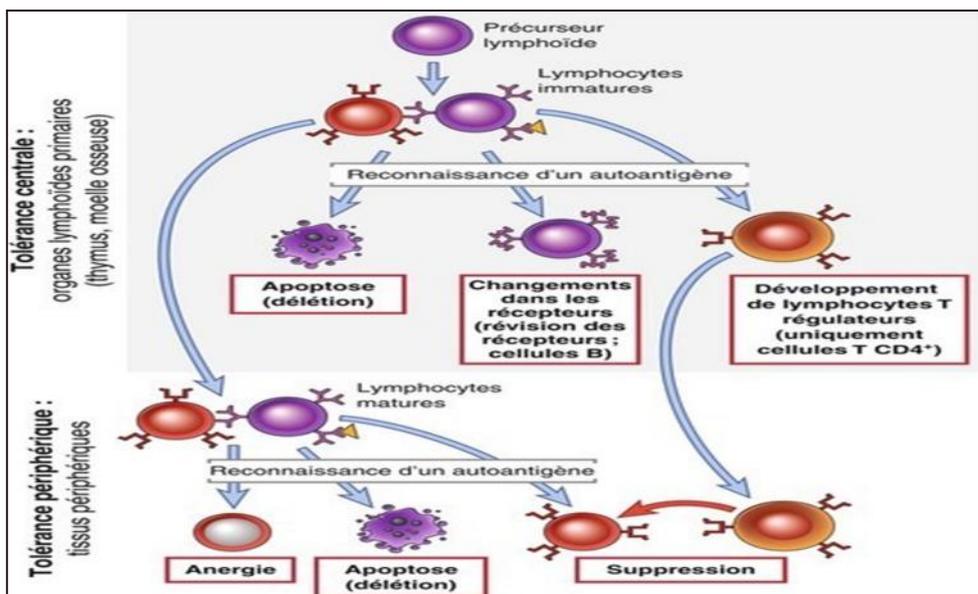
Dans la périphérie, la présentation d'un auto-Ag par les molécules HLA d'une cellule présentatrice d'Ag (CPA) peut déclencher l'inactivation des LT auto-réactifs, c'est l'anergie. Enfin, les LT auto-réactifs peuvent être bloqués par des LT suppresseurs producteurs d'interleukines (IL) à activité inhibitrice : IL10 en parallèle à l'action du réseau idiotypique.

a)-2- Tolérance liée aux LB

Dans la moelle osseuse (MO), les LB qui expriment des récepteurs de haute affinité pour des Ag de soi sont détruits au cours de leur différenciation (délétion clonale).

En périphérie, les LB matures qui rencontrent des auto-Ag présents à fortes concentrations dans les tissus lymphoïdes périphériques subissent une anergie clonale (inhibition de l'expression des récepteurs membranaires).

La tolérance des LB est moins efficace que celle des LT. Cependant, la pleine activation des LB nécessite, dans la majorité des cas, la coopération des LT. Donc, en l'absence de LT auto-réactifs fonctionnels, les LB auto-réactifs seront peu activés et ne secréteront, au mieux, que des Ac dits naturels, d'isotype IgM, de faibles titres, poly spécifiques et non pathogènes<sup>22</sup>.



**Figure 2:** Tolérance centrale et périphérique aux antigènes de soi

b)- Rupture de tolérance de soi

Elle est due à une défaillance des mécanismes centraux ou périphériques d'induction ou de maintien de la tolérance vis-à-vis des constituants de soi, et cela peut favoriser l'émergence des MAI. Parmi les mécanismes de rupture de tolérance on note :

- Défaut de mise en place de la tolérance :
- Défaut génétique des mécanismes de tolérance.

- Défaut de mise en place des mécanismes de tolérance pendant le développement.
  - Dysrégulation du système immunitaire :
- Perte de la fonction suppressive des LT.
- Fonctionnement excessif des LT.
- Hyperréactivité intrinsèque des LB.
  - Reconnaissance d'auto-Ag modifiés ou en réaction croisée avec un Ag étranger
  - Altération des mécanismes de contrôles<sup>23</sup>.

#### I-1-4- Pathogénicité

##### *a)- Rôle pathogène des auto-Ac*

Un auto-Ac est pathogénique sans équivoque, s'il est capable d'induire une maladie lorsqu'on l'injecte à un sujet sain. La première démonstration de la pathogénicité d'un Ac date de 1951, lorsque Harrington s'auto-injecta le sérum d'un malade atteint de purpura, induisant une thrombocytopénie importante<sup>24</sup>.

On distingue schématiquement 3 types d'auto-réactivité des Ac<sup>25</sup> :

**L'auto-réactivité « naturelle »** : Présence d'auto-Ac dans le sérum des sujets normaux en dehors de tout processus pathologique (généralement de classe IgM). L'incidence de ces auto-Ac augmente avec l'âge en raison d'une baisse de l'activité suppressive des cellules Natural Killer (NK).

**L'auto-réactivité « induite »** : résulte de l'activation polyclonale des LB. Celle-ci est consécutive, soit à un état inflammatoire chronique lié à une infection chronique bactérienne, virale ou parasitaire, soit à une exposition à certains traitements induisant l'apparition d'auto-Ac n'ayant habituellement pas de signification pathologique, ou à des toxiques.

**L'auto-réactivité « pathologique »** : est celle associée aux MAI. Elle n'est pas nécessairement dissociée de l'auto-réactivité « naturelle » car elle résulte généralement d'un processus de sélection médiée par l'Ag, qui induit des mutations somatiques au niveau des régions variables des Ig, conduisant à la production d'auto-Ac de classe IgG, monospécifiques et de forte affinité, qui induisent des lésions cellulaires ou tissulaires responsables des manifestations cliniques.

Les auto-Ac ont un rôle pathogène via différents mécanismes<sup>17</sup> :

- Ac cytolytiques : la fixation des auto-Ac sur les cellules de l'individu conduit à l'activation du complément, puis à la lyse de ces cellules (cytopénies auto-immunes).
- Ac bloquants : inhibition de la fonction d'une molécule par fixation d'auto-Ac dirigés contre des récepteurs servant à transmettre cet influx.
- Ac stimulants : ils se fixent au récepteur et miment les effets de son ligand.
- Dépôt de complexes immuns : par l'association Ag + Ac pouvant se former dans le plasma sanguin (circulant), ou dans les tissus après dépôt initial de l'Ag ou de l'Ac.

### *b)- Rôle pathogène des LT auto-réactifs*

Les LT auto réactifs favorisent la lyse des cellules cibles, ils peuvent induire des lésions cellulaires par différents mécanismes de cytotoxicité : libération de molécules cytotoxiques, induction directe de la mort de la cellule cible, etc<sup>17</sup>.

Bien que l'implication des LT dans les MAI soit évidente, les LT responsables de ce maladies sont difficiles à isoler et leurs cibles à identifier.

### *c)- Les médiateurs de l'inflammation*

La composante inflammatoire, quasi-systématique en cas de MAI, joue un rôle important, elle est souvent asymptomatique au début de la maladie, elle a tendance à se chroniciser et devenir cliniquement significative (rougeur, gonflement, douleur...). Petit à petit, l'inflammation favorise des modifications locales de l'organisation cellulaire et tissulaire (granulome inflammatoire, destruction et réparation tissulaires, fibrose...) qui peuvent devenir difficiles à normaliser<sup>26</sup>.

Il est habituel de diviser les médiateurs de l'inflammation en systèmes d'activation plasmatique et médiateurs cellulaires<sup>27</sup>.

- Les systèmes d'activation plasmatique sont des systèmes multiprotéiques dont les composants sont produits à distance du foyer inflammatoire, parfois par plusieurs organes pour le même système. Une fois produits, ces composants sont déversés dans le sang circulant où ils demeurent à l'état de précurseurs inactifs jusqu'à ce qu'ils soient mis en présence d'un activateur spécifique.
- Les médiateurs cellulaires sont produits par les cellules de l'inflammation elles-mêmes au sein du foyer inflammatoire, ce qui n'empêche pas leur production de dépendre

parfois de l'intervention de systèmes multienzymatiques complexes. (Cytokines: interleukines (IL)- facteurs de nécrose tumorale (TNF)...)

## I-2- les maladies auto-immunes

### I-2-1 Définition

Une MAI se caractérise par une dysrégulation de fonctionnement du système immunitaire provoquant une réaction excessive se traduisant par une auto agressivité des cellules immunitaire qui est à l'origine des lésions de certains organes<sup>28</sup>.

### I-2-2 Classification

Les MAI sont classées en deux types (ci-dessous) :

**Les MAI spécifiques d'organes:** Caractérisées par des lésions limitées à un tissu, la cible de la réponse immune est un auto-Ag d'expression restreinte à un organe.

**Les MAI systémiques:** Caractérisées par des lésions bien plus étendues, le ou les auto-Ag sont plus largement repartis (ubiquitaire) ou ciblent plusieurs organes par la diffusion de ces lésions<sup>14</sup>.

Certains patients peuvent souffrir de plusieurs MAI en même temps, c'est le syndrome de chevauchement<sup>29</sup>.

**Tableau 1** : Classification des maladies auto-immunes<sup>14</sup>

MAI spécifiques d'organes	MAI systémiques
<p><b>Glandes endocrines :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thyroïdites: maladie de Hashimoto, maladie de Basedow.</li> <li>- Maladie d'Addison.</li> <li>- Diabète insulino-dépendant.</li> <li>- Poly-endocrinopathies.</li> </ul> <p><b>Tractus gastro-intestinal :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de Biermer.</li> <li>- Maladie cœliaque.</li> </ul> <p><b>Rein :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de Goodpasture.</li> </ul> <p><b>Muscle et nerfs :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Myasthénie.</li> <li>- Polyneuropathies.</li> <li>- Guillain-Barré.</li> <li>- Sclérose en plaques.</li> </ul> <p><b>Œil :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uvéite.</li> <li>- Ophtalmie sympathique.</li> </ul> <p><b>Peau :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pemphigus, pemphigoïde bulleuse, pelade, vitiligo.</li> </ul> <p><b>Foie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatites auto-immunes.</li> <li>- Cirrhose biliaire primitive.</li> </ul>	<p><b>Connectivites :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La polyarthrite rhumatoïde.</li> <li>- Le syndrome sec.</li> <li>- Le lupus systémique.</li> <li>- La sclérodémie.</li> <li>- Les myopathies inflammatoires.</li> <li>- Les connectivites mixtes.</li> </ul> <p><b>Vascularites :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Purpura rhumatoïde.</li> <li>- Syndrome de Wegener.</li> <li>- Maladie de Behçet.</li> </ul> <p><b>Granulomatose :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Panniculites.</li> <li>- Syndrome SAPHO.</li> <li>- Malokoplakie.</li> </ul>

# **Chapitre II : La polyarthrite rhumatoïde**

---

## Chapitre II : La polyarthrite rhumatoïde

---

### II-1-Historique

L'arthrite et les maladies des joints avaient infesté l'humanité depuis des époques antiques.

- En 1500 BC Ebers le papyrus a décrit une condition qui est assimilée à l'arthrite rhumatoïde<sup>30</sup>.
- Environ 300 - 200 BC Charak Samhita a également décrit une condition qui décrit la douleur, le gonflement commun et la perte de mobilité et de fonctionnement communs<sup>31</sup>.
- Hippocrate a décrit l'arthrite en général dans 400 BC<sup>32</sup>.
- De 1665-1721 William Musgrave donna des descriptions cliniques de la maladie d'une grande précision<sup>33</sup>.
- Le 3 Aout 1800 la thèse de Auguste-Jacob Landré-Beauvais a été soutenue il insiste sur la prédominance féminine<sup>33, 34</sup>.
- En 1859 les travaux d'Alfred. B. Garrod qui vont affiner la description de la maladie, reconnaître son caractère inflammatoire et lui donner le nom «Rheumatoid Arthritis »<sup>33, 35</sup>.
- En 1931 Coste, Forestier et Lacapere décrivent la polyarthrite chronique évolutive qu'ils distinguent des autres rhumatismes et notamment de l'arthrose<sup>36, 37</sup>.
- En 1939, l'immunologiste E. Waaler a remarqué que le sérum des polyarthritiques agglutinait.

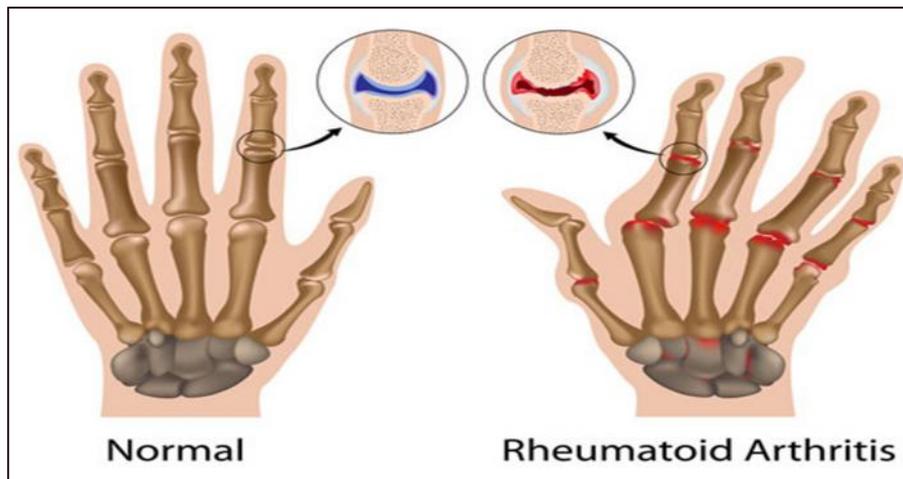
- En 1948 Rose a repris l'étude de ce facteur agglutinant qui donnera naissance au « facteur rhumatoïde » qui allait propulser la PR au rang de première MAI et l'élaboration d'un test sérologique pour détecter les FR par la réaction d'hémagglutination de Waaler-Rose.
- En 1957 que N. Swartz réalisa l'isolement du FR<sup>34, 35</sup>.
- En 1948, la cortisone a été utilisée pour la première fois chez un patient atteint de PR par Hensch et Kendall avec un résultat clinique spectaculaire<sup>35, 37</sup>.
- En 1960, la notion d'une maladie possiblement auto-immune conduit à utiliser des composés réputés actifs sur la réponse immunitaire ; les premiers immunosuppresseurs<sup>35</sup>.
- En 1980, Peter Stasny, montra que les porteurs de certains épitopes tels DR1 et DR4, portés par le chromosome-6-avaient un risque deux fois supérieur de voir se développer une PR<sup>35, 38</sup>.
- A la même époque, des progrès sont été faits permettant le développement de nouvelles thérapeutiques et l'apparition de drogues dites «ciblées», dont les anti-TNF et anti-IL1.

Au cours de l'histoire de nombreuses recherches sur la PR ont été effectuées aboutissant à une compréhension de la maladie; mais reste à savoir les facteurs responsables du déclenchement de la maladie.

## II-2- Définition

La PR est une MAI inflammatoire chronique dans laquelle le système immunitaire du patient attaque les propres tissus de l'organisme. Elle touche généralement les articulations des mains et des poignets, cette atteinte articulaire est généralement symétrique.

Parmi les symptômes courants, on peut citer la douleur, le gonflement et la raideur, associés à une certaine déficience fonctionnelle. Il arrive souvent que les symptômes empirent après une longue période d'inactivité, par exemple au réveil ; c'est la « raideur matinale ». Bien que cette maladie soit évolutive pendant un certain temps si elle n'est pas correctement prise en charge, elle peut généralement provoquer des lésions articulaires chroniques irréversible. La PR étant considérée comme MAI « systémique », il est possible qu'elle provoque des dommages extra-articulaires différents.



**Figure 3:** Différence entre une main d'un sujet sain et celle d'un sujet atteint de la PR.

### II-3-Epidémiologie

La PR est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, ses études épidémiologiques sont difficiles et donnent des résultats variables, cela est due à la variabilité des critères de classification dans le temps, mais actuellement, les critères utilisés dans les études, sont ceux de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1987 et European League Against Rheumatism (EULAR) de 2010<sup>39</sup>.

La PR touche principalement les femmes, avec un sex-ratio en moyenne de 3 femmes atteintes pour un homme.

On constate de grandes variations selon les pays et les ethnies, sa prévalence est évaluée à 1% de la population mondiale adulte (Figure 4):

- En France, on a estimés 150 000 cas ; environ 0,3 % de la population.
- En Amérique de Nord, une prévalence de 5,3%<sup>39</sup>.
- En Asie, des valeurs entre 0.3 et 0.8%.
- En Afrique du Sud, la fréquence est nettement importante : 3,3%. Cette valeur est uniquement valable pour les zones urbaines car la PR est une pathologie rarissime dans les milieux ruraux.
- En Chine, la PR est rare à la fois en milieu rural et urbain, les plus forts taux se retrouvent dans les populations où le taux de consanguinité est élevé, c'est le cas des Indiens.
- En Algérie, sa prévalence est de 0.15 à 0.9 %, environ 100.000 personnes atteintes de PR dont 80% sont des femmes, 2 000 cas de personnes atteintes de PR sont enregistrés au niveau du service de rhumatologie de Ben Aknoun, avec un sex-ratio 1/6<sup>40, 41</sup>.

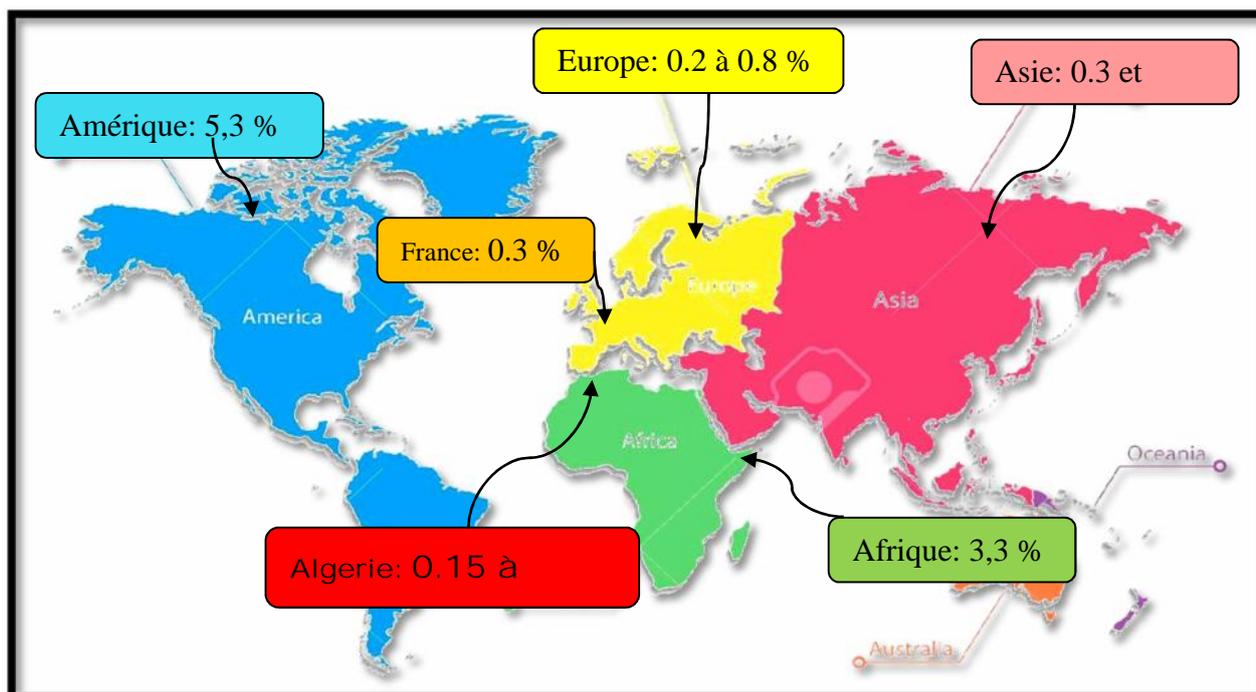


Figure 4: La prévalence de la PR dans la population mondiale.

## II-4- Physiopathologie de la PR

### II-4-1-Rappel physiologique des articulations

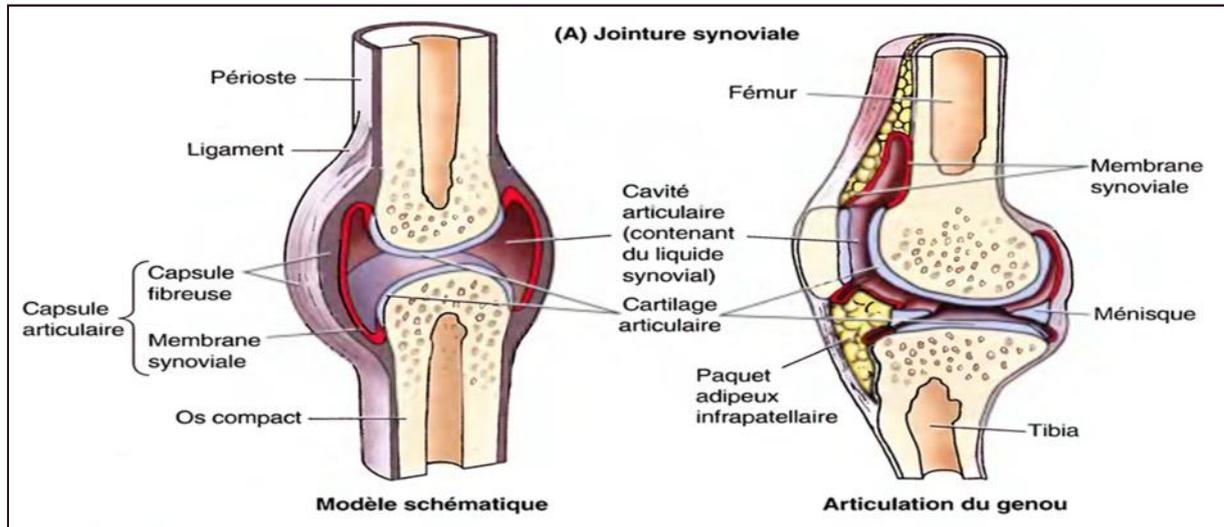
#### a)- Définition

Une articulation est la jonction entre deux extrémités épiphysaires (articulation simple) ou plus (articulation composée). Elle a pour fonction de relier les os entre eux et confère une certaine mobilité au squelette, il existe trois types d'articulations ; immobiles ou synarthroses, semi-mobiles ou amphiarthrose et mobiles ou diarthrose<sup>42</sup>.

Les os sont recouverts de cartilage et délimités par la capsule articulaire elle-même tapissée par la membrane synoviale qui sécrète le liquide synovial lubrifiant l'articulation. Autour de l'articulation, pour la maintenir et la rendre mobile, se trouvent les ligaments et les muscles amarrés aux os par les tendons.<sup>39</sup>

#### b)- l'Anatomie d'une articulation

Les articulations synoviales sont composées des deux épiphyses des os adjacents revêtues de cartilage hyalin, d'une membrane synoviale et de la synovie, l'ensemble étant entouré par des structures de soutien (muscles, tendons, ligaments)<sup>43,44</sup>.



**Figure 5:** Anatomie d'une articulation<sup>44</sup>

#### a)-1- Le cartilage articulaire

Le cartilage articulaire ou cartilage hyalin est un tissu conjonctif spécialisé qui recouvre les deux extrémités épiphysaires des os, pour constituer l'articulation. Son rôle essentiel est d'assurer un bon glissement entre les pièces osseuses articulaires avec un coefficient de friction extrêmement bas tout en amortissant et en répartissant les pressions, rendant les stress de contact les plus faibles possibles. Il s'agit d'une structure non innervée, non-vascularisée et dépourvue de vaisseaux lymphatiques<sup>45</sup>.

#### a)-2- La membrane synoviale

C'est une membrane qui tapisse la face interne de la capsule des articulations mobiles à l'exception du cartilage et des ménisques. Dans quelques endroits, la membrane synoviale est très mince et mal contenue par les formations voisines, elle forme alors des diverticules extra-articulaires, culs-de-sac synoviaux, dans lesquels la synovie peut s'accumuler lors de certains mouvements.

La synoviale a pour fonction de nourrir et lubrifier les surfaces articulaires en produisant le liquide synoviale.

La membrane synoviale s'organise en deux couches de dehors en dedans :

- la première couche appelée intinale, superficielle, est cellulaire et avasculaire. On y retrouve :
  - **les synoviocytes A** (macrophagiques) qui nettoient la cavité articulaire des débris produits par déchirures et usure dans une articulation.
  - **les synoviocytes B** (synoviocytes fibroblastiques) produisent l'acide hyaluronique retrouvé dans le liquide synovial.
  - **les synoviocytes C** ont des capacités intermédiaires entre les deux précédents types et contribuent eux aussi à la formation du liquide synovial.
- La deuxième couche sous intinale est vascularisée par des capillaires fenestrés appelés glomérules synoviaux, anastomosés avec les vaisseaux épiphysaires. Les échanges à ce niveau sont très importants. La cohésion de l'ensemble de ces couches est assurée par un réseau lâche de fibres de collagène et de fibres élastiques<sup>46</sup>.

### a)-3- Le liquide synovial

Le liquide synovial, ou synovie, est un dialysât de plasma obtenu par filtration dans les glomérules synoviaux. Il joue un rôle important dans la nutrition du cartilage articulaire et dans la lubrification des surfaces articulaires et de la membrane synoviale. Il contient de l'acide hyaluronique (apporté par les synoviocytes), des protéines (albumine et -globuline) et des cellules (lymphocytes, monocytes, plasmocytes, synoviocytes de type A et cellules polynucléaires). Il existe au sein de ce liquide de nombreux systèmes enzymatiques ayant un rôle important lors des processus inflammatoires<sup>47</sup>.

### a)-4- La capsule articulaire

Elle est de nature conjonctive et provient souvent de l'épaississement des fascias qui entourent l'articulation. Elle est constituée de fibres de collagène unies à des fibres élastiques peu nombreuses par une trame conjonctive<sup>43,44</sup>.

### a)-5- Les Ligaments

Au sein de l'articulation, les ligaments sont orientés en fonction des contraintes mécaniques. Ils s'insèrent sur le périoste et assurent avec la capsule articulaire les principaux moyens d'union de l'articulation <sup>43,44</sup>.

#### **II-4-2- Les facteurs déclenchant**

La PR est une pathologie multifactorielle, plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie.

##### *a)-Facteurs génétiques*

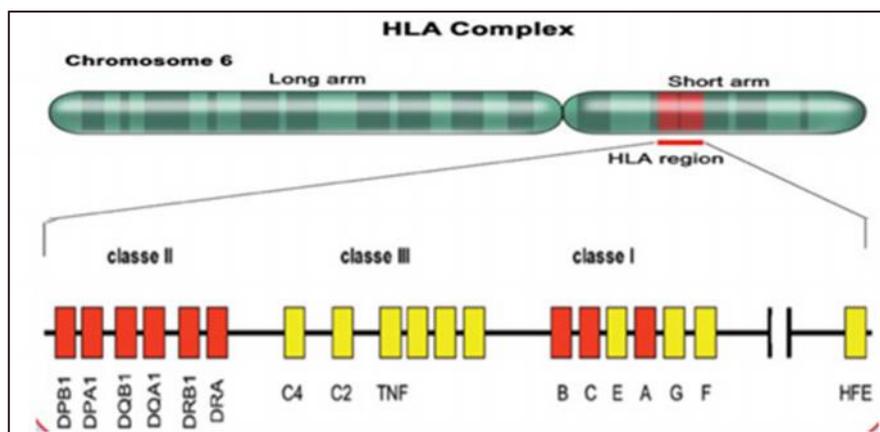
Il existe une prédisposition génétique au développement d'une PR, le risque de développer une PR est important chez les individus de la même famille. Les facteurs génétiques interviennent pour 30% dans le déclenchement de la maladie. Une pathologie identique est observée dans 15 à 30% des cas chez les jumeaux homozygotes et dans 5 à 10% des cas chez les jumeaux dizygotes <sup>48</sup>.

##### a)-1- Influence du système HLA

Ce sont les facteurs génétiques les plus importants puisqu'ils concourent à hauteur de 40% au risque familiale par la présence du locus HLA-DRB1\*04 (DR4) (60% des cas), qui est constamment retrouvé dans les PR agressives avec des dégradations ostéo-articulaires, et HLA-DRB1\*01 (DR1) (30% des cas).

Ces allèles codant pour les molécules Human leukocyte antigen (HLA) de classe II situé sur le chromosome 6, avec une séquence commune d'acides aminés, située entre les positions 70 et 74 de la chaîne et qui correspond au site impliqué dans la reconnaissance antigénique des CPA. Cette séquence commune formant la quatrième poche de présentation du peptide est aussi appelée **épitope partagé** (Shared epitope).

Cet épitope partagé aurait un rôle dans la promotion d'une réponse auto-immune par dérèglement de la fonction de reconnaissance antigénique mais également par la sélection d'un répertoire de LT pathologiques particulières présentant une sénescence accrue qui potentialiserait ainsi la signalisation pro-inflammatoire dans la PR. Il a également été prouvé qu'il existe de fortes similitudes moléculaires avec certains peptides microbiens ce qui provoquerait une réaction inflammatoire accrue<sup>5</sup>.



**Figure 6:** Le chromosome 6 porteur des gènes HLA<sup>5</sup>

La gravité de la PR développée semble aussi être liée en partie au nombre d'allèles « à risque » portés. Cependant, s'ils constituent des marqueurs de sévérité, ils ne peuvent pas être utilisés comme facteurs de diagnostic<sup>49</sup>.

