

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique**

**Université Blida 1**

**Faculté des sciences de la nature et de la vie**

**Département de biologie et physiologie cellulaire**



**Mémoire de fin d'études en vue d'obtention du diplôme de master**

**Option : Biologie moléculaire et cellulaire**

**Thème :**

**Implication du gène de L'interleukine-10 dans la physiopathologie de la  
polyarthrite rhumatoïde**

**Présenté par :**

**Mlle Belbari Madina et Mlle Berkani Kenza**

**Soutenu le : 10/09/2020**

**Devant le jury composé de :**

<b>Mr BEN YAHIA N.</b>	<b>Maître-assistant A</b>	<b>UB1</b>	<b>Président</b>
<b>Mme RAHIM I.</b>	<b>Maitre de conférences B</b>	<b>UB1</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>Mr SALAH S.S</b>	<b>Professeur chef de service</b>	<b>CHU Mustapha</b>	<b>Promoteur</b>
<b>Mme BENAHMED DJ.</b>	<b>Maitre de conférences A</b>	<b>U. Alger 1</b>	<b>Co-promotrice</b>

**Promotion : 2019/2020**

## **Remerciements :**

*Nos remerciements s'adressent d'abord à Dieu le tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la force et la patience pour achever ce modeste travail.*

*Au terme de ce travail nous tenons à exprimer notre profonde gratitude au professeur **Mr S.S. SALAH** de nous avoir accueillies dans son service d'immunologie au niveau du CHU Mustapha Pacha et d'avoir accepté de nous encadrer.*

*Nous tenons à remercier également notre chère co-promotrice, Madame **BENAHMED D**, maitre-assistante A à l'Université de Ben Yousef Benkheda Alger 1, pour sa disponibilité, et ses efforts élaborés pour réaliser ce travail.*

*Nos très sincères remerciements s'adressent également aux membres du jury,*

*Monsieur **BEN YAHIA N.**, Maitre-assistant A à l'Université de Blida 1, qui a honoré ce travail en acceptant de présider le jury*

*Madame **RAHIM I.**, Maitre de conférences A à l'Université de Blida 1, nous la remercions d'avoir accepté d'examiner ce travail, et de nous avoir accordé de son temps.*

*Nous ne remercierons jamais assez tous nos aimables enseignants pour le savoir et le partage scientifiques et éducatifs sans limites qu'ils nous ont prodigués durant tout notre cursus, à leur Tête **Pr SAADI.L**, qui veille sur notre confort et qui est très judicieuse avec ses étudiants.*

***Dédicace :***

*À ma chère maman,*

*Qui m'a donné la vie avec pleine de tendresse et tout le courage pour réussir. Tout ce que je peux lui offrir, ne pourra exprimer l'amour et la reconnaissance que je lui porte.*

*À Mon cher papa*

*Qui a toujours cru en moi et m'a soutenu tout au long de mon cursus, l'épaule solide, l'œil attentif et compréhensif et la personne qui mérite mon plus profond respect.*

*En témoignage je vous offre ce modeste travail en remerciement pour vos sacrifices et pour l'affection que vous m'avez toujours donné.*

*À Mon unique et ma précieuse sœur Anissa*

*Qui a tout fait pour me voir sereine, et à son gentil mari pour leur soutien moral et leurs encouragements.*

*À mes chers meilleurs frères au monde Mohammed et Hamza*

*Mes héros, qui étaient toujours là pour moi, même de loin, j'aurais bien aimé qu'ils soient à mes côtés en ces moments pour partager avec moi la joie de cette journée importante.*

*À mes adorables belles sœurs Moufida et Soraya*

*Des sœurs que la vie m'a rajoutées je les remercie.*

*À Mes neveux et nièces Manel, Riad, Rafik, et Sara à qui je souhaite une vie pleine de succès, et mon cher Iles qui sera toujours vivant dans mon cœur.*

*À Mon unique tante Nadia et sa petite famille, que je chéris beaucoup*

*À ma meilleure famille, oncles, cousins et cousines.*

*Sans oublier mes meilleurs amies Romaiassa, Ihsen, et Sabrina, ainsi que Dalila, Ouissem et Mon Binôme Madina pour ses efforts et son esprit d'équipe, mes amis Nassim, Zaki et Moumen pour leurs soutiens et encouragement.*

***Berkani Kenza.***

## ***Dédicace :***

*Je dédie ce travail ....*

*A mes chers parents, qui m'ont toujours poussée et motivée dans mes études.*

*À la mémoire de mère pour son amour, ses encouragements et ses sacrifices, sans elle je ne serais jamais arrivé là.*

*À mon père qui était toujours à mes coté pour me soutenir et m'encourager, et qui m'as appris que dans cette vie il faut croire en ses rêves et ne jamais baisser les bras, et que rien n'est impossible à réaliser, et quand on veut en peut ! ce travail exprime mes gratitudes pour son affection, son soutien, son amour et sa confiance.*

*À ma grand-mère ceci est ma profonde gratitude pour son éternel amour, et que ce mémoire soit le meilleur cadeau que je puisse lui offrir.*

*À mon frère Mhamed et mes sœurs Sara et Ikram qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.*

*À ma famille, mes proches et à ceux qui m'ont donnée de l'amour et du soutien pour réaliser ce travail.*

*À mes chères amis(e) Islam, Baya, Zola, Fairouz, Nour et Wissam pour leur aide et support dans les moments difficiles.*

*Sans oublier mon binôme Kenza pour son soutien morale, patience et ça compréhension tout au long de ce projet.*

***Belbari Madina***

## Résumé :

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie hétérogène et complexe, elle est la maladie auto-immune et rhumatismale la plus fréquente, elle touche 0.5% à 1% de la population générale avec une prédominance féminine. Il s'agit d'une maladie multifactorielle associant un terrain de susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux. Les mécanismes intervenant dans le déclenchement de la maladie sont encore méconnus.

Trois polymorphismes dans la région promotrice de l'interleukine 10 (-1082G> A, -819C> T et -592C> A) ont fait l'objet d'études dans plusieurs populations. Ces variations fonctionnelles du gène de l'IL-10 pourraient contribuer au développement de la PR.

L'objectif de notre étude est d'évaluer la relation entre les polymorphismes de l'IL-10 en position -1082, -819 et -592, et la survenue de la PR dans une population algérienne ainsi que leurs corrélations avec les différents phénotypes biologiques.

**Mot clé :** polyarthrite rhumatoïde, inflammation, auto-immunité, auto-anticorps, polymorphisme, Interleukine-10.

## **Abstract:**

Rheumatoid arthritis is a heterogeneous and a complex pathology. It is the most frequent autoimmune and rheumatic disease which affects 0.5% to 1% of the general population, with a female predominance. It is a multifactorial disease associating a field of genetic susceptibility and environmental factors. The mechanisms involved in triggering the disease are still poorly understood.

Three polymorphisms in the interleukin-10 promoter region (-1082G> A, -819C> T and -592C> A) have been studied in several populations. These functional variations in the IL-10 gene may contribute to the development of RA.

The objective of our study is to evaluate the relationship between the polymorphisms of IL-10 at position -1082, -819 and -592 and the occurrence of RA in an Algerian population as well as their correlations with the different biological phenotypes.

**Keyword:** Rheumatoid arthritis, inflammation, autoimmunity, autoantibody, polymorphism, Interleukine-10.

## المخلص :

إن التهاب المفاصل الروماتويدي هو مرض مزمن ومعقد. وهو أكثر أمراض المناعة الذاتية والروماتزم شيوعا حيث يؤثر من 0.5 إلى 1 في المائة من السكان عموما ويهيمن عليها الإناث. وهو مرض متعدد العوامل يجمع بين العوامل الجينية والعوامل البيئية. ولا تزال الآليات التي تؤدي إلى الإصابة بالمرض غير معروفة.

تمت دراسة ثلاثة أشكال متعددة في منطقة محفز إنترلوكين 10 (-1082 A > G، T > C-819 و -592 A > C) في العديد من المجموعات السكانية. قد تساهم هذه الاختلافات الوظيفية في جين IL-10 في تطوير RA.

لهدف من دراستنا هو تقييم العلاقة بين تعدد الأشكال لـ IL-10 في الموضع -1082 و -819 و -592 ، وحدوث RA في السكان الجزائريين وكذلك ارتباطاتهم مع الأنماط الظاهرية بيولوجية المختلفة.

الكلمات الرئيسية: التهاب المفاصل الروماتويدي، التهاب، المناعة الذاتية، الأجسام المضادة الذاتية، تعدد الأشكال، إنترلوكين -10.

## SOMMAIRE :

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>Généralité sur la polyarthrite rhumatoïde .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Définition de la polyarthrite rhumatoïde .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Etiopathogénie .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Facteurs environnementaux .....</b>	<b>4</b>
<b>2.2. Facteurs génétiques : .....</b>	<b>4</b>
<b>2.2.1. HLA : .....</b>	<b>4</b>
<b>2.2.2. PTPN22 .....</b>	<b>6</b>
<b>2.3. Facteurs Hormonaux : .....</b>	<b>6</b>
<b>2.4. Microbiome et PR .....</b>	<b>7</b>
<b>2.5. Epstein Barr .....</b>	<b>8</b>
<b>2.6. Epigénétique : .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Epidémiologie : .....</b>	<b>10</b>
<b>3.1. Prévalence .....</b>	<b>11</b>
<b>3.2. Incidence : .....</b>	<b>11</b>
<b>3.3. Mortalité : .....</b>	<b>11</b>
<b>4. Physiopathologie de la PR : .....</b>	<b>12</b>
<b>4.1. Phase d'initiation : .....</b>	<b>12</b>
<b>4.1.1. Cascade de phase d'initiation .....</b>	<b>13</b>
<b>4.2. Phase de recrutement et d'inflammation : .....</b>	<b>13</b>
<b>4.2.1. Migration cellulaire : .....</b>	<b>13</b>
<b>4.2.3. Dérégulations des Cytokines : .....</b>	<b>19</b>
<b>4.3. Phase de prolifération synoviale et lésions ostéo-cartilagineuses : .....</b>	<b>23</b>
<b>4.3.1. Prolifération synoviale et formation du pannus : .....</b>	<b>23</b>



4.3.2. Ostéoclastes et la résorption osseuse : .....	24
4.3.3. Les voies de signalisation menant à la destruction osseuse : .....	24
4.3.4. La réparation articulaire : .....	30
5. Diagnostic : .....	30
5.1. Bilan sanguin : .....	31
5.2. Les Facteurs pronostics immunologiques : .....	31
5.3. Examen radiographique : .....	33
5.5. Facteur clinique : .....	34
6. Classification de la polyarthrite rhumatoïde : .....	34
7. Aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde : .....	36
7.1. Polyarthrite débutante : .....	36
7.2. La phase d'état de la PR : .....	37
6.2.1. Atteintes extra articulaire : .....	38
8. Les facteurs pronostiques et de sévérité de la PR initiale : .....	39
9. Traitement .....	39
9.1. Traitements symptomatiques .....	40
9.2. Traitements de fond « classiques » : .....	40
9.3. La Biothérapie : .....	40
Interleukine-10 et polyarthrite rhumatoïde : .....	45
1. Interleukine-10 : .....	45
2. Structure du gène de l'IL-10 : .....	45
3. Structure du promoteur du gène de l'IL-10 : .....	45
4. La régulation transcriptionnelle d'IL-10 : .....	46
5. Structure de la protéine IL-10 : .....	47
7. Rôle de l'IL-10 dans la régulation inflammatoire et immunologique .....	48
8. Implication du gène IL-10 dans la PR : .....	49

## CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

<b>Matériel et méthodes :</b> .....	<b>51</b>
<b>1. Extraction d'ADN génomique :</b> .....	<b>51</b>
<b>2. Etude des SNP par la technologie TaqMan :</b> .....	<b>52</b>
<b>2.1. Principe :</b> .....	<b>52</b>

## CHPITRE III : DISCUSSION

<b>Discussion :</b> .....	<b>55</b>
<b>Conclusion :</b> .....	<b>59</b>
<b>Références bibliographiques :</b> .....	Erreur ! Signet non défini.

