

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique
Université De Blida 1



Faculté De Science De La Nature Et De La Vie
Département De Biologie Et Physiologie Cellulaire

MEMOIRE

De Fin D'études En Vue De L'obtention Du Diplôme De Master

Option : BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

Thème :

DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Présenté par :

M^{elle} : DEROUAZI Soumia

M^{me} : HASNAOUI Amel

Soutenu Le : 20/09/2020

Devant Les Jurys Composé De :

M ^{me} : CHELGHOUM H.	MCB	USDB1	PRESIDENTE
M ^{me} : RAHIM I.	MCB	USDB1	EXAMINATRICE
M ^{me} : BOKRETA S.	MAA	USDB1	PROMOTRICE

Année Universitaire : 2019 /2020



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 vont à Notre chef de département de l'Université De Blida La professeure Mme

SAADI Leila

Nous remercions les plus sincères s'adressent à notre promotrice

Mme : **BOKRETA Soumya**

Qui a su nous guider et nous aider dans ce travail avec beaucoup de tact Et de gentillesse. Pour ta précieuse aide et ton soutien Merci de nos avoir donne de votre temps pour nous aider à la rédaction de Cette mémoire, Nous tenons à exprimer nos remerciements infiniment. Ton professionnalisme, ton expérience et ta passion sont un modèle pour tous. Trouve ici l'expression de matèrs vive reconnaissance et de notre respect le plus profond.

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

Présidente M me CHELGHOUM H. Qui nous fait le plus grand honneur de présider le jury de notre soutenance,

A Mme RAHIM Ibtissem qui nous font l'honneur d'examiner notre Travail et qui ont eu l'amabilité d'accepter de faire partie de notre jury.

On tient à témoigner nos reconnaissances et nos gratitudees A l'ensemble des enseignants qui nous ont fourni les outils nécessaires à la réussite de nos études.

On souhaitera remercie également Nos chers parents qui sana eux en ne serai jamais arrivés là où on en Est aujourd'hui

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

A ma chère mère

A mon cher père

Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir

Et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs

A mes frères

A mes sœurs

Pour ses soutiens moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

A mon cher fils OUSSAMA de 6 mois

A mes chères grand mères et père

Qui je vous souhaite une bonne santé

A ma chère binôme, Derouazi soumia

Pour sa entente et sa sympathie

Pour leur indéfectibles soutiens et leur patience infinies.

A mon cher mari OMAR

Qui m'a aidé et supporté dans les moments difficiles.

A toute ma famille.

HASNAOUI AMEL



DÉDICACE

Je dédie ce travail:

A ce qui m'a permis d'avancer et grâce à eux j'ai pu réussir mes études et ma vie: *A la lumière de ma vie, ma très chère MAMA.*

Pour m'avoir accompagnée avec tout son amour et soutenue durant toutes ces longues années D'études, pour toujours être là pour moi et concourir aux plus beaux moments de ma vie. 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 PAPA

Qui a fait tout ce qu'il pouvait pour me rendre heureuse. 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.

Et à mes chères et adorables sœurs : Kheira .ILHEM .ziyneb. Sara .Ahlem. Pour leurs encouragements permanents et leur soutien moral Et mon frère Younes que j'aime énormément Sans oublier mon petit neveu Ahmed Yassine

Enfin je témoigne mes sincères sentiments de gratitude à tous mes intimes amis

Tati habiba , Wissem , Naila ,yasmine ,Rahma, Nejma , Hassiba .Hanane.

A mon cher ami proche aussi Megennie Yousef. Je remercie le bon dieu

Qui a croisé nos chemins, Depuis que je t'ai connu

Je remercie vivement ma binôme: Amel Hasnaoui pour leur aide, leur Sincérité et leur encouragement durant toute la période de préparation

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

DEROUAZI SOUMIA



Sommaire

Introduction.....

Synthèse Bibliographique

Chapitre I : Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde	2
I.1. Définition	2
I.2. Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde	3
I.3. Etiopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde	3
I.3.1. Facteurs génétiques	3
I.3.2. Facteurs hormonaux	6
I.3.3. Facteurs environnementaux	6
I.3.4. Facteurs psychologique et stress	7
I.4. Physiopathologie de La polyarthrite rhumatoïde	7
I.4.1. Phase d'initiation	8
I.4.2. Phase de recrutement cellulaire et d'inflammation	8
I.4.3. Phase de prolifération synoviale et des lésions articulaires	8
I.5. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde	9
I.5.1. Aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde	9
I.5.2. Aspect radiologique	10
I.5.3. Aspect biologique	11
I.5.3.1. Examens de biologie générale	12
I.5.3.2 Examens de biologie spécialisée	13
A. Facteur rhumatoïde (FR)	14
B. Auto-anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA)	15

Matériel et Méthodes

Chapitre II : Matériel et Méthodes

II. 1. Matériel	17
II.1.1. Matériel biologique	17
II.1.2. Matériel non biologique	18
II.2. Méthodes	18
II.2.1. Dosage du facteur rhumatoïde par Immunofluorométrie Laser	19
II.2.2. Dosage des anticorps anti-peptides citrullines (ACPA)	20
II.2.2.1. Recherche des auto-anticorps anti-kératine par Immunofluorescence Indirecte	21
II.2.2.2. Recherche des auto-anticorps anti-CCP par la Technique ELISA	24

Résultats Attendus et Discussion

Chapitre III: Résultats Attendus et Discussion

III.1. Exploration des facteurs rhumatoïdes (FR)	26
III.1.1. Résultats attendus de la recherche des FR dans la polyarthrite rhumatoïde	26
III.1.2. Facteur rhumatoïde et âge.....	27
III.2. Exploration des auto- anticorps anti-CCP	28
III.2.1. Résultats attendus de la recherche des anticorps anti-CCP par la Technique ELISA	
III.2.2. Association anticorps anti-CCP et facteurs rhumatoïde.....	28
III.3. Exploration des anticorps anti kératine (AKA)	29
III.3.1. Résultats attendus de la recherche des anticorps anti kératine par immunofluorescence	
III.3.2. Association anticorps anti kératine et facteurs rhumatoïde.....	31
Conclusion	
Références bibliographiques.....	

Liste des tableaux

Tableau I: Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR.

Tableau II : Prévalence de facteurs rhumatoïdes dans une population Chinoise

Liste des figures

Figure 1 : Comparaison d'une articulation chez un sujet sain et une articulation chez un patient atteint de PR

Figure 2: Articulation les plus souvent atteintes dans la PR

Figure 3: Schéma général récapitulatif de la physiopathologie de la PR

Figure 4 : Atteinte du pied et déformations des doigts de la main.

Figure 5 : Représentation des différents types de facteurs rhumatoïdes

Figure 6 : la réaction de Waaler-Rose et le test au latex.

Figure 7 : Processus de citrullination catalysé par les PAD humaines

Figure 8 : Aspect des anticorps anti- kératine sur coupes d'œsophage de rat

Figure 9 : le principe de l'Immunofluorescence Indirecte IFI .

Figure 10: Principe de la technique ELISA .

Liste des abréviations

ACR: American College of Rheumatology.

EULAR: European League Against Rheumatism

PR: Polyarthrite rhumatoïde.

ACPA: Anticorps anti-peptides citrullinés.

AKA: anticorps anti-kératines.

ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.

FR: Facteur rhumatoïde

PAD: Peptidyl arginine désiminase.

IFI : Immunofluorescence indirecte

IFN γ : Interféron γ

IgG : Immunoglobuline G

IgA : Immunoglobuline A

IgM : Immunoglobuline M

IL: Interleukine

IRM : Imagerie par résonance magnétique

VS : vitesse de sédimentation,

CRP : protéine-C réactive

RESUME

La polyarthrite rhumatoïde fait partie des maladies auto-immunes systémiques, il s'agit d'une maladie multifactorielle complexe qui résulte de l'association de plusieurs facteurs de risques. L'objectif de notre étude est d'étudier les différents auto-anticorps utilisés dans le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde (facteur rhumatoïde (FR), anticorps anti-kératine (AKA) et les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti CCP), et de souligner l'intérêt diagnostique et pronostique de ces auto-anticorps au cours de la maladie.

L'analyse de l'ensemble des données collectées des études antérieures nous a permis de suggérer les résultats attendus pour notre étude. Les facteurs rhumatoïdes sont des marqueurs immunologiques importants dans le diagnostic de la PR, même s'ils présentent qu'une faible sensibilité et un défaut de spécificité. Les résultats des études antérieures ont montré que les anti-CCP sont les plus spécifiques par rapport aux FR et aux AKA, et constituent un facteur pronostique péjoratif chez un patient atteint de PR débutante.

En conclusion, Il ressort que la réalisation d'un seul test ne paraît pas suffisante pour diagnostiquer la PR. La détermination associée des anti-CCP et du FR augmenterait significativement la valeur prédictive positive du diagnostic de PR par rapport à l'utilisation d'un seul test.

Mot clés : Polyarthrite rhumatoïde, Facteurs rhumatoïdes, Auto anticorps anti-protéines citrullinées, Auto anticorps anti anti kératine, Diagnostic

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is one of the systemic autoimmune diseases, it is a complex multifactorial disease that results from the combination of several risk factors. The objective of our study is to study the different autoantibodies used in the diagnosis of rheumatoid arthritis (rheumatoid factor (RF), anti-keratin antibodies (AKA) and anti-citrullinated cyclic peptides (anti CCP) antibodies. , and to underline the diagnostic and prognostic interest of these autoantibodies during the disease.

Analysis of all the data collected from previous studies allowed us to suggest the expected results for our study. Rheumatoid factors are important immunologic markers in the diagnosis of RA, even though they have low sensitivity and lack of specificity. The results of previous studies have shown that anti-CCP are the most specific compared to FR and AKA, and constitute a poor prognostic factor in a patient with incipient RA.

In conclusion, it appears that carrying out a single test does not seem sufficient to diagnose RA. The associated determination of anti-CCP and RF would significantly increase the positive predictive value of the diagnosis of RA compared to the use of a single test.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Rheumatoid factors, Anti-citrullinated protein autoantibodies, Anti-keratin autoantibodies, Diagnosis

ملخص

التهاب المفاصل الروماتويدي هو أحد أمراض المناعة الذاتية الجهازية ، وهو مرض معقد متعدد العوامل ينتج عن مزيج من عدة عوامل خطر. الهدف من دراستنا هو دراسة الأجسام المضادة الذاتية المختلفة المستخدمة في تشخيص التهاب والبيبتيدات الحلقية المضادة (AKA) ، والأجسام المضادة للكيراتين (RF) المفاصل الروماتويدي (عامل الروماتويد ، والتأكيد على التشخيص التشخيصي والاهتمام النذير بهذه الأجسام المضادة أثناء المرض (CCP) للسيترولين (مضادات

سمح لنا تحليل جميع البيانات التي تم جمعها من الدراسات السابقة باقتراح النتائج المتوقعة لدراستنا. تعتبر العوامل الروماتويدية من العلامات المناعية المهمة في تشخيص التهاب المفاصل الروماتويدي ، على الرغم من أنها ذات حساسية و FR هي الأكثر تحديداً مقارنةً بـ CCP منخفضة ونقص في الخصوصية. أظهرت نتائج الدراسات السابقة أن مضادات RA ، وتشكل عاملاً إنذارياً ضعيفاً في مريض مصاب بـ AKA.