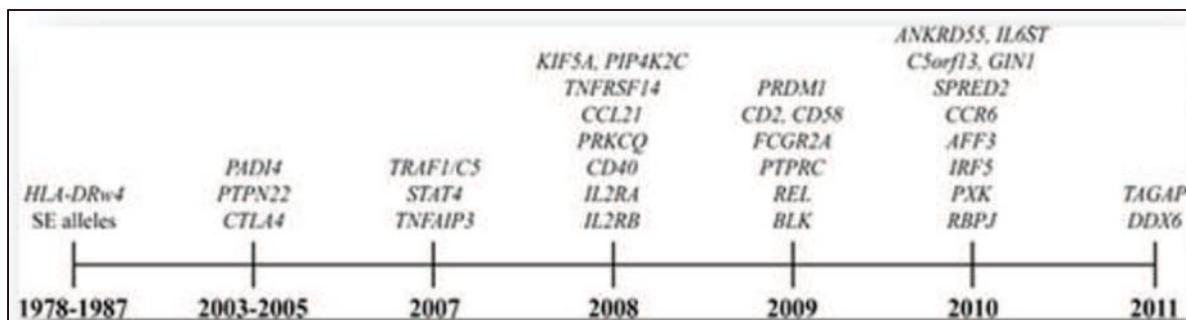
a)-2- Autres facteurs génétique

D'autres gènes de susceptibilité à la PR ont été identifiés :

**Tableau 2:** Gènes non HLA associés a la PR<sup>50</sup>

Gène	Protéine	Rôle
<b>PTPN22</b>	Tyrosine phosphatase.	Régulation négative des LT activés.
<b>TNF- R2</b>	Récepteurs du TNF- type 2.	Processus inflammatoire.
<b>PAD I-4</b>	Peptidyl-arginine déiminase.	Citrullination des résidus arginines.
<b>RUNX1</b>	Facteurs de transcription des gènes.	Régulation d'expression des gènes inclus dans la réponse immunitaire.
<b>SCL22A4</b>	Transporteur cationique.	Pas très bien établi.
<b>STAT-4</b>	Signal de transduction et un facteur de transcription.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Médiation des réponses lymphocytaires à l'IL-12.</li> <li>▪ Différenciation des LT auxiliaires.</li> </ul>
<b>C5</b>	Code pour une protéine du système de complément.	Augmente le risque d'une PR.

- PTPN22 (Protein tyrosine phosphatase non receptor 22)
- STAT4 (signal transducer and activator of transcription)
- C5 (complement component 5)
- PAD (peptidyl-arginine déiminase)



**Figure 7:** Impact des gènes non HLA dans la PR<sup>50</sup>

### *b)- Facteurs environnementaux*

La PR étant plus ou moins fréquente selon la localisation géographique, certains facteurs environnementaux pourraient intervenir dans le déclenchement de la maladie, voire de son expression tel que le tabagisme et les agents infectieux. Le rôle du stress et de l'alimentation est évoqué bien qu'en l'absence de preuve formelle.

#### b)-1- Le tabagisme

Le tabagisme a été décrit en tant que facteur de risque de la PR à la fin de l'année 1980, de nombreuses études ont révélés que les fumeurs porteurs du locus HLA DR4 sont plus exposés à la maladie<sup>51</sup>.

Le risque de la PR reste élevé jusqu'à 20 ans après l'arrêt de la consommation. Une cigarette contient plusieurs composants toxiques comme Le TCDD (2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin.). Sa liaison à son récepteur spécifique, AhR (Aryl hydrocarbon receptor) a des conséquences pathologiques.

Une étude effectuée par Kobayashi a montré une forte expression d'AhR dans le tissu synovial des patients atteints de PR. L'effet pro-inflammatoire du TCDD a été expliqué par une augmentation de l'expression des cytokines IL-1, IL-6 et IL-8 secrétées par les synoviocytes des patients atteints de PR cultivés en présence de TCDD<sup>52</sup>.

En outre, il a été suggéré que le tabac accroît le taux des FR et des auto-Ac anti-CCP par augmentation de la citrullination des peptides du soi par l'augmentation de l'expression des PAD<sup>53, 54</sup>.

#### b)-2- Les agents infectieux

L'infection par différents agents pathogènes, qu'ils s'agissent de virus ou bactéries, est liée à la PR.

##### b)-2-1- Epstein-Barr virus (EBV)

L'EBV est un virus à ADN de la famille des Herpesviridae, Des études différentes ont montré la présence de ce virus dans le liquide synovial et le sang de patients atteints de PR. Aussi, les examens sérologiques ont montré un taux important d'Ac anti EBV chez les patients atteints de PR<sup>55</sup>.

L'implication de ce virus dans la PR correspond à une homologie entre des séquences d'acides aminés entre une glycoprotéine gp110 d'EBV et certains sous-types de HLA-DR4. Cependant, même si l'implication de l'EBV dans la PR est connue, aucun effet direct de ce virus n'est démontré à ce jour<sup>56</sup>.

##### b)-2-2- Parvovirus B19 (PVB-19)

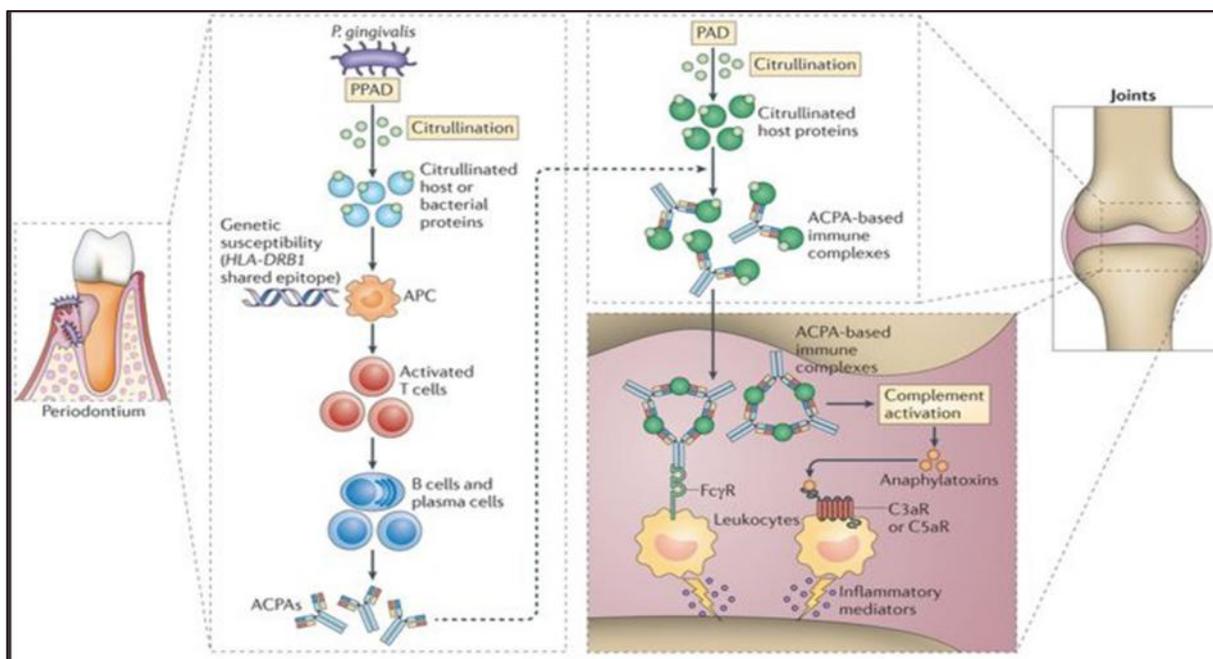
Le PVB-19 est un virus à ADN impliqué dans la PR, il fait partie de la famille des Parvoviridae. L'ADN de ce virus a été détecté dans le tissu synovial de beaucoup de patients arthritiques<sup>57</sup>.

Dans certaines études, la prévalence des IgG contre le B19 s'est révélée élevée dans un groupe de patients atteints de PR et également dans un groupe de sujets non arthritiques par rapport des sujets sains. Par conséquent, l'implication de l'infection par le parvovirus B19 dans la PR reste controversée<sup>58, 59</sup>.

##### b)-2-3- Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis)

Cette bactérie, qui est associée aux parodontopathies exprime une PAD capable de citrulliner des protéines chez les individus infectés. Etant donné le rôle important des protéines citrullinées dans la PR, P. gingivalis pourrait faciliter la présentation d'auto-Ag et la perte de la tolérance immunitaire. Dans ce sens, une étude a montré la présence d'un taux important

d'Ac anti- *P. gingivalis* dans le sérum des patients atteints de PR par rapport aux sujets sains. Cette présence était positivement corrélée avec le taux d'Ac anti CCP<sup>60</sup>.



**Figure 8:** Lien entre *P.gingivalis* et polyarthrite rhumatoïde<sup>60</sup>

#### b)-2-4-Autres

D'autres agents infectieux interviennent aussi dans le déclenchement de la maladie. Cependant, l'effet direct de ces agents n'a pas encore été clairement démontré.

Les mycobactéries, l'*Escherichia coli* et certains rétrovirus pourraient initier la maladie par un mécanisme de similitude antigénique. Ainsi, il existe une homologie de séquence entre "l'épitope partagé" et la protéine DNA-J d'*E. Coli*. Ce mimétisme moléculaire pourrait expliquer le développement d'une immunité croisée. Des Ag endogènes<sup>60</sup> ont également été suspectés : collagène de type II, GP 39 du cartilage, FR<sup>61</sup>.

#### b)-3- L'alimentation

De nombreuses études évoquent l'influence de l'alimentation sur la PR. En modifiant la flore et la perméabilité intestinale, elle pourrait permettre l'arrivée d'Ag microbiens au niveau sanguin et déclencher une réaction immunitaire inadéquate<sup>55</sup>.

Une cohorte finlandaise rapporte une association entre la consommation de café et le risque d'avoir un statut FR+ d'une part, et le risque de développer une PR FR+ d'autre part ( le risque relatif (RR) = 2.2 si consommation > 4 tasses de café par jour)<sup>62</sup>.

La consommation du thé a été associée a un risque moindre de développer une PR. (RR= 0.39 si > 3 tasses par jour)<sup>63</sup>.

L'obésité et le surpoids sont aussi des facteurs de risque connus de la PR, selon la Fondation de l'arthrite , environ les 2/3 des personnes souffrant de la PR ont un excès de poids<sup>64</sup>.

### *c)- Les facteurs hormonaux*

La PR affecte 2 à 3 fois plus les femmes que les hommes, cela semble être lié aux hormones sexuelles.

- Concernant les **hormones sexuelles masculines**, il a été montré que chez les patients PR, le taux de testostérone était plus faible que chez des donneurs sains. Par ailleurs, les androgènes pourraient avoir une activité anti-inflammatoire, notamment au niveau des tissus synoviaux des patients PR. Ces études laissent supposer que la testostérone pourrait jouer un rôle protecteur dans cette pathologie<sup>65, 66</sup>.
- A l'inverse, le taux d'**hormones sexuelles féminines** ne varie pas de manière significative entre les patientes PR et les patientes non-PR.

Néanmoins, le lien entre les hormones sexuelles féminines et la PR est conforté par des études reliant la grossesse et l'évolution de la maladie<sup>67</sup> :

- Environ 50% des femmes atteintes de PR présentent moins de symptômes de PR pendant la grossesse
- Environ 20 à 40% des femmes atteintes de PR ne présentent que peu ou pas de symptômes de la maladie au troisième trimestre.
- Cependant, 20% des femmes présentent des symptômes graves ou aggravés de la PR pendant la grossesse et peuvent nécessiter un traitement médical<sup>67</sup>.

Ce phénomène est expliqué par le fait que l'augmentation de la concentration en œstrogène et en progestérone au cours de la grossesse induit un décalage de la réponse immunitaire de type LT helper 1 (Th1) vers le type Th2 ainsi qu'une augmentation de la fréquence des LT régulateurs (Treg)<sup>68, 69</sup>.

L'impact de la pilule contraceptive sur la survenue de la PR reste controversé. En effet, elle est tantôt déclarée comme protectrice ou tantôt considérée comme n'ayant aucun impact sur la susceptibilité à la PR<sup>70, 71</sup>.

En outre, il existe au cours de la PR une dysrégulation hypothalamo-hypophyso-surrénalienne, les taux de base du cortisol sont normaux, mais certains auteurs ont montré que la réponse cortisonique au stress était insuffisante. Le rythme circadien de la prolactine serait également modifié. Les femmes allaitantes ont un risque accru de développer une forme sévère de la maladie<sup>72</sup>.

Il existe une étroite interaction entre le système endocrinien et le système immunitaire (la prolactine et les œstrogènes stimulent le système immunitaire). Il est donc possible que ces facteurs hormonaux facilitent le passage de la PR de la phase d'initiation à la phase inflammatoire<sup>73</sup>.

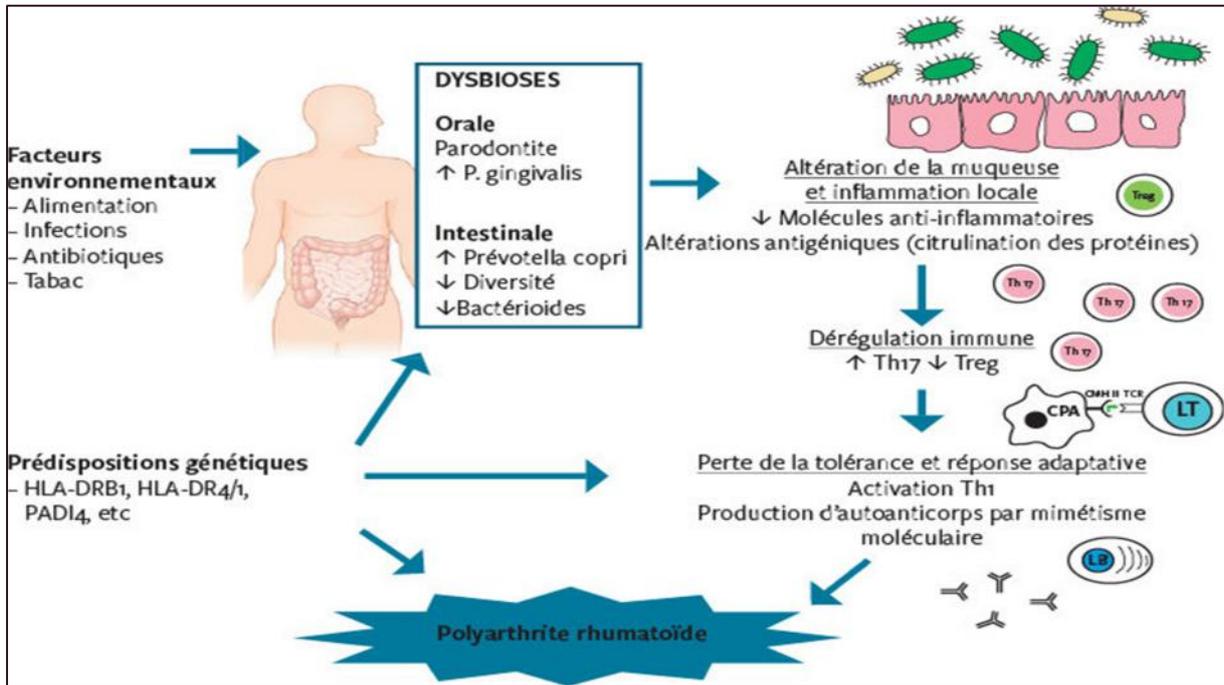
#### *d)- Les facteurs psychologiques*

Il n'y a pas de terrain particulier favorisant l'éclosion de la maladie. Néanmoins, il n'est pas rare de voir la maladie (ou simplement une poussée) apparaître après un deuil, un accident, un stress important.

Une altération de la réponse au stress, et des interactions entre le système neuroendocrine et le système immunitaire peut contribuer à la pathogénie de la PR. En particulier, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système nerveux autonome(SNA) sont les plus concernées. La faible expression des récepteurs adrénergiques  $2\beta$  sur les cellules lymphatiques dans une maladie rhumatismale telle que la PR, ainsi qu'une altération de l'influence des catécholamines sur les fonctions immunitaires, renforcent le concept d'une défaillance du SNA chez ces patient<sup>74</sup>.

#### *e)- Les facteurs immunologiques*

Un dérèglement du système immunitaire du patient avec formation d'auto-Ac, intervient dans l'étiologie et la physiopathologie du PR. Les articulations du malade ne sont pas toujours reconnues comme étant les siennes par son système immunitaire. Ce dernier réagi alors contre elles comme s'ils s'agissaient d'agents étrangers<sup>39</sup>. (Plus de détail ci-dessous)

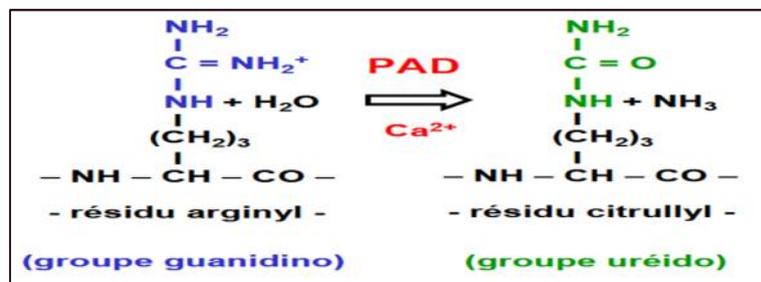


**Figure 9:** Schéma récapitulatif des différents facteurs intervenant dans le déclenchement de la PR

### II-4-3- Immunopathologie

#### a)- la citrullination

La citrullination est une modification post-traductionnelle catalysée par les PAD, enzymes dépendantes du calcium, convertissant la peptidyl arginine en peptidyl citrulline, Cette réaction entraîne une perte de charge positive de la protéine, et les modifications ultérieures de conformation peuvent favoriser la formation de nouveaux motifs de liaison ou de rupture, générer des néo-épitopes, et éventuellement modifier la fonction et la demi-vie des protéines modifiées



**Figure 10:** La citrullination enzymatique<sup>75</sup>

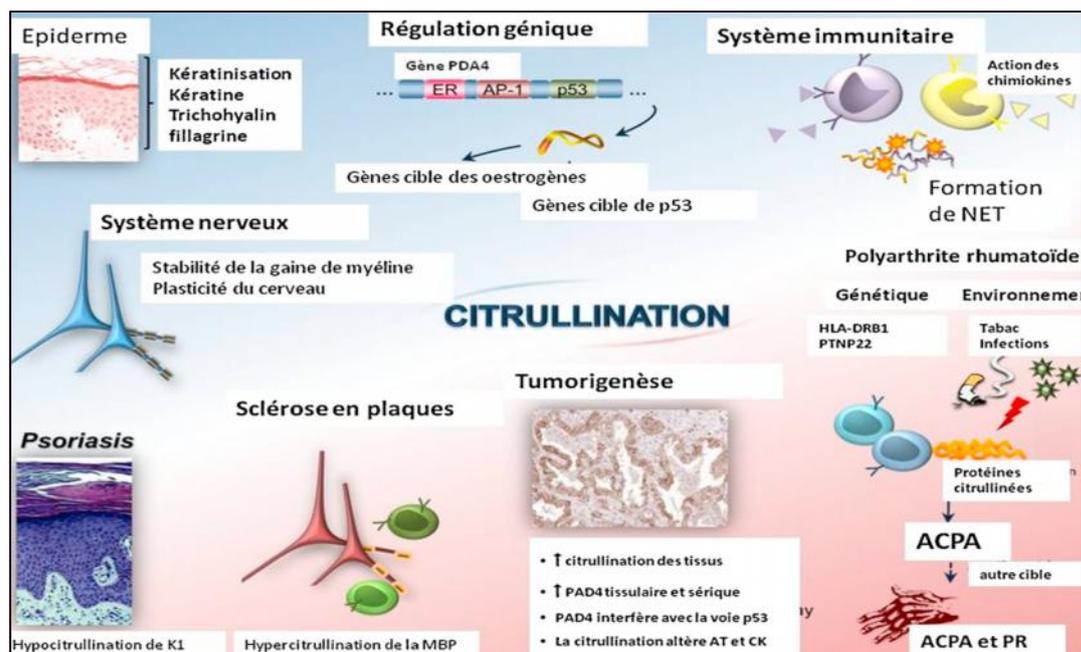
Elle est impliquée dans de nombreux processus physiologiques, de la kératinisation à la régulation génique et aux fonctions immunitaires. Elle est également impliquée dans des processus pathologiques tels que l'auto-immunité et la tumorigenèse<sup>75</sup>.

Il est donc important de savoir que l'articulation n'est pas le seul site possible de citrullination anormale qui pourrait initier les réponses immunitaires spécifiques de la PR aux auto-Ag citrullinés. Il est possible que l'articulation devienne secondairement ciblée après le début de la réponse immunitaire sur un autre site, à la suite d'un événement inflammatoire déclenché par différents stimuli environnementaux tel que le tabagisme et les infections virale ou bactérienne. On s'intéresse particulièrement à la citrullination bactérienne induite par *Porphyromonas gingivalis*, une bactérie de la bouche responsable des parodontopathies chroniques. En effet cette bactérie est l'une des seules du monde microbien qui possède une déiminase endogène capable de citrulliner l'arginine bactérienne et aussi humain<sup>76</sup>.

Chez la majorité des individus cette citrullination anormale n'a aucun effet. Chez les individus prédisposés (possédant l'épitope partagé), les peptides citrullinés vont alors être présentés au système immunitaire, activer des LT anti-citrulline qui vont secondairement activer des LB anti-citrulline, ces derniers se différenciant en plasmocytes sécrétant des Ac anti peptides citrullinés(ACPA).

Les anti-CCP sont les auto-Ac les plus spécifiques de la PR. Leurs cible est la fibrine citrullinée (chaînes a et b) la vimentine citrullinée et la collagène de type II citrullinée.

La présence de ces anti-CCP peuvent activer les macrophages, les polynucléaires basophiles et le système du complément, et initier une réponse immunitaire innée et adaptative inappropriée, s'accompagnant d'inflammation chronique et de destruction osseuse.



**Figure 11:** Citrullination en situation normale et pathologique<sup>76</sup>.

*b)- Les phases de l'immunopathologie*

Quatre phases caractérisent l'immunopathologie de la PR :

b)-1)- Phase de déclenchement (phase d'initiation)

Les LT CD4 ainsi que les processus de l'immunité innée seraient grandement impliqués dans cette initiation. L'Ag est présenté aux LT CD4 via une CPA en faisant intervenir le système HLA de classe II (DR4 ou DR1) situé sur sa membrane cellulaire. Le complexe ainsi formé (HLA- Ag LT) serait alors l'initiateur de la pathogénie de la PR<sup>77</sup>.

Les LT ainsi activés, vont alors inciter d'autres types cellulaires à produire l'interféron gamma (IFN  $\gamma$ ) et IL2 renforçant la réponse immunitaire et amplifiant ainsi le phénomène inflammatoire.

Les fibroblastes, les macrophages et LB, vont être activés par l'IFN et l'IL 2, et seront par la suite à l'origine de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Cette production de cytokines spécifiques initiera l'inflammation<sup>77, 78</sup>.

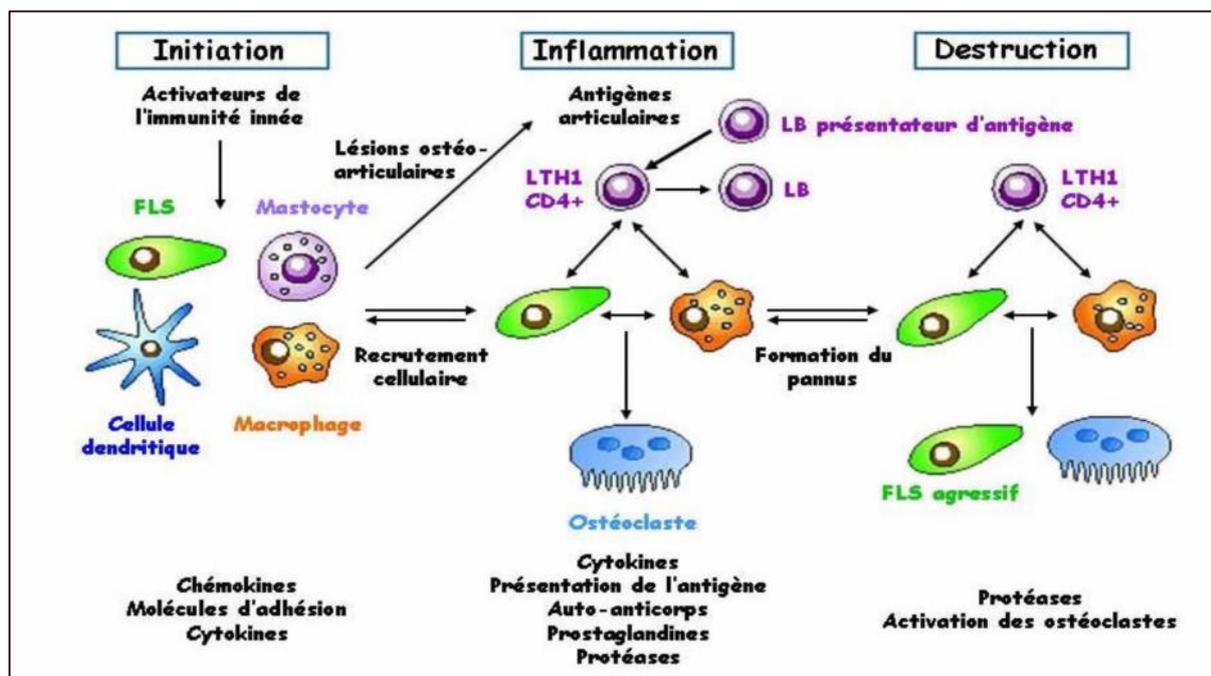


Figure 12: Les différentes phases de la PR<sup>77</sup>.

b)-2)-Phase de recrutement et d'inflammation

L'apparition de l'inflammation débute, dans la plupart des cas, avec l'apparition des symptômes de la PR, et elle est étroitement liée à l'immunité acquise. Il existe trois événements importants qui expliquent le recrutement cellulaire ainsi que l'inflammation synoviale<sup>79</sup> :

**-La migration cellulaire du sang vers l'articulation :** Les éléments figurés du sang adhèrent à l'endothélium des capillaires de la membrane synoviale et traversent la paroi endothéliale grâce aux cellules endothéliales et aux molécules d'adhésion comme ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule) ou encore ELAM (endothelial-leukocyte adhesion molecule)<sup>80</sup>.

**-L'infiltrat cellulaire lors de la synovite rhumatoïde :** Cette étape est marquée par la présence d'un infiltrat inflammatoire composé de nombreux types cellulaires au niveau de la synoviale rhumatoïde, LT CD4+ et LB sont majoritaire, suivi par les autres types cellulaires ;

LTCD8+, Macrophages, Cellules dendritiques (CD), fibroblastes, polynucléaires neutrophiles(PNN), cellules souchesmésenchymateuses<sup>81</sup>.

**-La dysrégulation des cytokines :** Il existe un déséquilibre entre :

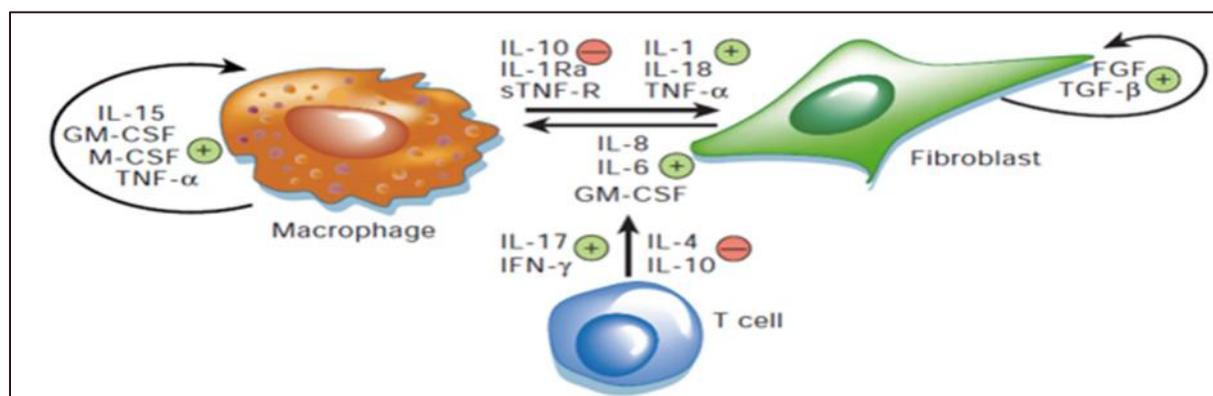
\*les cytokines pro-inflammatoires ou Th1 (TNF , IL1, IL6, IL8) produites en excès.

\* les cytokines anti-inflammatoires ou Th2 (IL4, IL10, IL13) ainsi que les récepteurs solubles du TNF et l'antagoniste du récepteur de l'IL1, produits en quantités insuffisantes<sup>78</sup>.

b)-2-1-Les effecteurs de l'immunité innée

**-TLR (Toll like receptor) :** Les TLR (TLR 2, 3, 4 et 6) sont activés par la liaison avec leurs motifs pathogène microbiens ou ligands endogènes appelés « damage-associated molecular patterns» (DAMPs) comme la protéine du choc thermique « Heat shock proteins (HSP) », l'ADN et l'ARN. Et vont activer à leur tour les cellules dendritiques, les macrophages et les synoviocytes<sup>82, 83</sup>.

**-Les Macrophages :** sont considérés comme la source majeure de cytokine pro-inflammatoire TNF- , d'IL-1 et de NO. Ils libèrent des facteurs de croissance (GM-CSF), des chimiokines (IL-8, MIP- 1, MCP-1), des enzymes impliquées dans la dégradation du cartilage, telles la MMP-3 et la MMP-9 et sur-expriment des molécules de classe II du CMH<sup>84</sup>.



**Figure 13:** Activation des synoviocytes, macrophages et fibroblastes.

**- Les Polynucléaire Neutrophiles (PNN):** Les neutrophiles libèrent dans l'espace extracellulaire des médiateurs cytotoxiques comme les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des protéases endommageant ainsi à la fois le pathogène et le tissu hôte.

Dans le cadre de la PR, les mécanismes d'activation, de recrutement et d'apoptose des neutrophiles sont altérés. Dans le cas d'un dysfonctionnement du mécanisme apoptotique, les neutrophiles entament une nécrose. L'ingestion des débris cellulaires par les macrophages induit la production de cytokines pro-inflammatoires amplifiant ainsi le scénario inflammatoire de la PR<sup>85</sup>.

- **Les Mastocytes** : L'activation des mastocytes est probablement due à la formation de complexes immuns impliquant leur Fc $\gamma$ -RI ou CD64. En réponse à cette activation, les mastocytes sécrètent de l'histamine et des eicosanoïdes qui peuvent induire la production d'IL-1 (surtout d'IL-1 $\beta$ ) par les macrophages. Ils produisent également une quantité importante de cytokines, dont le TNF $\alpha$ , qui en retour va accélérer le recrutement des neutrophiles<sup>85</sup>.