## Liste des Abréviations

**AAN** : Anticorps Anti-dna Natif

**ACPA**: Anti-Citrullinated Protein/Peptide Antibodies

**ACR**: American College of Rheumatology

**ADN** : Acide Désoxyribov Nucléique

**AP1** : Activator Protein 1

**ARNm** : Acide Ribonucléique Messenger

**AINS** : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

**BCR**: B Cell Receptor

**CCL** : Chemokine Cysteine Ligand

**CD** : Cellule dendritique

**CMH** : Complexe Majeur Histocompatibilité

**CRP** : C Reactive Protein

**CPA** : Cellules Présentatrices Antigène

**CTLA-4** : Cytotoxic T Lymphocyte Associated protein 4

**CXCL** : CXC Chémokine-Ligand

**DAS**: Disease Activity Score

**DC**: Dendritic Cell

**DMARD**: Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs

**EBV**: Epstein Barr Virus

**EDTA**: Ethylene Diamine Tetra Acétique

**ELISA**: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

**ERK**: Extracellular Signal Regulated Kinase.

**EULAR**: European League Against Rheumatism

**Fc**: Fragment constant

**FLS**: Fibroblast Like Synoviocytes

**FR**: Facteur Rhumatoïde

**GM-CSF**: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

**HAQ** : Health Assessment Questionnaire

**HLA** : Humain Leucocyte Antigen

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IFN** : INterFéron

**Ig** : Immunoglobuline

**IL** : InterLeukine

**IL-1** : InterLeukine-1

**IL-1R a** : Receptor Antagonist

**IL-1R 1** : Récepteur de L'il-1 de Type I

**IL-1R 2** : Récepteur de L'il-1 de Type II

**JAK**: Janus Kinase K

**Kb** : kilo base

**LB** : Lymphocytes B

**LES** : Lupus Erythémateux Systémique

**LT** : Lymphocyte T

**MAPK**: Mitogen Activated Protein Kinases

**MMP** : Matrix Metallo Proteinase

**MCP-1** : Monocyte Chemoattractant Protein 1

**MIP-1** : Macrophage Inflammatory Proteine

**m-TOR** : mecanestic Terget Of Rapamycin

**MTX** : Méthotrexate

**NAD** : Nombre d'Articulations Douloureuses

**NAG** : Nombre d'Articulations Gonflées

**NET**: Neutrophil Extracellular Traps

**NF- $\kappa$ B**: Nuclear Factor K $\beta$

**NK** : Natural Killer

**OPG** : OstéoProtéGérine

**p** : Bras court du chromosome

**PAD** : Peptidyl Arginine Deiminase enzyme

**PADI4** : Peptidyl Arginine Deiminase type 4

**PBMC**: Peripherique Blood Mononuclear Cells

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**qPCR** : Quantitative Polymerase Chain Reaction.

**PNN** : Poly Nucléaire Neutrophile

**PR** : Polyarthrite Rhumatoïde

**PTNP22** : Proteine Tyrosine Phosphate Non-receptor type 22

**PI3K** : Phosphatidyl Inositol 3-Kinase.

**Pb** : paire de base

**q** : Bras long du chromosome

**RANK**: Receptor activator of NF-K $\beta$

**RANKL**: RANK Ligand

**ROS**: Reactive Oxygen Species

**SLB**: Solution de Lyse de Globule Blanc

**SLR**: Solution De Lyse De Globule Rouge

**SNP**: Single Nucleotide Polymorphism

**STAT**: Signal Transducer and Activator of Transcription.

**SP1**: Protein Specificity 1

**TCR:** T Cell Receptor

**TGF $\beta$ :** Transforming Growth Factor  $\beta$ .

**TLR:** Toll Like Receptor

**TNF- $\alpha$ :** Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

**TNFR:** Tumor Necrosis Factor Receptor

**TIMPS:** Tissu Inhibiteur of Metallo  
Proteinases

**TRAF1-C5:** TNF Receptor Associated  
Factors 1/ Complement component 5

**TRAF:** TNF Receptor Associated Factors

**VEGF :** Vascular Endothelial Growth  
Factor

**Vs :** Vitesse de Sédimentation

### **Liste des tableaux :**

<b>Tableau I :</b> Les cytokines impliquées dans la PR.....	22
<b>Tableau II :</b> Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR.....	35
<b>Tableau III :</b> Principaux modes de début de la polyarthrite rhumatoïde .....	36
<b>Tableau IV :</b> Principaux manifestation extra-articulaire de la PR .....	38
<b>Tableau V :</b> Résultats comparatifs du polymorphisme d'IL-10 dans différentes ethnies.....	56-57

## Liste des figures :

<b>Figure 1 :</b> Comparaison entre une articulation saine et une autre atteinte de polyarthrite.....	3
<b>Figure 2 :</b> Carte génétique de la région de l'antigène leucocytaire humain HLA.....	5
<b>Figure 3 :</b> Représentation schématique des mécanismes qui mène vers le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde.....	7
<b>Figure 4 :</b> Le Lien entre la pathobiontes gingival et polyarthrite rhumatoïde.....	8
<b>Figure 5 :</b> Les facteurs génétiques et environnementaux qui chemine vers la polyarthrite rhumatoïde.....	10
<b>Figure 6 :</b> Reconnaissance de l'antigène par CD4.....	13
<b>Figure 7 :</b> Angiogenèse et Migration cellulaire vers la membrane synoviale.....	14
<b>Figure 8 :</b> Migration cellulaire du sang vers la synoviale.....	14
<b>Figure 9 :</b> Activation de l'immunité adaptative et stimulation de production des Auto-anticorps dans les tissus lymphoïdes .....	17
<b>Figure 10 :</b> Activation des cellules stromale et production accrues de cytokines pro inflammatoire.....	18
<b>Figure 11 :</b> Rôle des cytokines dans la PR.....	19
<b>Figure 12 :</b> Fonction du TNF alpha dans la physiopathologie de la PR.....	20
<b>Figure 13 :</b> Le rôle d'IL-1 au dans la phase d'inflammation au cours de La PR.....	21
<b>Figure 14 :</b> Le rôle du système RANK-RANKL dans l'activation des ostéoclastes.....	24
<b>Figure 15 :</b> La voie de signalisation de l'activation des ostéoclastes.....	26
<b>Figure 16 :</b> La voie de signalisation NF- $\kappa$ B dans la PR.....	28
<b>Figure 17 :</b> Voies de transduction du signal induites par les cytokines pro-inflammatoires....	29
<b>Figure 18 :</b> La voie de signalisation JAK-STAT dans la PR .....	30
<b>Figure 19 :</b> Le rôle pathogénique de facteur rhumatoïde.....	32

<b>Figure 20</b> : La réaction de citrullination.....	33
<b>Figure 21</b> : Conditions d'application des critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR.....	35
<b>Figure 22</b> : Doigts en fuseau.....	37
<b>Figure 23</b> : (a) : (gauche) : Déviation cubitale réductible. ....	38
(b) : (droite) déviation en coup de vent cubital des doigts.....	38
<b>Figure 24</b> : Mode d'action des biomédicaments utilisés pour traiter la PR.....	42
<b>Figure 25</b> : Stratégies thérapeutiques dans la PR.....	43- 44
<b>Figure 26</b> : Localisation du gène il-10.....	45
<b>Figure 27</b> : Schéma des éléments régulateurs dans le promoteur de l'IL-10 humain.....	46
<b>Figure 28</b> : Structure en ruban de l'interleukine-10.....	47
<b>Figure 29</b> : Voies de signalisation induites par la liaison de l'IL-10 à son récepteur.....	48
<b>Figure 30</b> : Profile d'une réaction PCR .....	53
<b>Figure 31</b> : Fonctionnement des réactif TaqMan .....	53
<b>Figure 32</b> : Différentes étapes du génotypage par la technologie TaqMan.....	54
<b>Figure 33</b> : Les étapes de développement de PR.....	Annexe 3
<b>Figure 34</b> : Une cascade inflammatoire dans une PR.....	Annexe 4



## INTRODUCTION

### Introduction :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune systémique, c'est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent avec une prévalence de 0,3 à 1 % dans la population générale adulte, avec une prédominance féminine. La PR est une maladie complexe multifactorielle associant un terrain génétique de susceptibilité et des facteurs environnementaux intervenant dans le déclenchement de la maladie (**Cantagrel, 2018**).

Elle est caractérisée par une hyperplasie de la membrane synoviale, et son infiltration par les cellules immunitaires qui se transforment en pannus. Ces deux mécanismes jouent un rôle dans l'inflammation et la destruction progressive du cartilage et de l'os, conduisant éventuellement à une incapacité fonctionnelle et des déformations articulaire irréversibles (**Lagha et al, 2015 ; Cantagrel, 2018**).

L'implication des facteurs génétique dans la PR est connue depuis l'année 1970, et elle est prédominée par les gènes qui codent pour les molécules HLA DRB1, mais ce locus ne contribue qu'à 30 % du risque du développement de la PR ce qui suggère que d'autres gènes puissent jouer un rôle dans la susceptibilité à la PR. Des études du gène candidat ont permis d'identifier plus de 30 locis qui sont associés à des risques élevés du développement de la maladie. Ces associations ne sont pas universelles et dans certains cas sont spécifiques à certaines populations et groupes ethniques (**Stastny, 1976 ; Beramtane, 2017**).