في الختام ، يبدو أن إجراء اختبار واحد لا يبدو كافياً لتشخيص التهاب المفاصل الروماتويدي. من شأن التحديد المرتبط أن يزيد بشكل كبير من القيمة التنبؤية الإيجابية لتشخيص التهاب المفاصل الروماتويدي مقارنةً بـ RF و CCP بمضاد باستخدام اختبار واحد.

الكلمات المفتاحية: التهاب المفاصل الروماتويدي ، العوامل الروماتيزمية ، الأجسام المضادة البروتينية المضادة للسيترولين ، الأجسام المضادة للكيراتين ، التشخيص



Introductio

Introduction

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) (**Owen et al., 2014**)

Les maladies MAI constituent la troisième cause de la morbidité dans les pays développés, après les affections cardio-vasculaires et les cancers, avec une prévalence de 5 à 8% dans la population générale (**Legros-Mekler, 2007**). Elles se caractérisent 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. On distingue des MAI spécifiques d'organe qui sont caractérisées par des lésions limitées à un tissu, et des MAI systémiques caractérisées par des lésions bien plus étendues, ou ciblent plusieurs organes (**Owen et al., 2014**)

La polyarthrite rhumatoïde (PR) fait partie des maladies auto-immunes systémiques. Il s'agit d'une maladie multifactorielle complexe qui résulte de l'association de plusieurs facteurs à la fois génétiques, environnementaux, hormonaux, et immunologiques (**Bontoux, 2015**).

La polyarthrite rhumatoïde est la plus fréquente des diverses forme de maladie rhumatologique d'étiologie inconnue, caractérisée par une inflammation chronique et destructive des articulations synoviales. Le tissu synovial des articulations atteintes est infiltré par des cellules immunitaires et on observe une hyperplasie des synoviocytes. L'ensemble constitue un pannus érodant le cartilage et l'os sous-jacent, et dans les formes les plus sévères, la maladie progresse rapidement vers une destruction articulaire irréversible et une incapacité fonctionnelle majeure (**Gabay et Thomas, 2019**).

La polyarthrite rhumatoïde affecte environ 1% de la population mondiale (**Gabay, 2004**). En Europe, sa prévalence est un peu plus importante dans le Nord 0.81% que dans le sud 0.33%. Elle peut survenir à tout âge, plus particulièrement entre 40 et 50 ans, avec une prédominance féminine (sex-ratio = 1/4) (**Bontoux, 2015**). En algérie, la prévalence de la PR a été estimée à 0.15% de la population adulte (**Slimani et al., 2014**), mais il y a un sérieux

déficit d'études publiées décrivant l'épidémiologie de la PR en Afrique du Nord, y a compris en algérie.

Depuis 2010, des nouveaux critères de classification ont été proposés par l'American College of Rheumatology (ACR) et l'European League Against Rheumatism (EULAR) et qui ont permis une prise en charge rapide et efficace des patients atteintes de PR. Selon ACR/EULAR, le diagnostic immunologique du PR est basé sur la recherche des auto-anticorps, spécifiquement le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-protéine citrullinée (ACPA) (**Xavier *et al.*, 2014**). Les ACPA sont générés par la désamination (citrullination) de résidus arginyl catalysé par une peptidyl-arginine deiminase (PAD). De nombreux arguments suggèrent un rôle important des ACPA dans la physiopathologie de la PR (**Foulquier, 2007**). En outre, les facteurs rhumatoïdes sont des auto-anticorps dirigés contre la fraction constante FC des IgG. Le facteur rhumatoïde, le plus recherché en clinique, est une immunoglobuline IgM dont on remarque une augmentation lors d'une PR.

C'est dans ce cadre qui s'inscrit notre étude qui vise à étudier l'intérêt des auto-anticorps : facteur rhumatoïde (FR), anticorps anti-kératine (AKA) et les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti CCP) dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.

Synthèse bibliographique

I. Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde

I.1. Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune chronique, caractérisée par une inflammation des articulations avec production d'auto-anticorps. C'est une affection multifactorielle au cours de laquelle interviennent, entre autre, des facteurs génétiques et environnementaux. La PR commence le plus souvent par un enraidissement douloureux de plusieurs articulations, généralement les poignets, les mains et les doigts. Les articulations se mettent à gonfler, deviennent douloureuses et voient l'amplitude de leurs mouvements limitée (**Minichiello et al., 2017**). Son évolution naturelle se fait, plus ou moins rapidement, vers la destruction cartilagineuse et osseuse (**Ksir et al., 2020**).

La polyarthrite rhumatoïde se caractérise aussi par le développement d'une inflammation de la membrane synoviale (membrane qui tapisse l'articulation), appelée synovite rhumatoïde. Cette synovite peut entraîner des destructions articulaires plus ou moins importantes, plus ou moins rapides (**Salhi, 2015**).

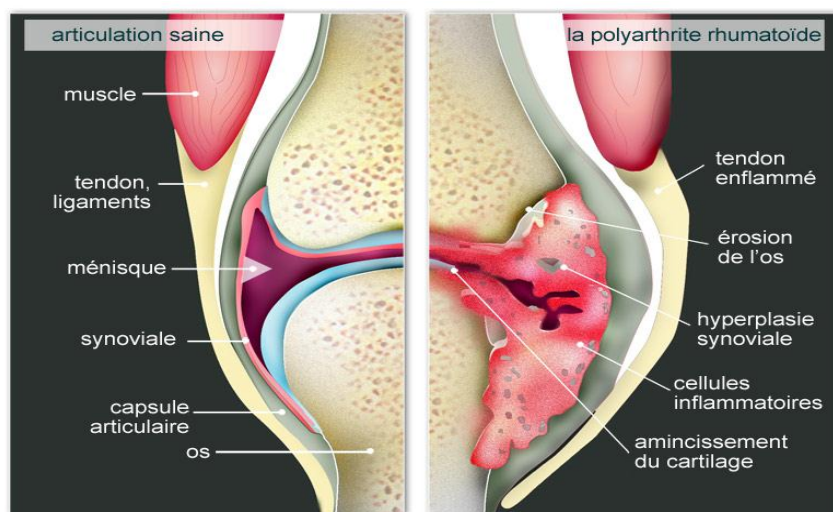


Figure 1 : Comparaison d'une articulation chez un sujet sain et une articulation chez un patient atteint de PR (**Hassan et Gosset, 2015**).



Figure 2: Articulation les plus souvent atteintes dans la PR (Burgos,2019)

I.2.Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, avec une prévalence d'environ 1 % dans la population générale. Comme beaucoup de maladies auto-immunes, elle touche de manière préférentielle les femmes, avec un pic d'incidence autour de la ménopause (Gabay et Thomas, 2019).

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la prévalence de la PR varie entre 0,3% et 1% dans les pays industrialisés. D'une manière générale, les données actuelles concernant la prévalence de la PR sont fortement fluctuantes (Minichiello *et al.*, 2017).

L'incidence annuelle de la Polyarthrite rhumatoïde est estimée entre 25 et 50 cas pour 100 000 habitants dans la population européenne et nord-américaine. La polyarthrite rhumatoïde est plus fréquente entre 40 et 60 ans. Le pic de fréquence se situe autour de la quarantaine, cependant la maladie peut débuter très précocement dès l'adolescence ou se manifester tardivement après soixante-dix ans (Jean-Marie *et Al.*, 2020).

L'estimation de la prévalence de la PR en Algérie reste toujours incertaine et difficile en raison de l'absence de registre ou des bases des données médico- administratives suffisamment exhaustives. Cependant quelque estimation sont données dans les journées et les rencontres portants sur la PR. En effet, professeur Ladjouz Rezig, présidente de la lige Algérienne antirhumatisme, a déclaré que l'Algérie compte actuellement environ 100.000 cas de polyarthrite, soit une prévalence de 15 %. Sur une étude prospective à Barika wilaya

de Batna la prévalence de la PR localement à été estimé à 0.13% (**Slimani et Ladjouz, 2014**).

I.3. Etiopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde

La PR est une maladie d'étiologie inconnue multifactorielle avec intrication des facteurs psychologiques, hormonaux, environnementaux et génétiques (**Achemlal et al., 2020**).

I.3.1. Facteurs génétiques

Il existe une prédisposition génétique au déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde. Le terrain génétique ne représente que de 30% du déterminisme de la maladie. L'existence d'une prédisposition génétique dans la PR a été mise en exergue suite à l'observation d'une agrégation familiale de la pathologie et de l'étude de concordance chez les jumeaux monozygotes et dizygotes (**Charpin, 2011 ; Bacle, 2012**).

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

- Les gènes HLA-DR
- le gène PTPN22 (Proteine tyrosinephosphatase non receptor 22).
- Le gène STAT4 (signal transducer and activator of transcription).
- Le gène TRAF1/C5 (TNF receptor-associated factor 1/complement component 5).
- Le Gène PADI4 2 PAD (peptidyl-arginine déiminase).Il joue un rôle dans la citrullination des résidus arginine .

I.3.2. Facteurs hormonaux

Des facteurs hormonaux entrent également en ligne de compte puisque la polyarthrite rhumatoïde touche essentiellement les femmes en période de ménopause, de plus on note fréquemment une atténuation de la clinique pendant la grossesse et une recrudescence des poussées à l'accouchement (**Talsania et Scofield,2017**).

Les études sont discordantes sur l'influence des hormones exogènes. Il semblerait que les pilules oestro-progestatives et le traitement hormonal substitutif agissent précocement sur la dérégulation du système immunitaire en réduisant le risque de formation d'auto-anticorps, ce qui semble retarder le début et la sévérité de la maladie sans modifier son incidence (**Källberg et Al.,2011**).

I.3.3. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux pourraient intervenir dans le déclenchement de la maladie. Ces facteurs sont les suivant : le tabagisme, les infections virales et bactériennes sont des facteurs potentiels.

➤ **Le tabagisme**

Le tabagisme a été décrit en tant que facteur de risque de la PR. De nombreuses études ont révélés que les fumeurs porteurs du locus HLA DR4 sont plus exposés à la maladie, ce qui montre que le tabagisme pourrait favoriser des réactions immunitaires spécifiques (**Brière, 2011**).

Le tabac accroît le taux des FR, il joue un rôle pro-inflammatoire au niveau bronchique et buccal. Il interviendrait dans la citrullination par l'augmentation de l'expression des (PAD). Cette protéine citrullinée n'étant plus reconnue comme une protéine du soi induirait la formation d'auto anticorps (anticorps anti-CCP) (**Iain, 2011 ; Gerhard, 2014**).