- **Les plaquettes** : L'activation des plaquettes amplifie le risque de maladies cardiovasculaires et l'inflammation en activant la sécrétion d'IL-6 par les synoviocytes de type B<sup>85</sup>.

- **Les fibroblastes synoviaux (FS)** : Elles participent à la phase inflammatoire par la sécrétion des cytokines au niveau du tissu synovial, comme l'IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-8 ainsi que les Matrix metalloproteinases (MMP).

- **Les cellules dendritiques(CD)** : Elles sont les cellules présentatrices professionnelles du système immunitaire, dans la synoviale rhumatoïde, elles expriment des marqueurs de différenciation qui témoignent un contact préalable avec les LT (les CD sont activées dans les organes lymphoïdes et migrent ensuite dans la synoviale).

Elles participent à la pérennisation de l'inflammation par un défaut de régulation de la présentation antigénique. Ainsi, un défaut d'apoptose des CD favorisé par des facteurs anti-apoptotiques présents dans la synoviale qui peuvent prolonger anormalement leur durée de vie.

Les CD ont un rôle d'éducation des LT régulateurs CD4<sup>+</sup> et CD25<sup>+</sup>. Elles interviennent aussi dans la transformation phénotypique des LT naïfs en type Th1 ou Th2, selon les cytokines présentes dans le milieu. Les interactions entre CD et LT se font par contact cellulaire soit à travers des interactions de type récepteur/ligand soit par l'intermédiaire de cytokines et de chimiokines. Elles produisent de l'IL-12 et de l'IL-23 qui font basculer la réponse immunitaire vers les types Th1 et Th17, respectivement.

L'IL-23 augmente la production d'IL-17, qui à son tour va activer les fibroblastes synoviaux et augmenter leur réponse à d'autres signaux provenant des LT<sup>85, 86</sup>.

b)-2-2- Les effecteurs de l'immunité acquise

- **Les lymphocytes T(LT)** : les LT déclenchent une cascade d'activation qui se déroule en deux étapes :

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

\*le second signal : les LT interagissent via leur molécule CD28 avec celles B7 et CD40 du CPA<sup>78, 87</sup>.

-**LT CD4+** : Après activation les LTCD4+ naïfs (Th0) vont se différencier en plusieurs types de LT :

\*LT de type Th1 sont particulièrement abondants dans la synoviale produisent des cytokines pro-inflammatoires : INF  $\gamma$ , le TNF et IL-2.

\* Les LT de type Th2 sécrètent des cytokines anti-inflammatoires (l'IL-4 et IL-10)<sup>88, 89</sup>.

\* Les LT de type Th 17 ont un rôle pro-inflammatoire, sécrètent de l'IL-6, de l'IL-21, de l'IL-22 et du TNF  $\alpha$ . Les LT Th 17 sont stimulés par l'IL-6 et l'IL-23<sup>90</sup>.

-**LT CD8+**: Les LT CD8+ sont une source de lymphotoxine  $\alpha$  et  $\beta$  (LT  $\alpha$  et LT  $\beta$ ), deux cytokines qui appartiennent à la superfamille du TNF, et qui joue un rôle important dans la formation des structures lymphoïdes ressemblant aux follicules des organes lymphoïdes secondaires appelés centres germinatifs ectopiques (CGE)<sup>91</sup>.

-**LT régulateurs** : LTreg (LTreg CD4+ et CD25+) sont capables d'inhiber l'expansion clonale des LT CD4 (les LTreg expriment la molécule CTLA4 après l'activation lymphocytaire elle est capable d'interagir avec les 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).

L'action défaillante des LTreg dans la PR induit un défaut d'apoptose des LB, contribuent à leurs coopération avec les LT d'où la survie des LB auto-réactifs<sup>92</sup>.

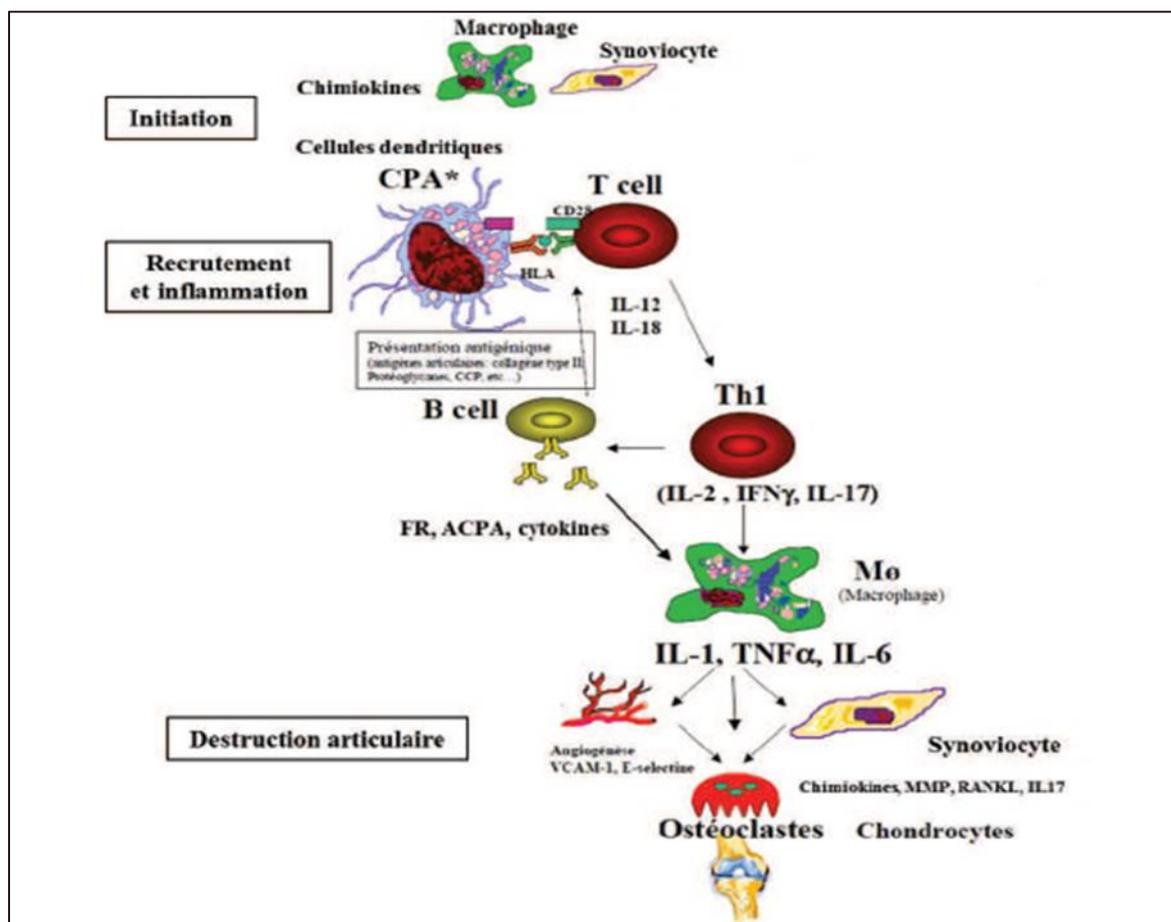


Figure 14: Immunopathologie de la PR.

- **Les Lymphocytes B (LB) :** Les LB sont largement impliqués dans l'immunopathologie de la PR. Bien que secondaire à l'activation induite par les LT, d'autres voies peuvent les activer:

\*1er signal : Le LB reconnaît l'antigène via son BCR (B Cell Receptor).

\*2ème signal : Le LB joue le rôle d'une CPA et interagit avec le LT en lui présentant l'Ag.

\*3ème signal : Indépendamment du premier signal, les LB sont activés via des IL produites par les LTh2.

\*4ème signal : Co-stimulation des LB via diverses molécules issues de l'immunité innée comme les TLR<sup>78, 87</sup>.

Les LB peuvent jouer un certain nombre de rôles dans la pathogénie de la PR :

\* Les LB sécrètent des cytokines et chimiokines comme (IL-6, IL-10, IL-12, TNF ) qui activent les CD folliculaires et participent à la formation des structures lymphoïdes dans le tissu synovial<sup>93</sup>.

\* Les LB produisent certains auto-Ac tels que les anti-CCP et les FR, ces derniers sont des immunoglobulines d'isotypes IgG, IgA et IgM dirigées contre des déterminants antigéniques situés sur les chaînes lourdes du fragment cristallisable (Fc) des IgG. Il s'agit le plus souvent d'IgM<sup>86</sup>.

Les FR participent à la formation des complexes immuns et active le complément ce qui induit des lésions vasculaires.

#### b)-3)-Phase de prolifération synoviale (pannus) et des lésions articulaires

Ces atteintes de l'os et du cartilage sont principalement dues à la présence du pannus synovial et à l'action combinée entre les chondrocytes, les ostéoclastes et les métalloprotéases<sup>85, 87</sup>.

**-Prolifération synoviale :** Deux cellules sont impliquées dans l'accroissement de la synovie : les synoviocytes A (CD et macrophages) et B (fibroblastes). Encore mal connue, cette prolifération auto-entretenu pourrait être le résultat d'une activation de proto-oncogènes. On constate également une baisse de l'apoptose qui renforce la prolifération.

**-Formation du pannus :** L'accumulation de synoviocytes (Macrophages, fibroblastes) et de quelques ostéoclastes sur le cartilage via des molécules d'adhésion constitue le pannus synovial. Les fibroblastes libèrent métalloprotéases (collagénases, gélatinases) et causent les lésions cartilagineuses tandis que les macrophages, facilitent la progression du pannus.

#### b)-4)-Phase de réparation

L'organisme tente de compenser ces altérations, sous l'influence de certains facteurs de croissance comme le TGF- (transforming growth factor). Ce dernier induit localement la synthèse de collagène et de protéoglycane par les chondrocytes. De plus, l'IL-10 et le système des TIMP (tissue inhibitor of metalloproteases) freinent les dégradations ostéo-cartilagineuses en inhibant la libération de métalloprotéases mais leurs effets sont généralement insuffisants à compenser le processus de destruction<sup>78, 79, 80</sup>.

## II-5- Aspects Cliniques

Le développement de la pathologie peut se faire selon l'ordre suivant :

-La polyarthrite débutante (phase initiale): elle peut durer de quelques mois à quelques années. A cette phase de la maladie il n'y a aucune déformation articulaire.

- La PR à la phase d'état : elle est marquée par des atteintes articulaires et extra-articulaires.

Il faut noter qu'environ 30% des PR n'ont pas ou peu de destructions articulaires et aucune déformation.

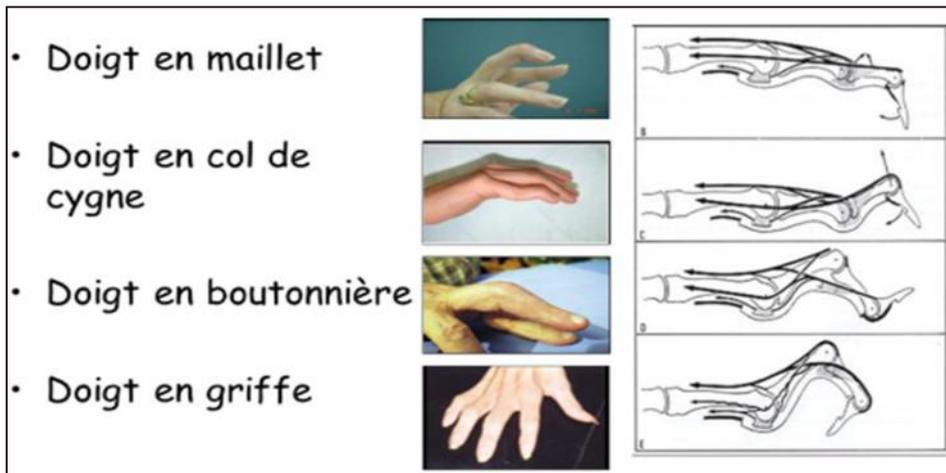
### II-5-1-Manifestations articulaires de la PR à la phase d'état

Les articulations touchées sont le siège d'une inflammation permanente. 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 prévisibles. Toutes ces lésions, initialement réversibles, se fixent secondairement entraînant un handicap fonctionnel parfois majeur et des déformations inesthétiques<sup>37, 39</sup>.

#### *a)-Atteinte des mains*

C'est l'atteinte la plus fréquente et souvent inaugurale (90% des cas). Les déformations classiques les plus caractéristiques de la main sont:

- La déviation cubitale des doigts "en coup de vent".
- La déformation en "col de cygne".
- La déformation en boutonnière qui est particulièrement fréquente.
- La déformation du doigt en "maillet" ou en marteau est plus rare<sup>91</sup>.

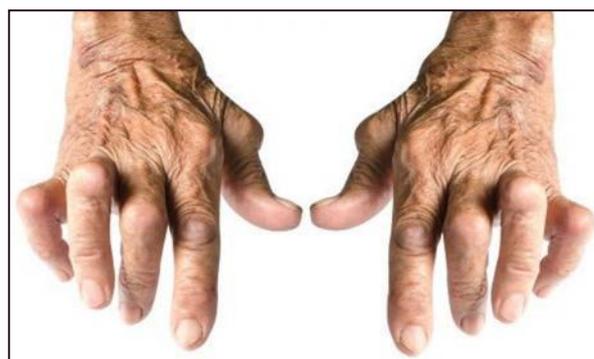


**Figure 15:** Les différents types de déformation de la main<sup>91</sup>

*b)-Atteinte des poignets*

Elle présente 70% des cas, avec une atteinte précoce de l'articulation radio-cubitale inférieure ou radio-ulnaire distale, qui correspond à une luxation dorsale de la tête cubitale dite « en touche de piano ».

Cette déformation est responsable d'une tuméfaction chronique de la face dorsale du poignet. Quant à l'atteinte radio-carpienne favorisant une instabilité douloureuse du poignet, cet aspect s'explique par la tuméfaction de la synovite chronique du poignet (première bosse) et la tuméfaction des métacarpo-phalangienne MCP (deuxième bosse)<sup>37, 91</sup>.



**Figure 16:** Poignets déformés d'un patient atteint de la PR<sup>37</sup>

*c)-Atteinte des épaules*

Elles sont également fréquemment touchées, dans au moins 60% des cas avec initialement une synovite scapulo-humérale<sup>91</sup>.

*d)-Atteinte du rachis cervical*

Concernent environ 50% des patients, avec toutefois une préférence pour les PR sévères érosives et nodulaires. Une limitation douloureuse des mouvements de rotation et une antéflexions de la tête. Le risque principal de ces lésions est la luxation atloïdo-axoïdienne antérieure pouvant aboutir à une compression médullaire fréquemment mortelle avec signes neurologiques<sup>39, 91</sup>.

*g)- Atteinte de l'articulation temporo-maxillaire*

Elle se traduit par des douleurs lors de la mastication, parfois un gonflement. Cette localisation peut se compliquer d'un trouble de l'articulé dentaire ou d'une subluxation de la mâchoire. Les études radiologiques systématiques montrent des lésions dans 78% des cas<sup>37</sup>.

*e)-Atteinte des genoux*

Elle se manifeste par des épanchements articulaires et un risque de dislocation, de désaxation. Une particularité des genoux polyarthritiques est l'apparition d'un kyste de Baker de taille variable, peu douloureux mais pouvant entraîner, s'il est volumineux, une gêne mécanique à la flexion et un œdème du membre inférieur. La principale complication de ce kyste est sa rupture<sup>39, 91</sup>.

*f)-Atteinte des pieds*

Elle survient chez 90% des patients<sup>37, 91</sup>.



**Figure 17:** Pied rhumatoïde d'une femme<sup>37</sup>

### **II-5-2-Ténosynovites**

Elles sont pratiquement constantes à la phase d'état de la PR, essentiellement à la main favorisant des déformations qui peuvent se compliquer de ruptures tendineuses, notamment sur les extenseurs et les fléchisseurs des doigts. Elles sont également fréquentes au pied.

### **II-5-3-Autres atteintes moins fréquentes**

Atteintes des coudes, atteintes des hanches, atteintes des chevilles.

### **II-5-4-Manifestations extra-articulaires**

Elles traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde qui peut toucher de nombreux tissus. Ces manifestations s'observent au cours des PR sévères avec FR à titre élevé et semblent associées à un excès de mortalité par rapport aux PR sans manifestations extra-articulaires.

#### *a)-Les nodules rhumatoïdes*

Elles se présentent comme des nodosités sous cutanées mobiles ou plus rarement adhérentes aux plan profonds, fermes et indolores, siégeant principalement dans la région des crêtes cubitales ou sur la face dorsale des doigts, leur fréquence est de 10-20%<sup>38</sup>.



**Figure 18:** Nodules rhumatoïdes au niveau des poignets<sup>38</sup>

### *b)-Atteinte hématologique*

L'anémie est fréquente, modérée et inflammatoire ; son degré est corrélé avec l'activité de la maladie. La physiopathologie rejoint celle des maladies inflammatoires chroniques ; elle est complexe, plusieurs mécanismes sont proposés et peuvent s'associer<sup>37</sup>.

Des adénopathies sont retrouvées à l'examen clinique dans environ 30% des PR. Les biopsies ne montrent qu'une hyperplasie folliculaire et une infiltration plasmocytaire, signes de la stimulation immunitaire<sup>37</sup>.

Un syndrome d'hyperviscosité peut exceptionnellement compliquer la PR. Il y est associé à des taux élevés de complexes immuns de taille intermédiaire, il peut se traduire par des troubles d'hémostase, des céphalées, des vertiges et des troubles de la vigilance<sup>37</sup>.

**Syndrome de Felty :** une splénomégalie isolée et retrouvée dans environ 5% des PR.

L'association d'une PR, d'une splénomégalie et d'une neutropénie constitue le syndrome de Felty(1924). Sa fréquence dans une PR est rare<sup>92</sup>.

-Lymphocytose à larges lymphocytes granuleux (LLG) : il a été récemment différenciée du syndrome de Felty ; cette lymphopathie est constituée d'une prolifération médullaire et sanguine des LT ayant habituellement le phénotype CD3+, CD8+, CD57<sup>37</sup>.

### *c)-Manifestation pleuro-pulmonaires*

La pleurésie sérofibrineuse avec baisse de la glycopleurie est l'atteinte la plus fréquente (5%). Elle peut représenter la première manifestation de la PR, avant l'émergence des signes articulaires. D'autre atteintes pulmonaires sont possibles : nodules rhumatoïdes

parenchymateux pulmonaires, plus fréquent chez l'homme ; fibrose interstitielle ; dilatation des bronches ; bronchiolite oblitérante ; hypertension artérielle pulmonaire. Le syndrome de Caplan-Colinet se définit par l'association d'une PR et d'une silicose<sup>38</sup>.

*d)-Syndrome de Raynaud*

Il affecte 3 à 7 % des cas de PR, des anomalies capillaroscopiques discrètes qui témoigneraient d'une micro angiopathie rhumatoïde ont été décrites et ne sont pas spécifiques de la maladie<sup>92</sup>.

*e)-Vascularites*

Elles apparaissent parfois chez des patients de PR anciennes (souvent de sexe masculin). On trouve assez fréquemment des lésions de vascularite, notamment dans les muscles et le cœur<sup>92</sup>.

-Il existe d'autres manifestations extra-articulaires de la PR présentées sur le Tableau 3:

**Tableau 3:** Liste des principales manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde

<b>Signes généraux</b>	Fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement
<b>Tendons</b>	Ténosynovites très fréquentes.
<b>Muscles</b>	Amyotrophie secondaire à l'atteinte articulaire Amyotrophie secondaire à une névrite Myosite Myopathie d'origine médicamenteuse
<b>Nodules rhumatoïdes sous-cutanés</b>	10 à 20 %
<b>Syndrome de Gougerot-Sjogren</b>	25%
<b>Poumons et plèvre</b>	Pleurésie 2 à 4% Dilatation des bronches 10 à 20% Fibrose interstitielle diffuse 1 à 5 % Nodules rhumatoïdes pulmonaires 1% Bronchiolite oblitérante Syndrome de Caplan-Colinet
<b>Cœur et vaisseaux</b>	Péricardite 2 à 10 % Lésions valvulaires spécifiques 2 à 4 % Bloc auriculo-ventriculaire ( rare) Vascularite
<b>Système nerveux</b>	Neuropathie par compression juxta-articulaire ou cervicale Névrites ischémiques ( vascularite) 1% Névrites sensitives distales Compression médullaire cervicale
<b>Œil</b>	Syndrome de Gougerot-Sjogren secondaire 25% Sclérite 2 à 5 % Episclérite 2 à 5 %
<b>Adénopathie</b>	20 à 30 %
<b>Splénomégalie</b>	6 à 7 %

	Leuco neutropénie + ulcères de jambe = syndrome de Felty
<b>Système hématopoïétique</b>	Anémie quasi constante hyperplaquettose
<b>Amylose</b>	Rénale de type AA 5 %

# **Chapitre III : Le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde**

---



## Chapitre III : Diagnostic et traitement de la PR

---

### III-1-Critères de classification du PR

Le diagnostic de la PR repose sur l'association de plusieurs critères cliniques, biologiques et radiologiques<sup>93, 94</sup>.

Le poids des marqueurs biologiques apparaît faible dans les critères de classification proposés par ACR 1987 (Annexe 1 : Critères de classification ACR 1987), la présence du FR représente le seul critère biologique prenant en compte les aspects diagnostiques de la maladie<sup>95</sup>.

Le poids diagnostique des marqueurs biologiques dans la PR devient plus important depuis l'apparition des critères ACR/EULAR 2010, avec un total maximal de 4 points sur 10 si on les considère dans leur ensemble (tests sérologiques et marqueurs de l'inflammation), le diagnostic de la PR est posé si le score est  $\geq 6$ <sup>95, 96</sup>.

**Tableau 4** : Critères ACR/EULAR 2010 pour la classification de la PR<sup>95</sup>

Critères	score
<b>A. Articulations atteintes</b>	
- 1 grosse articulation	0
- 2 à 10 grosses articulations	1
- 1 à 3 petites articulations (avec ou sans atteinte de grosses articulations)	2
- 4 à 10 petites articulations (avec ou sans atteinte de grosses articulations)	3
- > 10 articulations (dont au moins 1 petite)	5
<b>B. Sérologie</b>	
- FR - et ACPA -	0
- FR+ et/ou ACPA+ à faible titre (1 à 3x la normale)	2
- FR+ et/ou ACPA+ à titre élevé (>3x la normale)	3
<b>C. Duréed'évolution des symptômes</b>	
-Moins de 6 semaines	0
- 6 semaines et plus	1

<b>D. Marqueurs biologiques de l'inflammation</b>	
- VS et CRP normales	0
-VS et/ou CRP anormale(s)	1

## III-2-Diagnostic biologique

### III-2-1-Diagnostic hématologique

#### *a)- Numération de la Formule Sanguine (NFS)*

#### **-Anémie :**

La PR s'accompagne dans 30 à 70 % des cas d'une anémie modérée [taux d'hémoglobine (HB)= 9-10 g/d], le plus souvent normochrome normocytaire, arégénérative, hyposidérémique, avec ferritinémie élevée. Le myélogramme montre une moelle de richesse normale.

Différents types d'anémie peuvent toucher les personnes atteintes de la PR :

- **Une anémie inflammatoire chronique** : due à une insuffisance de production des GR, elle se traduit par un taux de réticulocytes insuffisant, liée à une inhibition des progénitures érythroïdes et à une perturbation de la synthèse et de l'action de l'érythropoïétine. Ces modifications semblent sous la dépendance des facteurs libérés au cours de la réaction inflammatoire, tels que le TNF $\alpha$ , IL'1 (provoque une augmentation de la synthèse de ferritine, qui pourrait ainsi retenir le fer nécessaire à l'érythropoïèse) et l'IFN- $\gamma$ .
- **Une anémie hémolytique** : hémodilution modérée due à une destruction des GR sains. L'anémie hémolytique AI est exceptionnelle.
- D'autres facteurs contribuent parfois à l'anémie : érythro-phagocytose intra-ganglionnaire ou intra-synoviale et certains traitements de fond qui peuvent provoquer une insuffisance médullaire<sup>97</sup>.

- **Hyperleucocytose, leucopénie, éosinophilie, thrombocytose :**

L'hyperleucocytose est rare, la leucopénie est très rare. Même en l'absence de traitement, il y a parfois une éosinophilie discrète ou modérée. Le nombre des plaquettes est assez souvent élevé (400 000 à 700 000/mm<sup>3</sup>), comme dans d'autres maladies inflammatoires chroniques<sup>98</sup>.

*b)- Vitesse de Sédimentation (VS)*

Elle mesure la chute libre des hématies dans un échantillon de sang laissé dans un tube vertical, au bout d'une heure, sous l'influence de la gravité et elle est normalement < 5 mm. Toute augmentation, en dehors d'une anémie, est habituellement le fait d'une inflammation ou d'un cancer (VS souvent > 100 mm), ce qui lui donne une valeur de dépistage grossier intéressante, cependant elle est non spécifique, peu sensible.

Elle est souvent accélérée au cours du PR due à l'élévation du fibrinogène, des alpha-2-globulines, des gammaglobulines. Elle est utilisée pour distinguer les rhumatismes inflammatoires des arthroses et pour suivre l'évolution de l'inflammation et surveiller le traitement<sup>98</sup>.

La valeur normale de la VS : \* Homme = l'âge/2 \* Femme = (l'âge +10)/2

**III-2-2- Diagnostic biochimique**

*-Protéine C-réactive (CRP)*

C'est une protéine de l'inflammation synthétisée par les hépatocytes dès la 6<sup>ième</sup> heure de la réaction inflammatoire, en réponse à la stimulation de médiateurs sécrétés par les phagocytes tissulaires: TNF , IL1 et IL6. Son taux peut être multiplié par 100 (voire 1000) dans les processus inflammatoires aigus. De plus grâce à sa demi-vie très courte, la CRP diminue rapidement dès que l'affection a disparu, pour retrouver son taux de base en 10 jours environ.

Au cours de l'inflammation, processus non spécifique de défense, la CRP permet une bonne cicatrisation tissulaire en assurant une clairance accrue des débris cellulaires ou des corps étrangers. De plus, la CRP se fixe sur la paroi des bactéries pour faciliter leur phagocytose en complétant l'action non spécifique de certaines fractions du complément, et l'action spécifique des Ig. Enfin, elle a un rôle immuno-modulateur vis à vis des LT. Le taux normal varie de 0 à 6 mg/l<sup>50</sup>.

### III-2-3-Diagnostic immunologique

Dans la phase initiale de la PR, les auto-Ac habituellement recherchés, ne sont détectables qu'à partir du sixième mois voire après un an d'évolution de la pathologie. Le diagnostic *via* un marqueur immunologique nécessite que ce dernier soit très spécifique et très sensible :

La **spécificité** d'un marqueur ou d'un test, définit le pourcentage de certitude avec lequel nous pouvons affirmer qu'il s'agit de cette maladie et non d'une autre. Ainsi la spécificité permet de mesurer l'aptitude d'un test à donner un résultat négatif lorsque la maladie est absente.

La **sensibilité** d'un marqueur évalue en pourcentage le rapport des malades atteints par une pathologie précise qui possède ce marqueur. C'est donc son aptitude à donner un résultat positif lorsque la maladie est présente.

Les auto-Ac essentiellement recherchés sont listés ci-dessous et présentés avec leurs spécificités et sensibilités respectives.

Anticorps	Fréquence dans la population générale	Sensibilité	Spécificité	Valeur pronostique	Valeur évolutive
FR IgM	5 à 10%	70-85 %	65-85%	Oui	Non
FR IgA	5 à 10%	60-80 %	60-80%	Oui	Non
Ac anti-filagrine	1%	36-55%	90-99%	Oui	Non
Anti-périnucleaires	3%	40-90%	73-90%	Oui	Non

**Tableau 5 :** Les principaux Ac recherchés avec leur spécificité et leur sensibilité

#### *a)-Les facteurs rhumatoïdes*

Les tests sérologiques utilisés en pratique courante dans la détection des FR ne mettent en évidence que les FR de type IgM qui sont seuls agglutinants<sup>99</sup>:

La réaction de Waaler-Rose (WR) est de moins en moins utilisée (GR de mouton sensibilisés par du sérum de lapin anti-globules rouges de mouton)<sup>91</sup>.

Le test au latex en tube utilise des particules de polystyrène recouvertes d'Ig humaines.

Les deux tests sont positifs de façon couplée, mais des réactions dissociées sont possibles avec un test au latex positif de façon isolée en raison d'une plus grande sensibilité.

Deux autres méthodes sont actuellement plus performantes et recommandées par la Haute autorité de santé (HAS) <sup>91</sup> :

- **La Néphélométrie** : Mesure l'intensité de la lumière dispersée par le complexe formé de particules de polystyrènes sensibilisées et FR. Les Ig fixées sur le polystyrène peuvent être d'origine humaine, animale ou constituées d'un mélange. C'est une technique automatisable, reproductible, linéaire, sensible qui, grâce à la forte dilution du sérum, s'affranchit de certaines interférences.
- **ELISA** : Des IgG (humaines ou animales) sont fixées sur une microplaque. La présence de FR se traduira par une réaction colorée proportionnelle à leur taux. L'ELISA a les mêmes avantages que la néphélométrie avec un petit plus en terme de sensibilité et de spécificité ; elle permet également la détermination des isotypes.

\* Les FR de classe IgM sont les mieux corrélés à la PR.

\* Les FR de classe IgA, détectés par technique ELISA, seraient un marqueur précoce de la PR, prédictif des érosions. En pratique, leur intérêt n'est pas démontré car leur performances sont peu différentes des FR IgM. Ils seraient toutefois de possibles marqueurs pronostiques.

\* Les FR de classe IgG n'ont pas fait la preuve de leur intérêt.

Dans 10% des cas, on observe une dissociation avec FR anti Ig humaines positifs et FR anti Ig animales négatifs. Dans la PR, on attend une positivité des 2 tests.

N'apparaissant que vers six mois voire un an après le début de la maladie, ces facteurs sont retrouvés seulement dans 70 à 80 % des PR. Seul un patient sur deux n'exprimera pas cette Ig dans les six premiers mois de la PR.