La PR est caractérisée par un déséquilibre de cytokines pro et anti inflammatoire qui jouent un rôle crucial dans la réponse immunitaire au niveau de l'articulation. Des SNPs localisés dans les régions promotrices des gènes des cytokines immunorégulatrices, jouent un rôle important dans la pathogenèse de la PR (**Ge et al, 2015**). Ils peuvent entraîner des changements aberrants dans les niveaux d'expression et exacerber la réponse immunitaire innée ou adaptative dans des conditions inflammatoires. L'IL-10 est une cytokine pléiotrope. Les variations fonctionnelles du gène IL-10 pourraient contribuer au développement de la PR et constituer un facteur risque ou un facteur de protection de la PR dans différents groupes ethniques (**Hee et al, 2007**).

Trois polymorphismes mono-nucléotidique (SNP) bi-alléliques ont été identifié dans la région promotrice de l'IL-10, en position -1082 G/A (rs1800896), -819 C/T (rs1800871) et -592 C/A (rs1800872), et sont corrélés à la production de interleukine-10 et avec la pathogenèse de divers maladies auto-immunes (**Liu et al, 2018**).

## INTRODUCTION

Les SNP des régions promotrices d'IL-10 peuvent modifier la réponse immunitaire aux conditions inflammatoires et permettre sa persistance. Selon les résultats controversés, des études d'association de ces SNP avec la PR dans différents groupes ethniques, plusieurs chercheurs, supposent que la présence de ces SNP pourrait être associée à une susceptibilité accrue à la PR (**Dadkhah et al, 2018**). L'importance d'évaluation de ces trois polymorphismes spécifiques réside dans leur implication variable dans l'expression d'IL-10 (**Zhang et al 2018**). La relation entre ces SNP et la production d'IL-10 est d'un intérêt clinique en raison du rôle immunorégulateur central joué par cette cytokine dans les réponses inflammatoires et immunitaires (**Hee et al, 2007**)

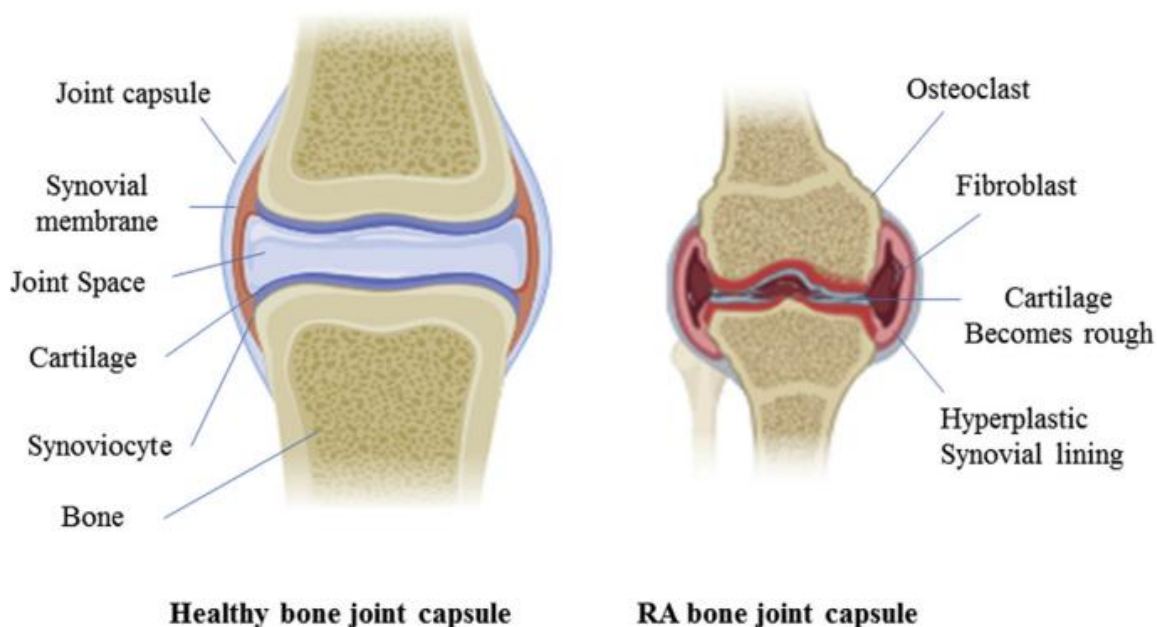
La découverte de facteurs génétiques de susceptibilité de la PR offre de nouvelles perspectives thérapeutiques, mais aussi diagnostiques et pronostiques. En effet, l'intérêt d'identification d'un marqueur génétique réside dans son caractère permanent et non modifié. L'établissement de critères diagnostiques et pronostiques précoces représente l'un des enjeux importants des années futures, avec les facteurs pharmacogénétiques, afin d'optimiser la prise en charge adaptée ou ciblée des patients atteints de PR (**Beramtane, 2017**).

L'objectif de cette étude est d'examiner les SNPs dans la région promotrice d'IL10 et déterminer un marqueur génétique ainsi que des cibles thérapeutiques impliquées dans la susceptibilité de la Polyarthrite rhumatoïde.

## Généralité sur la polyarthrite rhumatoïde

### 1. Définition de la polyarthrite rhumatoïde :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la maladie rhumatismale inflammatoire auto-immune la plus fréquente (Pillon et Michiel, 2013). C'est une maladie chronique caractérisée par une inflammation persistante des articulations (Fig.1) conduisant à des lésions du cartilage et des os (Hernández et al, 2017). L'atteinte est poly-articulaire, et se traduit par une hypertrophie de la membrane synoviale, qui se trouve infiltrée par les différents acteurs cellulaires de l'inflammation. Ces atteintes peuvent se manifester sous forme extra-articulaires qui compromettent, le pronostic vital (Hyder, 2011).



**Figure 1 :** Comparaison entre une articulation saine et une autre atteinte de polyarthrite (Pradeepkiran, 2019).

### 2. Etiopathogénie :

L'origine exacte de la PR reste encore inconnue. Plusieurs facteurs peuvent intervenir pour dérégler le fonctionnement du système immunitaire et favoriser sa survenue, des facteurs hormonaux, environnementaux, psychologiques, génétiques et infectieux. Le degré d'implication de ces différents facteurs n'est pas connu avec certitude (Firestein et al, 2017).

## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

### 2.1.Facteurs environnementaux :

Le système immunitaire doit interagir avec les facteurs environnementaux, cette rencontre se déroule dans les muqueuses, au niveau de trois sites qui ont été associés aux risques de développer une PR, en premier lieu : les poumons, les muqueuses buccales et le tractus gastro-intestinal (**Pradeepkiran, 2019**).

Les facteurs de risque environnementaux tels que le tabagisme, la pollution atmosphérique, la consommation d'alcool, des contraceptifs oraux et la carence en vitamine D (**Pradeepkiran, 2019**).

La pollution de l'air est composée d'un mélange de particules de différents diamètres, qui sont capables d'activer le facteur nucléaire kappa B (NF- $\kappa$ B), un régulateur clé pour la production de cytokines pro-inflammatoires chez les patients atteints de PR (**Pradeepkiran, 2019**).

Ces cytokines stimulent la différenciation des cellules dendritique naïves vers des cellules dendritiques matures, qui présentent ensuite des auto-antigènes lors de la sélection négative au niveau du thymus (**Pradeepkira, 2019**).

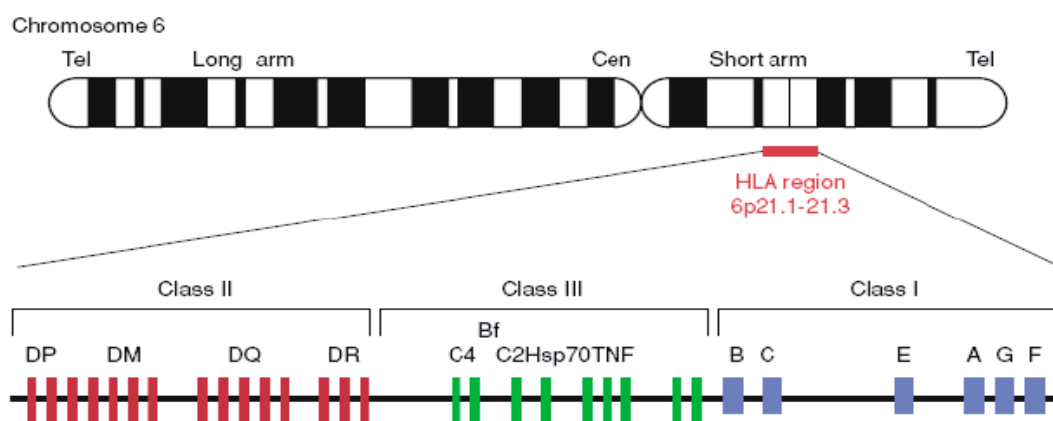
### 2.2.Facteurs génétiques :

La PR est dite une maladie génétique complexe, ce qui signifie que plusieurs gènes, agissent dans les événements pathologiques de la maladie. Les résultats des études sur les jumeaux ont estimé la contribution relative des facteurs génétiques à environ 50% pour l'ensemble du syndrome de la PR, laissant le reste à l'environnement et au hasard (**Klareskog et al, 2009**).

#### 2.2.1. HLA :

Plusieurs études ont suggéré la forte association entre le locus humain leucocyte antigen (HLA) et la susceptibilité génétique (Fig.2) à la PR (**Alsaeid et al, 2006**).

## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE



**Figure 2 :** Carte génétique de la région de l'antigène leucocytaire humain HLA (Berlingiero et al, 2009)

Le locus HLA est une région hautement polymorphe. La plupart des maladies associées à HLA peuvent être classées comme maladies auto-immunes ou à médiation immunitaire et ont été observées avec simplement des allèles HLA de classe I (exemple : la spondylarthrite ankylosante) ou simplement des allèles de classe II (exemple : la séropositivité de PR) (Van Drongelen et Holoshitz, 2017)

L'implication des allèles HLA-DRB1\*04 et DRB1\*01 dans la PR est également soulignée par l'association étroite entre ces allèles et la sévérité de la maladie. L'allèle DRB1\*04 est constamment retrouvé dans les PR agressives, avec des dégradations ostéoarticulaires plus précoces et plus importantes. L'allèle HLA-DRB1\*01 semble également être associé aux PR sévères, mais plus faiblement. Le nombre d'allèles à risque dans le génotype du patient est corrélé avec la sévérité de la PR. La notion d'effet dose a été développée par les travaux de Weyand qui montrent que les patients homozygotes pour DRB1\*04 ont un risque de développer une PR plus sévère que les sujets hétérozygotes pour cet allèle (Morel et al, 2004).