➤ **Les agents infectieux**

Les mycobactéries, *l'Escherichia coli*, le virus d'Epstein Barr (EBV) et certains rétrovirus pourraient initier la maladie par un mécanisme de similitude antigénique.

Il existe une homologie de séquence entre "l'épitope partagé" et la protéine DNA-J d'*E. Coli* ou une protéine du virus EBV. Ce mimétisme moléculaire pourrait expliquer le développement d'une immunité croisée. Des antigènes endogènes ont également été suspectés : collagène de type II, glycoprotéine 39 du cartilage et facteur rhumatoïde (**Husson, 2003; Ghozlan et al., 2012**).

I.3.4. Facteurs psychologique et stress

Aucun profil psychologique particulier ne prédisposerait à la PR. Cependant, la survenue de la maladie elle-même ou une poussée peuvent trouver leur origine dans un choc émotionnel important.

I.4. Physiopathologie de La polyarthrite rhumatoïde

La physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde reste inconnue. Il semble néanmoins que cette pathologie se déclenche par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux qui conduisent à une rupture de tolérance immunitaire. Cette maladie est caractérisée par une inflammation ayant pour origine une accumulation d'infiltrats leucocytaires dans la membrane synoviale des articulations, qui stimulent la production d'anticorps dirigés contre d'autres anticorps (facteurs rhumatoïdes) et d'anticorps plus spécifiques qui reconnaissent des peptides cycliques citrullinés (ACPA) comme des antigènes du non-soi (**Pillon et Michiels, 2014 ; Gherci, 2019 ; Marie et al., 2019**).

Le développement de la PR passe par trois phases :

I.4.1.Phase d'initiation

Le mécanisme de déclenchement de la maladie reste méconnu. Le premier événement pourrait être une réponse inflammatoire non spécifique à un stimulus encore non identifié avec accumulation locale des monocytes et des macrophages qui produisent des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF α et IL-6...) (Smolen *et al.*, 2016)

I.4.2. Phase de recrutement cellulaire et d'inflammation

Le processus inflammatoire est initié par les macrophages. Ces derniers contribuent ensuite au recrutement non spécifique des lymphocytes T et des polynucléaires sanguins, grâce à l'action des cytokines à activité chimiotactique et à l'augmentation par le TNF α , de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales. Les macrophages interagissent avec les lymphocytes T en leur présentant des peptides antigéniques associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (Vita *et al.*, 2016).

La réaction lymphocytaire CD4⁺ induit une réponse immunitaire de type Th1 à forte production d'interféron gamma (IFN γ), d'interleukine-2 (IL-2) ou d'interleukine-17 (IL-17) et active les lymphocytes B en plasmocytes. Les lymphocytes B participent ainsi à la présentation antigénique, l'inter-activation des lymphocytes T, la production d'auto anticorps comme le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) et à la production de cytokines inflammatoires (Vita *et al.*, 2016).

I.4.3. Phase de prolifération synoviale et des lésions articulaires

Cette phase est caractérisée par le développement du pannus rhumatoïde avec apparition, éventuelle, de lésions cartilagineuses et osseuses. La destruction ostéo-articulaires est la conséquence de la prolifération pseudo-tumorale de la synoviale et de l'action des cytokines.

Elle est secondaire à l'action des cytokines. Les synoviocytes vont être déréglés. On observe un défaut d'apoptose et la production de certains facteurs pro-angiogéniques. Les ostéoclastes, sous l'effet du receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) seraient activés et interviendraient dans la destruction ostéo-articulaire. L'IL-1 et le TNF α participent à la destruction articulaire en induisant la production de facteurs de croissance nécessaire à la prolifération de la synoviale ainsi que la production par les synoviocytes de métalloprotéinases, collagénases responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage

(Essakalli *et al.*, 2011) Figure 3.

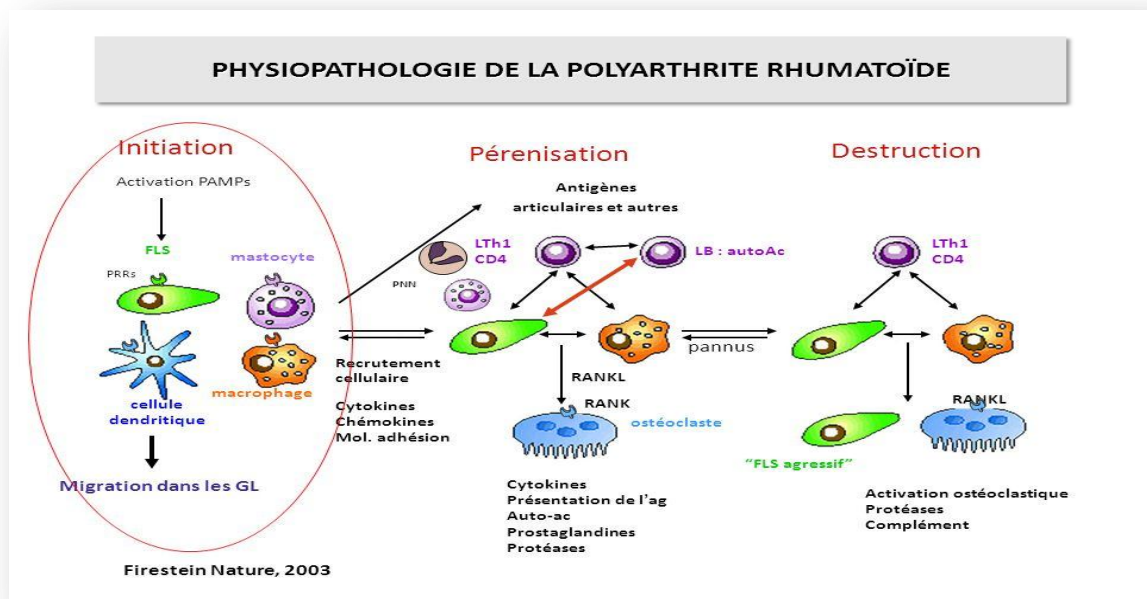


Figure 3 : Schéma général récapitulatif de la physiopathologie de la PR (Acherard et Dekhili, 2016)

I.5. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde

La PR est une maladie hétérogène sur le plan de la présentation et de la sévérité. En pratique, le rhumatologue qui reçoit un patient présentant des gonflements articulaires doit discriminer les arthrites liées à la PR des autres arthrites. Le diagnostic repose sur un ensemble d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques (Cornec, 2012).

Avant 2010, le diagnostic de la PR était basé sur un ensemble de critères établis par le Collège Américain de Rhumatologie (ACR) datant de 1987. Cependant, ces critères étaient critiqués pour leur manque de spécificité principalement pour des PR précoces. C'est pourquoi, en 2010, de nouveaux critères ont été proposés par l'ACR et la ligue européenne contre les rhumatismes (EULAR), présentés dans le **Tableau I**, afin de diagnostiquer la PR de manière plus précoce (Aletaha *et al.*, 2010 ; Hua et Combe, 2017).

Tableau I: Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR.

Articulation atteinte	Le score
1 grosse articulation	0
2–10 grosses articulations	1
1–3 petites articulations	2
4–10 petites articulations	3
> 10 articulations dont au moins 1 petite	5
Sérologie	
Les facteurs rhumatoïde et anti CCP	
FR et ACPA négatifs	0
FR et/ou ACPA positifs à taux faible	2
FR et/ou ACPA positifs à forts taux	3
Marqueurs d'inflammation VS et CRP	
Vitesse de sédimentation VS et CRP élevée	1
Vs/CRP normal	0
< 6 semaines	1
≥ 6 semaines	0

(Aletaha *et al.*, 2010, Xavier *et al.*, 2014)

FR : facteur rhumatoïde, **ACPA** : autoanticorps dirigés contre les peptides citrullinés, **VS** : vitesse de sédimentation, **CRP** : protéine-C réactive

Selon ces nouveaux Critères de classification le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde est posé si le Score est ≥ 6 .

Ce score prend en compte les atteintes articulaires, la sérologie, la durée des symptômes et la biologie.

I.5.1. Aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

La PR polyarthrite rhumatoïde se caractérise par une très grande hétérogénéité clinique. On distingue habituellement deux phases cliniques : la phase initiale (débutante) de la PR et la phase d'état.

➤ La phase débutante

La phase débutante de la PR peut durer de quelques mois à quelques années. A cette phase de la maladie il n'y a aucune déformation articulaire.

Quand la PR est active, elle se manifeste par une inflammation articulaire avec des douleurs de rythme inflammatoire, des réveils nocturnes, des gonflements et un dérouillage matinal de toutes les articulations avec une préférence pour les mains et les pieds. L'atteinte devient bilatérale et symétrique sans déformation et sans signe extra-articulaire (Gherci.,2019).

Les articulations touchées sont les poignets, les articulations métacarpo-phalangiennes ou les interphalangiennes proximales. Les articulations concernées sont douloureuses et quelquefois enraidies, voire enflées. Parfois, certains malades ont une altération de l'état général avec de la fièvre, une perte de poids et le plus souvent une asthénie notable (Gherci.,2019).



Figure 4 : Atteinte du pied et déformations des doigts de la main (Bernard, 2010).

- **La phase d'état** : C'est le stade où coexistent des signes inflammatoires et l'apparition des déformations articulaires. La PR rentre dans la phase d'état marquée par des atteintes articulaires caractéristiques souvent fixes, bilatérales et symétriques devenant progressivement déformantes, destructrices et invalidantes. Ces atteintes articulaires peuvent s'accompagner par d'autres manifestations tendineuses et ou extra-articulaires (Totoson, 2015).

I.5.2. Aspect radiologique

L'exploration radiologique est un complément de l'examen clinique. Elle apporte des renseignements diagnostiques et pronostiques. Pour confirmer une diagnostic initial de la polyarthrite rhumatoïde, il y a un bilan d'imagerie qui doivent être réalisés.

Le bilan initial systématique d'imagerie doit comprendre : les clichés radiographiques des mains-poignets de face, des pieds de face et des clichés radiographiques de toute articulation symptomatique à la recherche la synovite et de son potentiel destructeur (démérialisation, pincement articulaire) et de lésion érosive. (**Zufferey et Becce, 2014 ; Cem et Thomas,2019**).

Une échographie ou une IRM est parfois pratiquées. Les deux techniques apparaissent plus sensibles que l'examen clinique pour détecter précocement la synovite articulaire, et plus sensibles que la radiographie standard pour détecter les premières érosions osseuses. De plus, l'IRM précoce pourrait avoir un intérêt pronostique (**Gherci.,2019**).