Précisons que la spécificité des FR n'est pas étroite, ils sont retrouvés dans de nombreuses autres maladies. Leur présence ne confirme pas forcément le diagnostic d'une PR, sachant qu'ils peuvent être retrouvés chez des patients sains. Leur taux varie peu durant le développement de la maladie.

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

#### *b)-Les auto-anticorps anti-peptides citrullinés*

Les auto-Ac anti-CCP sont des biomarqueurs équivalents au FR en ce qui concerne la sensibilité mais la spécificité est meilleure. De plus, nous ne retrouvons que rarement une augmentation des auto-Ac anti-CCP dans d'autres pathologies. De ce fait, cette méthode permet une discrimination efficace entre la PR et d'autres pathologies arthritiques où généralement les auto-Ac anti-CCP sont négatifs mais pour lesquelles le FR est positif (rares cas de LES avec arthrite érosive, arthropathie liée à l'hépatite C chronique, par exemple).

Les auto-Ac anti-CCP sont détectés par technique ELISA dont diverses générations de peptides cycliques citrullinés se sont succédé : CCP1, CCP2 et CCP3. Entre ces trois générations, il existe peu de différences de sensibilité avec une spécificité équivalente. L'Ag CCP3.1 est le plus récent ; il s'agit d'un peptide de 3<sup>ème</sup> génération dont la trousse utilise un conjugué qui détecte les Ac d'isotype IgA en plus des IgG habituels. La sensibilité supérieure à celle de la trousse CCP3 vient du fait que quelques patients atteints d'une PR ont les auto-Ac anti CCP3 d'isotype IgA en absence d'auto-Ac anti CCP3 d'isotype IgG. Les améliorations supplémentaires de cette trousse comprennent des puits détachables codés par des couleurs et la possibilité d'utiliser soit des échantillons de sérum de patient, soit de plasma<sup>100, 101</sup>.

La présence des auto-Ac anti-CCP est corrélée au degré d'activité de la maladie et au développement d'érosions osseuses. Les auto-Ac anti-CCP doivent être considérés à la fois comme un marqueur diagnostique et pronostique<sup>99, 102</sup>.

Plusieurs études ont montré que les auto-Ac anti-CCP sont souvent présents avant même l'apparition des symptômes de PR (jusqu'à quatorze ans). Par conséquent, ce marqueur permet l'identification précoce de la maladie et ainsi l'introduction ciblée d'un traitement. Les taux d'auto-Ac anti-CCP restent relativement stables au cours du temps, y compris sous traitement de fond. De ce fait, un dosage répété de ce biomarqueur n'a pas d'intérêt dans le suivi clinique de la maladie. Cependant, le dosage peut être répété lorsque le patient présente des symptômes sévères malgré un premier dosage des auto-Ac anti-CCP négatif.

Il faut se rappeler qu'un taux d'auto-Ac anti-CCP négatif (tout comme un FR négatif) n'exclut pas une PR, du fait de leur sensibilité imparfaite. Il est recommandé dans ce contexte de contrôler les auto-Ac anti-CCP à 3-6 mois<sup>100</sup>.

*c)- Les anticorps anti-nucléaires (AAN)*

On détecte des AAN dans 15 à 30 % des PR, souvent à un titre assez faible. Mais, les Ac anti-ADN natifs caractéristiques de la maladie lupique sont rarement présents au cours de la PR (moins de 5 % par la méthode de Farr et un peu plus par tests ELISA qui sont plus sensibles). Les Ac anti-Ag nucléaires solubles (anti-RNP, anti-SSA ou anti-SSB) sont rarement rencontrés dans la PR, sauf en cas de syndrome de chevauchement (connectivité associée)<sup>91</sup>.

Ils sont mis en évidence par technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellule HEp2 (cellules de carcinome laryngé humain). La fluorescence détectée se localise sur le noyau ou dans le cytoplasme et peut prendre différents aspects : homogène, moucheté, péri-nucléaire et nucléolaire, centromère. la technique ELISA est utilisée pour l'identification.

Les patients atteints de la PR ayant des AAN sont le plus souvent séropositives avec un titre élevé de FR, et souvent associées à des manifestations extra-articulaires, en particulier un syndrome de Sjögren. Il n'est pas établi de corrélation entre la présence d'AAN et la gravité des signes articulaires.

Enfin, sous l'effet de certains traitements de fond de la PR (dérivés thiolés, sulfasalazine, anti-TNF), on peut constater l'apparition d'AAN induits le plus souvent sans aucune traduction clinique<sup>91</sup>.

#### **III-4- Examens radiologiques**

Un examen radiographique des articulations symptomatiques est à réaliser dans les cas de susceptibilité de PR. Les radiographies réalisées, dès les premiers stades de la maladie, permettront dans un premier temps d'évaluer l'évolution au fur et à mesure des consultations.

L'analyse pourra également mettre en exergue les premières déminéralisations, ou œdèmes dans les cas de PR précoce, ou d'érosions dans celles plus avancées.



**Figure 19** : Radiographies standard avec érosions des phalanges, déminéralisation épiphysaires et début de pincement

Les lésions articulaires n'étant pas systématiques durant la maladie, les examens radiographiques normaux ne permettent pas de rejeter le diagnostic de PR. Il est possible de confirmer la décision avec une échographie ou une imagerie par résonance magnétique (IRM), mais ces dernières s'avèrent plus onéreuses bien que plus sensibles (plus particulièrement pour les synovites et ténosynovites).

### **III-5-Autres**

#### **III-5-1-Typage HLA classe II**

La PR est associée à certains allèles HLADRB1 \*04 et DRB1\*01, qui ont en commun une séquence d'acides aminés, connue sous l'appellation d'épitope partagé, localisée dans la 3e région hypervariable des chaînes bêta des molécules HLA-DR. Au moins un de ces allèles est présent chez 60 à 70 % des patients atteints de PR et 20 à 30 % des témoins. Du fait de cette forte représentation dans la population générale, le typage HLA de classe II n'est actuellement pas recommandé en pratique clinique pour établir le diagnostic ou le pronostic de la PR <sup>91</sup>.

#### **III-5-2-Cytologie synoviale**

Le liquide synovial dans la PR est de nature inflammatoire, riche en cellules (essentiellement des polynucléaires neutrophiles), et peut contenir du FR (qui est alors souvent présent dans le sérum). La biopsie synoviale peut être effectuée soit à l'aide d'un trocart sous anesthésie locale, soit au moyen d'une arthroscopie sous contrôle de la vue ; elle est surtout utile en cas de mono-arthrite pour éliminer une étiologie infectieuse <sup>91</sup>.

### III-5-3-Histologie synoviale

La synovite rhumatoïde est caractérisée par une hypertrophie des villosités synoviales et une multiplication des franges. On note une hyperplasie des cellules synoviales qui se répartissent en plusieurs couches successives et des nodules lymphoïdes qui s'organisent en follicules péri vasculaires. On précisera qu'aucune de ces lésions n'est spécifique de la PR<sup>91</sup>.

### III-6-Diagnostic différentiel <sup>91</sup>

#### III-6-1-Devant une mono arthrite

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

#### III-6-2- Devant une oligo ou une polyarthrite

##### *a)- Les polyarthrites d'origine infectieuse*

##### a)-1- Polyarthrites infectieuses d'origine bactérienne

\* Les septicémies à streptocoque et staphylocoque chez les immunodéprimés confirmés par recherche d'endocardite par un examen clinique.

\* La brucellose (moins fréquente).

\* Les polyarthrites gonococciques en cas de polyarthrite aiguë fébrile chez un sujet jeune.

\* La maladie de Lyme (infection par *Borrelia burgdorferi*), dans les zones d'endémie confirmée par le sérodiagnostic.

\* La syphilis secondaire peut se traduire par une polyarthrite subaiguë migratrice.

##### a)-2-Les polyarthrites d'origine virale

\* Le liquide synovial des arthrites virales est à prédominance lympho-monocytaire.

\*La polyarthrite de l'hépatite virale A ou B Confirmée par Le dosage des transaminases et les études sérologiques.

\*L'infection par le virus de l'hépatite C donne des polyarthralgies inflammatoires.

\*Une infection par le HIV chez les sujets à risque peut donner des polyarthralgies avec parfois fièvre et myalgie.

\*La rubéole et plus rarement les oreillons peuvent donner une polyarthrite d'évolution spontanément régressive.

\*Les infections à parvovirus B19 donnent souvent un tableau d'une polyarthralgie proche de la PR, confirmé par le sérodiagnostic.

\*Une polyarthrite aiguë parasitaire, notamment filarienne, surtout s'il y a une éosinophilie.

#### *b) - Rhumatismes post-streptococciques*

Ils touchent surtout l'enfant et donne un tableau de polyarthralgies fébriles, fluxionnaires et migratrices. Le sérodiagnostic sera d'une grande utilité.

#### *c) - Les spondylarthropathies*

Les spondylarthropathies représentent l'un des diagnostics différentiels principaux. Ils peuvent comporter un tableau de rhumatisme inflammatoire périphérique isolé (oligoarthrite), prédominant sur les grosses articulations et de distribution asymétrique, ou associé à des signes d'enthésopathie et/ou d'atteinte pelvi-rachidienne. Il faut rechercher à l'interrogatoire, à l'examen clinique mais également dans les antécédents, les autres signes évocateurs de spondylarthropathie et proposer des radiographies des articulations sacro-iliaques.

### **III-6-3- Les autres rhumatismes inflammatoires**

#### *a) - La pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR)*

C'est le plus fréquent du sujet âgé, l'association à des myalgies, l'absence de signes articulaires distaux, l'absence d'anomalie immunologique, l'amélioration spectaculaire des symptômes sous l'effet d'une faible corticothérapie orienteront vers une PPR mais souvent seule l'évolution permettra de trancher définitivement.

*b) - La polyarthrite œdémateuse du sujet âgé*

Elle comporte un œdème des mains et parfois des pieds, sensible aux corticoïdes.

*c)-Des rhumatismes inflammatoires plus rares*

\*Un rhumatisme inflammatoire paranéoplasique chez un sujet de la cinquantaine ayant une altération de l'état général.

\*La maladie de Whipple peut se manifester initialement par une polyarthrite.

\*Le purpura rhumatoïde de l'adulte qui se traduit par des polyarthralgies inflammatoires associées ou non à un syndrome douloureux abdominal, à un purpura des membres inférieurs, à une protéinurie.

\*Les rhumatismes intermittents peuvent donner un tableau de polyarthrite mais les accès articulaires sont de courte durée. Le rhumatisme palindromique peut de plus évoluer vers une authentique PR.

\*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.

*d)- Les connectivites*

- *La maladie lupique* : Chez la femme jeune, il s'agit d'un tableau de polyarthralgies, les signes articulaires sont pratiquement constants et fréquemment révélateurs. Il convient de rechercher les autres signes de la maladie lupique et la recherche d'Ac anti-ADN natif et d'Ac anti-ENA doit être systématique.

- *Le syndrome sec* : Le diagnostic différentiel avec la PR est difficile puisque celle-ci peut comporter un syndrome sec secondaire. Les polyarthralgies inflammatoires sont habituelles, de même que la positivité du FR et la présence d'AAN. Par contre un tableau de polyarthrite est beaucoup plus rare.

- *La sclérodémie systémique et les connectivites mixtes* : Peuvent au début donner un tableau clinique de polyarthrite proche de la PR.

e) - Les arthropathies métaboliques

La goutte polyarticulaire doit être évoquée chez des terrains prédisposés. Il faudra rechercher un tophus, une hyperuricémie et surtout des microcristaux à l'examen du liquide synovial.

La chondrocalcinose est à évoquer surtout chez les sujets âgés. Le diagnostic reposera sur les clichés radiographiques et l'étude du liquide synovial.

f)- L'arthrose

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

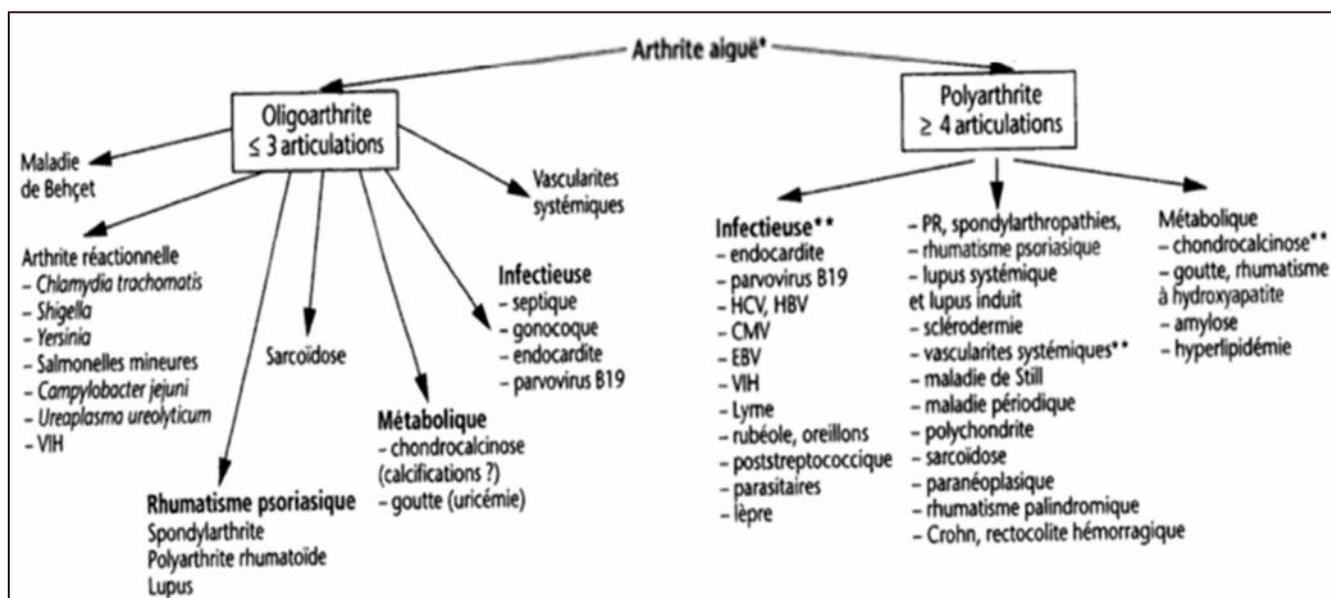


Figure 20: Arbre d'orientation diagnostique de la PR

III-7- Le traitement de la PR

Les objectifs de la thérapeutique actuelle sont :

- \* Le contrôle de la douleur et de l'inflammation articulaire.
- \* La prévention ou la limitation des lésions structurales articulaires.

\* Le maintien de la qualité de la vie, et de la fonction.

Il existe plusieurs modalités de traitement :

### III-7-1- Traitements symptomatiques

- Les antalgiques.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Les corticoïdes (AIS).

### III-7-2- Traitements locaux

Leur objectif est d'agir directement sur l'articulation

- Les infiltrations de corticoïdes au sein de l'articulation ont une place prépondérante pour agir directement au sein de l'articulation.
- Les orthèses, qui immobilisent l'articulation.
- Les interventions chirurgicales telles que la synovectomie pour retirer la partie enflammée et nettoyer les tendons ou l'arthrodèse pour bloquer l'articulation dans une position (ce qui supprime la douleur).
- La pose de prothèses pour remplacer tout ou partie de l'articulation<sup>37</sup>.

### III-7-3- Traitements de fonds

Un traitement de fond (immunosuppresseurs, biothérapies,...) doit être mis en œuvre précocement, dès que le diagnostic est posé, Il a pour but de retarder ou d'arrêter son évolution et surtout d'empêcher la destruction du cartilage et des tendons. Il comprend différents médicaments tels que le **méthotrexate**, le **léflunomide** et la **sulfalazine**<sup>91</sup>.

#### *a)-Les biothérapies*

Les biothérapies agissent sur les cellules impliquées dans le dérèglement immunitaire et la destruction articulaire. Elles ont un effet plus rapide et plus efficace sur les symptômes et sur la prévention de la destruction articulaires quand ils sont pris en association avec le méthotrexate que seuls (elles diminuent les défenses immunitaires et augmentent donc le risque d'infection. Elles sont souvent associées à un autre traitement de fond)<sup>103</sup>.

*b)- Les anti-TNF alpha*

Ils font partie des biothérapies. Ils s'opposent à l'action des TNF alpha, des substances qui favorisent l'inflammation qui sont trop actives dans la PR : L'infliximab (Remicade®), L'Enbrel® (étanercept), L'adalimumab (Humira®), Le certozulimab (Cimzia®), Le golimumab (Simponi®), Le tocilizumab, Le rituximab (Mabthera®), L'abatcept ou Orancia.

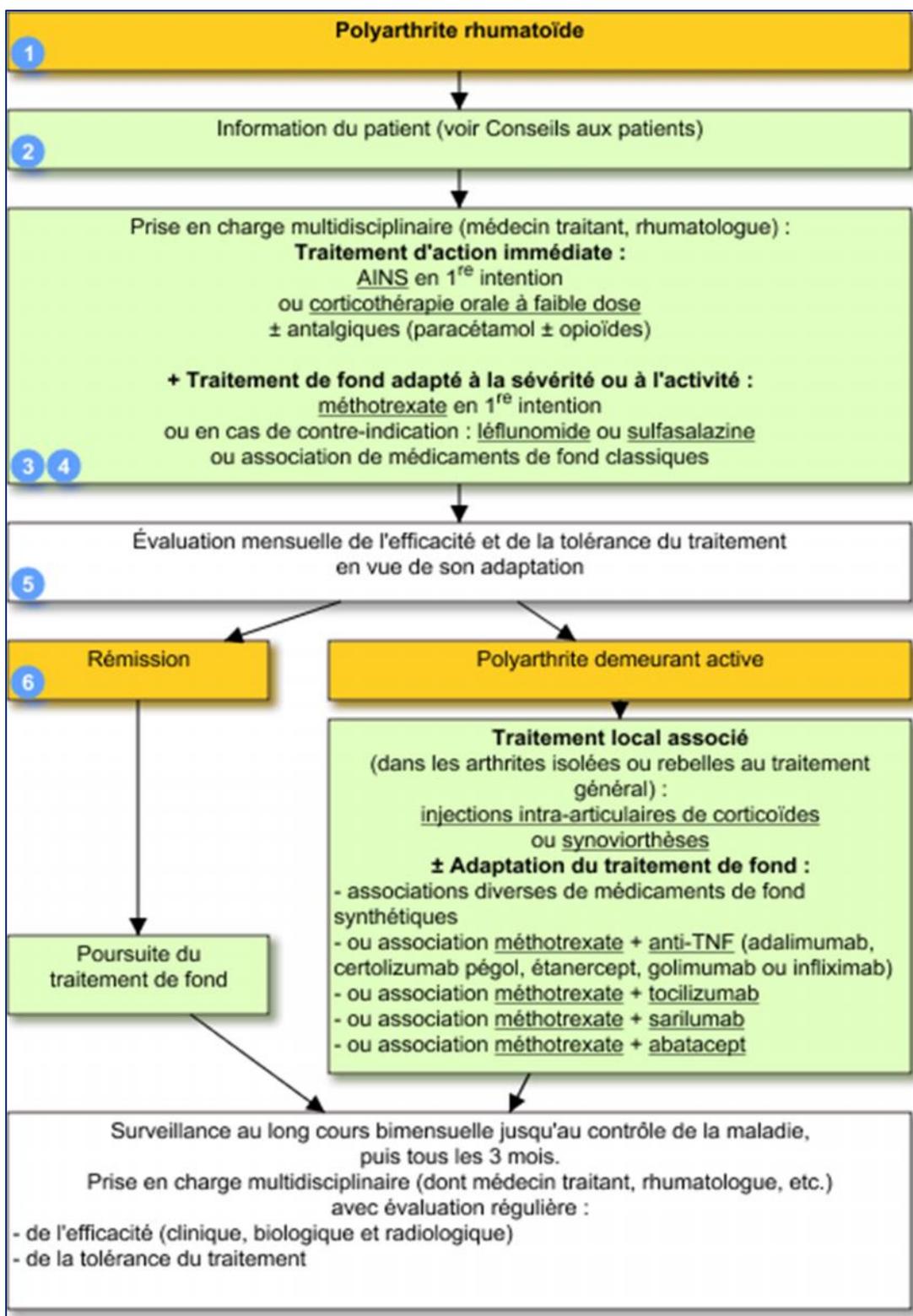


Figure 21: Schéma générale du traitement de la PR

# *Partie pratique*

---



# Objectif

---

## ➤ Principale

Recherche des Auto-anticorps anti-CCP d'isotype IgA et dosage concomitant des métalloproteinases matricielles 3 afin d'établir un lien (corrélation) entre cet isotype et la destruction osseuse par les MMP-3 et définir son intérêt dans le pronostic de la PR.

## ➤ Secondaire

- L'intérêt du facteur rhumatoïde d'isotype IgA dans la sévérité de la PR.
- Dosage de la CRP pour l'estimation de l'activité inflammatoire et le suivi de la PR.

# Chapitre I : Matériel et méthodes

---

## 1-1- Matériel

### 1-1-1- Matériel humain

#### *a)-Population étudiée*

Afin de répondre aux objectifs fixés nous avons réalisés une étude prospective au niveau de l'unité d'immunologie au CHU Hassiba BEN BOUALI – Blida, portant sur 73 patients orientés des établissements de santé publics et privés (externes) dans une période de 4 mois s'étalant du Février au Mai 2019.

#### *b)- Critères d'inclusion*

- Patients connus pour une PR présentant des auto-Ac anti-CCP et / ou FR associé.
- Patients présentant des auto-Ac anti-CCP mais pas connus comme PR (nouveaux cas).

#### *c)- Critères de non inclusion*

- Patients ne présentant pas des auto-Ac anti-CCP.
- Patients dont leurs sérums étaient introuvables ou insuffisants.

#### *d)- Critères d'exclusion*

- Patients présentant du FR positif avec des auto-Ac anti-CCP négatifs.

#### *e)- Recueil des données*

Les différentes données cliniques, épidémiologiques et biologiques ont été récupérées directement d'après les dossiers des patients.

Les corrélations ont été faites par EXCEL, la valeur significative du coefficient de corrélation est comprise entre 0 et 1, au delà de cet intervalle il n'y a pas de corrélation.

#### *f)- Recueil des sérums*

Les différents sérums ont été recueillis à partir des prélèvements du sang vineux sur tubes sec après avoir centrifugé 3000 tours/ 10 min.

Ces prélèvements ont été effectués directement au niveau de laboratoire d'immunologie.



**Figure 22:** Les sérums des patients

### 1-1-2-Matériel non humain

#### *a)- Fiche de renseignements*

Rapportant les informations obtenues durant le questionnaire individuel des patients. (Annexe 8 : Fiche de renseignements).

#### *b)- Tubes de prélèvement*

Tubes sec : pour récupérer le sérum qui est utilisé pour la recherche des différents Auto-Ac (anti-CCP et FR)

#### *c)- Appareillages*

- Pour l'IFI : microscope à fluorescence type Jenamed 2 marque Carl Zeiss.
- Pour ELISA : lecteur ELISA à micro plaques de type MRXe marque Dynex biosciences.
- Centrifugeuse Jouan de type CR3 i multifunction.
- Congélateur Jouan (-80°C).

- Micropipettes : 5  $\mu$ l - 10  $\mu$ l - 100  $\mu$ l - 500  $\mu$ l - 1000  $\mu$ l.
- Agitateur magnétique.



**Figure 23:** Appareillage utilisés

*d)-Réactifs*

- Pour IFI : Coffret NOVA Lite HEp-2.
- Pour ELISA : On utilise le coffret ELISA QUANTA Lite CCP3.1 IgA pour détecter les Ac anti-CCP d'isotype IgA, le coffret QUANTA Lite RF IgA pour la

détection du FR d'isotype IgA, le coffret AESKULISA MMP-3 pour les le dosage des MMP.

- Pour la CRP : Coffret SPRINREACT PCR-Latex Agglutination en porte.



Figure 24: Réactifs utilisés

*e)- Consommables*

Embouts, gants, compresse, eau distillée, tubes sec, appendofs, papiers absorbants, portoir, embouts récipients, lamelles couvre-objets de 24×60.

## 1-2-Méthodes

### 1-2-1-Immunofluorescence indirect IFI

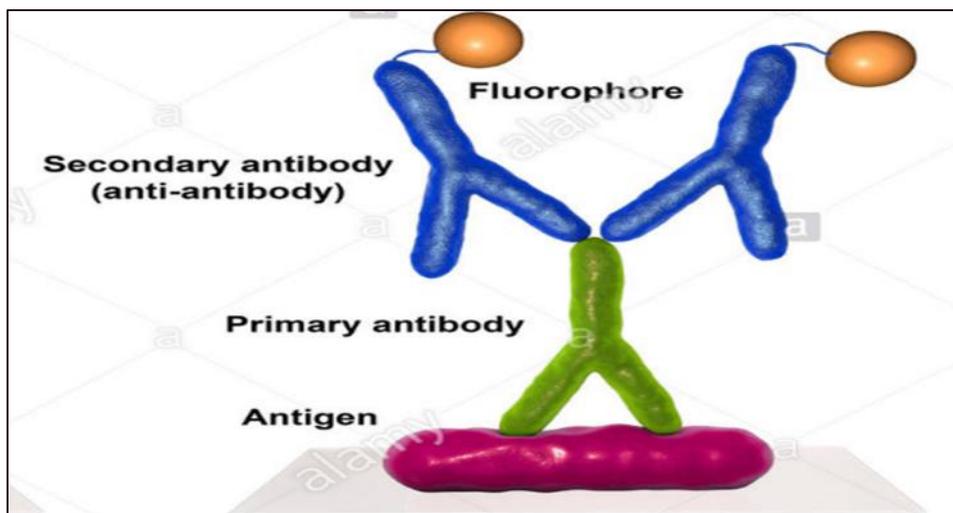
#### *a)- Principe*

C'est une technique de dépistage (screening) et titrage employée pour déterminer la présence et la localisation d'un Ag dans une préparation microscopique (coupe de tissu, frottis cellulaire, étalement microbien ...) ou d'un Ac dans un sérum pathologique.

Les lames sur lesquelles ont été cultivées les cellules sont incubées avec le sérum de patients dans des dilutions croissantes.

Les Ac fixés sur ces cellules sont ensuite révélés grâce à un conjugué anti-IgG humaine couplé à un fluorochrome (l'isothiocyanate de fluorescéine).

La lecture des lames et leur interprétation se font à l'aide d'un microscope à fluorescence.



**Figure 25:** Principe de l'IFI

### Cellule Hep 2 :

Permet la détermination qualitative des Ac anti-nucléaires AAN par l'utilisation des lames sur lesquelles ont été cultivées les cellules Hep 2 ( humain épithéliale cell line type 2) dérivées d'une lignée tumorale des cellules épithéliales humaines qui possèdent de gros noyaux et de gros nucléoles permettant une bonne visualisation de plus, ces cellules étant tumorales, elles offrent l'avantage de présenter de multiples mitoses utiles à l'interprétation et à l'identification d'Ac particulier.



**Figure 26:** Cellule Hep2.

#### *b)- Résultat et interprétation sur Hep 2*

##### ❖ **Résultat négatif:**

Un échantillon est considéré négatif si le marquage nucléaire est équivalent ou inférieur à celui obtenu avec le contrôle négatif.

##### ❖ **Résultat positif:**

Un échantillon est considéré positif lorsque le marquage nucléaire est supérieur à celui du contrôle négatif et que l'aspect est clairement visible sur la plupart des cellules Hep-2.

Les différents aspects observés dépendent du type et de la quantité des Auto-Ac présents dans l'échantillon. Les aspects suivants peuvent être observés :

**A- Homogène (diffus):**

Le noyau se colore uniformément de façon homogène. Dans les cellules mitotiques, la coloration intense des chromosomes prend l'aspect indique la présence d'auto Ac anti-ADNn, anti-histones ou anti-DNP.

**B- Moucheté:**

Les aspects mouchetés indiquent la présence d'auto Ac anti-Ag solubles : Sm, RNP, Scl-70, SSA, SSB, JO1 ou contre Ag non définis.

**C- Centromérique :**

Points de fluorescence de taille moyenne uniforme répartis dans tout le noyau avec des bords nucléaires indistincts

**D- Nucléolaire :**

Coloration homogène intense des nucléoles souvent associés à une fluorescence homogène diffuse du reste du noyau.

On peut observer des réactions de coloration cytoplasmique qui suggèrent la présence d'Auto Ac anti-mitochondries (AMA), anti-muscle lisse (ASMA) ou autres.