En examinant une large cohorte de familles du North American Rheumatoid Arthritis Consortium, Guthrie et ses collaborateurs ont trouvé une association significative entre le risque de PR et le gène codant pour HLA-DR4 chez les femmes de moins de 45 ans, mais pas chez les femmes plus âgées ou les hommes. De même, un groupe européen a démontré en comparant la présence du gène HLA chez les femmes en bonne santé, et les patientes atteintes de PR que ces dernières avaient une fréquence plus élevée et des niveaux plus élevés de HLA-DRB1\*04 (Viatte et al, 2013).

## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

D'autres part, il a été bien documenté que certains allèles HLA spécifiques, à savoir HLA-DRB1 \* 01 et HLA-DRB1 \* 04 sont liés à la susceptibilité à la PR. Certains motifs d'acides aminés, tels que QQRAA, KKRAA et QKRAA sont associée à la susceptibilité à la PR, et sont situées entre les positions 70 et 74 de la chaîne  $\beta$  et qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette séquence commune, appelée aussi « épitope partagé », pourrait être au cœur de la réaction auto-immune médiée par les lymphocytes T. tandis que le motif DERAA a un rôle protecteur (**Morel et al, 2004 ; Alsaeid et al, 2006 ; Karami et al, 2019**).

### 2.2.2. PTPN22 :

Le gène du deuxième degré de susceptibilité génétique à la PR a été confirmé en 2005. Le PTPN22 (Proteine tyrosine phosphate non-receptor type 22) code pour une tyrosine phosphatase qui a un rôle dans la signalisation des Lymphocytes B, et T ce qui permet la contribution de ces cellules dans la pathogenèse de la PR (**Klareskog et al, 2009**). Les polymorphismes du PTPN22 sont associés à plusieurs maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde et le diabète de type 1 (**Fousteriet al, 2013**).

De nombreux autres facteurs génétiques ont également été associés à la PR, des études à l'échelle du génome identifiant plus de 100 locus associés à la PR et qui, dans l'ensemble, peuvent expliquer environ 5% de l'association génétique avec la PR en dehors de l'épitope partagé. Parmi ces facteurs génétiques (par exemple, CTLA4, STAT4, IL-6 et NF-Kb), la région génétique TRAF-C5 est également associée à la PR (**Deane et al, 2017**).

Malgré une meilleure compréhension des facteurs génétiques associés à la PR, on ne sait toujours pas le rôle (s) fonctionnel (s) que la plupart des facteurs génétiques jouent dans le développement global de la PR. Il est raisonnable de supposer que certains facteurs ont un rôle plus important dans le début de l'auto-immunité, d'autres dans la propagation de l'auto-immunité, et ceux jouant un rôle dans la gravité de la maladie et / ou la réponse au traitement (**Deane et al, 2017**).

### 2.3.Facteurs Hormonaux :

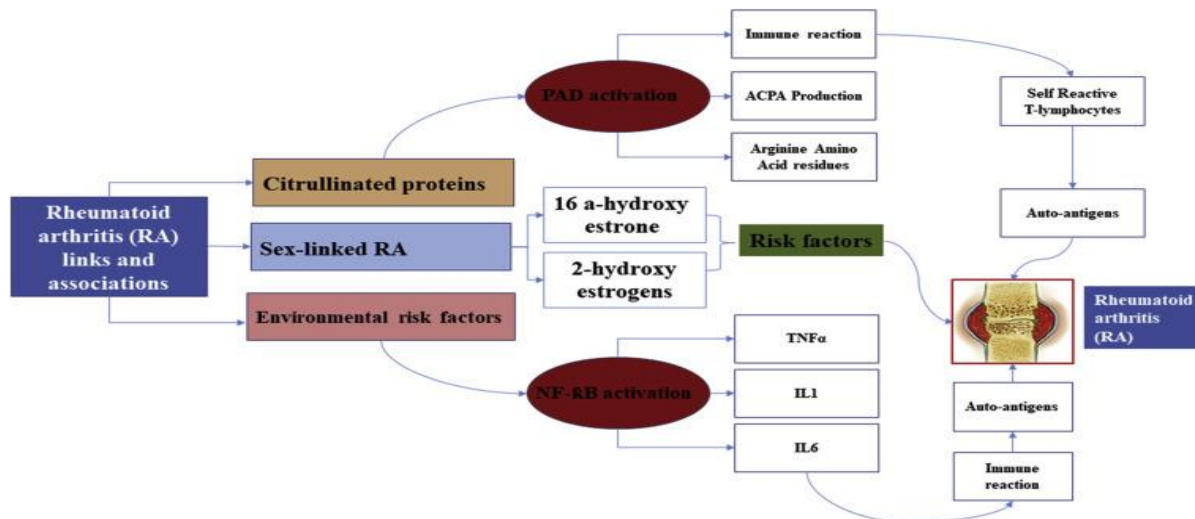
La plupart des maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les femmes. La PR la maladie rhumatismale inflammatoire la plus courante, avec un ratio femmes / hommes supérieur à 4 avant 50 ans et inférieur de 2 après 60 ans (**Alpizar et al, 2016**).

## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

Les facteurs génétiques des chromosomes sexuels, les facteurs liés à la grossesse et aux hormones, ainsi que les facteurs environnementaux diffèrent évidemment entre les deux sexes (Pradeepkiran, 2019).

Il semblerait que les hormones sexuelles féminines auraient un rôle dans le développement de la PR. Une augmentation de la concentration d'œstrogène est observée dans la PR chez les deux sexes. Celle-ci concerne les formes hydroxylées, en particulier la 16 $\alpha$ -hydroxy estrone et le 4-hydroxyestradiol, tandis que le rapport 16  $\alpha$ -hydroxy estrone et 2-hydroxy estrogènes (Fig.3) a été trouvé 20 fois plus élevé chez les patients atteints de PR que chez les témoins sains (Pradeepkiran,2019).

D'autre part, il a été démontré qu'au cours de la grossesse, le risque de développer la maladie était faible alors que dans l'année qui suit l'accouchement, le risque devient plus élevé. De plus, l'allaitement a été associé à un risque 5 fois plus élevé dans la PR. Les facteurs hormonaux exogènes comme la pilule ou les traitements de substitution ne modifient pas l'incidence de la PR mais semble retarder son début et sa sévérité (Ben kilani, 2014).



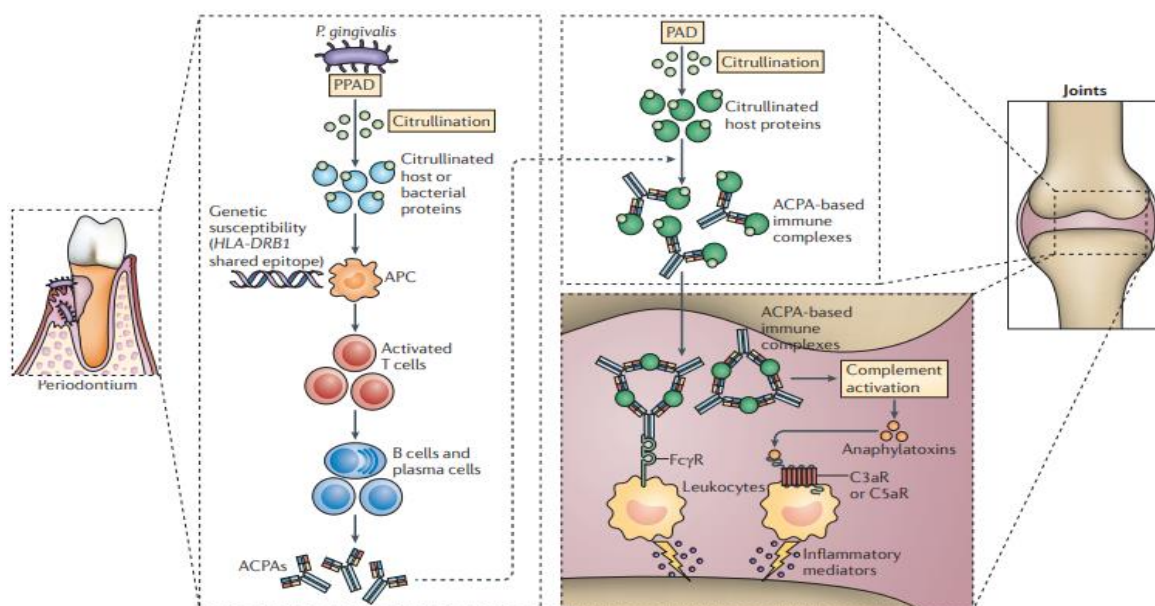
**Figure 3 :** Représentation schématique des mécanismes qui mène vers le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde (Pradeepkiran, 2019).

### 2.4.Microbiome et PR :

La formation de complexes immuns pendant une infection peut déclencher l'induction du facteur rhumatoïde : un auto-anticorps de haute affinité contre la portion FC

de l'immunoglobuline, qui a longtemps servi de marqueur diagnostique de la PR et il est impliqué dans sa pathogénèse.

En outre, la PR semble être associée à la maladie parodontale. De l'ADN de pathobiontes gingivaux a été retrouvé dans le liquide synovial et des anticorps anti *Porphyromonas-gingivalis* et anti-*Prevotellaintermedia* et anti *Tannerella forsythia*. Une bactérie nous intéresse particulièrement il s'agit de *Porphyromonas-gingivalis* qui a la particularité de produire l'enzyme peptidyl arginine deiminase enzyme (PAD) et serait à l'origine d'une citrullination (Fig.4) des peptides endogènes et participant ainsi à l'initiation de l'auto-immunité de la PR (**Hajishengalis, 2015**)



**Figure 4 :** Pathobionte gingival et polyarthrite rhumatoïde (**Hajishengalis, 2015**).

### 2.5.Epstein Barr :

De nombreux agents infectieux ont été suspectés, le virus d'Epstein Barr (EBV) est le plus intéressant. Sa possible implication dans la PR a été initialement observée par Alspaugh et Billings qui ont démontré que le sérum de la plupart des patients atteints de PR contenait des anticorps dirigés contre EBNA-1 (antigène nucléaire du virus d'Epstein-Barr), initialement appelé RANA (antigène nucléaire de la polyarthrite rhumatoïde).



## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

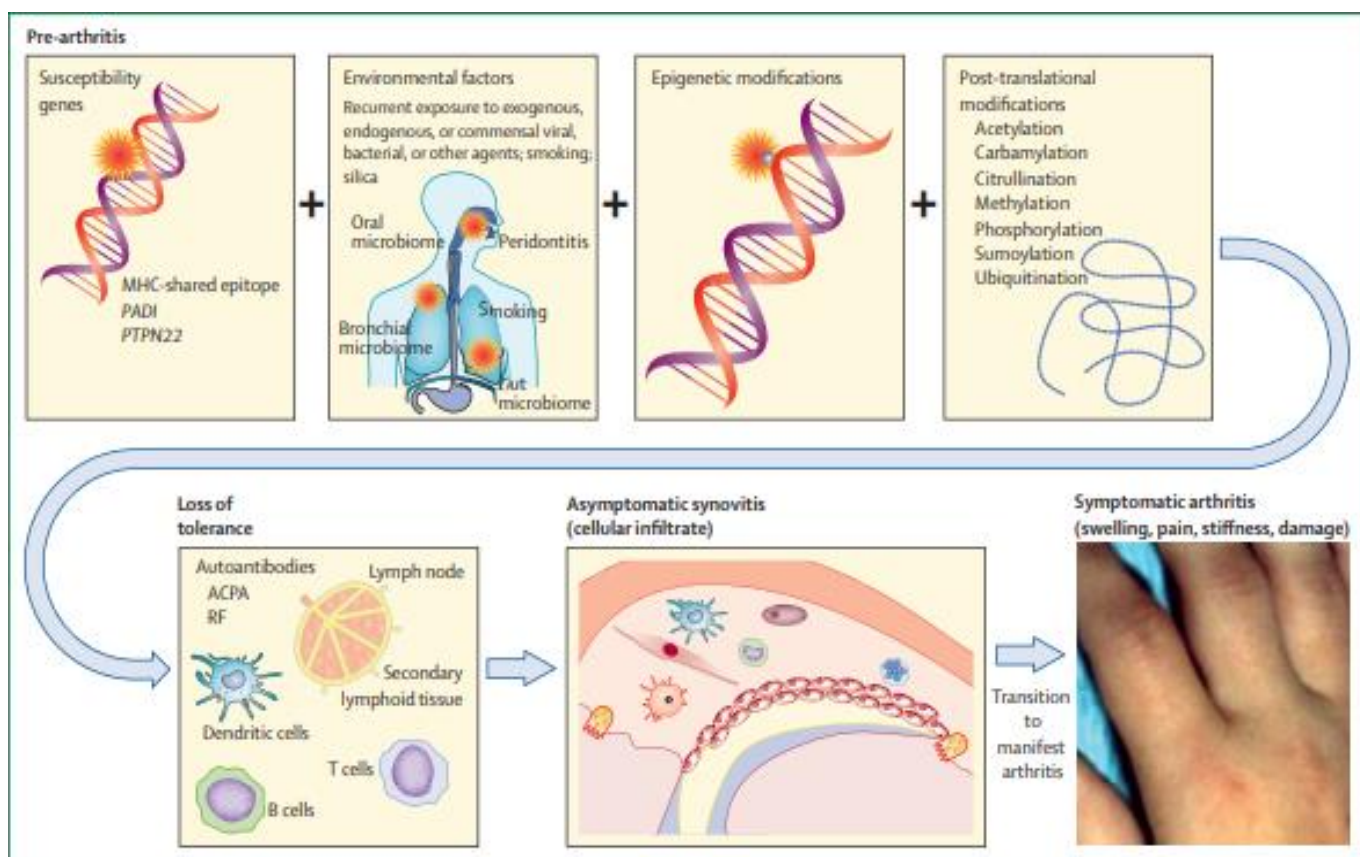
Les antigènes d'EBV peuvent subir une citrullination post-transcriptionnelle et devenir ainsi les cibles des anticorps anti peptide citrullinées (ACPA). Merlini et ses collaborateurs ont effectué des recherches pour savoir si les protéines citrullinées d'EBV pouvaient réagir de façon croisée avec les sérums de PR. Ils ont trouvé chez les patients atteints de PR des anticorps dirigés contre ce peptide citrulliné d'EBV comparé à des témoins sains ou atteints de maladies inflammatoires autres que la PR. Les titres des ACPA du virus EBV étaient corrélés avec les titres d'ACPA (**Balandraud et Roudier, 2018**)

### 2.6.Epigénétique :

Des études ultérieures ont confirmé l'hypo-méthylation globale des lymphocytes T et ont montré que l'ADN des monocytes des patients atteints de PR est globalement hypo-méthylé. Alors que dans cette dernière étude, aucun changement dans la méthylation globale de l'ADN entre les lymphocytes B saines et les lymphocytes B des personnes atteinte de PR n'a pu être démontré (**Ospelt et al, 2017**).

Un locus particulièrement intéressant à cet égard est le CD40L. L'activation du CD40L sur les cellules T est une voie cruciale dans l'activation immunitaire en induisant également la production de niveaux élevés de métalloprotéinases matricielles. CD40L est codé par le chromosome X, chez les femmes, un chromosome X est mis au silence au hasard. Les chercheurs démontrent que les séquences régulatrices du locus CD40L sur le chromosome X inactif sont déméthylées dans les cellules T de patients de PR, et entraînant une surexpression de CD40L, expliquant ainsi en partie le biais féminin dans certaines maladies auto-immunes (**Liao et al, 2012 ; Ospelt et al, 2017**).

Il est intéressant de noter que des facteurs environnants impliqués dans la PR influent sur l'Epigénétique (Fig.5). Le tabac module de façon durable la méthylation de l'ADN (**Richez et al 2017**).



**Figure 5 :** Les facteurs génétiques et environnementaux qui chemine vers la polyarthrite rhumatoïde (Smolen et al, 2016).

### 3. Epidémiologie :

Décrite pour la première fois en 1800 par Landré-Beauvais, la PR semble être en Europe une maladie récente. Elle pourrait être issue du continent américain où des restes osseux datant de plus de 6000 ans, retrouvés en plusieurs sites le long du Mississippi, porteraient les traces de la maladie. Son arrivée en Europe serait consécutive aux grands voyages à travers l'Atlantique faisant suite à la découverte du "Nouveau Monde". Actuellement, la PR est diagnostiqué dans tous les pays.

La PR est une pathologie hétérogène dans sa présentation et sa répartition géographique. Sa prévalence et son incidence à travers le monde, malgré différents registres, sont peu documentées (Minichiello et al, 2017).

### 3.1.Prévalence

En Europe et en Amérique du Nord, sa prévalence est de 0,5 à 1%. Elle est de 0,3 à 0,8 % en Asie (**Woude et al, 2018**). En Afrique, dans certaines ethnies sud-africaines, la PR est particulièrement fréquente 3,3% mais ceci uniquement en milieu urbain, alors qu'elle est exceptionnelle en zone rurale (**El Bouhi, 2018**).

Sa prévalence est particulièrement élevée dans certaines populations où le taux de consanguinité est important comme certaines populations Indiennes. Elle est rare en Chine. On peut estimer que la prévalence générale de la PR varie selon les pays (**El Bouhi, 2018**). Ces différences sont du probablement à cause des facteurs environnementaux qui diffèrent d'une zone à une autre (**Beramtane raaf, 2017**).

En Algérie des études ont été faites dans la ville de Barika en 2010 dans le but d'estimer la prévalence de la PR. Ils ont estimé une prévalence locale de 0.13 % et pour l'ensemble de la population de l'Algérie la prévalence a été estimée à 0.15% (**Slimani et Ladjouze, 2014**).

### 3.2.Incidence :

C'est le nombre de nouveaux cas par an dans une population, La PR peut survenir à tout âge avec un pic d'incidence entre 40 et 60 ans. En Algérie la PR touche 6 fois les Femmes plus que les hommes (**Beramtane Raaf, 2017**)

L'incidence de la PR a fait l'objet de diverses études qui donnent, pour des raisons méthodologiques, des résultats extrêmement variables allant de 20 à 140/100.000 (**El Bouhi, 2018**).

### 3.3.Mortalité :

Les patients atteints de PR ont un risque de mortalité plus élevé que la population générale. Malgré le déclin après une nette amélioration des stratégies de traitement et une connaissance plus approfondie de l'évolution de la maladie, des études menées au cours des 50 dernières années ont systématiquement observé des patients atteints de PR présentant un risque de mortalité 1,5 fois plus élevé que la population générale (**Otón et Loreto, 2020**).

### 4. Physiopathologie de la PR :

La PR met en jeu les deux pivots de la réponse immunitaire (Innée et acquise). Ces mécanismes connus rendent compte de l'inflammation et de la destruction tissulaire pouvant toucher toutes les articulations ou structures comportant du tissu synovial et également les atteintes extra-articulaires, notamment vasculaires **(Boissier et al, 2019)**.

On peut affirmer que la cause de la PR dépend de l'apparition d'un ou de plusieurs auto-antigènes dans un contexte génétique et environnemental, les cytokines tiennent une place centrale et plusieurs catégories de cellules de l'immunité jouent un rôle déterminant avec une réactivité anormale aux stimuli **(Boissier et al, 2019)**.

La physiopathologie de la PR se caractérise par 3 principales phases (Annexe 3) :

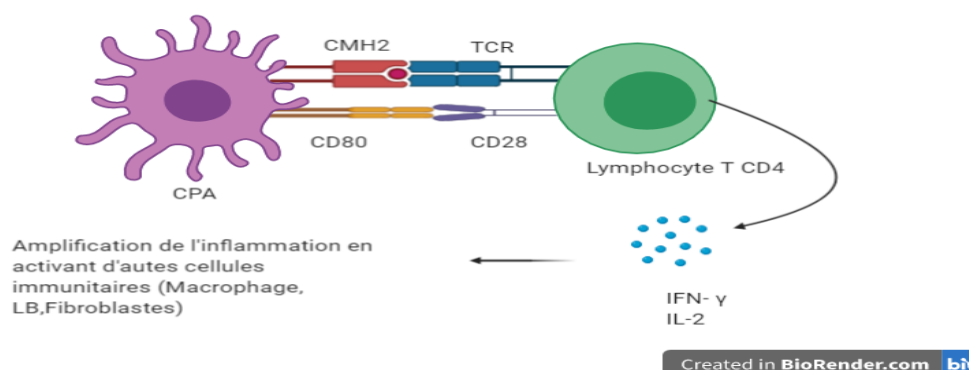
1. Phase d'initiation
2. Phase d'inflammation de la membrane synoviale
3. Phase de la destruction de l'articulation

Ces différents mécanismes sont provoqués par plusieurs facteurs ce qui va mener au déclenchement des deux piliers du système immunitaire **(Delville, 2011)**.

#### 4.1.Phase d'initiation :

Cette phase est indispensable au déclenchement de l'inflammation par la présentation de l'antigène à travers la surface des cellules présentatrices d'antigène (CPA) au Lymphocytes CD4 via la formation du complexe (CMH II -Epitope -TCR) (Fig.6) .Une fois les CD4 activés ils secrètent des cytokines pro-inflammatoires :TNF $\alpha$ , IL-6, IL -2 et INF- $\gamma$  qui a leurs tour vont participer à l'amplification de l'inflammation par l'activation d'autres cellules immunitaire (Macrophage, fibroblastes, Lymphocyte B) eux-mêmes responsables de la production de cytokines pro-inflammatoires entraînant l'inflammation et plus tardivement la dégradation ostéo-cartilagineuse.**(Baclé, 2012)**.