I.5.3. Aspect biologique

Les examens biologiques comprennent, d'une part, des testes de biologie générale représentés principalement par les marqueurs de l'inflammation et, d'une autre part, des testes de biologie spécialisée utiles au diagnostic positif de la maladie mais également au diagnostic différentielle avec d'autres maladies auto immunes (**Musset et Ghillani-Dalbin,2013**).

I.5.3.1. Examens de biologie générale

La PR S'agissant d'une maladie inflammatoire chronique, un bilan sanguin simple à la recherche de marqueurs de l'inflammation est nécessaire. Ce sont au minimum un hémogramme (à la recherche d'une anémie souvent discrète), la vitesse de sédimentation (VS) à la première heure, et un dosage de CRP sérique. Éventuellement, lorsque l'électrophorèse des protéines sériques à été réalisée, on note une augmentation des alpha2-globulines en lien avec l'augmentation des protéines de l'inflammation (**Musset et Ghillani-Dalbin,2013**).

I.5.3.2 Examens de biologie spécialisée

Le diagnostic biologique spécialisée repose également sur un dosage immunologique des auto-anticorps : les auto-anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA), et les Facteurs rhumatoïdes (FR). Le diagnostic via ces marqueurs immunologique nécessite que ce dernier soit très spécifique et très sensible (**Musset et Ghillani-Dalbin,2013**).

A. Facteur rhumatoïde (FR)

Ce facteur rhumatoïde est une famille hétérogène d'auto-anticorps anti-gamma-globuline, qui est essentiellement de nature immunoglobuline M (IgM), plus rarement de type IgA ou IgG. Il est dirigé contre le fragment constant (Fc) d'une IgG. On parle donc d'IgM anti-IgG. Ils sont de type poly-clonaux dans la PR (**Billaud,2013**) **Figure 5**.

Au début de la PR, la recherche de FR est positive dans 50 à 60 % des cas environ, et sa présence significative dès le début de la maladie est un élément de mauvais pronostic. La présence des facteurs rhumatoïdes n'est pas spécifique à la PR, sa prévalence peut être aussi élevée dans d'autres rhumatismes inflammatoires (**Hassan et Gosset, 2015 ; Claire et al.,2019**).

A la phase d'état, les facteurs rhumatoïdes sont retrouvés chez environ 70 à 85 % des personnes atteintes de PR. Dans ce cas, la PR est dite « séropositive ». Ils sont synthétisés par les plasmocytes situés dans les follicules lymphoïdes de la synovite rhumatoïde et on peut les retrouver dans le liquide Synovial (**Totoson,2015**).

Leur présence ne confirme pas forcément le diagnostic d'une PR, sachant qu'ils peuvent être retrouvés chez des patients sains, et n'est ni indispensable, ni suffisante pour affirmer le diagnostic d'une PR. Il n'y a pas, non plus, de facteur de corrélation entre le titre de positivité du FR et la sévérité de la PR (**Totoson,2015**).

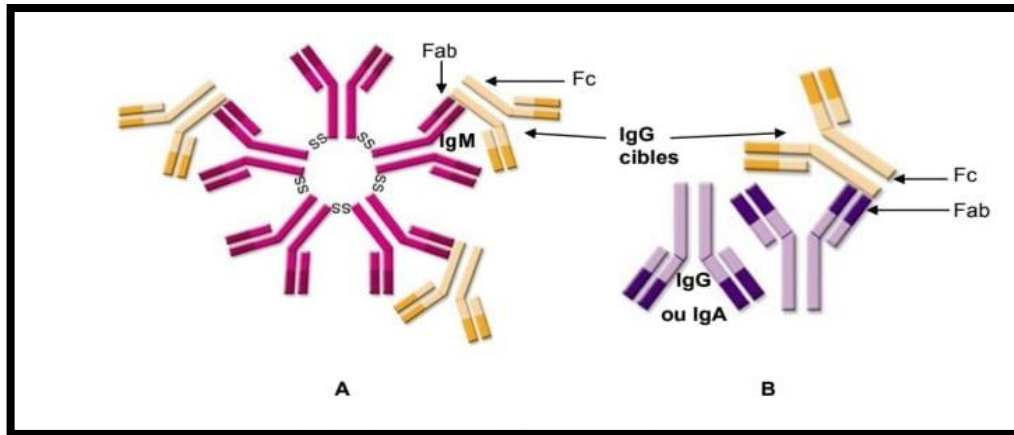


Figure 5 : Représentation des différents types de facteurs rhumatoïdes (Miossec, 2015).

La détection du FR se fait par des méthodes d'agglutination (la réaction de Waaler-Rose, le test au latex) et actuellement par néphélométrie laser ou par la technique ELISA qui est plus répandue et plus sensible (seuil : 20 UI/mL).

Le test au latex repose sur l'agglutination des auto-anticorps sur du latex recouvert d'IgG. Le test de Waaler-Rose repose sur l'agglutination de globules rouges de mouton en présence d'auto-anticorps **Figure 6**. Enfin le test ELISA et la néphélométrie laser recherchera le FR spécifique d'isotype IgG, IgA, IgM (Benfreha, 2018).

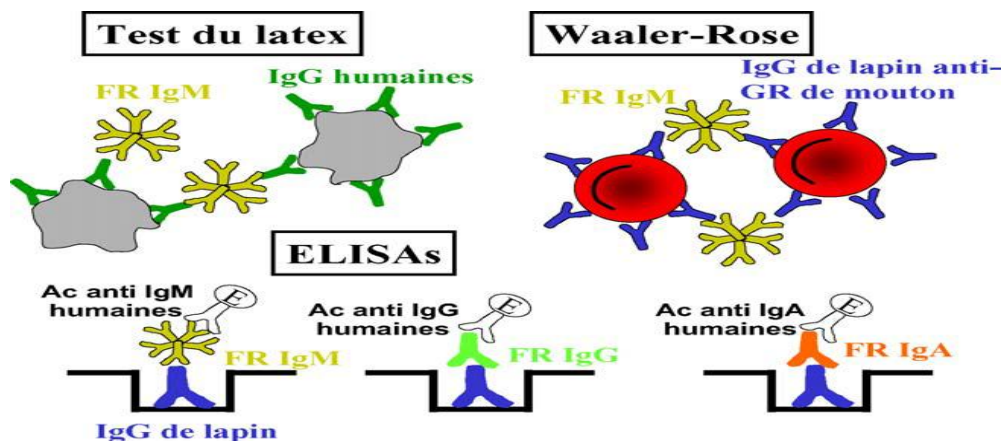


Figure 6 : la réaction de Waaler-Rose et le test au latex (Youinou *et al.*, 2004).

B. Auto-anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA)

Les anti-CCP sont un groupe d'auto anticorps qui sont détectés chez 70-90 % des patients atteints de la PR. Ils possèdent une spécificité très élevée pour la PR (90-95%) (Agostino, 2016). Ce sont des anticorps reconnaissant les peptides citrullinés tel que la filaggrine présente dans l'articulation rhumatoïde et dont le résidu arginine est transformé en citrulline. Sa présence permet de conforter le diagnostic de la PR et est prédictive d'une maladie persistante et érosive (Agnès *et al.*, 2013 ; Margarita *et al.*, 2014).

Les ACPA peuvent cependant être retrouvés dans d'autres maladies inflammatoires. Au même titre que le FR, la recherche d'ACPA doit actuellement faire partie du bilan biologique initial de la PR. Il est important de noter que l'ACPA et le FR ne sont pas interdépendants mais que leur détermination associée permet d'augmenter la valeur prédictive positive de la PR par rapport à la détermination unique de l'un ou de l'autre (Beramtane raaf, 2017).

Les ACPA dirigés contre cinq protéines citrullinées distinctes ont été détectés par la technique de ELISA : deux peptides dérivant du fibrinogène, un de la vimentine, un de l'alpha-énolase et un de la filaggrine (Agostino, 2016).

Les anti-CCP sont produits au sein de la synoviale rhumatoïde et reconnaissent des épitopes citrullinés, qui apparaissent sur diverses protéines telle que la filaggrine ou la fibrine qui appartiennent au tissu synovial inflammatoire. Ces protéines citrullinées sont générées suite à la transformation de leurs résidus d'arginine en résidus citrullinés. Cette désimination appelée la citrullination est une modification post-traductionnelle catalysée par l'enzyme peptidyl-arginine désiminase PAD (Totoson, 2015 ; Marie *et al.*, 2020) **Figure 7.**

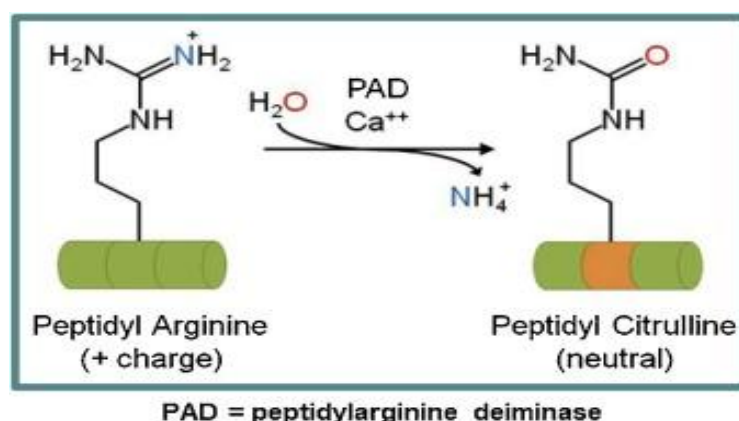


Figure 7 : Processus de citrullination catalysé par les PAD humaines (Marotte, 2016)

Les auto-Ac anti-CCP sont détectés actuellement par la technique ELISA, utilisant notamment des peptides cycliques citrullines comme substrat, commercialisés sous le nom de test anti-CCP, dont diverses générations se sont succédé : CCP1, CCP2 et CCP3. Récemment on a vu apparaître un nouveau test, le test Elisa anti-CCP de troisième génération qui a une sensibilité de 77.5 % et une spécificité de 87.8 %. (**Beramtane raaf, 2017 ; Bouchedoub et al., 2020**).

• **Intérêt diagnostique des ACPA**

La spécificité des anticorps anti-CCP dans la PR est très bonne, ont une meilleure valeur diagnostique que le FR en termes de spécificité et sensibilité. La positivité des ACPA peut précéder l'apparition des signes cliniques de plusieurs mois à plusieurs années. Sa présence est corrélée au degré d'activité de la maladie et au développement d'érosions osseuses. Leur spécificité est très utile pour les patients présentant un rhumatisme inflammatoire débutant indifférencié (RIDI), car elle contribue aussi à la prise en charge précoce (**Charpin, 2011**).

• **Intérêt pronostique des ACPA**

La détection des ACPA présente donc un intérêt clinique majeur, à la fois du fait de leur valeur diagnostiquée, dès les stades précoces de PR, mais aussi de leur valeur pronostique, permettant d'établir des stratégies thérapeutiques adaptées aux patients, dès les stades les plus précoces de la maladie (**Gerhard ,2014**).