*c)- Application*

- Détection des Auto Ac antinucléaire : Hep2
- Détection des Auto Ac anti-ADN natif : Crithidia Luciliase

*d)- Avantages et inconvénients*

**Tableau 6:** Avantages et inconvénients de la technique IFI

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
*La possibilité de réalisation des marquages multiples sur un même échantillon, de cellules *La sensibilité *La rapidité et la facilité d'utilisation	*la possibilité de réaction faussement positive ou faussement négative *Crithidia Luciliase est un test spécifique adapté aux petites séries mais il est moins sensible et semi-quantitatif. *non automatisé nécessite un contrôle

<p>*Augmentation de l'intensité lumineuse, car il y'a plusieurs sites de fixation sur les Ac primaire, ce qui permet d'avoir plusieurs Ac secondaires fixés dessus</p>	<p>chaque étape.</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------

*e)- Mode opératoire*

(

Annexe 2 : Mode opératoire IFI)

**1-2-2- Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)**

*a)- Principe*

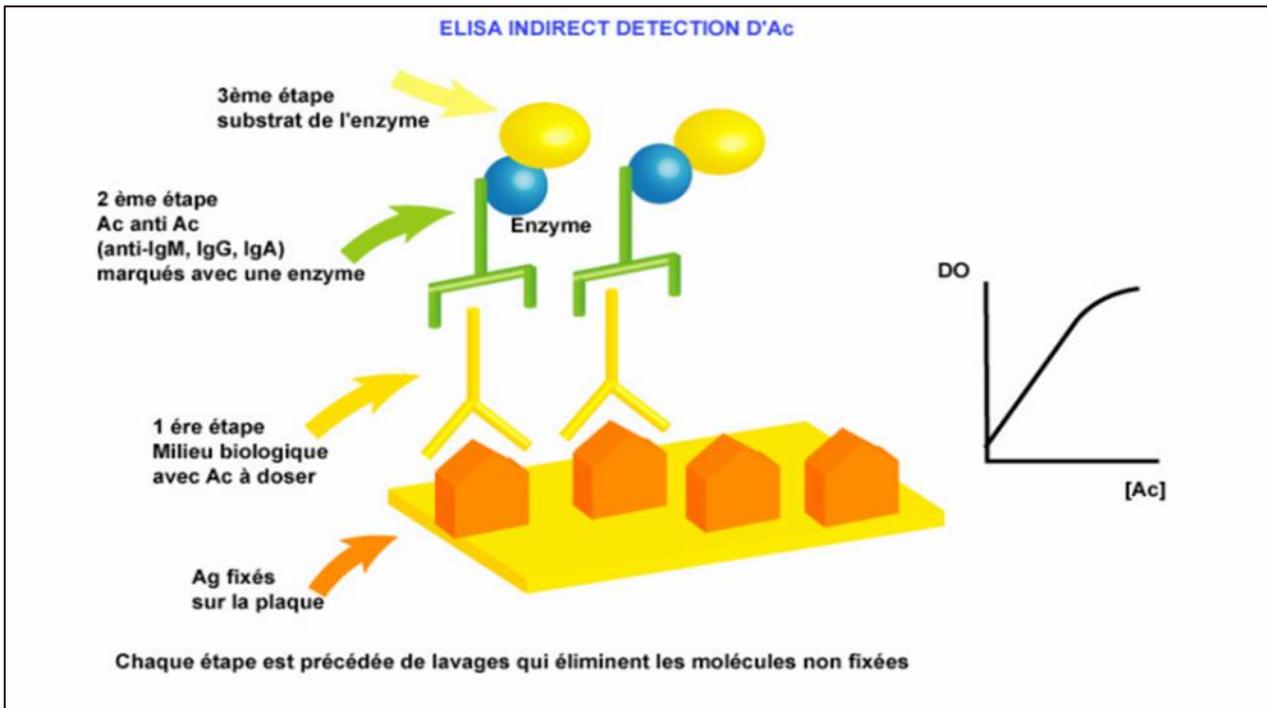
L'Ag est purifié et fixé dans les puits d'une plaque de micro-titration en polystyrène dans des conditions qui préservent son état natif. Les prêt-à-emploi et les sérums des patients dilués sont ajoutés dans des puits distincts afin de permettre à tous les Ac présents de se lier à Ag immobilisé.

Les molécules non liées aux Ag sont éliminées par lavage. Un conjugué enzymatique anti-IgG humaine est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les auto-Ac du patient.

Après une étape d'incubation, le conjugué non fixé est éliminé par lavage.

L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène suivie d'une étape de mesure de l'intensité de la coloration ainsi développée. Après avoir arrêté la production enzymatique de produit coloré.

La présence ou l'absence d'auto -Ac sera déterminée en comparant la densité optique de l'échantillon à celle d'une courbe d'étalonnage.



**Figure 27:**Principe d'ELISA

Dans le cadre de notre travail on a réalisé 3 techniques ELISA pour la déterminer :

- ❖ Les Auto Ac anti-CCP à isotype IgA.
- ❖ Le facteur rhumatoïde à isotype IgA.
- ❖ Metalloproteinase matricielle3.

### *b)- Résultat et interprétations*

La réactivité de chaque échantillon est calculée en divisant la DO moyenne de l'échantillon par la DO moyenne du contrôle faible et multiplier le résultat obtenu par la valeur (en UI/ml) affectée au contrôle faible. **L'ELISA** est une technique très sensible et peut de ce fait détecter de très faibles différences chez les patients. Chaque laboratoire doit établir sa valeur seuil en fonction du recrutement des patients, de ses procédés, contrôles et équipements.

- ❖ Un résultat positif indique la présence d'anticorps recherchés
- ❖ Un résultat négatif indique qu'il n'y a pas d'anticorps recherchés ou que le niveau de ces anticorps se trouve en dessous de limite de détection de ce test.

Il est suggéré que le laboratoire rend les résultats avec la remarque suivante : (Les résultats indiqués ont été obtenus avec le test ELISA (Inova QUANTA Lite CCP3.1 IgA / Inova QUANTA Lite RF IgA ELISA). Les valeurs de l'anticorps obtenues avec des tests de

différents fabricants ne sont pas interchangeables. Le taux d'anticorps trouvé n'est pas corrélé à un titrage en point final).

b)-1-Auto Ac anti-CCP à isotype IgA

Les échantillons peuvent être interprétés comme négatifs, faiblement, modérément ou fortement positif, selon les valeurs en unités détaillées ci-dessous :

- Négatif < 20
- Faiblement positif 20 - 39
- Modérément positif 40 - 59
- Fortement positif 60

b)-2-Facteur rhumatoïde a isotype IgA

Les échantillons peuvent être interprétés comme négatifs, faiblement, modérément ou fortement positif, selon les valeurs en unités détaillées ci-dessous :

- Négatif 6
- Positif > 6

b)-3-Métalloprotéinase matricielle 3

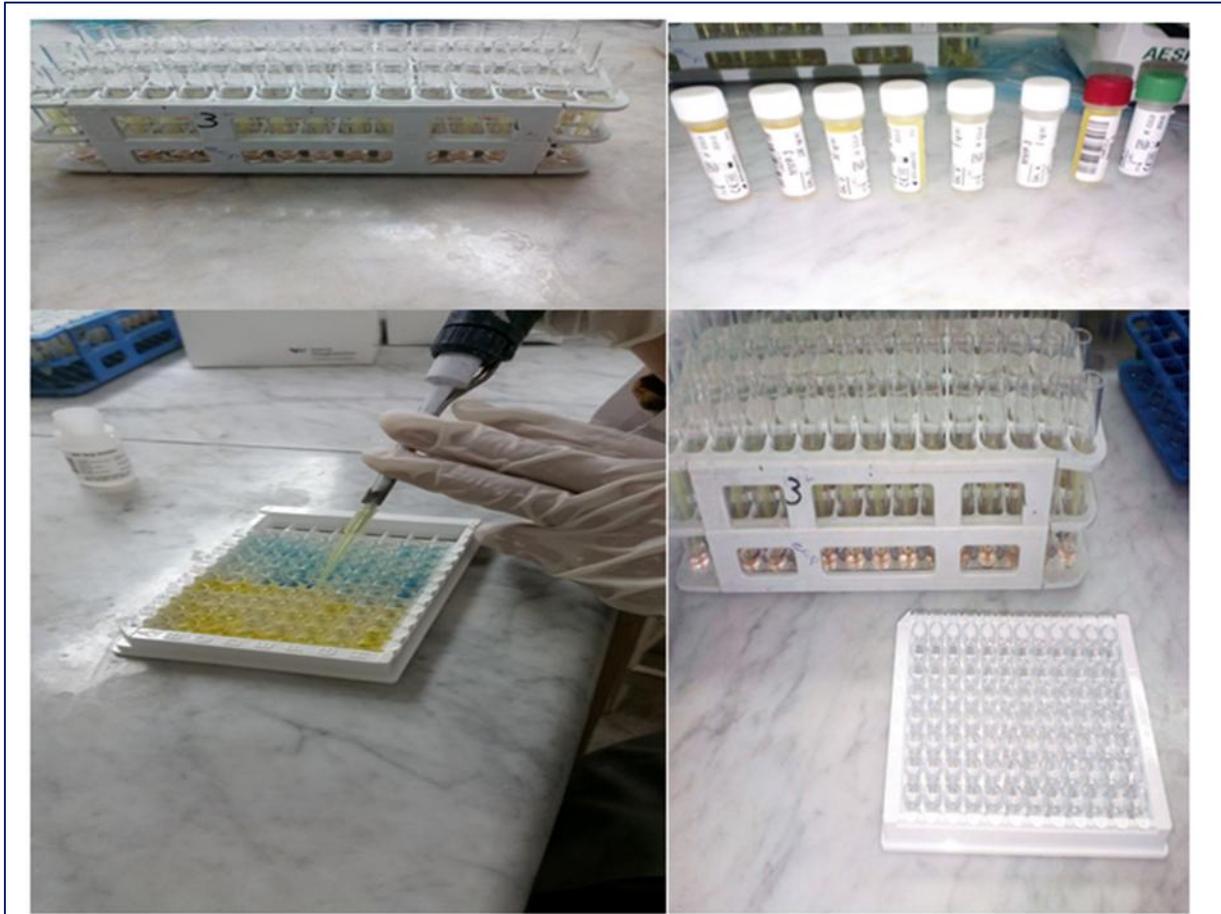
Les échantillons peuvent être interprétés comme suit :

**Tableau 7:** Interprétation des résultats de MMP-3 par technique ELISA

<b>AESKULISA MMP-3</b>	<b>Plage de référence</b>	<b>Valeur seuil</b>	<b>positif</b>
Femmes	0-20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml
Hommes	0-40 ng/ml	40-50 ng/ml	>50 ng/ml

*c)- Mode opératoire*

(Annexe 3 : Mode opératoire ELISA)



**Figure 28: Technique ELISA**

*d)- Applications*

**Tableau 8:** Application de la technique ELISA.

Screening	Identification
- AAN -ENA	-Anti -Ag soluble (SM RNP SSA SSB SCL 70) Insoluble ( histone et nucleosome) -Anti-CCP

*d) - Avantages et inconvénients*

**Tableau 9:** Avantages et inconvénients de l'ELISA.

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-L'utilisation d'anticorps monoclonaux rend la détection spécifique.</li> <li>-L'utilisation d'anticorps secondaires rend la technique sensible.</li> <li>-Technique accessibles à tous les biologistes.</li> <li>-La détection du signal ne nécessite pas la présence d'appareillage spécialisé.</li> <li>-La validité des trousse est d'environ 1 an.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-La réaction enzymatique rend cette technique dépendante de la température, du Ph et de l'éclairage.</li> <li>-Détection limitée.</li> </ul>

**1-2-3-Test d'agglutination**

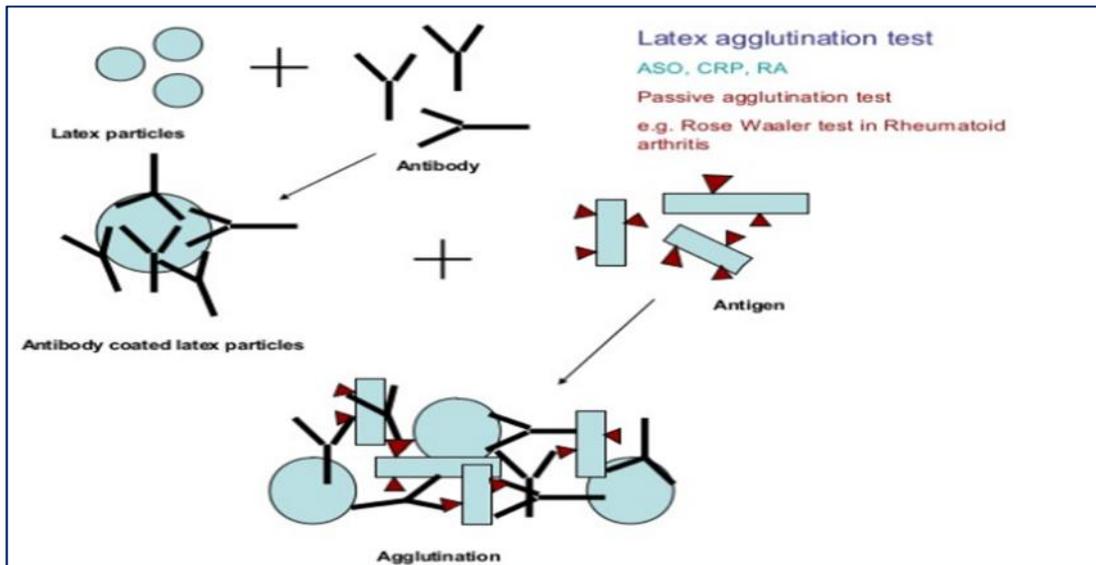
La recherche des factures rhumatoïdes repose sur l'utilisation conjointe d'une technique d'agglutination au latex et d'une technique d'hémagglutination.

*a)-Réaction d'agglutination au LATEX*

a)-1- Principe

C'est une technique qualitative et semi quantitative basée sur les propriétés agglutinantes spécifiques du FR que réagit avec les particules de latex sensibilisées par des gammaglobulines humaines.

La présence du FR sérique entraîne l'apparition d'une agglutination massive, visible à l'œil



nu.

**Figure 29:** Principe de la Réaction d'agglutination au LATEX

#### a)-2- Interprétation

Examiner macroscopiquement la présence ou l'absence d'agglutination dans la minute suivant l'arrêt de l'agitateur.

- **Réaction positive :** La présence d'agglutination indique un contenu en FR dans le sérum 8UI/ml

Un sérum positif doit être titré : il faut faire des dilutions de deux en deux en Na Cl.

Le titre est défini comme étant la plus grande dilution donnant un résultat positif.

- **Réaction négative :** L'absence d'agglutination indique un contenu en FR de 8UI/ml

#### a)-3- Mode opératoire

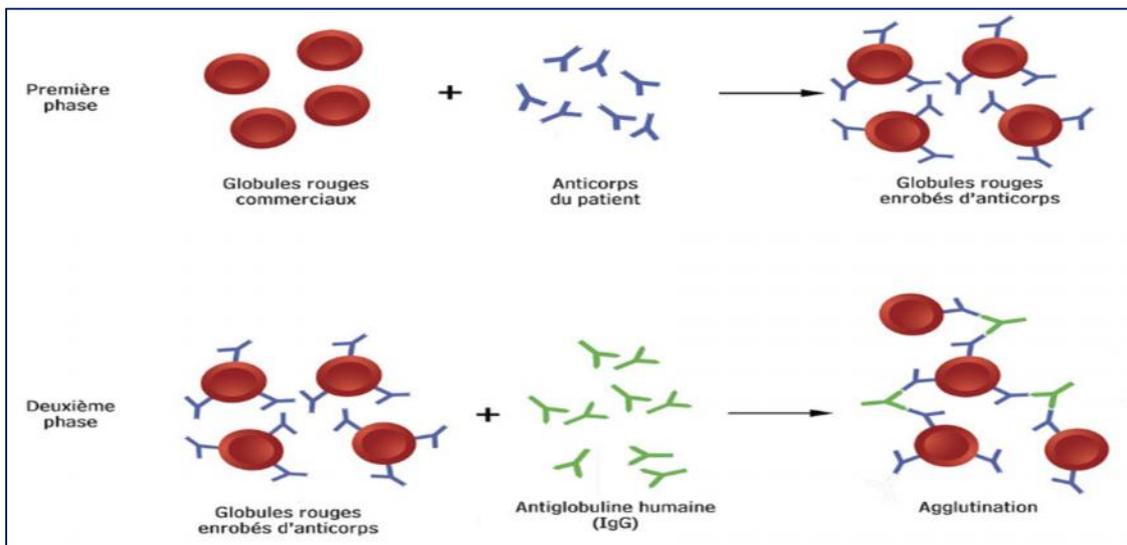
(Annexe 4 : Mode opératoire de la réaction d'agglutination au LATEX)

*b)-Réaction de Waaler Rose*

b)-1- Principe

C'est une technique d'hémagglutination basée sur les propriétés hémagglutinantes spécifiques du FR.

On utilise des hématies de mouton qui sont sensibilisées avec du sérum de lapin anti-hématies de mouton IgG qui vont s'agglutiner en présence du FR.



**Figure 30:** Principe de la réaction Waaler Rose.

b)-2- Interprétation

- **Réaction positive :** Agglutination visible macroscopiquement indique un contenu en FR dans le sérum > 8UI/ml.
- **Réaction négative:** Absence d'agglutination.

Le titre de l'échantillon correspond à celui de la dilution la plus élevée présentant un résultat nettement positif.

b)-3- Mode opératoire

(Annexe 6: Mode opératoire de la réaction Waaler Rose)

### 1-2-4- Détermination de protéine C-reactive (PCR)

#### *a)- Principe*

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

#### *b)- Interprétation*

La présence d'agglutination indique une concentration en PCR  $\geq 6$ mg/L.

La concentration moyenne de PCR s'obtient en appliquant la formule suivante :

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

L'intitulé est défini comme la dilution principale qui donne un résultat positif.

#### *c)- Mode opératoire*

(Annexe 7: Mode opératoire de la CRP)



**Figure 31:** Technique de détermination de PCR.

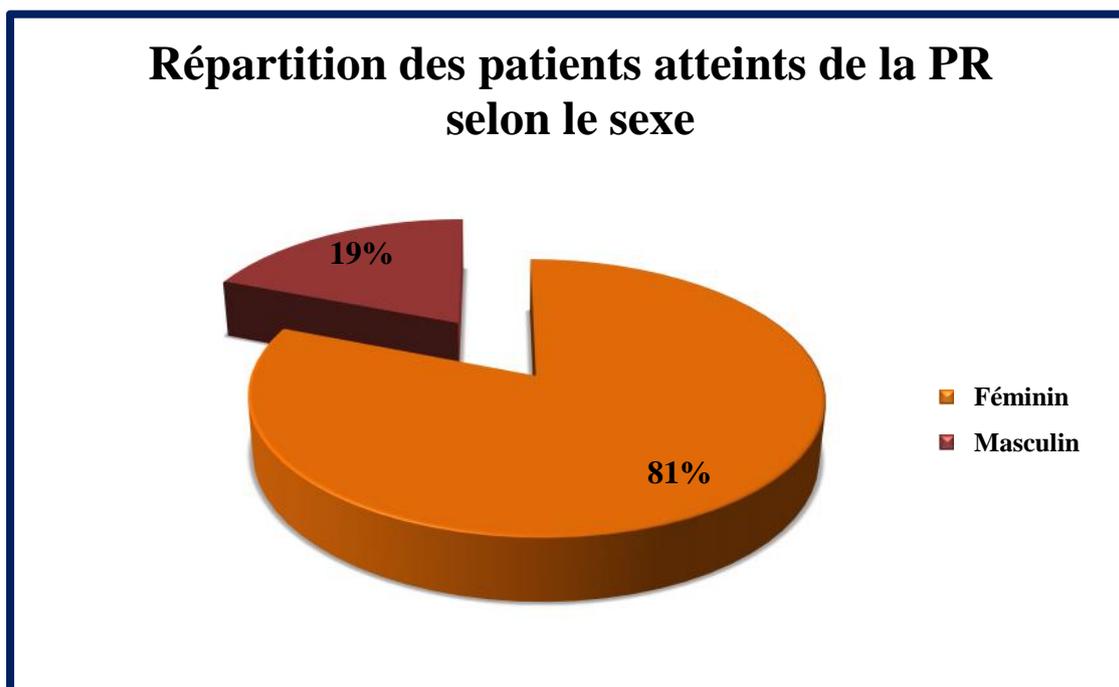
## II-Résultats et discussion

---

L'étude est menée sur une population de 73 patients réalisée au sein de l'unité d'immunologie entre la période du Février 2019 au Mai 2019, afin d'évaluer l'intérêt des Auto-Ac anti-CCP à isotype IgA dans la PR.

### II-1- Etude Epidémiologique

#### II-1-1- Répartition des patients selon le sexe



**Figure 32** : Répartition des patients selon le sexe

➤ **Résultat :**

Parmi nos 73 patients atteints de la PR, 59 patients sont de sexe féminin, soit 81%, avec seulement 14 patients de sexe masculin, soit 19%, dont le sexe ratio est de 1/4.

➤ **Discussion :**

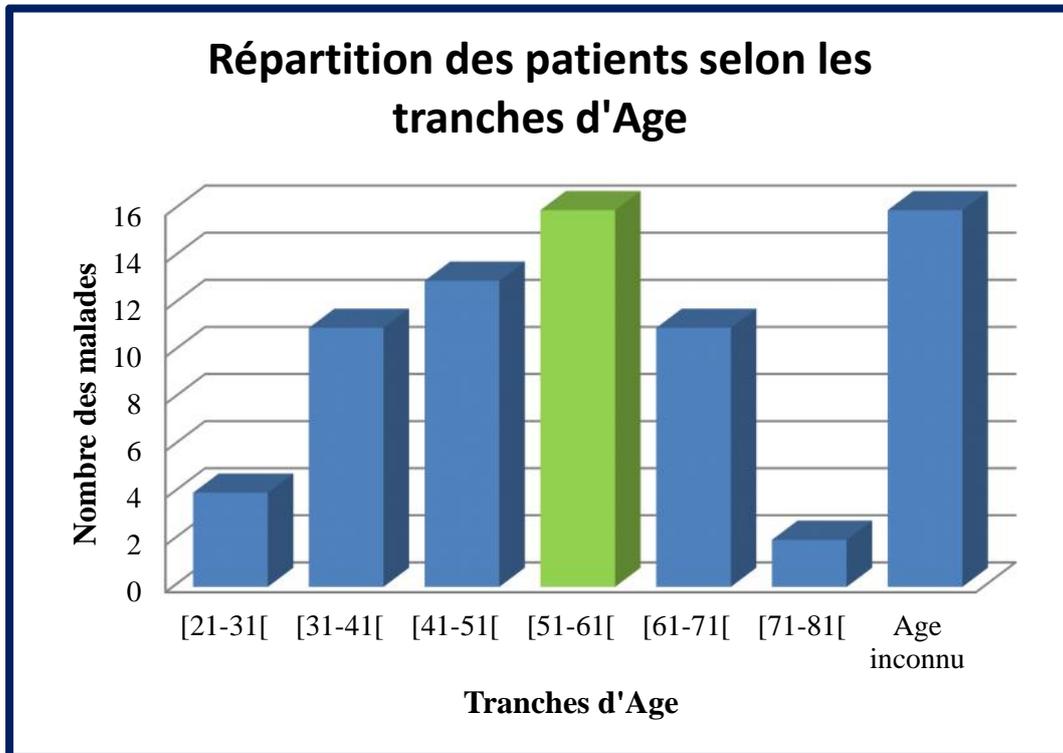
La prédominance féminine est fréquemment observée au cours de la PR et les autres connectivites. Cela peut être expliqué par la relation étroite entre le système immunitaire et le système neuroendocrinien sexuel, un dysfonctionnement des axes hormonaux régulateurs (axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et axe hypothalamo-hypophysogonadique) existe chez les patients polyarthritiques. Il en résulte un taux inadéquatement bas de cortisol, ainsi qu'une hypo-androgénie relative (surrénalienne et gonadique), Les androgènes ont des propriétés immunosuppressives et sont, à ce titre, protecteurs de la PR.

L'hypo-androgénie relative, sérique et synoviale, correspond alors, chez l'homme à la perte d'un facteur protecteur et, chez la femme, à l'existence d'un facteur aggravant. En ce qui concerne les hormones dites féminines, la progestérone possède également des propriétés immunosuppressives, pour les estrogènes, il existe une relation dose/effet avec une concentration physiologique immuno-stimulatrice et proliférative au sein du tissu synovial <sup>104</sup>.

Nos résultats sont compatibles avec les résultats d'un article publié en 2014 par **K.Margarita, Y.Zamira, E.Petrela et G.Sulcebe** qui présente une prédominance féminine avec un pourcentage de 84% <sup>105</sup>.

Ces résultats sont aussi compatibles avec une étude réalisée en Algérie par **S.Slimani, A. Abbes, A. Ben Ammar, D.Kebaili, El Hadi Ali, F.RahalM.Choukri Khamari, A.Baltache, I.Khider, R. Chiheub, K. Khelif, S. Akbi, S. Rahmani, C. Dahou, N. Brahim Mazouni, S.Benmadi** sur 249 patients dont 213 femmes qui représentent 85% et 36 hommes 15 % avec un Sex-ratio de 1/5 <sup>41</sup>.

## II-1-2- Répartition des patients selon les tranche d'âge



**Figure 33:** Histogramme représentatif des différentes tranches d'âge

➤ **Résultat :**

Les extrêmes d'âge de nos patients sont 21 et 78 ans avec une moyenne d'âge de 49 ans. Selon le graphe, la médiane est représentée par la tranche d'âge [51- 61[ qui est la plus touchée (28%) suivi par la tranche d'âge [41- 51[ avec un pourcentage de 23 %.

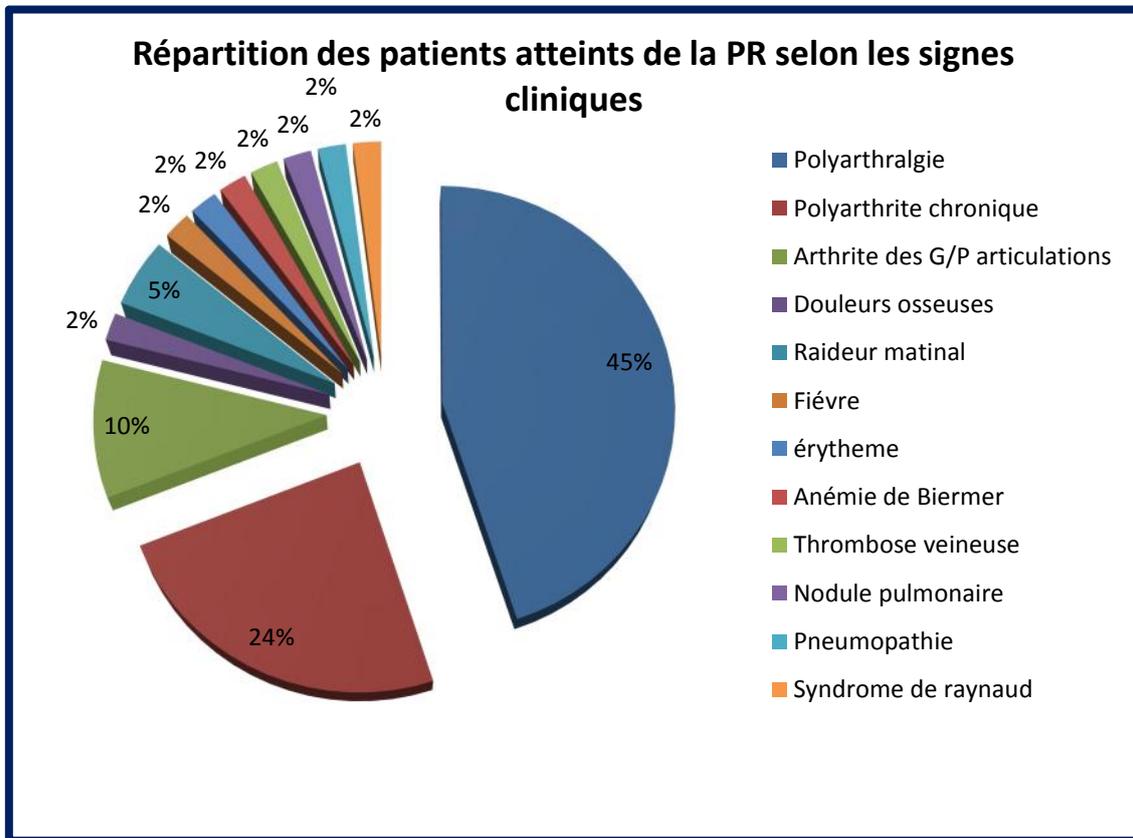
➤ **Discussion :**

L'âge survenu de la PR et d'autres connectivites varie entre 45 et 55 ans selon les données internationales

Dans une étude similaire faite par **K.Margarita, Y.Zamira, E.Petrela et G.Sulcebe** , 126 patients recrutés avaient un âge qui varie de 17 à 78 ans et une moyenne d'âge de 51.05 ans<sup>105</sup>.

Nos résultats sont aussi compatibles avec une autre étude réalisée en Algérie par **S.Slimani, A. Abbas, A. Ben Ammar, D.Kebaili , El Hadi Ali, F.RahalM.Choukri Khamari , A.Baltache ,I.Khider ,R. Chiheub, K. Khelif , S. Akbi, S. Rahmani, C. Dahou, N. Brahim Mazouni ,S.Benmadi**, 249 patients avec une moyenne d'âge de 50.1 ans<sup>41</sup>.

## II-1-3- Répartition des patients selon les signes cliniques



**Figure 34:** Répartition des patients atteints de la PR selon les signes cliniques

➤ **Résultat:**

Selon la figure, les polyarthralgies sont le principal motif de consultation soit 45%. La polyarthrite chronique occupe le second rang avec 24%, alors que l'arthrite a intéressé les grosses et les petites articulations avec 10%. Concernant la raideur matinale, elle vient au 4ème rang avec un pourcentage de 5%.

➤ **Discussion :**

La PR est une maladie inflammatoire rhumatismale touchant plusieurs articulations dont les polyarthralgies, les arthrites, la raideur matinale et le gonflement sont les symptômes les plus fréquents, bien que cette maladie soit systémique, des manifestations extra-articulaires peuvent apparaître. Notre résultat est compatible avec les données internationales.