Les récepteurs TLR (Toll Like Receptor) ont un rôle très important dans l'initiation en déclenchant la réponse immunitaire par une stimulation récurrente de l'immunité innée **(Baclé, 2012)**.



**Figure 6 :** Reconnaissance de l'antigène par CD4 (Crée avec BioRender.com).

### 4.1.1. Cascade de phase d'initiation

L'initiation est due à une réponse immunitaire non spécifique. Un terrain prédisposé associé à des facteurs environnementaux entraîne des modifications épigénétiques, puis des modifications post traductionnelles. L'enchaînement de cette cascade conduit vers la perte de tolérance, puis à des synovites asymptomatiques avant le développement d'une arthrite symptomatique.

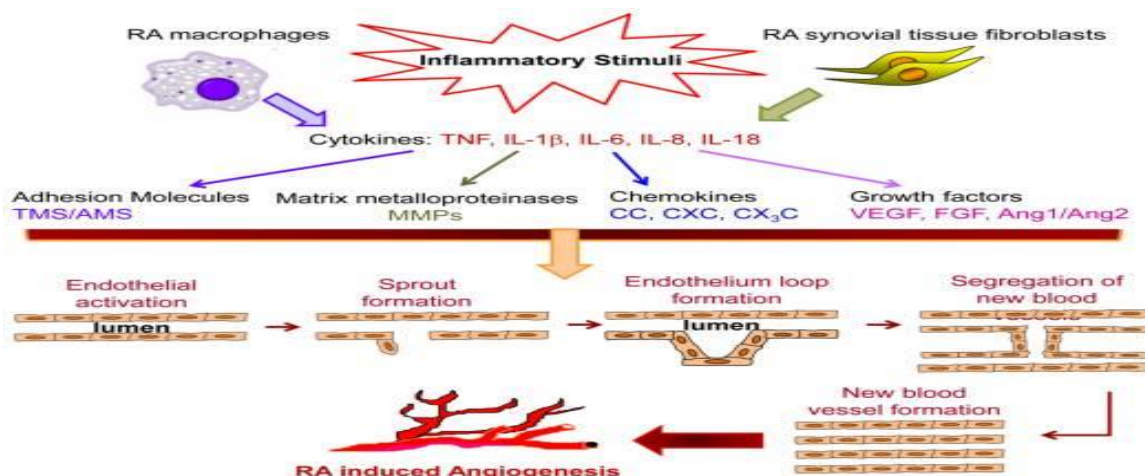
Les initiateurs de la réponse inflammatoire sont des auto-antigènes situés dans les articulations (collagène de type II, protéoglycanes, protéines de la matrice) ainsi que des peptides exogènes avec un mimétisme génétique, issus de bactéries ou de virus (activation des récepteurs TLR) (Beramtane Raaf, 2017).

### 4.2.Phase de recrutement et d'inflammation :

#### 4.2.1. Migration cellulaire :

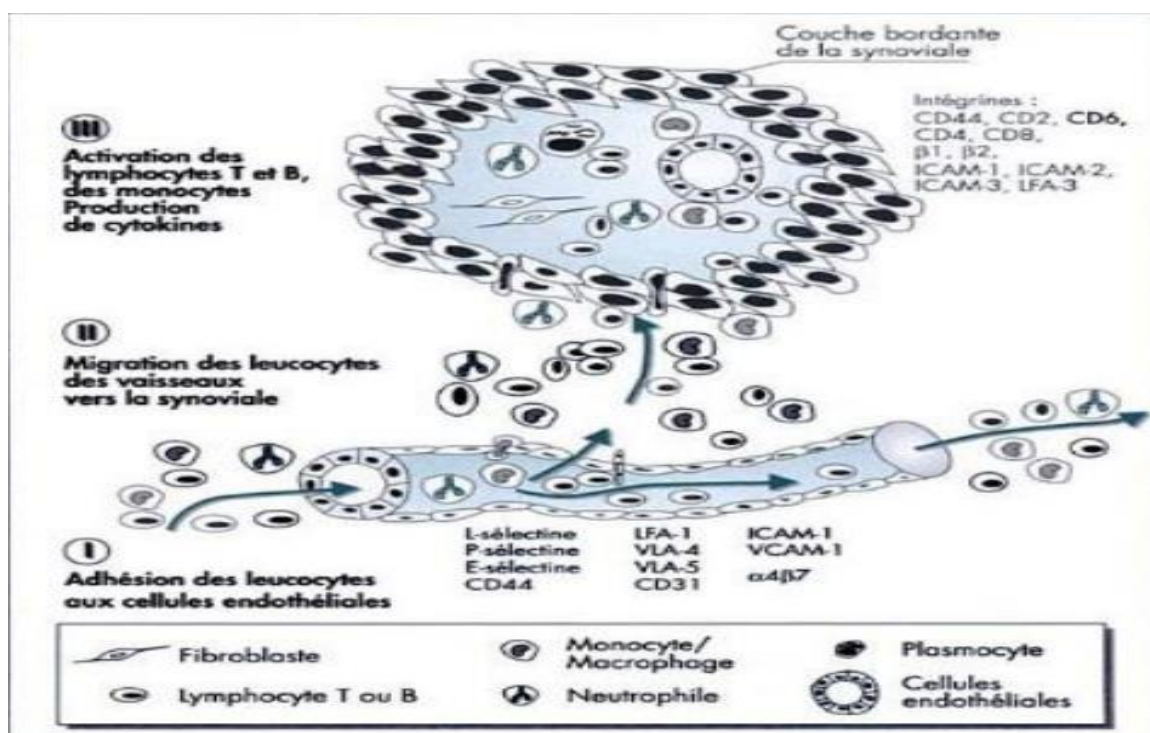
Une fois la phase d'initiation est achevée, place à la migration des cellules immunitaires du sang vers la synoviale ce qui mène à la formation d'une synovite qui est facilité par la formation de nouveaux vaisseaux sanguins nommé angiogenèse (Fig.7), dès le premier stade de la PR. L'angiogenèse est un phénomène qui dépend des facteurs de croissance le VEGF (Vascular-Endothelial-Growth Factor), ou l'angiostatine. Les cellules migrantes du sang vers la synovie (Fig.8) doivent disposer de molécules d'adhésion qui permettent leur fixation à l'endothélium des capillaires de la synovie avant de pouvoir traverser la paroi endothéliale (Baclé, 2012).

## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE



**Figure 7 :** Angiogenèse et migration cellulaire vers la membrane synoviale (Elshabrawy et al 2015).

Après cette étape, la synoviale est principalement composée de cellules immunitaires (Lymphocyte T, de macrophages et polynucléaires neutrophiles) (Baclé 2012).



**Figure 8 :** Migration cellulaire du sang vers la synoviale (Gerhard,2014).

### 4.2.2. Infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde :

La pathologie de la PR est caractérisée par l'infiltration de plusieurs cellules inflammatoires dans le pannus (prolifération du tissu synovial), et le liquide articulaire et

## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

par la destruction des tissus qui en résulte. Les chimiokines, ainsi que d'autres médiateurs inflammatoires, jouent un rôle clé dans la pathogenèse de la PR, et la production coordonnée de chimiokines et de cytokines pro inflammatoires est important dans l'orchestration des réponses inflammatoires observées chez les patients atteints de PR (Baclé, 2012).

Dans cette phase les CPA jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire, les principaux CPA sont :

Les cellules dendritiques, les monocytes/macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les mastocytes. Elles interviennent dans l'activation de la réponse innée. Ces différentes cellules sont recrutées au niveau de la membrane synoviale par une action chimiotactique à travers des chimiokines (MCP-1, MIP-1, IL8) (Benfreha, 2018).

### a. Cellules dendritiques :

Pendant l'homéostasie, les cellules dendritiques (CD) sont impliquées dans le maintien de la régulation immunitaire et de la tolérance. Cependant, dans la PR en présentant des auto-antigènes, ils déclenchent la différenciation et l'activation des cellules T auto-réactives ainsi que des fonctions effectrices immunitaires innées. Chez les patients atteints de PR, un nombre accru de CD est présent dans le liquide synovial (Fang et al, 2020).

### b. Les lymphocytes T :

Les LT ont un rôle principal dans la phase de l'infiltrat cellulaire à travers sa participation dans l'activation d'autres cellules immunitaires tel que les macrophages et LB. Ils sont activés par le biais de deux signaux, le premier consiste : reconnaissance de Ag présenté sur le CMH II de la CPA par le TCR, le deuxième : interaction entre les molécules de costimulation CD 40 et B7 de la CPA avec la molécule CD28 du LT. Ce deuxième signal est systématiquement secondaire au premier.

Une fois les LT activés se différencient en 4 types :

**Th1** : sécrétion des cytokines pro – inflammatoire tel que TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-2, INF- $\gamma$ , ainsi que l'activation des LT cytotoxiques.

**Th2** : Sécrétion des cytokines anti inflammatoire tel que IL'10, et activation les LB.

**T reg** : ils ont un rôle anti inflammatoire et capables d'induire une tolérance vis-à-vis de l'antigène.

**Th17** : responsable de la sécrétion des IL-17 impliqués dans la destruction ostéoarticulaire (**Smolen et al, 2018**) et la production excessive de cellules Th17 s'associe à la gravité de la maladie (**Fang et al, 2020**).

De plus en plus de preuves montrent que le développement de la PR est dû à un déséquilibre entre les sous-ensembles de cellules T CD4 +, Dans des conditions physiologiques, les cellules T sont tolérantes vers des auto-antigènes.

Dans de nombreuses maladies auto-immunes. Les cellules Th17 peuvent également servir de médiateur d'activation des ostéoclastes et néovascularisation synoviale provoquant l'érosion osseuse (**Fang et al, 2020**).

Les LT présents dans la synoviale sont majoritairement de type Th1 et dépassent ainsi l'action régulatrice des LT-reg, notamment leur capacité à bloquer le 2ème signal d'activation (**Smolen et al, 2018**).