Matériel et Méthodes

II. Matériel et Méthodes

Notre étude a pour objectifs d'étudier l'intérêt des auto-anticorps : facteur rhumatoïde (FR), anticorps anti-kératine (AKA) et les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti CCP) dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.

Nous signalons que suite à la propagation de la pandémie liée au COVID-19 dans le monde entier et afin d'éviter une réelle contamination mortelle, toutes les mesures de protection sanitaires ont été prises en considération par l'état algérien. Ainsi, tous les stages pratiques ont été annulés ce qui a répercuté négativement sur notre projet de fin d'études. Nous étions dans l'obligation donc de présenter un mémoire bibliographique dont le chapitre matériel et méthodes est théorique ainsi que pour les résultats attendus.

II. 1. Matériel

II.1.1. Matériel biologique

Le matériel biologique est constitué par le sang prélevé à partir des patients. Les prélèvements sont réalisés au niveau de la veine du pli du coude. Le sang est collecté dans des tubes secs, identifiés préalablement. Les tubes sont centrifugés pendant 20 min à 3000 tours/min, pendant 1 minute et les sérums sont transférés dans des tubes eppendorf, puis congelés à -20°C .

II.1.2. Matériel non biologique

L'ensemble du matériel non biologique est représenté par les instruments, les appareillages et les réactifs.

II.2. Méthodes

II.2.1. Dosage du facteur rhumatoïde par Immunofluorométrie Laser

Les méthodes sérologiques pour le dosage du FR se fait actuellement par néphélométrie laser ou par Immunofluorométrie Laser qui est la technique de dosage du FR la plus répandue et la plus sensible.

a. Principe

Des particules de polystyrène recouvertes d'un immun complexe composé de γ globulines humaine et d'un anticorps anti γ globulines humaines préparés chez le mouton , s'agglutinent lorsqu'elles sont mélangées à un échantillon contenant le FR IgM. L'intensité de la lumière dispersée par le système est proportionnelle à la concentration du paramètre recherché. L'exploitation se fait par rapport à un standard de concentration connue.

b. Mode opératoire

• Préparation des échantillons et des réactifs

Les échantillons des patients à analyser sont décongelés , après on prépare une solution de dilution pour 10 μ l de l'échantillon et de contrôle dans 200 μ l de tampon B2.

• Distribution des microsphères

Distribuer dans des puits de microplaques 50 μ l de microsphère dans chaque puits après avoir préalablement agité le flacon de microsphères pendant 20 s.

• Incubation des échantillons

1^o puits Déposer 10 μ l de tampon de dilution.

2^o puits Déposer 100 μ l de contrôle négatif dilué.

.3^o puits Déposer 100 μ l de contrôle positif dilué.

4^o et 5^o puits déposer 100 μ l des échantillons dilués et calibrateurs prêt à l'emploi. Laisser Incuber à 30 min à température ambiante sans agitation et en obscurité.

•Lavage 1

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

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

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

Distribuer 300 μ l de tampon de lavage , la même opération est répétée 3 fois.

Retirer la microplaque du laveur et éliminer le tampon résiduel en tapon fortement sa base 10 fois sur du papier absorbant.

Repositionner la plaque sur le laveur en filtrer à nouveau 5 secondes.

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

- **Incubation de conjugué**

Déposer 100 µl du conjugué dans chaque puits. Et laisser incuber 30 minutes à température ambiante sans agitation, en recouvrant la plaque et en évitant de la placer sous la lumière directe.

- **Lavage 2**

Laver la plaque en utilisant l'unité de filtration par 1 cycle en tampon de dilution (B2). Retirer le couvercle de la microplaque et la positionner sur l'unité de filtration. Retirer la microplaque du laveur et éliminer le tampon résiduel en tapon fortement sa base sur un papier absorbant.

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

- **Analyse**

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

c. Interprétation des résultats

Réaction positive si le test de FR dépasse > 40 UL /ml.

Réaction négative si le test de FR ne dépasse pas < 40 UL /ml.

II.2.2. Dosage des anticorps anti-peptides citrullines (ACPA)

Les ACPA, sont aussi connus sous les noms de facteurs anti-pénucléaires, d'anticorps anti kératine, d'anticorps anti-filaggrine ou d'anticorps anti-fibrine citrullinée. Ils sont dirigés contre des protéines déminées, dont des résidus d'arginine ont été transformés en citrulline sous l'action de peptidylarginine deiminase. Leur spécificité est plus élevée que celle des facteurs rhumatoïdes, de l'ordre de 90 à 95 %, ce qui en fait le marqueur le plus spécifique de la PR.

II.2.2.1. Recherche des auto-anticorps anti-kératine par Immunofluorescence Indirecte

Les auto-anticorps anti-kératine AKA sont recherchés par l'immunofluorescence indirecte **IFI**, sur coupe d'œsophage de rat. La coupe est réalisée au niveau du 1/3 moyen de l'œsophage. L'aspect typique de la fluorescence sur l'œsophage de rat montre un marquage en filet ou en réseau de la couche cornée **Figure 8**.

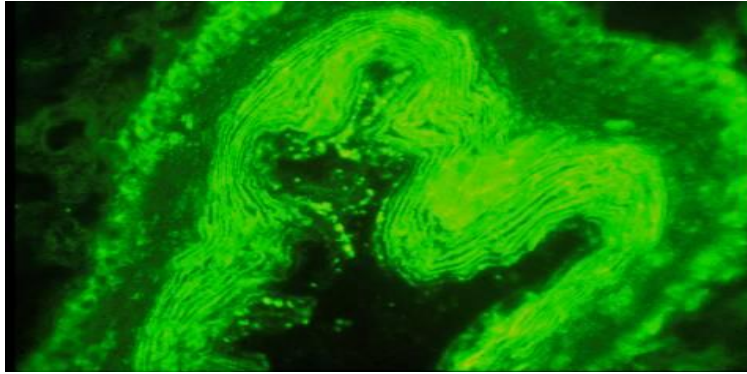


Figure 8: Aspect des anticorps anti- kératine sur coupes D'œsophage de rat (Nicoloudi et al.,2007).

a. Principe

Les auto-anticorps AKA sérique se lient à l'antigène correspondant présent sur les coupes au niveau de tiers moyen d'œsophage de rat. Les Ac fixés sur ces cellules sont ensuite révélés grâce à un conjugué anti-IgG humaine couple à un fluorochrome (l'isothiocyanate de fluorescéine) et visualiser à l'aide d'un microscope à fluorescence **Figure 9**.

b. Mode opératoire

- Sur des lames on dépose une goutte de 50µl des échantillons et du contrôle dans chaque puits, on incube à 30 min à température ambiante (15 à 30 °C).
- Elimination des gouttes d'échantillons en tapotant doucement.
- Rinçage avec PBS et lavage de la lame en l'immergeant dans la boîte de lavage remplir avec le PBS pendant 5 min (changer le PBS et répéter le lavage)
- Sécher avec précaution les lames en utilisant le papier absorbant et garder la coupe de tissu humide pendant la procédure.
- Distribuer le réactif D dans chaque puits et incube 30min à température ambiante (15 à 30 °C). suivre par étape de lavage et séchage.
- Dépose plusieurs gouttes de réactif E sur la lame et la recouvrira avec un couvre lame et éviter la formation de bulles d'air.

c. Interprétation des résultats

La lecture des lames et leur interprétation se font à l'aide d'un microscope à fluorescence. Les échantillons qui présentent un marquage linéaire laminaire de l'épithélium stratifié squameux de l'œsophage de rate doivent être considérés **positifs**.

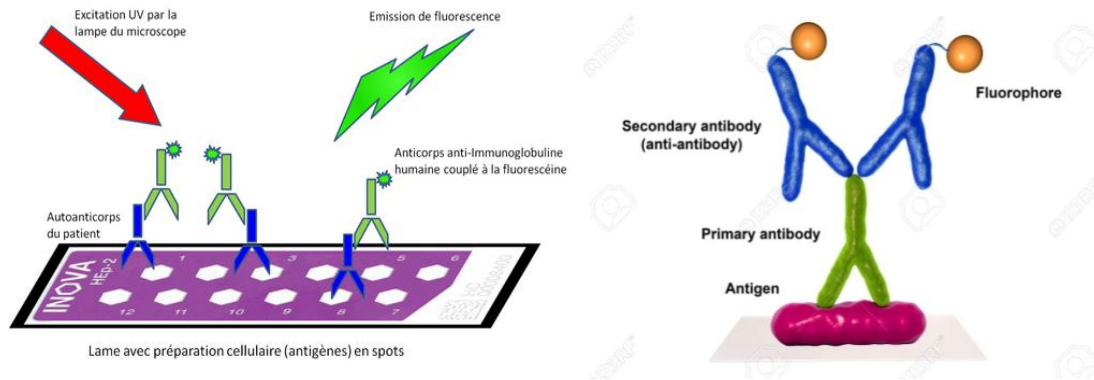


Figure 9: le principe de l'Immunofluorescence Indirecte IFI (Roselyne *et al.*, 2013).

II.2.2.2. Recherche des auto-anticorps anti-CCP par la Technique ELISA

Le peptide cyclique citrulliné (CCP) est un peptide de synthèse construit à partir de la filagrine. La recherche d'anticorps anti-CCP par méthode Elisa s'est développée ces dernières années. Ils sont détectés par technique ELISA.

Le test ELISA permet la réalisation d'un dosage semi quantitatif ou qualitatif *in vitro* pour la détection d'auto anticorps humains de classe IgG dirigés contre l'antigène peptide cyclique citrulliné (CCP). La génération la plus utilisée est CCP2 anti CCP2

a. Principe

Les échantillons de sérum des patients sont dilués puis sont incubés dans des puits coâtés avec les peptides cycliques citrullinés synthétiques. 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. Une seconde incubation est réalisée en utilisant un anticorps anti IgG humaine couplé à une enzyme qui est la peroxydase (couleur verte), pour obtenir le conjugué enzymatique, qui est capable de générer une réaction colorée par l'ajout du TMB /H₂O₂ (incolore) ; et qui est stoppé par l'addition d'une solution d'arrêt (acide sulfurique). L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration des anticorps contenus dans les échantillons des patients **Figure 10**.