### II-1-4- Répartition des patients selon la présence des auto-Ac anti-CCP

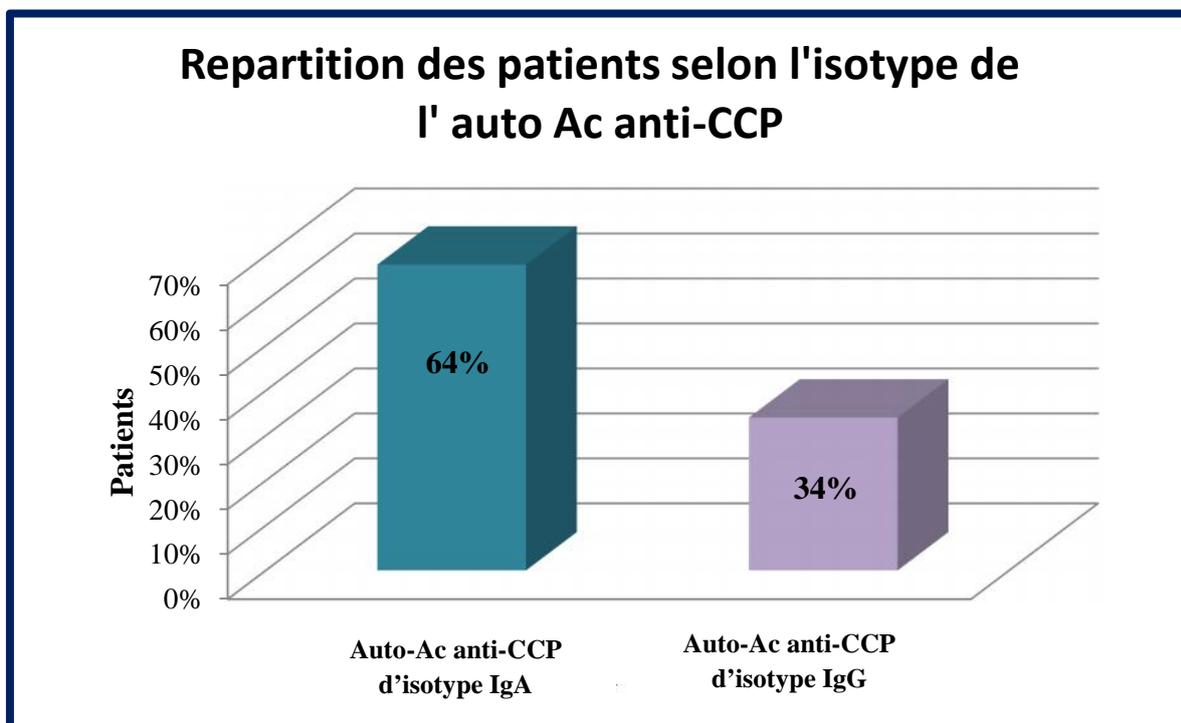


Figure 35 : Histogramme représentant les isotypes des auto-Ac anti-CCP

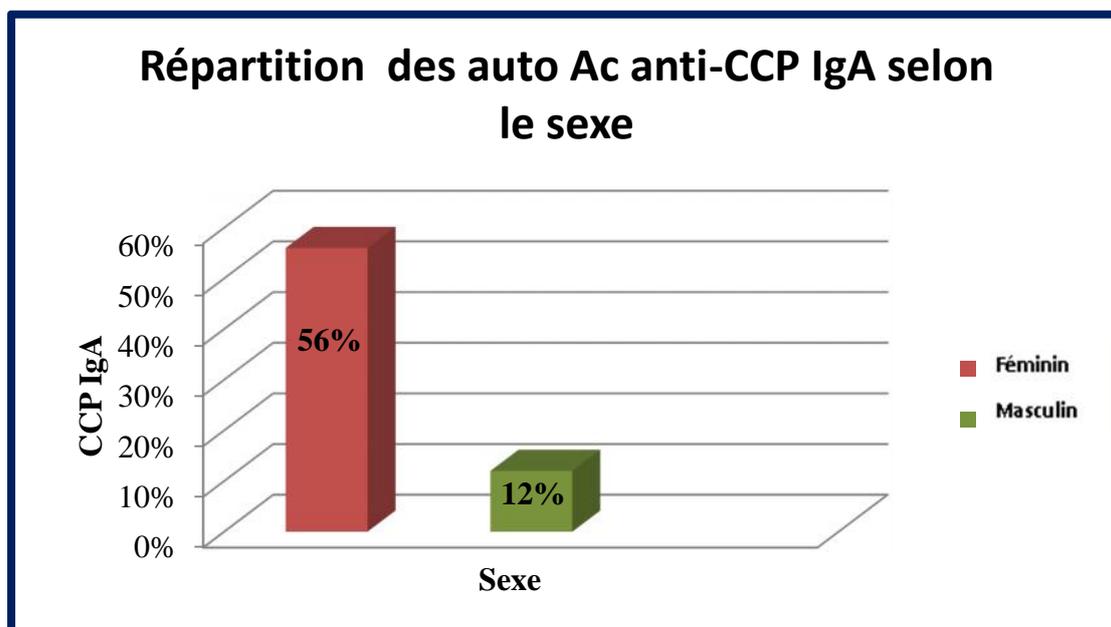


Figure 36: Histogramme représentatif des auto-Ac anti-CCP selon le sexe

➤ **Résultat :**

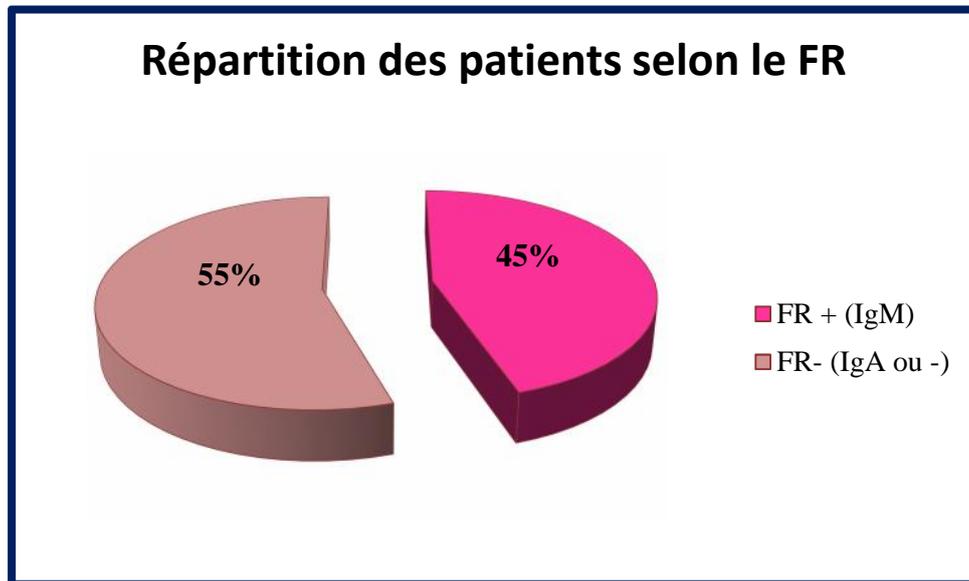
Dans notre population, 47 patients présentaient des auto-Ac anti-CCP d'isotype IgA, soit 64%, dont 41 sont de sexe féminin, soit 56%, et 6 patients sont de sexe masculin, soit 8%. En revanche 26 patients, soit 36%, ont des auto-Ac anti-CCP d'isotype IgG.

➤ **Discussion :**

La fréquence d'isotype IgA est significative avec une prédominance féminine vu que les femmes sont les plus touchées par la PR.

Ce profil peut ajouter plus d'information aux caractéristiques liés à la maladie et peut être utile dans la prise en charge du patient.

### II-1-5- Répartition des patients selon la présence du FR



**Figure 37** : Répartition des patients selon la présence du FR

➤ **Résultat :**

Parmi nos 73 patients, 33 patients ont un FR positif d'isotype IgM selon les données recueillies des dossiers des patients. Les 40 patients restants ont un FR négatif sur lesquels on a réalisé une recherche du FR d'isotype IgA, on a trouvé que 6 patients présentent cet isotype, alors que 34 patients ont resté négatifs.

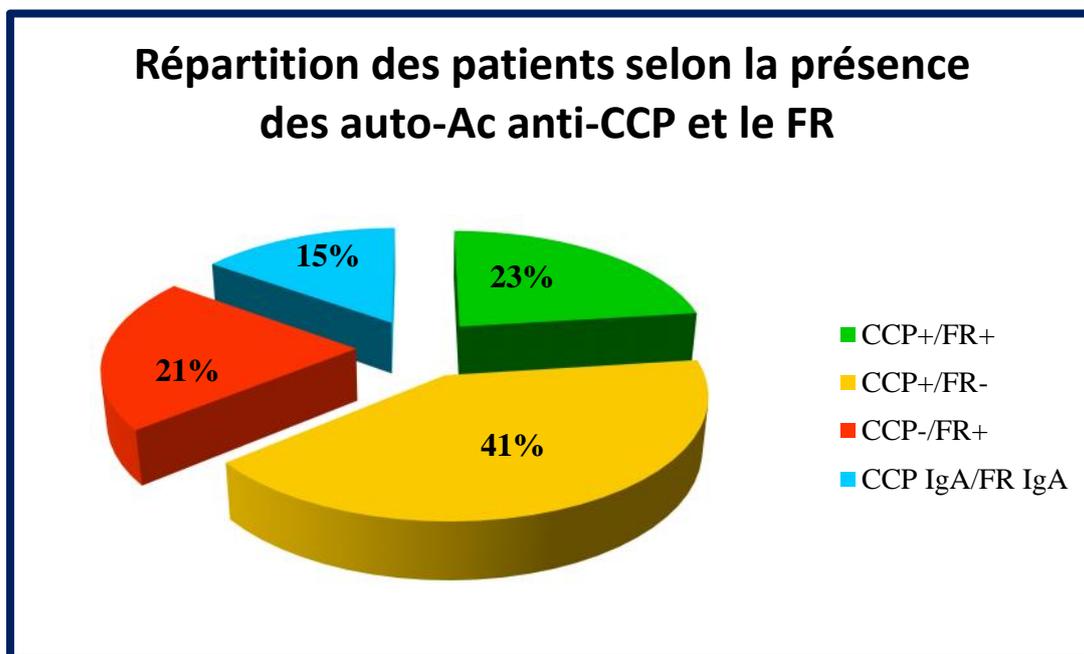
➤ **Discussion :**

Le FR est un auto-Ac présent au cours de nombreuses maladies auto-immunes et non auto-immunes d'où son moindre spécificité dans le diagnostic de la PR. Le FR le plus recherché en routine est l'IgM, les IgG et les IgA sont aussi présents dans le sérum des patients atteints de la PR, ces deux isotypes peuvent fournir des informations supplémentaires au diagnostic et/ou pronostic de la PR.

Le FR d'isotype IgA a une spécificité importante dans le diagnostic de la PR en combinaison avec les auto-Ac anti-CCP, dans une étude faite en 2003 (**Bas S1, Genevay S, Meyer O, Gabay C Rheumatology –Oxford-**) pour évaluer l'association des auto-Ac anti-CCP et FR IgM et IgA dans la différenciation entre la PR et d'autres rhumatismes

inflammatoires et pour déterminer si la sévérité des signes cliniques est associée à la présence de ces auto-Ac au moment d'inclusion des patients. La spécificité était significativement importante (de 89%-90% à 98%) lorsque la combinaison des auto-Ac anti-CCP avec les FR IgA ou la combinaison des trois marqueurs sérologiques ont été faite. Cette étude a montré que la présence des auto-Ac anti-CCP avec les FR IgA ou les trois marqueurs auto-Ac anti-CCP /FR IgA/FR IgM est très utile pour le diagnostic de la PR.

## II-1-6-Répartition des patients selon la présence des auto-Ac anti-CCP et le FR



**Figure 38** : Secteur présentant la répartition des patients selon la présence des auto-Ac anti-CCP et le FR

➤ **Résultat :**

Dans cette population on a rajouté les patients ayant des FR+/ CCP- (soit 20 patients) pour étudier la différence de spécificité entre ces 2 marqueurs et explorer l'implication de leur combinaison dans le diagnostic de la PR.

Les résultats ont révélé que : 23% des patients apparaissent avec CCP+/FR+, 41% des patients avec CCP+/FR-, 21% des patients avec CCP-/FR+, alors que 15% des patients ont des CCP IgA/FR IgA après l'identification de l'isotype de ces deux paramètres réalisés.

Les patients ayant des CCP-/FR+ ont été exclus de notre étude car ils sont considérés comme une PR négative vu le manque du diagnostic préalable des auto-Ac anti-CCP (marqueur spécifique).

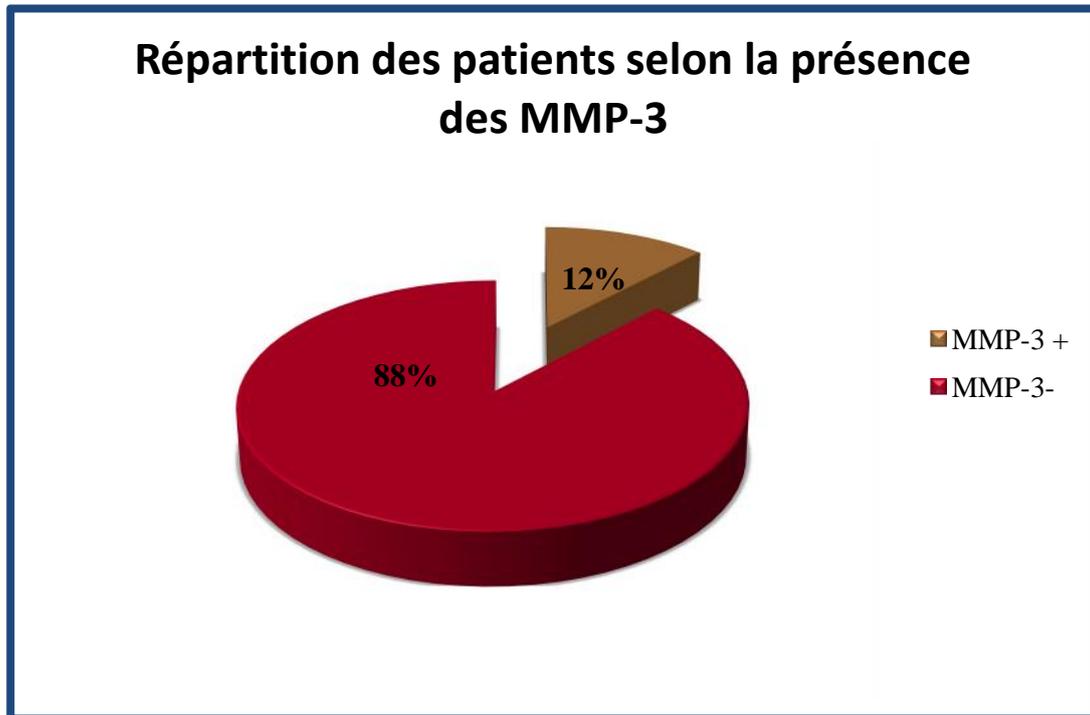
### ➤ **Discussion:**

Les auto-Ac anti-CCP et les FR sont deux marqueurs utilisés dans le diagnostic de la PR, les auto-Ac anti-CCP sont spécifiques de la PR tandis que les FR sont présents dans de nombreuses pathologies auto-immunes et non auto-immunes.

Les auto-Ac anti-CCP sont présents chez les patients atteints de la PR associés ou non au FR. Ces résultats prouvent que les auto-Ac anti-CCP sont hautement spécifiques par rapport au FR. de ce fait, la recherche des auto-Ac anti-CCP apparait le meilleur paramètre posant le diagnostic de la PR.

Nos résultats sont en accord avec différentes études montrant que la spécificité des auto-Ac anti-CCP dans la PR est très bonne, contrairement au FR, ce qui est en fait un outil de diagnostic très précieux. Cependant ils peuvent être présents dans d'autres situations, notamment des rhumatismes inflammatoires. Les valeurs diagnostiquées des différents tests ont été établies à partir des séries de patients présentant ces maladies. Les auto-Ac anti-CCP sont détectables chez une proportion importante de patients à des stades très précoces de la maladie et souvent même plusieurs années avant l'apparition des premiers signes cliniques de la PR. Leur grande spécificité ainsi que leur précocité d'apparition font de ces auto-Ac des outils majeurs pour le diagnostic de la PR (**Dahlqvist 2003, Gaalen 2004, Nielen 2004**).

## II-1-7-Répartition des patients selon la présence des MMP-3



**Figure 39 :** Secteur représentatif des patients selon la présence des MMP-3

➤ **Résultat :**

Selon la figure, les MMP-3 sont retrouvés chez 9 patients, soit 12%, par contre sont absents chez le reste des patients, soit 88%.

➤ **Discussion :**

Les métalloprotéases de la matrice 3 sont des enzymes protéolytiques secrétés par les synoviocytes et impliquées dans la destruction du cartilage et de l'os sous chondrale.

Des études ont démontré que la concentration sérique en MMP-3 des patients atteints de la PR est significativement supérieure à celle des patients témoins en bonne santé. Suite à l'inflammation massive et à la prolifération de tissus synoviaux, l'expression et la sécrétion des MMP-3 augmente dans le liquide synoviale et elle dépend de la concentration en MMP-3 dans le sérum.

La MMP-3 sérique reflète donc le processus inflammatoire des articulations concernées et constitue un marqueur de l'activité de la maladie (la destruction osseuse) même au stade précoce et un pronostic peut être donné.

II-1-8-Répartition des patients selon la présence de la CRP

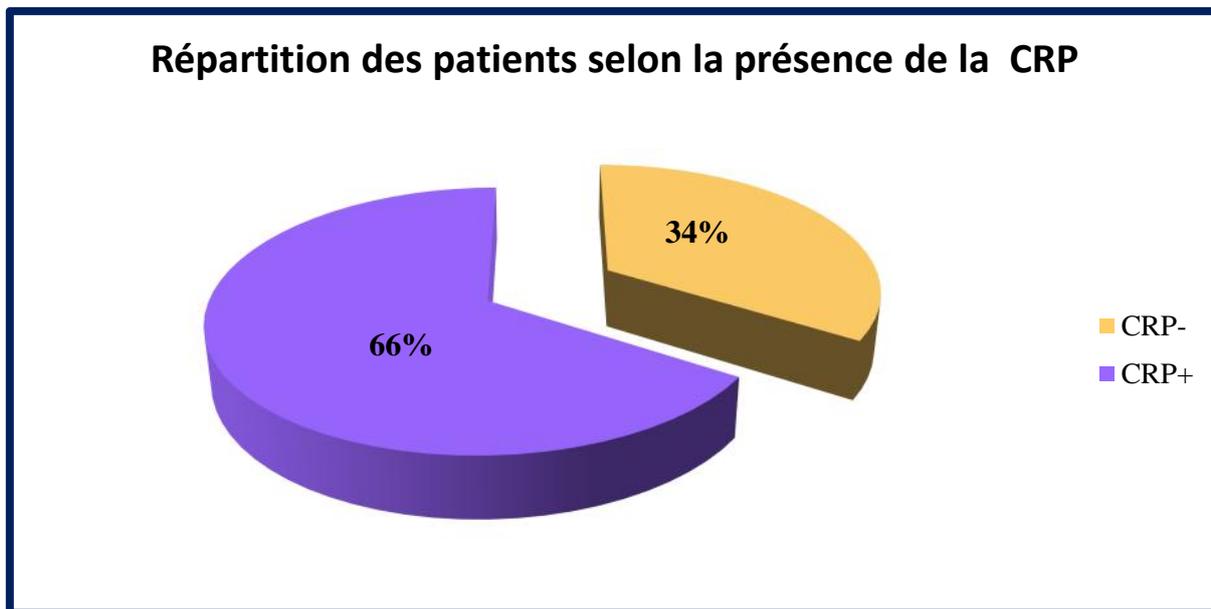


Figure 40: Secteur représentant la répartition des patients selon la CRP.

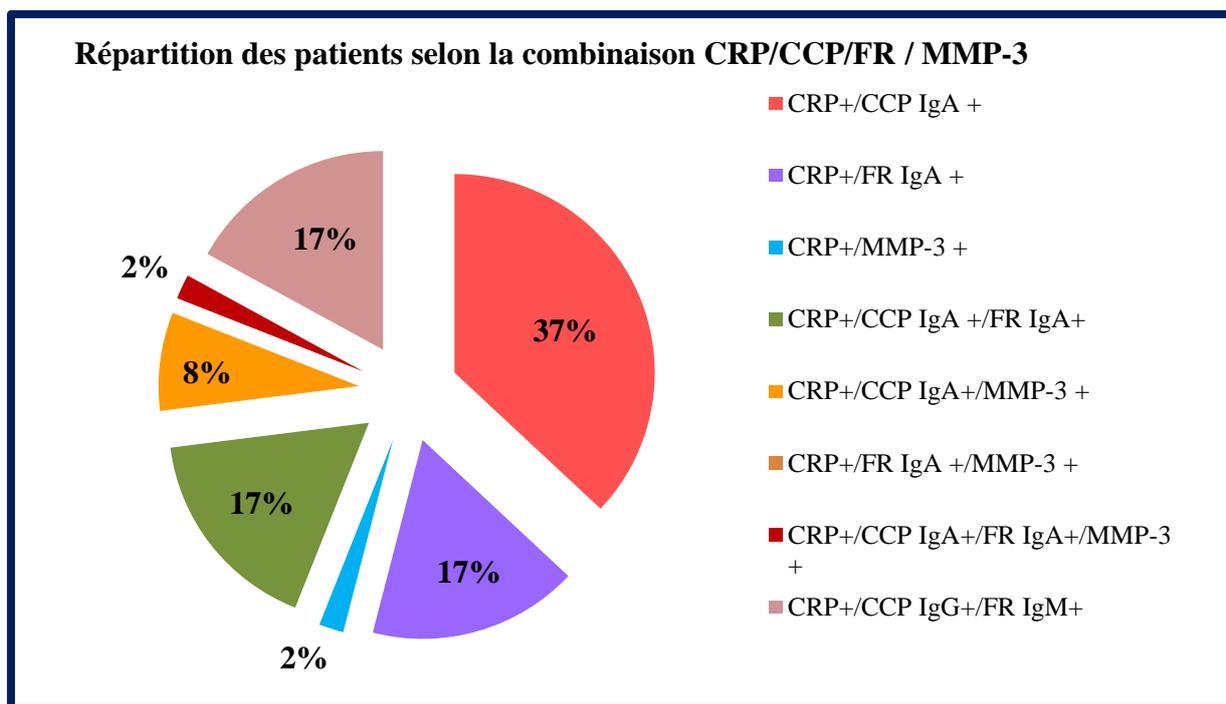


Figure 41: Répartition des patients selon la combinaison CRP/CCP/FR/MMP-3.

➤ **Résultat :**

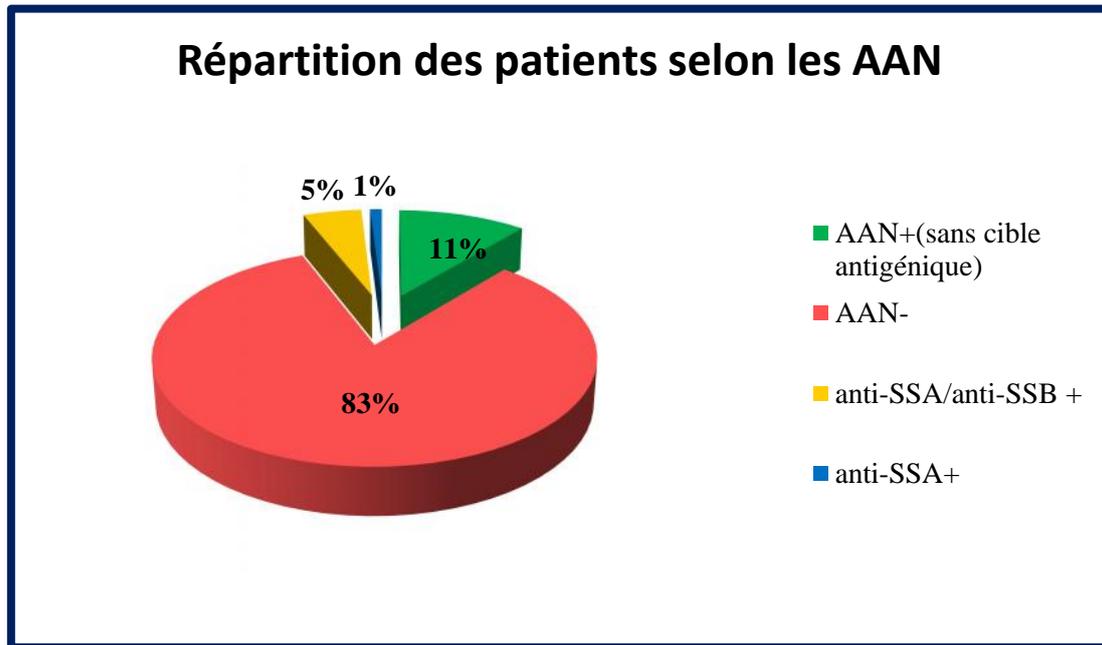
- ❖ Dans notre population, on remarque la présence de la CRP chez 66% des patients, contre 34% où la CRP est négative.
- ❖ La combinaison CRP+/ CCP IgA + est la plus marquée, soit 37%, suivi par les combinaisons CRP + / FR IgA+, CRP+/ CCP IgA+ / FR IgA+ et CRP+/ CCP IgG+ / FR IgM+ avec un pourcentage de 17%.

➤ **Discussion :**

La CRP est une protéine synthétisée dès la 6<sup>ième</sup> heure de la réaction inflammatoire.

L'isotype IgA des auto-Ac anti-CCP et FR est associé à des signes inflammatoires plus que les autres isotypes vu que la CRP est un marqueur précoce de l'inflammation.

## II-1-9-Répartition des patients selon la présence des AAN



**Figure 42:** Secteur représentatif des patients selon la présence des AAN.

➤ **Résultat :**

D'après les résultats recueillis, on constate un faible pourcentage des patients ayant des AAN positifs (17%) dont 11% des AAN sont sans cible antigénique, 5% sont des anti-SSA / anti-SSB+ et 1% avec uniquement anti-SSA.

➤ **Discussion :**

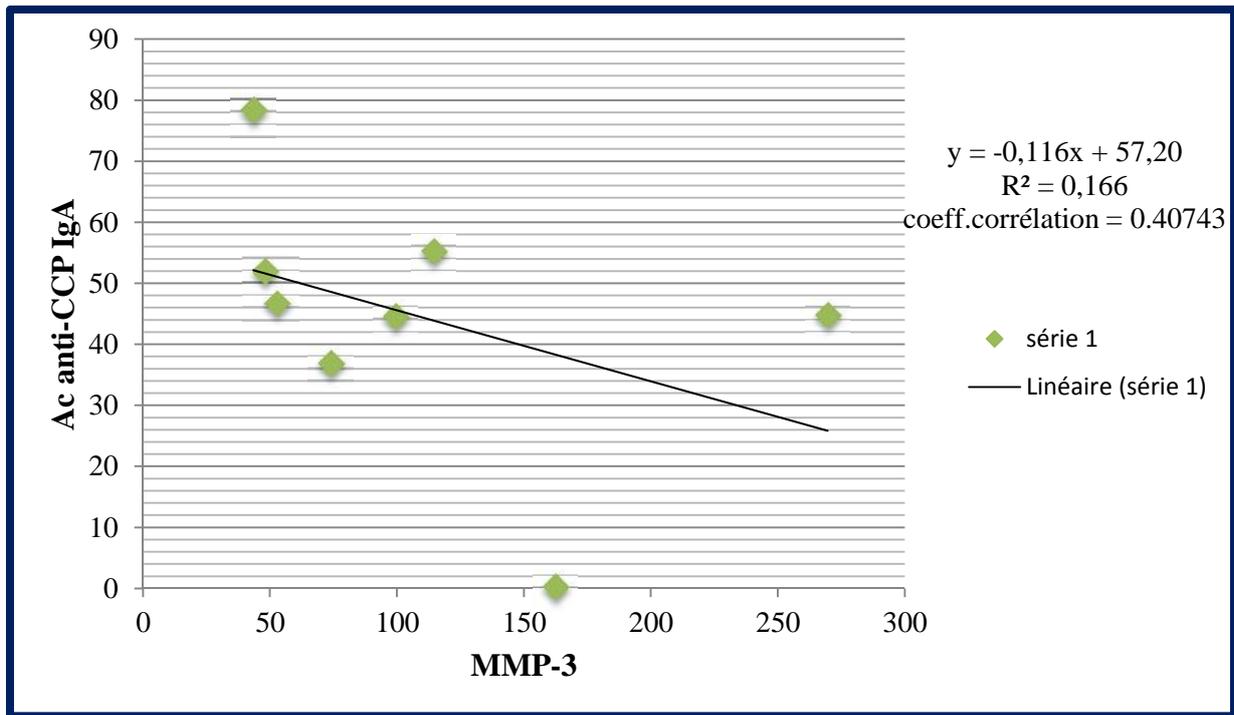
Les AAN sont des auto-Ac ciblant les protéines du noyau cellulaire, ils sont souvent détectés dans la PR à un titre assez faible.

Nos résultats sont en accord avec des études qui montrent que les Ac anti-Ag nucléaires solubles (anti-RNP, anti-SSA ou anti-SSB) sont significativement rencontrés dans la PR avec un pourcentage de 15 à 30 % et leur présence indique un syndrome de chevauchement (connectivite associée) <sup>95</sup>.

## II-2- Etude des corrélations des différents paramètres

Elle consiste à déterminer quatre paramètres biologiques (CCP-IgA, FR-IgA, MMP-3 et CRP) chez les patients atteints de la PR.

Cette étude est complétée par une collecte des données pour les AAN.



**Figure 43:** Corrélation entre Ac anti-CCP IgA et MMP-3.

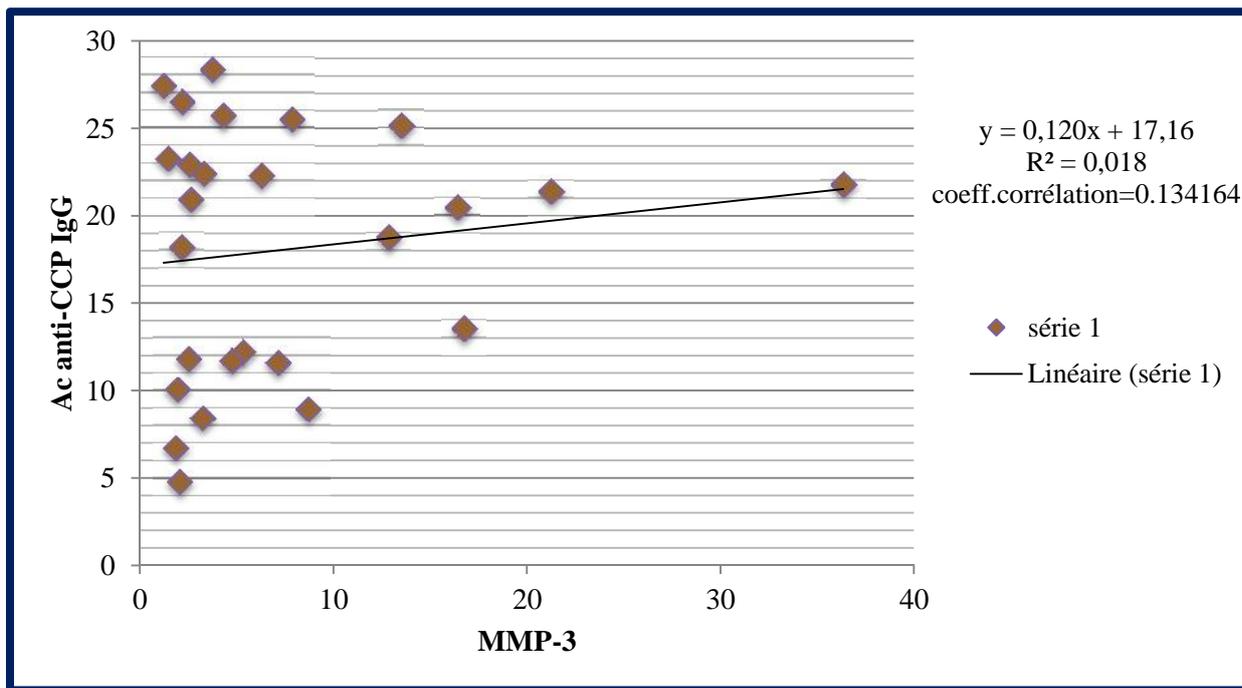


Figure 44: Corrélation entre Ac anti-CCP IgG et MMP-3.