### c. Lymphocytes B :

Les LB possèdent un rôle important dans les réponses immunitaires des lésions articulaire de PR, ils peuvent être activés par plusieurs signaux :

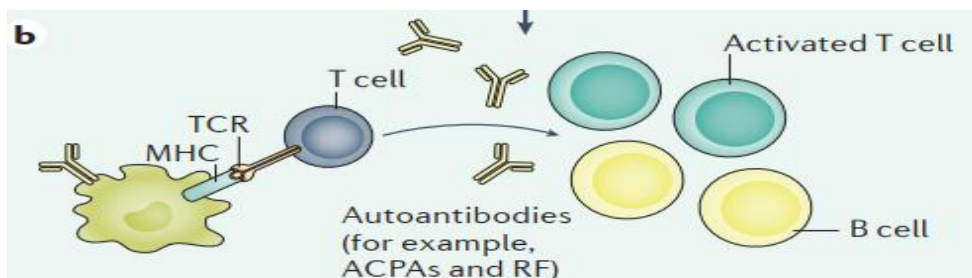
1. Reconnaissance de l'antigène par Le BCR
2. Interaction entre LB et LT, dans le même contexte de la CPA et LT.
3. Signal cytokinique, par exemple IL-2 sécrété par La vois Th2 qui active les LB
4. Co-stimulation par les TLR.

Une fois les LB activées, ils vont se différencier en Plasmocytes qui à leur tour produisent différentes immunoglobulines Parmi ces anticorps nous avons les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-CCP (Fig.9), ou encore certains anticorps spécifiques du collagène de type II (**Smolen et al, 2018**).

Le rôle des cellules B dans l'arthrite était apprécié principalement en termes d'auto-anticorps en raison de leur importance dans le diagnostic clinique et le pronostic et également en tant que médiateurs inflammatoires. Cependant, les cellules B peuvent



également contribuer à la pathogenèse de la maladie grâce à des mécanismes indépendants des anticorps, y compris la présentation de l'antigène, la modulation des fonctions des cellules T et dendritiques et la production de cytokines pro-inflammatoires et régulatrices (Fang et al, 2020).



**Figure 9 :** Activation de l'immunité adaptative et stimulation de production des Auto-anticorps dans les tissus lymphoïdes (Smolen et al, 2018).

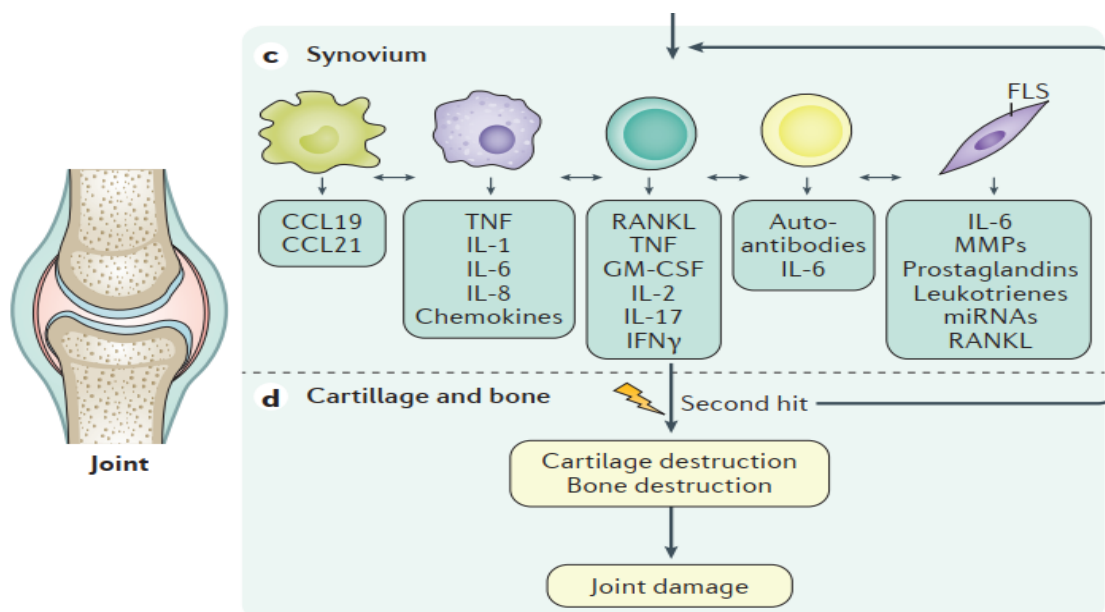
#### d. Macrophages et synoviocytes fibroblastique :

Les cellules synoviales produisent des cytokines qui agissent de manière paracrine ou autocrine et peuvent améliorer et perpétuer l'inflammation (Fig.10) dans la PR. Par exemple :

Les macrophages produisent des cytokines qui activent des FLS (fibroblaste like synoviocytes), cellules T et cellules dendritiques. Ces cellules produisent à leur tour des cytokines supplémentaires qui peuvent activer d'autres cellules dans l'environnement commun afin d'amplifier la réponse inflammatoire (Smolen et al, 2018).

Les macrophages constituent la principale source de la sécrétion, des IL-1 et de TNF- $\alpha$  au niveau de l'articulation, alors que les synoviocytes seront principalement impliqués dans l'apparition du pannus et des lésions ostéo-cartilagineuses.

Les macrophages sont essentiels pour perpétuer le développement de l'arthrite en stimulant la néo vascularisation, en éliminant les cellules immunitaires apoptotiques et en favorisant la prolifération des fibroblastes et la sécrétion de protéases. Les macrophages sont classés en phénotypes pro-inflammatoire (M1) et anti-inflammatoires (M2). Les macrophages synoviaux des patients atteints de PR sont de phénotype M1 (Fang et al, 2020).



**Figure 10 :** Activation des cellules stromale et production accrues de cytokines pro inflammatoire (Smolen et al, 2018).

Ces macrophages polarisés M1 sécrètent un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 et IL-6), des chimiokines (CCL5, CXCL-1 et CXCL-10), et divers enzymes de lyse matricielle, qui à leur tour activent les fibroblastes et les ostéoclastes et aide au recrutement des neutrophiles, des monocytes et des lymphocytes, et déclencher une série de réactions inflammatoires qui accélèrent l'inflammation et provoquent la destruction du cartilage articulaire. Dans la PR, une telle activation élevée des macrophages augmente l'expression des TLRs (TLR2, TLR3, TLR4 et TLR7) et favorise l'inflammation synoviale et la destruction du cartilage en produisant des enzymes, des cytokines et d'autres facteurs inflammatoires (Fang et al, 2020).

#### e. Neutrophiles :

Dans la PR, les neutrophiles peuvent altérer la régulation immunitaire en augmentant leur survie et leur mobilité cellulaires, en ayant une activité inflammatoire anormale, en augmentant le stress oxydatif, en libérant des pièges extracellulaires neutrophiles (NET=Neutrophil-Extracellular-Traps), et également en interagissant avec les FLS résidents dans la synovie pour favoriser le phénotype inflammatoire et présentateur d'antigènes(Fang et al, 2020).

## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

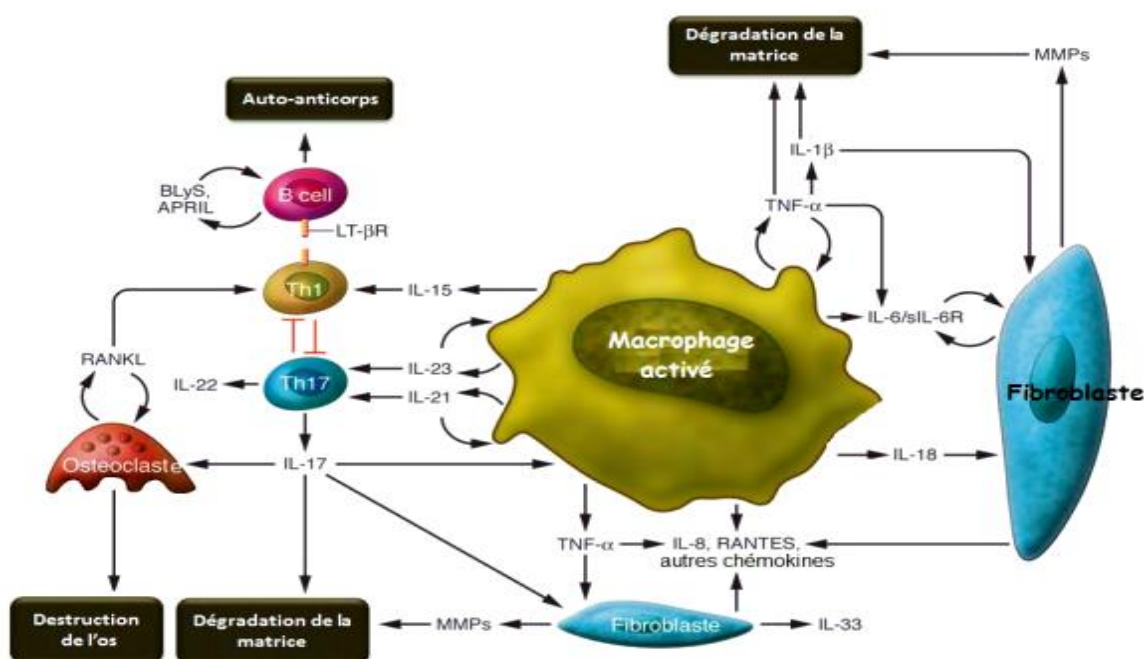
La formation de NET nécessite deux activités biochimiques majeures. Premièrement, l'inactivation de l'enzyme PTPN22 qui est considérée comme nécessaire à la production de NET, qui peuvent être impliqués dans l'élimination de l'enveloppe nucléaire et des composants NET.

Deuxièmement, les NET sont composés d'ADN et d'histones, sur lesquels la peptidyl arginine déiminase type IV (PADI4) peut agir en provoquant une citrullination. Des taux élevés de NET sont présent dans le sérum des patients atteints de PR ACPA positive.

Fait intéressant, le niveau de NET dans le plasma est très spécifique (92%) et sensible (91%) lors du diagnostic des patients atteints de PR précoce (Fang et al, 2020).