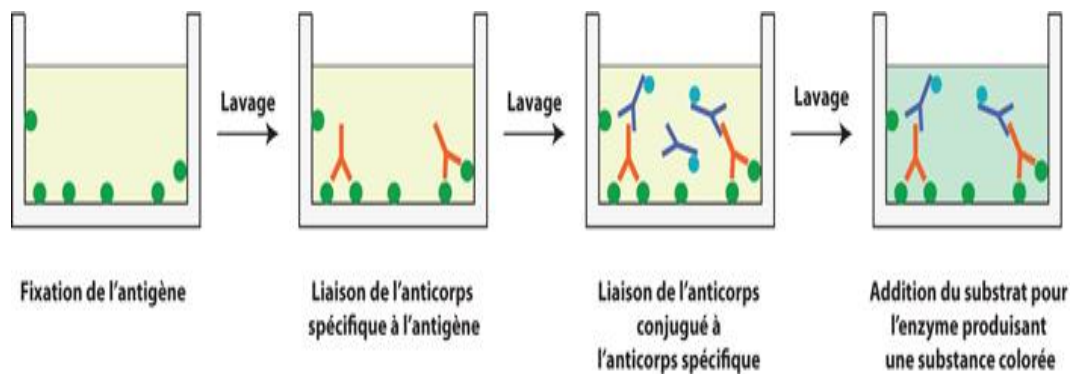


Figure 10: Principe de la technique ELISA (Zuchuat et Brawand, 2007).

Mode opératoire

- Distribuer 100 µl des calibrateurs contrôles positifs et négatifs et les échantillons dilués dans des puits individualisés de la microplaque selon le protocole de pipetage.
- Incuber 60 mn à température ambiante (18 à 25 °C).
- Laver les puits 3 fois avec 450 µl de tampon lavage par puits.
- Laisser le tampon de lavage dans chaque puits pendant 30 à 60 secondes par cycle de lavage, ensuite on vide les puits.
- Après le lavage, on élimine minutieusement toute trace de liquide dans la microplaque en la tapotant sur du papier absorbant face vers le bas afin de se débarrasser de tout résidu de tampon de lavage.
 - Déposer 100 µl de conjugué enzymatique (IgG humaine couplée à une peroxydase) dans chaque puits de la microplaque et on incube pendant 30 mn à température ambiante.
 - Ajouter 100 µl de la solution chromogène dans chaque puits de la microplaque.
 - Incuber 30 mn à température ambiante à l'abri de la lumière directe du soleil.
 - Déposer 100 µl de la solution d'arrêt dans chaque puits de la microplaque dans le même ordre avec la même cadence que lors de l'étape de distribution de la solution de chromogène/ substrat.

- Agiter soigneusement la microplaque pour assurer une bonne homogénéisation de la distribution de la solution d'arrêt. Puis déposer la microplaque sur le spectrophotomètre qui est branché à un système informatisé.
- La mesure photométrique de l'intensité de coloration doit être faite à la longueur d'onde 450 nm dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction.

b. Interprétation des résultats

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.

- Le test anti CCP est positif si les résultats est supérieur ou égale à 20UL/ ml.
- Le test anti CCP est négatif si les résultats est inférieur ou égale à 20UL/ ml

Résultats et Discussion

III. Résultats et Discussion

III.1. Exploration des facteurs rhumatoïdes

III.1.1. Résultats attendus de la recherche des FR dans la PR

D'après une enquête prospective, menée sur 125253 personnes de milieu urbain de Barika (Batna), dont 52504 étaient des adultes, la prévalence de la PR à Barika était de 0.13% et il a été estimé à 0,15 % pour la population algérienne. Sur les 125253 patients étudiés, il a été reporté que le taux de positivité de FR était de 43,5% reflétant ainsi un PR séropositive (**Slimani et Ladjouze-Rezig, 2014**). Ce pourcentage (43.5%) de positivité des FR dans cette étude Algérienne semble être inférieur aux taux de positivité de FR signalé dans la littérature et qui est compris entre 60 et 80% des patients atteints de PR.

En effet, **Jung Ryu et al., (2011)** et **Faure et Bouvard, (2011)** ont reporté un taux de positivité de FR de 75% et 80% respectivement. De plus, selon les résultats d'une étude rétrospective effectuée à l'université d'Angers, la spécificité et la sensibilité du dosage sérique des facteurs rhumatoïde par néphélométrie étaient de 68% et 83% respectivement (**Galati et al., 2008**).

Les facteurs rhumatoïdes sont des auto-anticorps dirigés contre la fraction FC des IgG. Le facteur rhumatoïde le plus recherché en clinique est une immunoglobuline IgM. Lorsque le taux de positivité des FR est élevé, cela reflète le stade avancé de PR des patients du fait que le FR est généralement négatif au début de la PR. A la phase d'état le FR est présent dans 70 à 80% des cas et il n'apparaît que 6 mois à 1 an après le déclenchement de la maladie ; ce qui est un handicap dans le bilan d'une PR débutante. Cependant, la présence d'un taux significatif de FR au début de la maladie est un élément de mauvais pronostic (forme destructive avec des nodules rhumatoïdes) (**Combe, 2007**).

En outre, la présence de FR n'est ni indispensable ni suffisante pour affirmer le diagnostic de PR. Le FR peut être présent chez certains sujets qu'ils n'ont développées jamais de PR ; Ils peuvent être positifs dans de nombreuses autres situations pathologiques telles que les maladies auto-immunes (Syndrome de Gougerot-Sjogren), les maladies infectieuses (présence transitoire) et les hémopathies malignes (**Bennouna, 2014**).

III.1.2. Facteur rhumatoïde et âge

Plusieurs études ont prouvé que la prévalence du FR augmente avec l'âge. D'après **Caquet, (2012)**, la prévalence du FR dans la population générale augmente avec l'âge, il est à un taux moins de 2% avant 30 ans et supérieur à 24% après 70 ans. De plus, **Mizatul et al., (2016)** ont démontré aussi qu'il y a une corrélation significative entre l'âge des patients (supérieur ou égal à 50 ans) et la présence des FR. En outre, une étude rétrospective en chine menée sur 3725 patient a montré que le taux de positivité des FR était moins fréquent chez les enfants âgés moins de 16 ans que chez les adultes. Cependant, le pourcentage de positivité des FR n'était pas significativement différents entre les différentes tranches d'âge ([16-40], [41-60] et > 60 ans) (**Lin et al., 2019**) **Tableau I.**

Selon **Le Goux (2013)**, le FR peut être détecté en dehors d'une polyarthrite rhumatoïde chez 7 à 30% des sujets âgés après 65 ans. Ce qui suggère que la fréquence élevée de FR enregistrée chez les personnes âgées peut être expliquée par l'existence de plus de FR physiologiques (anticorps polyréactifs et de faible affinité) chez les personnes âgées. Ainsi, la présence de facteurs rhumatoïdes est loin d'être synonyme de PR (**Combe, 2007**) d'où la nécessité d'associer au dosage de FR le dosage des anticorps antiCPP.

Tableau I. Prévalence de facteurs rhumatoïdes dans une population Chinoise

Parameter	Age, years				
	<16	≥16	16-40	41-60	>60
RF, n	89	3636	852	2096	688
Negative	52 (58.4)	722 (19.9)	176 (20.7)	400 (19.1)	146 (21.2)
Positive	37 (41.6)	2914 (80.1)	676 (79.3)	1696 (80.9)	542 (78.8)
ACPA, n	47	2487	592	1420	475
Negative	27 (57.4)	542 (21.8)	124 (20.9)	306 (21.5)	112 (23.6)
Positive	20 (42.6)	1945 (78.2)	468 (79.1)	1114 (78.5)	363 (76.4)
AKA, n	16	702	154	398	150
Negative	15 (93.8)	498 (70.9)	117 (76.0)	278 (69.8)	103 (68.7)
Positive	1 (6.3)	204 (29.1)	37 (24.0)	120 (30.2)	47 (31.3)

(**Lin et al., 2019**)

III.2. Exploration des auto- anticorps anti-CCP

III.2.1. Résultats attendus de la recherche des anticorps anti-CCP par la Technique

ELISA

Récemment, une étude a été réalisée par **Ouali et al., (2020)** qui a porté sur 281 patients atteints de PR au niveau de CHU de Sidi Bel Abbes. Les résultats de cette étude ont montré que le taux de positivité des anti-CCP était de 79,7% (224). Les patients avec anti-CCP positif ont présenté une sévérité élevée de la maladie ($p < 0,0001$). Une régression logistique a montré que la présence des Anti-CCP était associée à la progression articulaire de l'érosion radiologique, à l'activité de la maladie, à l'âge et à la présence de FR. Donc, on peut constater de ces résultats qu'il y'a une forte corrélation entre les anticorps anti-CCP et le développement de la PR chez les patients algériens. Il pourrait être considéré comme un indicateur utile de la gravité et l'évolution de la maladie.

De plus, des nombreuses études ont signalé un taux de positivité élevé des auto-anticorps anti CCP chez les patients ayant une PR (**Combe, 2007**). Cette fréquence élevée des anti CCP peut être expliquée par l'augmentation du phénomène de la citrullination des protéines au cours de la PR. Par contre, un résultat de test des anti-CCP négatif n'exclut pas une polyarthrite rhumatoïde.

Dans une autre étude menée sur une population Européenne, les résultats ont montré un pourcentage de positivité compris entre 64% à 89% en anticorps anti-CCP (**Rycke et al., 2007**). Cette élévation auto-anticorps anti CCP pourrait être due aux mécanismes impliqués dans l'immunopathogénèse de la PR. Lors de la reconnaissance de l'antigène déclenchant la maladie, les ACPA semblent être les premiers auto-anticorps produits.

Les anticorps anti-CCP sont des auto-anticorps, le plus fréquemment de classe IgG, dirigés contre des protéines exprimant des résidus de citrulline. Ces auto-anticorps étaient initialement détectés par des méthodes d'immunofluorescence indirecte. Ils sont actuellement détectés par des tests immuno-enzymatiques (ELISA), qui ont pour substrat des peptides cycliques citrullinés synthétiques (CCP) avec une spécificité qui demeure supérieure à 95 % et une sensibilité qui varie entre 60 et 75 %, en fonction de la population étudiée et du test employé (**Le Goux, 2013**).

Ces auto-anticorps sont présents dès la phase préclinique de la PR chez une proportion non négligeable de patients. Ils constituent un outil important pour orienter le diagnostic vers une PR en cas de positivité chez un patient atteint d'un rhumatisme inflammatoire débutant. Ils

constituent aussi un facteur pronostique péjoratif chez un patient atteint de PR débutante, notamment sur le plan structural (**Le Goux, 2013**).

L'intérêt pronostique de l'anti-CCP est valable car peut être utilisé comme marqueur du pronostic. Ce test qui prédit l'évolution vers des lésions articulaires érosives au stade initial de l'arthrite rhumatoïde a été confirmé par plusieurs études.

D'après l'analyse des données des études ci-dessus, on peut conclure qu'il y a une forte association entre le taux des anti-CCP et le développement de la PR. On suggère que les anticorps anti-CCP améliorent considérablement le diagnostic de la PR et pourrait être considéré comme un indicateur utile de la gravité de la maladie.