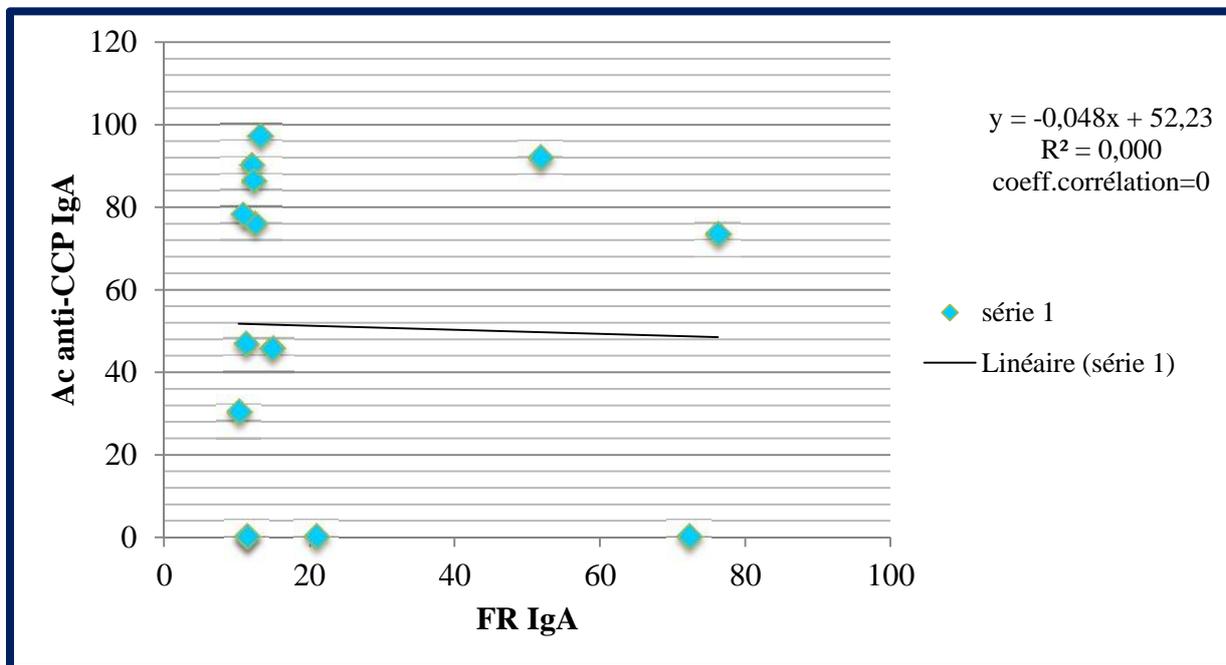


Figure 45 : Corrélation entre les Ac anti-CCP IgA et FR IgA.

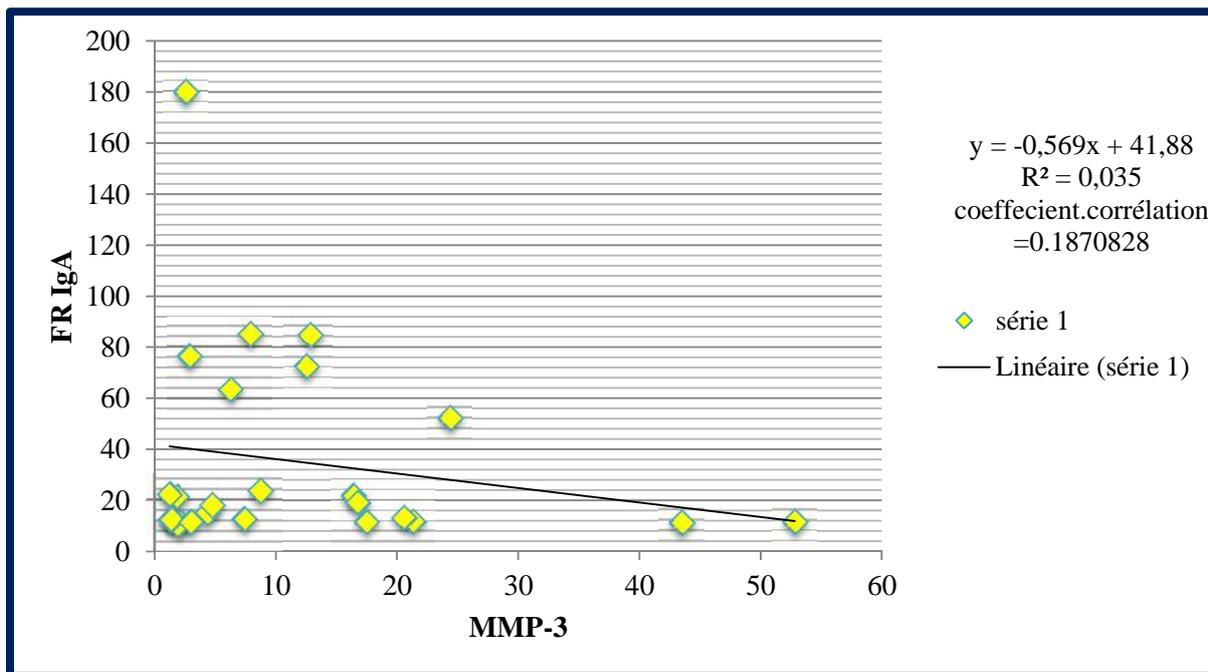


Figure 46: Corrélation entre FR IgA et MMP-3.

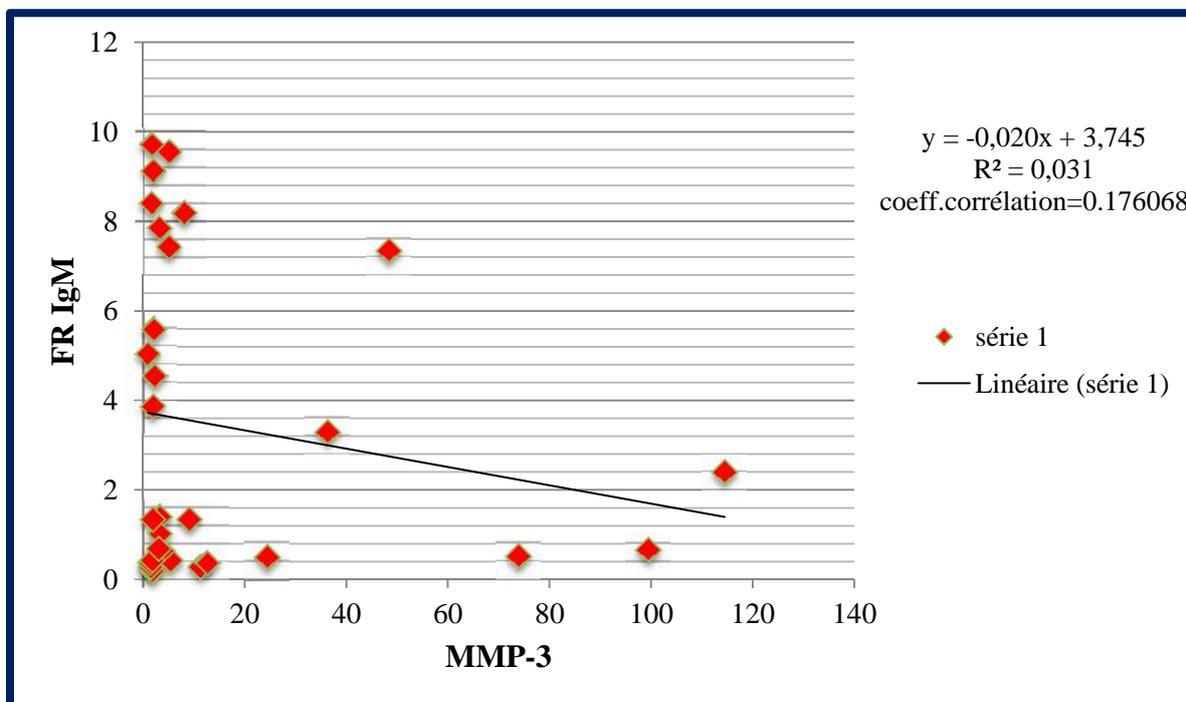


Figure 47: Corrélation entre FR IgM et MMP-3.

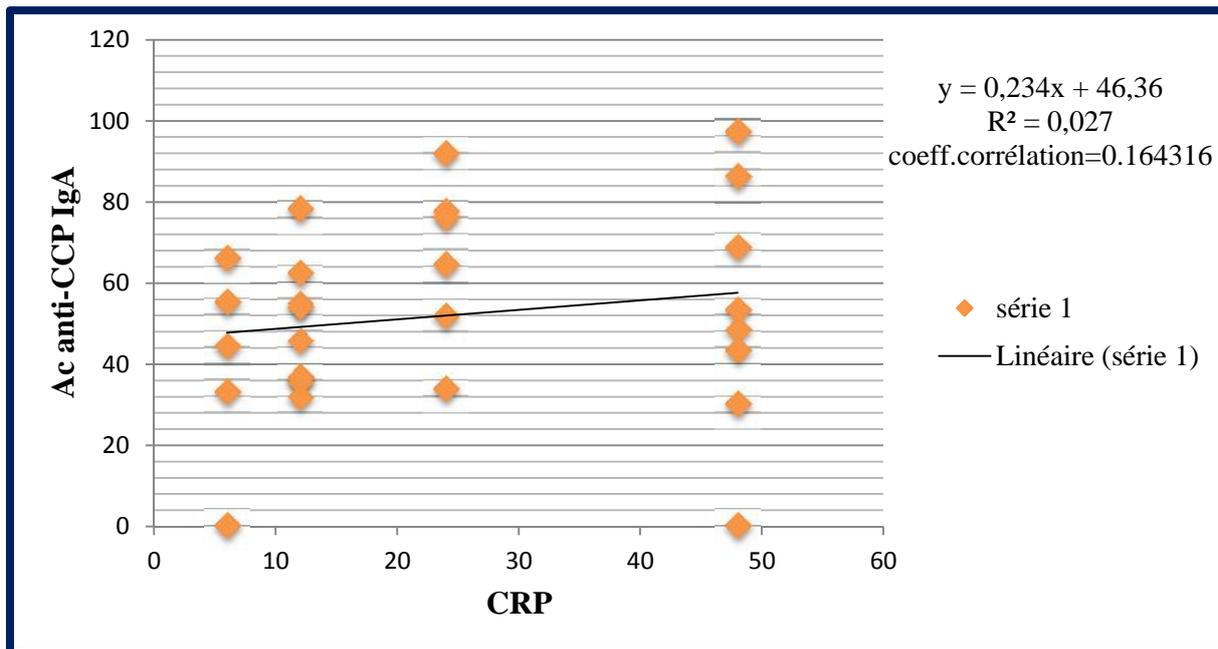


Figure 48: Corrélation entre Ac anti-CCP IgA et CRP.

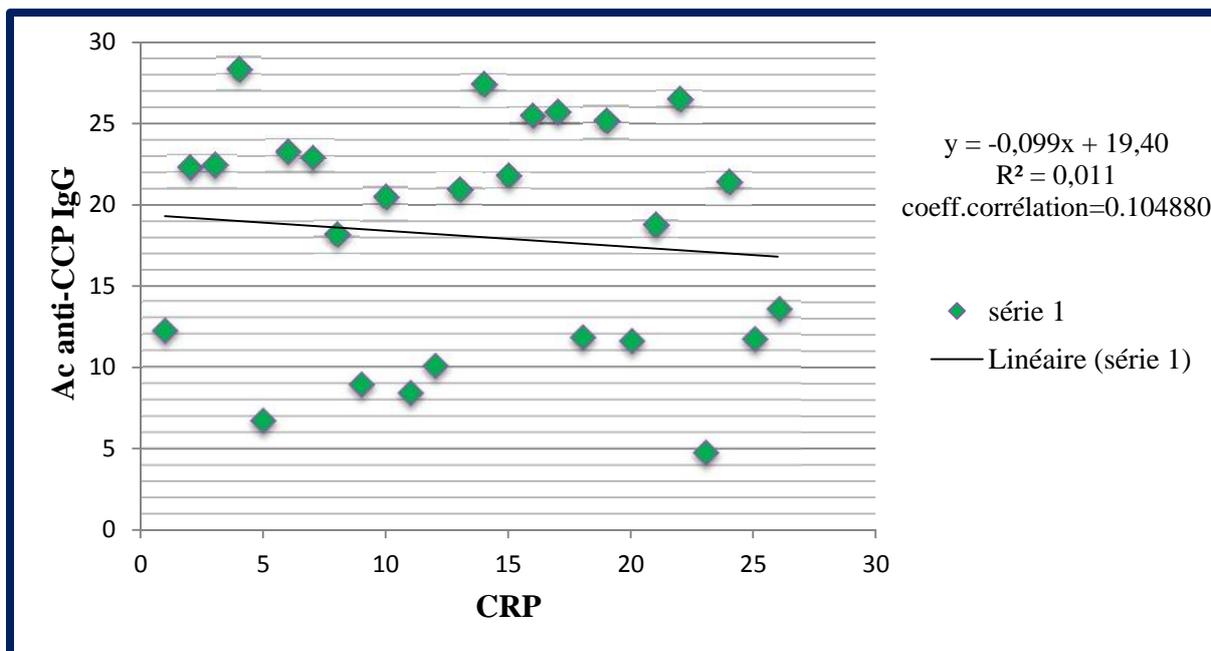


Figure 49: Corrélation entre Ac anti-CCP IgG et CRP.

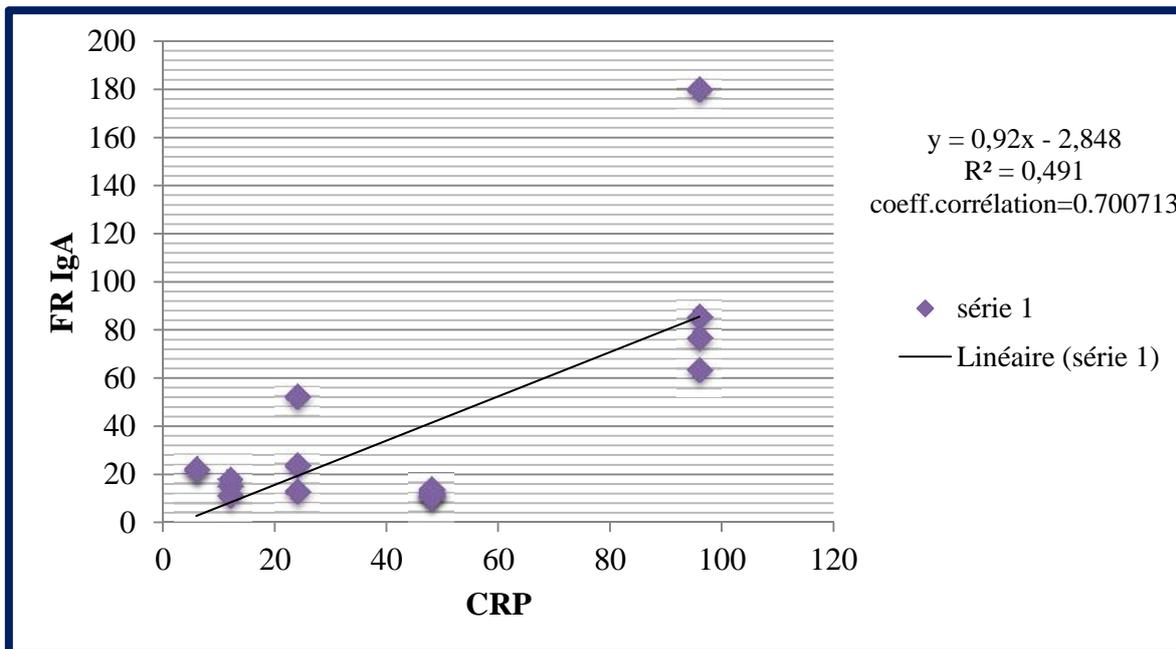


Figure 50: Corrélation entre FR IgA et CRP.

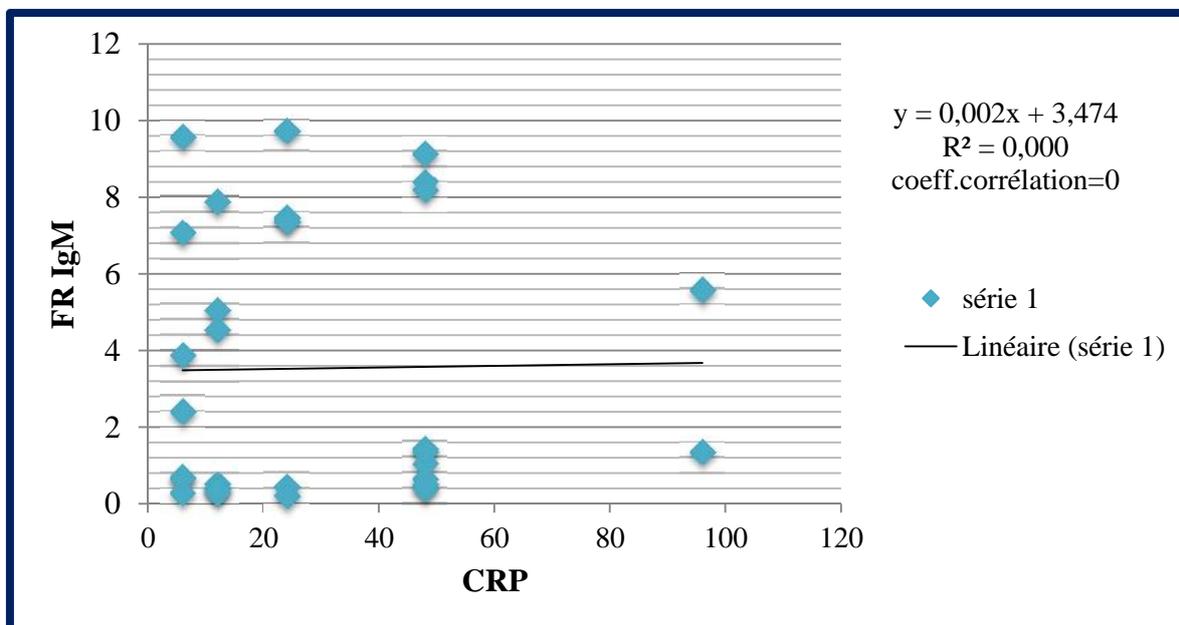


Figure 51: Corrélation entre FR IgM et CRP.

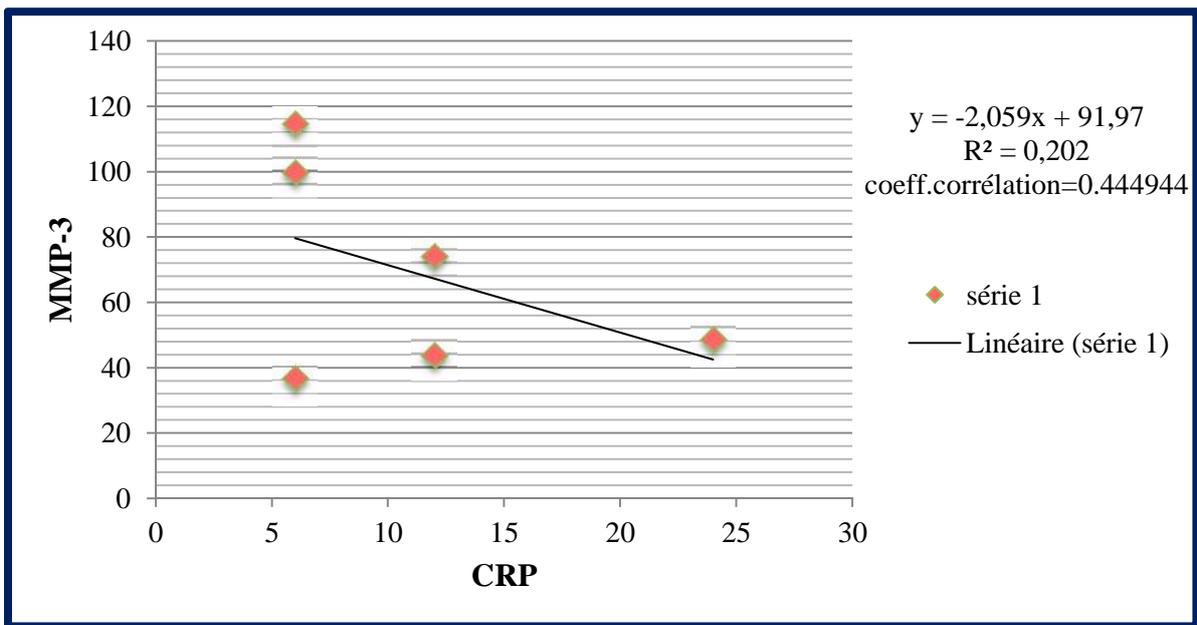


Figure 52: Corrélation entre MMP-3 et CRP.

➤ **Résultat et discussion:**

❖ **Corrélation entre les auto-Ac anti-CCP IgA et MMP-3 :**

Le coefficient de corrélation entre les auto-Ac anti-CCP IgA et MMP-3 est égale à 0.407 (compris entre 0 et 1) donc il existe une corrélation entre ces deux paramètres. En revanche, le coefficient de corrélation entre les Ac anti-CCP IgG et MMP-3 est égale à 0.134764, cette corrélation est petite en comparaison avec celle de l'isotype IgA.

Ce résultat est expliqué par l'implication des auto-Ac anti-CCP d'isotype IgA dans la sévérité de la PR, ce qui traduit le mauvais pronostic de cet isotype. Notre résultat est similaire à celui d'une étude réalisée en Suède par **Anna Svad, Alf Kastbom, Asa Reckner and Thomas Skosh (Arthritis research and therapy 2008)** en 2008 sur 228 patients atteints de la PR dont l'objectif était l'exploration de l'intérêt des auto-Ac anti-CCP IgA dans le diagnostic et le pronostic de la PR. Les résultats ont révélé :

-Une positivité des Ac anti-CCP IgA chez seulement 29% des patients. De ce fait, l'isotype IgA n'a pas un intérêt dans le diagnostic de la PR.

-L'activité de la maladie est significative chez les patients ayant des Ac anti-CCP IgA par rapport aux patients qui présentent pas cet isotype.

❖ **Corrélation entre les auto-Ac anti-CCP d'isotype IgA et le FR IgA :**

Le coefficient de corrélation entre les auto-Ac anti-CCP d'isotype IgA et le FR IgA est nul, de ce fait, il n'existe pas de corrélation entre ces deux paramètres. On conclut que ces deux marqueurs sont indépendants les uns des autres.

❖ **Corrélation entre le FR IgA et les MMP-3 :**

Le coefficient de corrélation entre le FR IgA et les MMP-3 est égale à 0.187, tandis que celui du FR IgM et MMP-3 est de 0.176. Cela exprime le lien entre l'isotype IgA et l'activité de la maladie qui est un peu plus important que celui de l'isotype IgM, mais ca n'empêche pas de noter l'implication des deux isotypes dans la sévérité de la PR. Nos résultats sont comparables à ceux d'une étude faite par **(Bas S1, Genevay S, Meyer O, Gabay C Rheumatology –Oxford-)** dont une association est observe entre les trois auto-Ac (CCP

IgA/FR IgA/ FR IgM) et les signes cliniques de la phase sévère de la PR (déstruction osseuse et absence de rémission).

❖ **Corrélation entre les auto-Ac anti-CCP d'isotype IgA et la CRP :**

Le coefficient de corrélation entre les auto-Ac anti-CCP d'isotype IgA et la CRP est égale à 0.164, celui des auto-Ac anti-CCP d'isotype IgG et la CRP est de 0.105. Cette corrélation permet d'accorder l'activité inflammatoire de la PR aux isotypes IgA et IgG du CCP.

❖ **Corrélation entre le FR IgA et la CRP :**

Le coefficient de corrélation entre le FR IgA et la CRP est égale à 0.701 et celui du FR IgM et la CRP est nul. Il existe une étroite corrélation entre l'isotype IgA et la CRP, par contre, il n'y a aucune corrélation entre l'isotype IgM et la CRP.

❖ **Corrélation entre les MMP-3 et la CRP :**

Le coefficient de corrélation entre les MMP-3 et la CRP est égale à 0.445 donc il existe un bon lien entre ces deux marqueurs.

# Conclusion

---

La polyarthrite rhumatoïde (**PR**) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, elle se caractérise par une inflammation du tissu synovial pouvant conduire à une destruction irréversible du tissu osseux et cartilagineux des articulations. Son étiopathogénie fait intervenir des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux.

L'intérêt essentiel des marqueurs biologiques dans la PR réside dans leur présence à un stade précoce de la maladie de manière à pouvoir instaurer au plus vite un traitement efficace pour retarder l'évolution de la maladie.

Plusieurs études ont démontré que les taux des auto-Ac anti-CCP IgA renseignent sur le développement de la maladie et que le facteur rhumatoïde IgA est à la fois un bon marqueur dans le diagnostic de PR et un indicateur de la sévérité, tandis que les IgG semblent être associée aux manifestations extra articulaires.

D'après les résultats épidémiologiques obtenus durant notre étude, la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 51-61ans avec une moyenne d'âge de 49ans et une prédominance féminine marquée avec 81%., les polyarthralgies sont considérées comme principal motif de consultation (27%).

Selon les résultats des différentes corrélations, on a constaté que les auto-Ac anti-CCP d'isotype IgA sont hautement impliqués dans la destruction osseuse causée par les MMP-3 et reflètent donc le mauvais pronostic de la PR. Concernant le FR, le dosage combiné des trois isotypes « IgM/IgA/IgG » est d'un grand intérêt diagnostique pour une immuno-surveillance des patients afin de freiner l'évolution de la PR. La CRP est un bon indicateur de l'activité inflammatoire qui permet le suivi de la maladie.

# ***Bibliographie***

---

- 1 :** « Maladies auto-immunes », dossier réalisé en collaboration avec Olivier Boyer et Sophie Candon, unité 1234 Inserm/ Université de Rouen Normandie, Physiopathologie, auto-immunité, maladies neuromusculaires et thérapies, CHU de Rouen Normandie. Site: [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr).
- 2:** « New concepts in the treatment of rheumatoid arthritis». Goldbach R, Lipsky PE. *Annu Rev Med* 2003; 54:197–216.3: Jeffery RC. “Clinical features of rheumatoid arthritis”. *Médecine*. 2010; 38: 167–71.
- 3:** « Rheumatoid arthritis». Lee DM, Weinblatt ME. *Lancet* 2001;358:903– 11.
- 4:** « La polyarthrite rhumatoïde: apport de la biologie au diagnostic et au suivi thérapeutique», L. Musset, P. Ghillani-Galbin, *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, mai 2013, p.281-286.
- 5:** « Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde ». Morel J, Miossec P, Combe B, *Encyclopédie Médicochirurgicale 2004 EMC-Rhumatologie Orthopédie 1*. 2004: 218–230.
- 6:**« Clinical Biomarkers and Pathogenic-Related Cytokines in Rheumatoid Arthritis ».Niu, X and Chen, G. J. *Immunol. Res*. 2014.
- 7:** « Peptidyl arginine deiminase in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation ». Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, et al. *Arthritis Rheumatoid*. 2007.
- 8:**« Auto-antibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker ». Nijenhuis, S., Zendman, A.J.W., Vossenaar, E.R., Pruijn, G.J.M., and vanVenrooij, W.J. (2004).*Clin. Chim. Acta* 350, 17– 34.
- 9:** « Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise ».Klareskog, L., Widhe, M., Hermansson, M., and Rönnelid, J. (2008). *Curr. Opin. Rheumatol*. 20, 300– 305.
- 10 :** « Histoire de l'immunologie et de l'auto-immunité » Jean Sibilia Rhumatologie, CHU de Strasbourg Centre national de référence "Maladies auto-immunes systémiques rares".
- 11:** Mackay IR , Département de biochimie et de biologie moléculaire, Université Monash, Clayton, Victoria 3800, Australie. [ian.mackay@med.monash.edu.au](mailto:ian.mackay@med.monash.edu.au), site : [Pubmed.gov](http://Pubmed.gov).
- 12 :** « Système immunitaire », publié le 09/10/2013, modifié le 16/11/2017. Site : [www.aquaportail.com](http://www.aquaportail.com).

- 13** : « système immunitaire », site : [www.futura-sciences.com](http://www.futura-sciences.com).
- 14** : Inserm « maladies auto-immunes [clés de compréhension] » Marion MATHIEU, Frédérique FORQUET, Dominique BLANC, Annick GUIMEZANES, Jean THIMONIER, Amina MOKRANE.
- 15** : « l'auto-immunité », Vulgaris Médical -100 questions pour mieux gérer la maladie - collectif d'auteurs constitué de médecins internistes et rhumatologue exerçant dans les centres de références pour les maladies auto -immune et maladie systémiques rares -e-santé.fr.
- 16** : « L'auto-immunité » EncyclopædiaUniversalis. Site : [junior.universalis.fr](http://junior.universalis.fr).
- 17** : Livre : «Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique », Chapitre 9 Tolérance immunitaire et auto-immunité Discrimination entre le soi et le non soi dans le système immunitaire et ses échecs (Page 156). Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman Traduction de la 3e édition anglaise : Pierre L. Masson.
- 18**: « IDDM and celiac disease ». Chowdury MM, Burden AC, Burden ML et al. Diabetes care 1994; 17: 160.
- 19**: « Celiac disease and diabetes mellitus in the same patient». Payne MW. Gt Ormond Str J 1994; 8: 118.
- 20** : « La reconnaissance immunologique du soi : quelles frontières entre auto-réactivité physiologique et pathologie auto-immune ? » Luc Mouthon Sébastien Lacroix-Desmazes Loic Guillevin Srinivasa V. Kaveri Antonio Coutinho Michel D. Kazatchkine. médecine/sciences 1999 ; 15 : 30-7.
- 21** : « La tolérance immunitaire ». Seman M. La revue du praticien (Paris) 1994 ; 44(1) : 35.
- 22** : « Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement » Campus Immunologie, Mise à jour : 01/10/2011 - © 2010-2011 UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone.
- 23** : « Notions générales sur les mécanismes de tolérance immunitaire et de contrôle de la réponse immune » Dr José Boucraut, [jose.boucraut@univ-amu.fr](mailto:jose.boucraut@univ-amu.fr).
- 24** : « Auto-anticorps, tolérance et auto-immunité ». P. Oppezzo, G. Dighiero / Pathologie Biologie 51 (2003) 297–304.