III.2.2. Association anticorps anti-CCP et facteurs rhumatoïde

Selon les résultats de **Hamad et al., (2014)** en Tunisie, sur les 112 patients atteints de PR, 64,7% des patients étaient positifs pour les anti-CCP et 75,9% étaient positifs pour la FR. Ces résultats indiquent la présence d'une corrélation significative entre les anticorps anti-CCP et les FR ($r = 0,295$, $p = 0,011$).

De plus, **Alexiou et al., (2007)**, ont montré que, parmi les patients atteints de PR, 76 patients atteints de PR étaient à la fois anti-CCP-positifs et RF-positifs. Une positivité des anti-CCP et/ou des FR était présente chez 75,5% des patients atteints de PR.

De même, **Asrul et al., (2013)** en Malaysia, ont démontrés qu'il existe une corrélation significative entre la positivité des anti-CCP et celle des FR ($p=0,001$). Un résultat similaire a été observé par **Ouali et al., 2020**. Ces derniers ont prouvé que les patients séropositifs à la fois pour les FR et les anti-CCP ont présenté un risque élevé de la progression de la maladie. Les anticorps anti-CCP et les FR sont des marqueurs sérologiques importants pour le diagnostic et la classification de la PR (**Aletaha et al., 2010**).

D'après l'analyse des données des études antérieures, on suggère que la positivité simultanée de deux tests sérologiques (les FR et les anti-CCP) constitue un élément primordial de diagnostic de la PR et contribue dans la prédiction de l'activité et la sévérité de la maladie et ses manifestations cliniques et augmenterait significativement la valeur prédictive positive du diagnostic de la PR par rapport à l'utilisation d'un seul test.

III.3. Résultats attendus de la recherche des anticorps anti kératine par immunofluorescence indirect :

D'après une étude réalisée par **Wang *et al.*, (2019)** en Chine, il a été démontré que les anticorps anti-kératine (AKA) possèdent une spécificité de diagnostic très élevée dans la PR et elles peuvent être utiles pour l'application de diagnostic de la PR en clinique. Une autre étude prospective en Angers, a été menée par **Galati *et al.* (2008)** sur 248 patients afin d'étudier l'intérêt des anticorps anti-AKA dans le diagnostic de PR. Les AKA ont été recherchés par IFI sur œsophage de rat ; la spécificité et la sensibilité étaient respectivement 83 % et 40 % dans les PR d'évolution de moins d'un an (**Galati et Al., 2008**).

Dans une autre étude transversale en Tunisie, menée sur 90 patients (70 femmes et 20 hommes), la spécificité des anti-AKA était de 12.2 % (6.6-21.2) et la sensibilité était environ 100.0 % (96.4-100.0) (**Amri *et al.*, 2011**).

D'après les résultats d'une étude prospective réalisée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde à l'hôpital d'Helsinki, les anticorps anti-kératine de classe IgG ont été détectés dans les échantillons de sérum des 40% des patients atteints de PR au début de l'étude (**Paimela *et al.*, 2000**). Les patients atteints de PR qui étaient initialement positifs pour les anticorps anti kératine avaient une évolution de la maladie plus active que les patients négatifs pour les anticorps anti kératine, diagnostiqués par des variables cliniques, biologiques et radiologiques. La prévalence de la positivité pour les anticorps anti-kératine a reflété pendant le suivi, la variation parallèle à l'activité de la maladie.

Cependant, autre étude transversale, réalisée par **Bas *et al.*, (2002)** sur 173 Patients atteints de PR et 50 sujets témoins, a montré que la sensibilité des AKA est de 46% et la spécificité est 94%.

D'après les résultats de la littérature, les anticorps anti-kératines ont également été trouvés chez des patients FR séronégatifs atteints de PR. Ces résultats montrent que les anticorps anti-kératine sont détectables au moment du diagnostic initial de la PR et que la positivité pour les anticorps anti-kératine peut avoir une signification pronostique dans la PR précoce. On peut conclure donc que les anticorps anti kératine constituent des marqueurs plus spécifique pour le diagnostic de la PR et peut être présent a un stade précoce de la maladie.

III.2.2. Association anticorps anti kératine et facteurs rhumatoïde

L'anticorps anti-kératine est un auto-anticorps IgG, qui est peu susceptibles d'être liés au facteur rhumatoïde. Selon une étude **d'Amri et al., (2012)** en Tunisie, les AKA sont présents dans 50% à 60 % des polyarthrites rhumatoïdes et dans 6% à 40% des polyarthrites rhumatoïdes sans facteurs rhumatoïdes détectable. De plus, d'après les résultats de **Bas et al., (2002)**, le test des anti-AKA était significativement moins sensible que les FR mais plus spécifique. Le nombre des malades présentant à la fois un test AKA positif et FR positif était supérieur au nombre des malades ayant un test AKA positif et FR négatif. Cela pourrait être expliqué par le fait que les AKA constituent des marqueurs plus spécifiques de la PR par rapport au FR et peuvent être présents à un stade précoce de la maladie.

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



Conclusion


CONCLUSION

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie chronique invalidante très hétérogène responsable d'atteintes articulaires importantes amenant encore trop souvent à un handicap fonctionnel. Elle est la forme la plus courante du rhumatisme inflammatoire chronique et elle pose un réel problème de santé publique.

A partir de l'analyse des résultats des études antérieures, nous pouvons suggérer les résultats attendus suivants :

- La polyarthrite rhumatoïde peut survenir à tout âge, mais la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 50 et 59 ans.
- Les facteurs rhumatoïdes sont des marqueurs immunologiques importants dans le diagnostic de la PR, même s'ils présentent de nombreux inconvénients notamment :
1/ un défaut de sensibilité lors d'une PR débutante et sa positivité est augmentée après une durée allant de 6 mois à 12 mois, ce qui représente un handicap dans le diagnostic d'une PR et 2/ un défaut de spécificité vu qu'ils peuvent être positifs dans de nombreuses autres pathologies inflammatoires ainsi que chez les sujets âgés.
- La présence de FR ne suffit donc pas pour confirmer le diagnostic de PR mais sa positivité est élevée au début de la maladie et apparaît comme un facteur de mauvais pronostic.
- Il y a une forte association entre le taux de positivité des anti-CCP et le développement de la PR. Ces auto-anticorps ont une spécificité qui demeure supérieure à 95 % et une sensibilité qui varie entre 60 et 75 %.
- Les anti-CCP constituent un outil important pour orienter le diagnostic vers une PR en cas de positivité chez un patient atteint d'un rhumatisme inflammatoire débutant. Ils constituent aussi un facteur pronostique péjoratif chez un patient atteint de PR débutante.
- Concernant l'association entre les anti-CCP et les FR il existe une forte corrélation entre eux, et les personnes positives pour les anti-CCP et FR ont présenté un risque élevé de la progression de la maladie,
- Les anti kératines (AKA) sont des marqueurs plus spécifiques que les FR pour le diagnostic de PR, mais de fait de leur faible sensibilité ces anti AKA sont abandonnés et sont remplacés par les anti-CCP.

En conclusion, il ressort que la réalisation d'un seul test ne parait pas suffisant pour diagnostiquer la PR. La détermination associée des anti-CCP et du FR augmenterait significativement la valeur prédictive positive du diagnostic de PR par rapport à l'utilisation d'un seul test. De point de vue pronostique, la présence d'anticorps anti-CCP étant bien corrélée au risque de destruction articulaire.



**Références
Bibliographique**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- ❖ Owen , J ; Punt, J ; Stranford S. immunologie -7^e édition: le cours de Janis Kuby avec question de révision. Dunod .2014 300-301
- ❖ Slimani S, Abbas A, Ben Ammar A, et al. Characteristics of rheumatoid arthritis in Algeria1 « ;LKNB+ V: a multicenter study. *Rheumatol Int.* 2014;34(9):1235-1239. doi:10.1007/s00296-014-2981-7
- ❖ Foulquier,C ; Sebbag ,M ; Clavel C, et al. Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD2) and PAD4 but not PAD1, PAD3, and PAD6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis Rheumtoid.* 2007
- ❖ Cem Gabay, Thomas Hügle .Polyarthrite rhumatoïde : Physiopathologie et comorbidités .2019 *Rev Med Suisse* 2019; volume 15. 519-520
- ❖ Xavier Le Loët a, Nicolaub J, Patrick B c, Alain D, Mejjadb O, Pouplinb S et al ., 2014 ,Validation des critères de classification ACR/EULAR 2010 – de la polyarthrite rhumatoïde en utilisant la nouvelle définition EULAR de l'érosion, dans la cohorte d'arthrites débutantes. *Revue du Rhumatisme* Volume 81, Pages 478-482
- ❖ Minichiello, É.; Semerano, L. ; Boissier,M.CH .Service de rhumatologie, AP-HP, CHU hôpitaux universitaires de Paris Seine Saint-Denis, 74, Bobigny, France Université Sorbonne Paris Cité, université Paris 13, 93017 Bobigny, France .2017 Volume 84, n° 1 pages 9-16
- ❖ [Ksir,S.](#); [Akasbi,N.](#); [El Kinany](#), KH.; [Mahha](#) ,F.Z.; [Harzy](#), A. caractéristique de la polyarthrite rhumatoïde dans la région marocaine .[Revue Médecine thérapeutique](#) Service de rhumatologie, CHU hassan II Fès, Maroc Service d'épidémiologie et de biostatistiques, faculté de médecine et de pharmacie de Fès, université Sidi Mohamed Ben Abdellah, 2020. Maroc volume 26 .
- ❖ Salhi Sabrina Z., (2016). Intérêt du dosage séro-immunologique des facteurs Rhumatoïdes IgG-IgA dans le diagnostic de la Polyarthrite rhumatoïde .Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master, Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Alger. p.75
- ❖ Hassan .B ; Gosset. M. Polyarthrites rhumatoïdes et maladies parodontales. Faculté de chirurgie dentaire, université Paris-Descartes ; service d'odontologie, hôpital Charles-Foix, AP-HP, Ivry-sur-Seine.2015
- ❖ Billaud J., (2013). La polyarthrite rhumatoïde: le point sur la thérapeutique. Thèse

Pour le diplôme d'état De docteur en pharmacie Université de Lille 2 Faculté des Sciences Pharmaceutiques .p .97

- ❖ Slimani S, Ladjouze-Rezig A. Prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Algeria: a prospective study. *Rheumatology* (Oxford). 2014;53(3):571-573. doi:10.1093/rheumatology/ket446
- ❖ Charpin C., (2011). Nouveaux auto-anticorps dans la Polyarthrite rhumatoïde. En vue d'obtenir le grade de Docteur de l'université Aix-marseille. P 88.
- ❖ Husson, M.C .2003 . Polyarthrite rhumatoïde: stratégies thérapeutique. Revu d'évolution sur le médicament .volume 5 :1-103
- ❖ Baclé, Marc. (2012).La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine. *Sciences pharmaceutiques*. [\(dumas-00745849\)](#).P242

- ❖ Talsania , M ; Scofield, R.H .2017. Menopause and Rheumatic Disease .La revue *Rheum Dis Clin North Am* Edité par Elsevier Inc. Volume 43 (2): 287-302 DOI: [10.1016/j.rdc.2016.12.011](#)
- ❖ Källberg, H ; Ding, B ; Padyukov ,L ; Bengtsson ,C ; Rönnelid ,J ; Klareskog ,L ; et al.Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. mars 2011;70(3):508-11.
- ❖ Lain, B; McInnes ,N; Engl J. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis Iain B. McInnes, F.R.C.P., Ph.D., and Georg Schett, M.D.N *Engl J Med*. 2011; 365:2205-2219
- ❖ Gerhard W., (2014).La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert. *Sciences pharmaceutiques*. 2014. P193. hal-01732795.
- ❖ Benfreha A.,(2018). Polyarthrite rhumatoïde : de la physiopathologie à la thérapie Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie , université de limoges .p181

- ❖ Ghozlani I ; Achemlal L.; Rezqi A; Aziza M; Bezza A; El Maghraoui A .
Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire Mohammed V - Rabat .Rev Mar Rhum 2012; volume 19: p6-9.
- ❖ Pillonine, F.; Michiels ,Y .Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde ;Service de pharmacologie clinique, Faculté de médecine Laënnec, Guillaume-2014 .Volume 52 Page 1-24
- ❖ Gherci c., (2019). Innovation thérapeutique dans la Polyarthrite rhumatoïde : Création d'un guide d'atelier pharmaceutique. le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie. p1
- ❖ Marie-Christophe,B; Biton,J; Luca ,S; Patrice ,D; Natacha B. (2019). L'origine de la polyarthrite rhumatoïde Revue du Rhumatisme. Volume 86,, Pages A19-A24
- ❖ Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet Lond Engl. 22 oct 2016
- ❖ Essakilli,M ; Benseffaja,N ; Atoufa,O ; BRICKA C, «la polyarthrite rhumatoïde :un vieux système dans un nouveau concept », Revue Francophone des Laboratoires n°436 2011,p.51
- ❖ Totoson P., (2015) Dysfonction endothéliale et polyarthrite rhumatoïde : cinétique, mécanismes et traitements. Etude chez le rat. Rhumatologie et système ostéo-articulaire. Université de Franche-Comté, 2015. Français. p197. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01397007002>
- ❖ Zufferey P, Fabio Bece, Rôle de l'imagerie dans le diagnostic et le suivi de la polyarthrite rhumatoïde Rev Med Suisse 2014; volume 10. 585-589
- ❖ L.Musset , P.Ghillani-Galbin, «La polyarthrite rhumatoïde : apport de la biologie au diagnostic et au suivi thérapeutique », Immuno-analyse et biologie spécialisée , mai 2013,p.281-286.
- ❖ Billaud J., (2013). La polyarthrite rhumatoïde: le point sur la thérapeutique. Thèse Pour le diplôme d'état De docteur en pharmacie Université de Lille 2 Faculté des Sciences Pharmaceutiques .p .97
- ❖ Hassan .B ; Gosset. M. Polyarthrites rhumatoïdes et maladies parodontales. Faculté de chirurgie dentaire, université Paris-Descartes ; service d'odontologie, hôpital Charles-Foix, AP-HP, Ivry-sur-Seine.2015

- ❖ Margarita,k ;Zamira,Y ; .Petrela,E ; Sulcebe,G. iagnostic value of specific auto-antibody markers in Albanian patients with rheumatoid Arthritis 2014, ”International journal of healthsciences and research” 4,2014,p.27-33.
- ❖ Agostino J., La maladie parodontale et la polyarthrite rhumatoïde. Sciences du Vivant .2016.
- ❖ *Berenbaum F. ,(2019).Chef du Service de Rhumatologie à l'Hôpital Saint-Antoine de Paris. Facteur rhumatoïde : dosage sanguin et résultats.*
- ❖ Benfreha A.,(2018). Polyarthrite rhumatoïde : de la physiopathologie à la thérapie Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie , université de limoges .p181
- ❖ LE GOUX, P.« Polyarthrite rhumatoïde : les éléments biologiques,diagnostiques et pronostiques utiles à la prise en charge en pratique », Réalités en Rhumatologie , Juin 2013,p.39.60-
- ❖ Youinou, P; Renaudineau,Y; Devauchelle-Pensec,V; Saraux, A « Apport des examens sérologiques au diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde :les leçons du suivi de 270 malades pendant trois ans ».Avril 2004,p.1-5.
- ❖ Bannouna,M.S. « Intérêt de la biologie dans la polyarthrite rhumatoïde » journal de la biologie médicale , volume2-Numéro 6,juillet-sep
- ❖ Agostino J., La maladie parodontale et la polyarthrite rhumatoïde. Sciences du Vivant .2016.
- ❖ *Berenbaum F. ,(2019).Chef du Service de Rhumatologie à l'Hôpital Saint-Antoine de Paris. Facteur rhumatoïde : dosage sanguin et résultats.*
- ❖ Marotte. H ,2016 Les articulations temporomandibulaires et les pathologies rhumatismales inflammatoires, Service de rhumatologie, Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale volume 117. Pages 223-227
- ❖ Aletaha D, Tuhina N, Alan J. Silman, Julia F, David T. Felson, Clifton O. Bingham, I, Neal S. Birnbaum, Gerd R. Burmester, Vivian P. Bykerk, Marc D. Cohen, Bernard Combe et al 2010 Official Journal of the American College of Rheumatology. Volume 62. Pp 2569–2581 DOI 10.1002/art.27584
- ❖ Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College ofRheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. AnnRheum Dis. 2010;69(9):1580–8.

- ❖ Hua C, Daien CI, Combe B, et al. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open* 2017;3: e000406. doi:10.1136/rmdopen-2016-00040
- ❖ Combe B, Lukas C, Morel J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : epidemiologie,clinique et diagnostic. *EMC - Appareil locomoteur*. 2015;10(3):1–16.
- ❖ Galati, S ;Beauvillain,C ; Renier, G ; Jeannin, P ; Masson, C ; Chevailler A . Comparaison et intérêt des dosages des facteurs rhumatoïdes, des anticorps anti-filaggrine (anti-kératine) et des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés dans la polyarthrite rhumatoïde. *Annales de Biologie Clinique*. 2008;66(2):157-164. doi:10.1684/abc.2008.0216.
- ❖ **Combe B, 2007.Ia** Polyarthrite rhumatoïde clinique et diagnostic *EMC* Elsevier Masson
- ❖ **Caquet, R .2012** .Analyses de laboratoire en odontostomatologie maladie ostéo articulaire Elsevier Masson sas édit ;238
- ❖ Karlson EW, van Schaardenburg D, van der Helm-van Mil AH. Strategies to predict rheumatoid arthritis development in at-risk populations. *Rheumatology* (2016) 55(1):6–15. doi:10.1093/rheumatology/keu287
- ❖ Maizatul A O, Ghazali S W , KhaizaY N , Wong KH. Correlation of Demographic and Clinical Characteristics with Rheumatoid Factor Seropositivity in Rheumatoid Arthritis Patients. *Malays J Med Sci*. 2016 ; volume 23(6): p52–59. doi: 10.21315/mjms2016.23.6.6<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5181992>
- ❖ Fang Q ,Jiaxin Ou, Nandakumar K S. Autoantibodies as Diagnostic Markers and Mediator of Joint Inflammation in Arthritis journal *Mediators of Inflammation*.2019.Volume 2019 |ArticleID 6363086 | <https://doi.org/10.1155/2019/6363086>
<https://www.hindawi.com/journals/mi/2019/6363086/>
- ❖ Bas, S. ; Perneger, T. V; Seitz, M ; Tiercy, J.-M ; Roux-Lombard, P. ; Guerne P. A. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors *Rheumatology*, Volume 41, Issue 7, July 2002, Pages 809–814, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.7.809>

- ❖ Esalatmanesh, K., Jamali, R., Jamali, A. *et al.* Les anticorps anti-peptides citrullinés sériques peuvent prédire l'activité de la maladie dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rheumatol Int* volume 32, 3799–3805 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2282-3> <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-011-2282-3#citeas>
- ❖ Lin, J ; Liu ,C ; Yang, H ; Qishui Ou. Age-related diagnostic utility of rheumatoid factor, anticyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Journal of International Medical Research*. 2019 .Volume: 42 issue: 3, page(s):711-717.<https://doi.org/10.1177/0300060514524734>.
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060514524734>
- ❖ Alexiou ,I ; Germenis ,A ; Ziogas ,A ;Theodoridou K ;Lazaros I S . Valeur diagnostique des anticorps anti-peptides citrullinés anticycliques chez les patients grecs atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Troubles musculosquelettiques BMC le* volume 8 , 37 (2007) <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-8-37>
- ❖ Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO III, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* (2010) 62(9):2569–81. doi:10.1002/art.27584
- ❖ Hamad , B. M ; Marzouk , S ;Kaddour ,N ; Masmoudi ,H ; Fakhfakh ,F Rebai , A ⁴ Bahloul , Z ; Maalej ,A.L. Anticorps peptidique anticyclique citrulliné et facteur rhumatoïde chez les patients sud-tunisiens atteints de polyarthrite rhumatoïde: association avec l'activité et la gravité de la maladie. *J Clin Lab Anal* . 2014 Jan; 28 (1): 21–26doi: 10.1002 / jcla.21638. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6807450/>
- ❖ Martinez-Prat, L ; Michael, J. N ; Lamacchia, C ; Bentow, CH ; Cesana, L ; Pascale Roux-Lombard, Cem, G ; Mahler ,M. Comparison of Serological Biomarkers in Rheumatoid Arthritis and Their Combination to Improve Diagnostic Performance *Front. Immunol.*, 06 June 2018 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01113>
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01113/full>
- ❖ Asrul , A.W ; Marlyn , M ; Rahman , M ; Mohd. Shahrir ; Said ,M. L'anticorps peptidique citrulliné anti-cyclique est un bon indicateur pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde. *Pak J Med Sci* . 2013 mai-juin; 29 (3): 773–777.doi: 10.12669 / pjms.293.2924

- ❖ Kang ,E .H ; You-Jung ,Ha ; Jong Lee ,Y. Biomarqueurs d'auto-anticorps dans les maladies rhumatismales. Int J Mol Sci .2020 Fév; 21 (4): 138. doi: 10.3390 / ijms21041382
- ❖ Wang,X.P ; Cheng1,Q.Y ; Ming Gu1, ; Leng1,X.Y ; Guang. F,Y Zhu ,Z .Qing ,D
Diagnostic accuracy of anti-keratin antibody for rheumatoid arthritis: a meta-analysis.
Clinical Rheumatology <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04464-x>
- ❖ **Rycke .L et al.,** “Rheumatoide factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoidarthritis”: diagnostic value, association with radiological progression rate, and extraarticular manifestations”,2007,p.93.