- 25 :** Immunopathologie pour le praticien chapitre 12 : « les auto-Ag et les auto-Ac ».
- 26 :** « Maladies auto-immunes », dossier réalisé en collaboration avec Olivier Boyer et Sophie Candon, unité 1234 Inserm/ Université de Rouen Normandie, Physiopathologie, auto-immunité, maladies neuromusculaires et thérapies, CHU de Rouen Normandie. Site: [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr).
- 27:** «The evolution of inflammatory mediators». Rowley A. Mediators Inflamm, 1996, 5:3-13.
- 28:** lupus antilles-guyane 127, chemin la haut quartier long pré 97 232 le Lamentin, l'auto-immunité.
- 29:** Association américaine des maladies auto-immunes ([www.aarda.org](http://www.aarda.org)).
- 30:** Milestones in Rheumatology. The Parthenon publishing Group. Inc New York. 1999. Reprinted by special arrangement in India 2001 by Panther Publishers private Limited, Bangalore.
- 31:** Dr. Ashwin kumar Raut (personal communication).
- 32:** «History of Rheumatic Diseases». T G Benedek. InJ. H. Klippel(Ed).Primer on the Rheumatic diseases. Atlanta, Arthritis Foundation, 1997; 11:1–5.
- 33:** «Histoire de la polyarthrite rhumatoïde», GUIRAUD G, Le Rhumatologue73, février2010, p.14-16.
- 34:**«Histoire des marqueurs sérologiques de la polyarthrite rhumatoïde», HUMBEL Rene-louis, GEAI l'info9.février 2009, p.1-3.
- 35:** «Histoire de la polyarthrite rhumatoïde», KAHN M.-F, Rhumatologie Pratique, octobre 2009, p.18-20.
- 36:**«La goutte asthénique», LAMBOLEY C, bulletin de l'Académie des sciences et lettres de Montpellier 30, 2001, p.145-157.
- 37:**« Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte (I). Aspects cliniques ». Sany J, Combe B, Jorgensen C. Encycl. MédChir (Elsevier SAS, Paris). Appareil locomoteur 1997.
- 38:**«Polyarthrite rhumatoïde», Gilles Hayem, la revue du praticien52, 2002,p.2037-2047.

**39** : « Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapie a l'officine », Bacle M. thèse de doctorat, faculté de médecine et de pharmacie de Rouen, septembre. 2012.

**40** : « Conférence sur la polyarthrite rhumatoïde » Ladjouz Rezig, 2014.

**41** : «Characteristics of rheumatoid arthritis in Algeria: a multi centerstudy » S.Slimani, A. Abbes, A. Ben Ammar, D.Kebaili , El Hadi Ali, F.RahalM.Choukri Khamari , A.Baltache ,I.Khider ,R. Chiheub, K. Khelif , S. Akbi, S. Rahmani, C. Dahou, N. Brahim Mazouni ,S.Benmadi , ,2014,p.1-5.

**42** : «Évaluation clinique de la polyarthrite rhumatoïde », Philippe Villano, Frédérique Perotti<sup>1</sup>, Nathalie Chochoi, Albert Darque, Bénédicte Mugnier, Xavier Puéchal Dossier du CNHIM, volume 5, aout-septembre 2003.

**43**: « Anatomie et physiologie articulaires ». Genevois Jp. In Encyclopédie Vétérinaire - Orthopédie, 1992-1998.

**44** : « Pathologie chirurgicale spéciale. Pathologie articulaire ». Moissonier P. Polycopié. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Chirurgie. 1999, 60.

**45** : «Le cartilage articulaire: du cartilage normal au cartilage arthrosique, de la physiologie au traitement », Bernard Mazières. Institut Loco-Moteur des Hôpitaux de Toulouse, 2010.

**46** : « Le rôle des synoviocytes dans l'articulation diarthrodiale enflammée », Schneider N, Lejeune Pj, Deby-Dupont G, D Serte Yn, Article de synthèse. 2007 : 2443.

**47** : « Intérêt de la vectorisation et /ou de l'induction des protéines de stress dans les modèles expérimentaux de pathologies ostéo-articulaires. Validation de l'élécroporation biphasique ». N. Gaborit. Thèse de doctorat en pharmacologie. Université Henri Poincaré 2008.

**48** : « La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte ». Menkès CJ, Allanore Y, Giraudet JS et al... Consulter prescrire. Masson, Paris, 2004.

**49** : « Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : conception actuelle ». Sany J. John Libbey Eurotext, Montrouge, Paris, 2003.

**50 :** « Etude de la fréquence des Anticorps Anti-CCP2 et de l'association des allèles HLA de classe II chez des patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde ». S. Nacer, Mémoire de fin d'études pour l'obtention de diplôme d'étude Médicale Supérieur Spécialisée en immunologie.

**51:** «The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis» Lain B, McInnes N, Engl J.F.R.C.P., Ph. D and Georg Schett, M.D.N Engl J Med. 2011.

**52:** «A role for the aryl hydrocarbon receptor and the dioxin TCDD in rheumatoid arthritis». Kobayashi, S., Okamoto, H., Iwamoto, T., Toyama, Y., Tomatsu, T., Yamanaka, H., and Momohara, S. (2008). Rheumatol.

**53:** «Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLADRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status». Bang S.-Y., Lee, K.-H., Cho, S.-K., Lee, H.-S., Lee, K.W., and Bae, S.-C. (2010). Arthritis Rheum.

**54:** «Smoking increases peptidyl-arginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells». Makrygiannakis, D., Hermansson, M., Ulfgren, A.-K., Nicholas, A.P., Zendman, A.J.W., Eklund, A., Grunewald, J., Skold, C.M., Klareskog, L., and Catrina, A.I. (2008 Ann. Rheum.

**55:** «Epstein-Barr virus load in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis: accurate quantification using real-time polymerase chain reaction». Balandraud, N., Meynard, J.B., Auger, I., Sovran, H., Mugnier, B., Reviron, D., Roudier, J., and Roudier, C. 2003 Arthritis Rheum.

**56:** «Relations physiopathologiques polyarthrite rhumatoïde et virus d'Epstein-Barr : état des lieux». Toussirot, É., and Roudier, J. (2007). Rev. Rhum.

**57:** «Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis». Takahashi, Y., Murai, C., Shibata, S., Munakata, Y., Ishii, T., Ishii, K., Saitoh, T., Sawai, T., Sugamura, K., and Sasaki, T. (1998).

**58:** « Parvovirus B19 and acute joint swelling in rheumatoid arthritis patients». Kerr, J.R., Ferguson, W.P., Mcmillan, S.A., Bruce, I.N., and Bell, A.L. (1996). Ann. Rheum.

- 59:** « Low frequency of recent parvovirus infection in a population-based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis». Harrison, B., Silman, A., Barrett, E., and Symmons, D. (1998). *Ann. Rheum.*
- 60:** « Production of auto antibodies against citrullinated antigens/peptides by human B cells» Bellatin, M.F., Han, M., Fallena, M., Fan, L., Xia, D., Olsen, N., Branch, V., Karp, D., and Stastny, P. (2012). *J. Immunol. Baltim. Md 1950.*
- 61:** «The environment, gep-epidemiology, and auto-immune disease». Tobon GJ, Youinou P et al. *Rheumatoid Arthritis .Auto-immun Rev.*2009.
- 62 :** «PR et facteurs environnementaux » N Klemmer, O Vittecoq, la lettre du Rhumatologue n°307-décembre 2004.
- 63:** «Coffee consumption rheumatoid factor and the risk of rheumatoid arthritis» Heliovaara M, Aho K, Knekt P et al *Ann Rheum Dis* 2000.
- 64:** « Ce qu'il faut savoir sur la polyarthrite rhumatoïde et le poids » Par Rachel Nall, RN, MSN, dernière revue Jeu. 8 novembre 2018.
- 65:** «Free and serum testosterone levels in 276 males: a comparative study of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and healthy controls». Spector TD, Ollier W, Perry LA, Silman AJ, Thompson PW, Edwards A. *Clin Rheumatol.* 1989 Mar;8(1):37–41.
- 66 :** «Neuroendocrine-immune interactions in synovitis». Cutolo M, Straub RH, Bijlsma JWJ. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007 Nov;3(11):627–34.
- 67 :** « Ce qu'il faut savoir sur la polyarthrite rhumatoïde pendant la grossesse ». Par Joana Cavaco Silva, dernière revue Lun 17 septembre 2018.
- 68:** «The Endocrine Milieu and CD4 T-Lymphocyte Polarization during Pregnancy». Polese B, Gridelet V, Araklioti E, Martens H, Perrier d'Hauterive S, Geenen V. *Front Endocrinol.* 2014; 5:106.

**69:** «Pregnancy induces numerical and functional changes of CD4+CD25 high regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis». Förger F, Marcoli N, Gadola S, Möller B, Villiger PM, Østensen M. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):984–90.

**70:** «Oral contraception, parity, breast feeding and severity of rheumatoid arthritis». Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. *Ann Rheum Dis.* 1996 Feb; 55(2):94–8.

**71:** «Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? » Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004 Nov;50(11):3458–67.

**72:** «Hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation of inflammation in rheumatoid arthritis». Morand EF, Leech M. *Immunol Cell Biol.* 2001; 79, (4): 395-399

**73:** « Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique ». Husson MC, Dardelle D, Darque A et al. Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament), XXIV. 2003 ; (5).

**74:** « Immunopathogenesis of rheumatic disease in the context of neuroendocrine interactions». Wahle M, Krause A, Pierer M, Hanteschel H. Baerwald CG. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 2002; 966:355-64.

**75 :** Article « La citrullination en situations normale et pathologique » Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Rhumatologie.

**76 :** Felipe Andrade, ... Antony Rosen, dans *Le Manuel de rhumatologie de Kelley et Firestein* (Dixième édition) , 2017.

**77:** Charpin C, Martin M, Balandraud N, Roudier J, Auger I. Auto-antibodies to BRAF, a new family of auto-antibodies associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2010;12 : 194.

**78 :** Benhamou M, Fautrel B. Biothérapies et rhumatismes inflammatoires. *Médecine thérapeutique*, vol 15, n° 3, juillet- aout –septembre. 2009 :188-196 .

- 79:** Thorsten M. Seyler et al. "BLyS and APRIL in rheumatoid arthritis". The Journal of clinical Investigation November 2005.
- 80:** Essakilli M, Benseffajana N, Atoufa O, BRICKA C, «*la polyarthrite rhumatoïde : un vieux système dans un nouveau concept* », Revue Francophone des Laboratoires n°436 2011, p.51-58
- 81:** Lain B. McInnes, Georg Schett, "Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis", Nature Reviews Immunology, Volume 7, June 2007, p.433-442.
- 82:** Mirjam ZEISEL, «*Immunité innée et polyarthrite rhumatoïde : étude des interactions PAMPs-PRRs dans l'activation des synoviocytes 'fibroblast-like* », Thèse de doctorat en Immuno-pharmacologie, UNIVERSITE LOUIS PASTEUR STRASBOURG I, DECEMBRE 2004.
- 83 :** Myriam HAYDER, «*Utilisation d'un Dendrimère Phosphoré comme une Nouvelle Approche Thérapeutique de la Polyarthrite Rhumatoïde* », Thèse de doctorat en immunologie, Université Toulouse III - Paul Sabatier, septembre 2011, p. 21-47.
- 84:** Wilfried G. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : Stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert 2014.
- 85:** Mosmann, T.R. & Coffman, R.L. (1989) TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annual Review of Immunology, 7, 145-173.
- 86:** Lutzky, V., Hannawi, S. & Thomas, R. (2007) dendritic cells. Arthritis Research and Therapy, 9, 219.
- 87:** Miossec, P., Korn, T. & Kuchroo, V.K. (2009) Interleukin-17 and type 17 helper T cells. The New England Journal of Medicine, 361, 888-898
- 88:** Corelia M Weyand et Jorg J Goronzy. "T-cell-targeted therapies in rheumatoid arthritis". Natur Clinical Practice Rheumatology, April 2006.

- 89** : Marie-Cristophebossier, Géraldine falgarone « *Polyarthrite rhumatoïde* ». LA REVUE DU PRATICIEN, vol 61, janvier 2011.p.1-8.
- 90**: Mackay, F. and Browning, J. L. (2002). “*BAFF: a fundamental survival factor for B cells*”. Nat Rev Immunol 2(7): 465-75.
- 91**: BERNARD COMBE, « *Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte* », Aspects cliniques et diagnostic. Encyclopédie Médico-chirurgicale Masson, Paris 14, 2007.
- 92** : Bardin,T et al. « Manifestations systémiques de la polyarthrite rhumatoïde » in GUILLEVIN .L, trait des maladies et syndromes systémiques, Flammarion Paris 2008.p.357-409.
- 93** : Fadia Rahal, Amina Abdessemed, Radia Chetouane, Sabrina Haid, Naoual Khaldoun, Salima Lefkir, Nadjia Brahimi, Aicha Ladjouze-Rezig ” Diagnostic d’une polyarthrite rhumatoïde récente”. Batna J Med 2014, p.12-17.
- 94** : P.Dubrous,V.Gardet, R.Hugard, « Intérêt de diagnostic des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés par rapport aux facteurs rhumatoïdes pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde », Pathologie Biologie, Avril 2004, p.1-5.
- 95** : P. Le Goux, « Polyarthrite rhumatoïde : les éléments biologiques, diagnostiques et pronostiques utiles à la prise en charge en pratique », Réalités en Rhumatologie , Juin 2013,p.3- 9.
- 96** : Daniel Aletaha, Tuhina Neogi, Alan J. Silman, Julia Funovits,David T. Felson, Clifton O. Bingham, Neal S. Birnbaum, Gerd R. Burmester, Vivian P. Bykerk,Marc D. Cohen, Bernard Combe, Karen H. Costenbader, Maxime Dougados,Paul Emery, Gianfranco Ferraccioli, Johanna M. W. Hazes, Kathryn Hobbs, Tom W. J. Huizinga, Arthur Kavanaugh, Jonathan Kay, Tore K. Kvien, Timothy Laing, Philip Mease, Henri A. Références bibliographiques 64 Menard, Larry W. Moreland, Raymond L. Naden, Theodore Pincus, Josef S. Smolen, Ewa Stanislawska-Biernat, Deborah Symmons, Paul P. Tak, Katherine S. Upchurch, Jir̃i Vencovsky’, Frederick Wolfe, and Gillian Hawker , “ 2010 Rheumatoid

Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative “, Septembre 2010,p.1-13.

**97** : Article : « Comment la polyarthrite rhumatoïde provoque-t-elle une anémie? »  
Dernière revue Jeu 30 août 2018, par Rachel Nall, infirmière autorisée, BSN, CCRN. Site :  
MedLine.

**98**: livre "Maladies et syndromes systémiques" par: M.-F. KAHN A.-P. PELTIER O.  
MEYER J.-C. PIETTE, chapitre 9 Manifestations systémiques de la polyarthrite rhumatoïde  
page: 403.

**99** : S Bas « Utilité des anticorps anti-protéines citrullinées dans le diagnostic et le pronostic  
de la polyarthrite rhumatoïde ». Rev Med Suisse 2005.

**100**: L Bernasconi S Schneider P Hasler AR Huber Anti-CCP : test spécifique de l'arthrite  
rhumatoïde. Forum Med Suisse 2009

**101**: Vieira LEA et al :”Rheumatoid arthritis diagnosis : a comparative study of second and  
third generation anti-cyclic citrullinated peptide(CCP) ELISAs”. arthritis Rheum 56 : S724  
(2007).

**102**: P.Taylor J Gartemann J Hsieh J Creeden “A systemic review of serum biomarkers anti-  
cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as test for rheumatoid arthritis auto-  
immune” Dis 2011.

**103**: Frédéric Masetk, thèse de doctorat La polyarthrite rhumatoïde et sa prise en charge  
médicamenteuse : l'essor des biothérapie 26 Mai 2004.

**104** : Mailly. F, « L'influence des hormones sexuelles surrénaliennes et gonadiques sur le  
déclenchement et le développement de la polyarthrite rhumatoïde », p.1-3. 2009.

**105**: K.Margarita,Y.Zamira.E.Petrela,G.Sulcebe,”Diagnostic value of specific auto-antibody  
markers in Albanian patients with rheumatoid Arthritis 2014,”International journal of health  
sciences and research” 4,2014,p.27-33.



# ***Annexe***

---

## Annexe 1 : Critères de classification ACR 1987

**Tableau 10:** Les critères de l'ACR 1987 pour la classification de la PR <sup>38, 95</sup>

<p><b>Au moins 4 des 7 critères sont exigés, Les critères de 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines</b></p>
<p>1-Raideur matinale articulaire ou périarticulaire, durant au moins 1 heure avant l'amélioration maximale.</p>
<p>2-Arthrite touchant trois groupes articulaire ou plus avec gonflement articulaire (genoux, coudes, poignets, méta-carpophalangiennes MCP).</p>
<p>3-Arthrite touchant les articulations de la main ; méta-carpophalangiennes MCP, poignets, inter-phalangiennes proximales IPP.</p>
<p>4-Arthrite symétrique : atteinte simultanée des mêmes groupes articulaires bilatéralement.</p>
<p>5-Présence de nodules rhumatoïdes, nodules rhumatoïdes sous-cutanés sur les proéminences osseuses, les surfaces d'extension ou dans les régions para-articulaires.</p>
<p>6-Facteur rhumatoïde sérique : mise en évidence de quantités anormales de facteur rhumatoïde sérique par une méthode dont les résultats sont positifs chez moins de 5 % des sujets témoins normaux.</p>
<p>7-Modifications radiologiques avec érosion, décalcifications osseuses des mains et des poignets.</p>

## Annexe 2 : Mode opératoire IFI

- ❖ Placer les échantillons à température ambiante (15-30°).
- ❖ Déposer une goutte (25µl) de l'échantillon dilué ou du contrôle dans chaque puits de la lame, faire attention qu'il soit complètement recouvert.
- ❖ Incuber la lame 30 minutes à température ambiante dans une chambre humide.
- ❖ Eliminer les gouttes d'échantillon en tapant doucement la lame inclinée. Eviter des contaminations entre les serums.
- ❖ Rincer doucement la lame avec le PBS.

- ❖ Bien laver la lame en l'immergeant dans la boîte de lavage remplie de PBS pendant 5 minutes. Changer le PBS et répéter le lavage.
- ❖ Sécher avec précaution les lames en utilisant le papier absorbant fourni. Garder la coupe tissu humide pendant la procédure.
- ❖ Déposer 1 goutte de conjugué FITC dans chaque puits. Incuber la lame 30 minutes.
- ❖ Bien laver la lame en l'immergeant dans la boîte de lavage remplie de PBS pendant 5 minutes. Changer le PBS et répéter le lavage.
- ❖ Sécher avec précaution les lames en utilisant le papier absorbant.
- ❖ Déposer plusieurs gouttes de Milieu de Montage sur la lame et la recouvrir avec un couvre lame en évitant la formation de bulles d'air.

### **Annexe 3 : Mode opératoire ELISA**

Préparer un nombre de barrettes suffisant pour tous les contrôles et échantillons dilués

- ❖ Distribuer 100 µl de calibrateurs de contrôles et d'échantillons dilués dans les puits .Incuber pendant 30 minutes à température ambiante (20-28°C)
- ❖ Aspirer le contenu des puits et laver 3 fois avec 300 µl de solution de lavage.
- ❖ Distribuer 100 µl de conjugué dans chaque puits.
- ❖ Incuber pendant 30 minutes à température ambiante. Aspirer le contenu des puits et laver 3 fois avec 300 µl de solution de lavage.
- ❖ Distribuer 100 µl substrat dans chaque puits. Incuber pendant 30 à température ambiante et à l'abri de la lumière.
- ❖ Ajouter 100 µl de solution d'arrêt dans chaque puits Incuber 5 minutes à température ambiante.

Lecture : lire la densité optique à 450 nm dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction.

Pour une lecture bichromatique, la longueur d'onde de référence peut être 620 nm.

### **Annexe 4 : Mode opératoire de la réaction d'agglutination au LATEX**

- ❖ Placer les échantillons à température ambiante.
- ❖ Déposer 50 µl de l'échantillon à tester et une goutte de chaque contrôle (négatif et positif) dans les cercles séparés de la carte test.

- ❖ Homogénéiser doucement le réactif avant le test, ajouter dans chaque cercle une goutte de réactif à côté de l'échantillon à analyser.
- ❖ Mélanger à l'aide d'un bâtonnet, en éclatant le mélange sur toute la surface intérieure du cercle.
- ❖ Agiter la carte à 100 r.p.m pendant 2 min.

## **Annexe 6: Mode opératoire de la réaction Waaler Rose**

### ➤ **Méthode qualitative**

- ❖ Porter les réactifs et les échantillons à température ambiante.
- ❖ Déposer une goutte (50µl) d'échantillon et une goutte de chaque contrôle, positif et négatif, sur des cercles distincts de la lame.
- ❖ Ajouter une goutte de réactif latex (50 µl) à l'aide d'une pipette et laisser la lame reposer pendant 2 minutes.
- ❖ Incliner la lame de 45° par rapport à l'horizontal et laisser la lame reposer encore 1 minute.
- ❖ Lire le résultat en vérifiant la présence ou l'absence d'une agglutination.

### ➤ **Méthode quantitative :**

- ❖ Déposer 50 µl de solution saline 9g/l sur chacun des cercles 2 à 6 de la lame.
- ❖ Avec une pipette automatique, déposer 50 µl d'échantillon sur le cercle 1 et 50 µl directement sur la goutte de solution saline du cercle 2.
- ❖ A l'aide de la même pipette, aspirer et expulser à plusieurs reprises le mélange obtenu dans le cercle 2, jusqu'à obtention d'un mélange homogène.
- ❖ Prélever 50 µl du mélange obtenu dans le cercle 2 et les transférer dans le cercle 3.
- ❖ Procéder aux mêmes opérations que celles précédemment décrites en vue d'obtenir le mélange correcte des réactifs jusqu'au cercle 6 puis en jeter 50 µl.
- ❖ Déposer le réactif sur chaque dilution.

Le titre de l'échantillon correspond à celui de la dilution la plus élevée présentant un résultat positif (8 fois titre de la dilution = UI/ml).

## Annexe 7: Mode opératoire de la CRP

### ➤ **Méthode qualitative**

- ❖ Tempérer les réactifs et les échantillons à température ambiante.
- ❖ Déposer 50 µl de l'échantillon à tester ainsi qu'une goutte de chaque substance de contrôle positif et négatif, sur cercle différentes.
- ❖ Mélanger le réactif PCR-Latex vigoureusement ou avec l'agitateur vortex avant utilisation.
- ❖ Déposer une goutte 50 µl à coté de chaque goutte précédente.
- ❖ Mélanger les gouttes au moyen d'une baguette, en essayant d'étendre le mélange sur toute la superficie intérieure de cercle.
- ❖ Utiliser des baguettes différentes pour chaque échantillon
- ❖ Situer la porte sur un agitateur rotatif à 80-100 t.p.m et agiter durant 2 minutes.

### ➤ **Méthode semi-quantitative:**

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

## Annexe 8 : Fiche de renseignements

Unité hospitalo-universitaire Hassiba BENBOUALI (CHU Blida)  
Unité d'immunologie

**Fiche de renseignement de polyarthrite rhumatoïde**

Nom:                      Prénom:                      Age:  
Numéro:                      Sexe:                      Externe:  
hospitalisé:  
Service:                      Date de prélèvement:

**• Signes articulaires:**  
Arthralgies  Localisation:  
Arthrites  Localisation:  
Raideur matinale  Gonflements   
Nbr d'articulations touchées:  
Grosses articulations:                      Petites articulations:

**• Signes généraux:** Oui  Non   
Asthénie  Amaigrissement  Obésité   
Tabagisme  Anorexie  Atteinte osseuse

Faiblesse musculaire  Difficulté de sommeil   
**• Signes cutanés:** Oui  Non   
Eruption cutanés : Plaques rouges  Gonflement de la peau   
Démangeaisons   
Dermatite granulomateuse   
Syndrome de Raynaud   
Ulcère cutané

**• Signes hématologiques:** Oui  Non   
Anémie  Leucopénie  Thrombopénie   
VS accéléré  1er heure:  
CRP augmenté  Valeur:

**• Signes oculaires:** Oui  Non   
Kératite  Sclérite  Uvéite  Glaucome   
Trouble de vision

**• Signes buccaux:** Oui  Non   
Sécheresse buccale  Gingivite  Carré dentaire   
Difficulté d'avaler

**• Signes pulmonaires:** Oui  Non   
Inflammation  Fibrose  Difficulté respiratoire   
Pneumonie

**• Signes cardio-vasculaires:** Oui  Non   
AVC  Athérosclérose  Péricardite

**• Signes neuropsychiatries:** oui  Non   
Neuropathie  Syndrome de canal carpien   
Dépression  Psychose

**• Signes radiologiques:** Oui  Non

**• Signes immunologique:** Oui  Non   
FR  Latex  Taux:  
WR  Taux:  
ANA  
Anti-CCP  IgG  IgA

**• Antécédents familiales :** Oui  Non

**• Traitements:** Oui  Non   
Type:                      Durée :

Figure 53: Fiche de renseignement.

# *Résumé*

---

# Résumé

---

La Polyarthrite Rhumatoïde (**PR**) est une maladie inflammatoire chronique qui occupe le 1er rang des maladies auto-immunes (**MAI**), elle est d'origine multifactorielle faisant intervenir des facteurs à la fois génétiques, hormonaux, immunologiques, psychologiques et environnementaux qui contribuent au développement d'une réaction inflammatoire exagérée au niveau de la membrane synoviale entraînant progressivement une déformation articulaire, puis une destruction de l'os et du cartilage.

Diverses manifestations extra-articulaires peuvent également être aperçues ayant parfois des répercussions sur le pronostic vital.

Nous avons réalisé une étude prospective afin d'établir un lien (corrélation) entre les auto-Ac anti-CCP d'isotype IgA et la destruction osseuse par les MMP-3 et définir son intérêt dans le pronostic de la PR.

La population étudiée est composée de 73 patients atteints de PR, dont l'âge varie entre 21-78 ans, avec une moyenne de 49 ans. La prédominance féminine a été remarquée avec 81%. La polyarthralgie est considérée comme principal motif de consultation (45%).

Le dosage concomitant de auto-Ac anti-CCP d'isotype IgA et le FR IgA reflète le mauvais pronostic de la maladie et permet d'instaurer un traitement adéquat pour freiner l'évolution de la maladie et améliorer la qualité de vie des patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde.\*

**Mot clés :** Polyarthrite Rhumatoïde, maladie auto-immune, auto Ac anti-CCP, Facteur Rhumatoïde, isotype, IgA.

# Abstract

---

Rheumatoid Arthritis (**RA**) is a chronic inflammatory disease that occupies the first class of autoimmune disease (**AID**). It is multifactorial in origin, involving genetic, hormonal, immunological, psychological and environmental factors that contribute to the development of an exaggerated inflammatory reaction at the level of the synovial membrane gradually leading to joint deformity, followed by destruction of bone and cartilage.

Various extra-articular manifestations can also be seen, sometimes having repercussions on the vital prognosis.

We carried out a prospective study to establish a link (correlation) between IgA isotype anti-CCP auto A and bone destruction by MMP-3 and to define its interest in the prognosis of RA.

The study population is made up of 73 patients with RA, whose age varies between 21-78 years, with an average of 49 years. The female predominance was noticed with 81%. Polyarthralgia is considered as the main reason for consultation (45%).

The concomitant assay of anti-CCP IgA and IgA FR reflects the bad prognosis of the disease and allows the introduction of adequate treatment to slow the progression of the disease and improve the quality of life of patients with RA.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, autoimmune disease, auto AC anti-CCP, Rheumatoid Factor.

---

التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) هو مرض التهابي مزمن يحتل المرتبة الأولى من أمراض المناعة الذاتية (IAM) ، وهو متعدد العوامل في الأصل ويشمل عوامل وراثية والهرومونية والمناعة والنفسية والبيئية التي تسهم في تطور رد فعل التهابي مبالغ فيه على مستوى الغشاء الزليلي يؤدي تدريجياً إلى تشوه المفاصل ، ثم تدمير العظام والغضاريف. يمكن أيضاً رؤية العديد من المظاهر خارج المفصل ، مما يؤدي في بعض الأحيان إلى تداعيات على التشخيص الحيوي.

أجرينا دراسة استطلاعية لإقامة صلة ( ) بين النظير IgA anti-CCP وتدمير العظام بواسطة MMP-3 ولتحديد أهميته في تشخيص RA.

يتكون مجتمع الدراسة من 73 مريض مصاب بالتهاب المفاصل الروماتويدي ، والذين تتراوح أعمارهم بين 21-78 49 . وقد لوحظ هيمنة الإناث مع 81 . يعتبر Polyarthralgia هو السبب الرئيسي للفحص (45) .

يعكس الفحص المصاحب لـ anti-CCP IgA FR IgA لمرض ويسمح بإدخال علاج مناسب لإبطاء تطور المرض وتحسين نوعية حياة المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي.

الكلمات المفتاحية: التهاب المفاصل الروماتويدي ، أمراض المناعة الذاتية ، مضاد AC ، عامل الروماتويد.