### 4.2.3. Dérégulations des Cytokines :

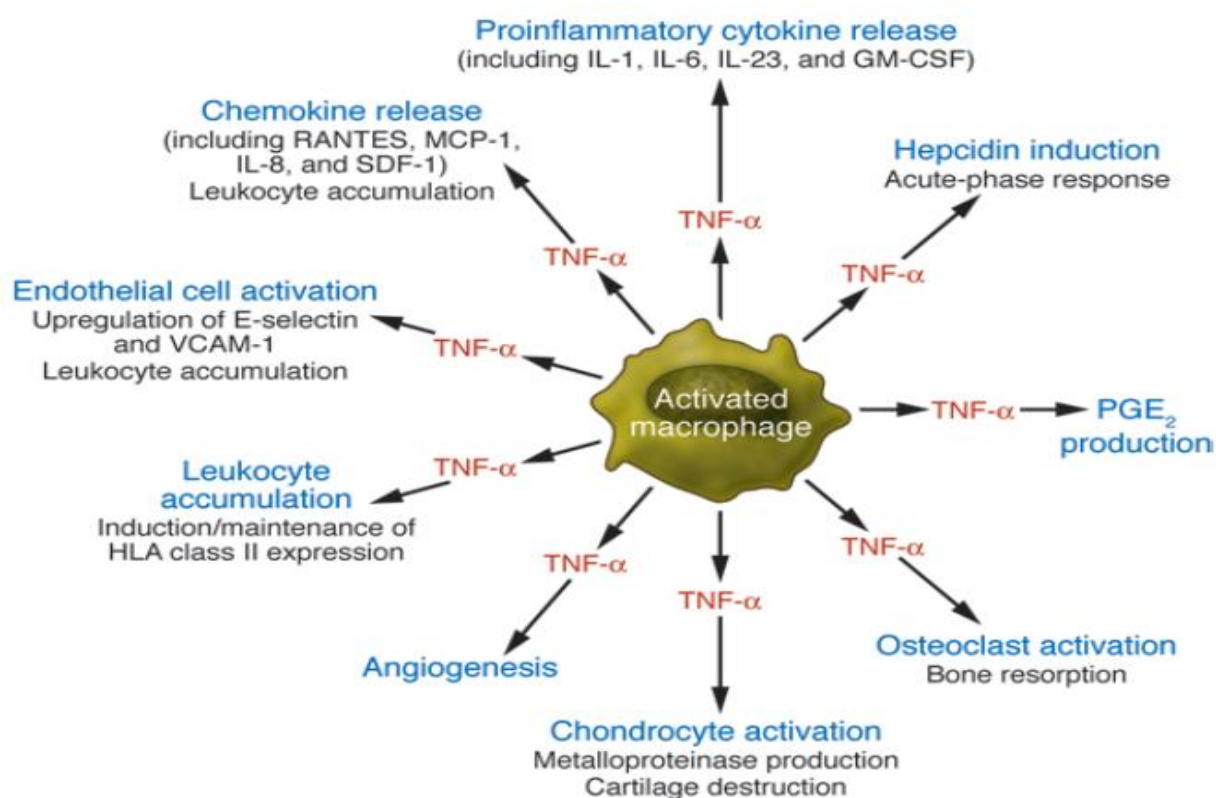
Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle pathogénique clé sur les processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage (Fig.11). Il existe dans l'articulation rhumatoïde un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire (TNF $\alpha$ , l'IL-1 et l'IL-6) présentes en excès, et les cytokines à action anti-inflammatoire (l'IL-10, l'IL-4, l'IL-13), (Tab.I) présentes en quantité insuffisantes (Beramtane Raaf,2017).



**Figure 11 :** Rôle des cytokines dans la PR (Beramtane Raaf,2017).

- **TNF  $\alpha$**  :

Cette cytokine pro-inflammatoire occupe une place primordiale dans l'entretien de la réaction inflammatoire. Le TNF $\alpha$  peut être trouvé sous forme soluble ou membranaire, il interagit par l'intermédiaire de ses 2 récepteurs membranaires présents à la surface des cellules cibles (TNF-R1 TNF-R2). Il provoque des effets biologiques par ces deux récepteurs spécifiques: TNFR1 (p55) qui est présent sur toutes sortes de cellules, et TNFR2 (p75) plus restreint, avec l'expression la plus élevée sur les lymphocytes T-reg (Brzustewicz et Bryl, 2015).



**Figure 12 :** Fonction du TNF- $\alpha$  dans la physiopathologie de la PR (Brennan et McInnes, 2008)

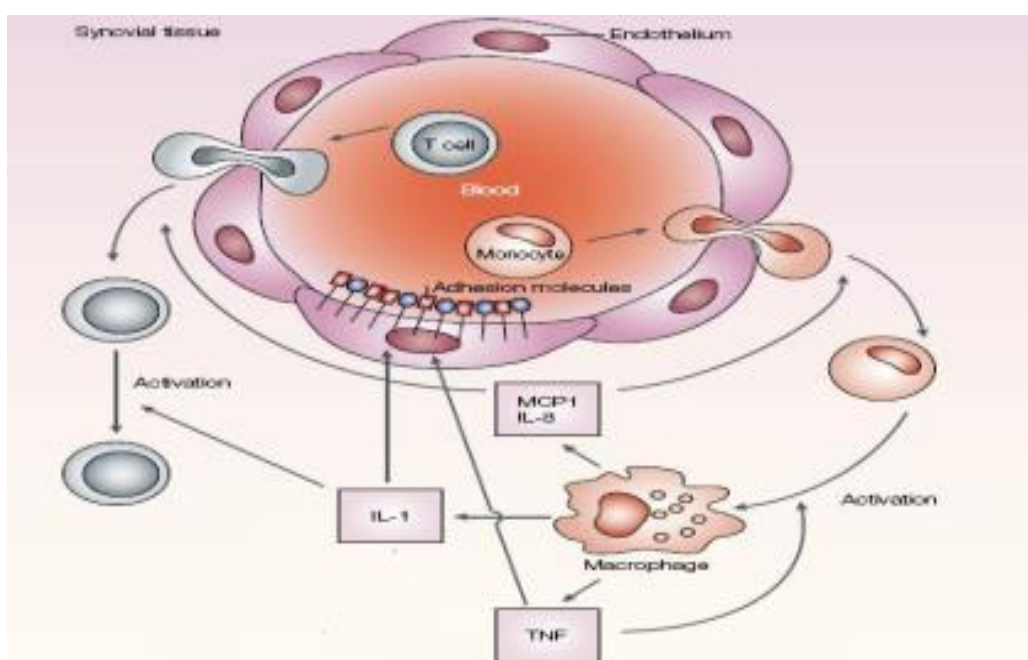
- **IL-1** :

IL-1 a un rôle clé dans la formation du pannus synoviales, la stimulation des TLR par les IL-1, conduit vers l'amplification de sa propre sécrétion . L'IL-1est aussi impliquée dans l'activation des gènes qui codent pour d'autres cytokines pro- inflammatoire ,des

## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

molécules d'adhésion et des chimiokines ainsi que d'autres médiateurs chimiques comme les prostaglandines et le monoxyde d'azotes (NO), L'IL-1 est un médiateur clé de la résorption osseuse et de la destruction cartilagineuse au cours de la PR, via l'induction de la sécrétion des MMP (métalloprotéinase matricielle) l'activation des ostéoclastes et l'augmentation des RANKL. (Beramtane, 2017).

IL-1 active l'angiogenèse et l'infiltration cellulaire qui conduit à l'amplification de l'inflammation locale (Fig.13). Il Active d'autres cellules immunitaires présente au niveau du tissu synoviale tels que les macrophages, LT-CD4 qui mène à leurs différenciations vers Th-17 et les LB vers les plasmocytes pour la production des auto anticorps, son action sur LB peut être directe ou indirect via l'IL-6 (Beramtane, 2017).



**Figure 13 :** Le rôle d'IL-1 dans la phase d'inflammation au cours de la PR (Beramtane, 2017).

## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

**Tableau I** : Les cytokines impliquées dans la PR.

Cytokine	Dérivation	Effets
<b>Les cytokines à action pro-inflammatoire</b>		
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Les macrophages synoviaux, monocytes, fibroblastes	Libération de l'IL-1, MMP-1, MMP-3, IL-6, différenciation des ostéoclastes, prolifération synoviale.
<b>IL-6</b>	Monocytes, macrophages synoviaux, fibroblastes, les cellules endothéliales	Activation des lymphocytes T, maturation des lymphocytes B en plasmocytes, Différenciation des ostéoclastes, participe à la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation.
<b>IL-12</b>	Monocytes, lymphocytes B, cellules dendritiques.	Différenciation des cellules Th1, circulation des cellules inflammatoires, production d'anticorps
<b>IL-15</b>	Monocytes, fibroblastes, cellules endothéliales	Attraction des LTCD4, maturation des LB, l'activation des PNN et macrophages
<b>IL-17</b>	Lymphocyte T (TH17)	Augmente la production des MMP-1, Induit la production de prostaglandine E2, stimule l'ostéoclastogenèse augmentation l'expression de RANKL
<b>IL-18</b>	Macrophages, cellules dendritiques, ostéoblastes et fibroblastes synoviaux.	Production d'IFN- $\gamma$ , migration des cellules inflammatoires vers les tissus synoviaux, stimule l'angiogenèse
<b>IL-23</b>	Macrophages et cellules dendritiques	Expansion et activation des TH17
<b>Les cytokines à action anti-inflammatoire</b>		
<b>IL-1</b>	Monocytes et macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B.	Induction de l'inflammation Stimulation de l'angiogenèse
<b>IL-4</b>	Produite par TH2	Inhibe l'expression d'IL-6 IL-17 et prévient la libération de collagène par les enzymes métalloprotéase activées

### 4.3.Phase de prolifération synoviale et lésions ostéo-cartilagineuses :

#### 4.3.1. Prolifération synoviale et formation du pannus :

La synoviale exprime des changements clés lors d'une PR, parmi ces changements nous avons le développement de la doublure en raison d'une augmentation, d'une activation, et une prolifération aléatoire des deux types de synoviocytes qui sont une source importante de cytokines et protéases. Les synoviocytes de type macrophage produisent une variété de cytokines pro-inflammatoires, dont l'IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ . Bien que FLS exprime IL-6, leur caractéristique la plus importante est la production de quantités prodigieuses de MMP et médiateurs à petites molécules tels que les prostaglandines (Smolen et al, 2018).

Cette prolifération est due à un afflux massif de cellules de l'immunité : les lymphocytes et les macrophages. L'enchevêtrement des cellules synoviales avec les cellules de l'immunité est responsable d'un épaissement majeur de la membrane synoviale que l'on appelle le pannus synovial. Celui-ci correspond à l'attachement des synoviocytes sur le cartilage grâce à diverses molécules d'adhésion (Smolen et al, 2018).

#### a. Fibroblastes :

Le FLS de la couche de revêtement synovial a des fonctions importantes dans le maintien de l'homéostasie articulaire, le contrôle du volume du liquide synovial, les réponses inflammatoires normales, la régulation du trafic des leucocytes et le maintien de la membrane articulaire.

Dans la PR, le FLS produit des cytokines et des protéases, en plus d'acquérir un phénotype semblable à une tumeur en raison des mécanismes transcriptionnelle des changements épigénétiques, qui pourraient médier la destruction du cartilage et entraîner une inflammation des articulations (Fang et al, 2020).

#### b. Chondrocytes :

Les chondrocytes sont les cellules constituant le cartilage. Elles maintiennent un équilibre entre la synthèse et la dégradation de la matrice extracellulaire dans des conditions physiologiques.

Dans la PR, elles sont hyperplasiques. Elles vont sécréter des cytokines et des MMP après stimulation par IL-1, dans le but de dégrader le cartilage et inhiber la

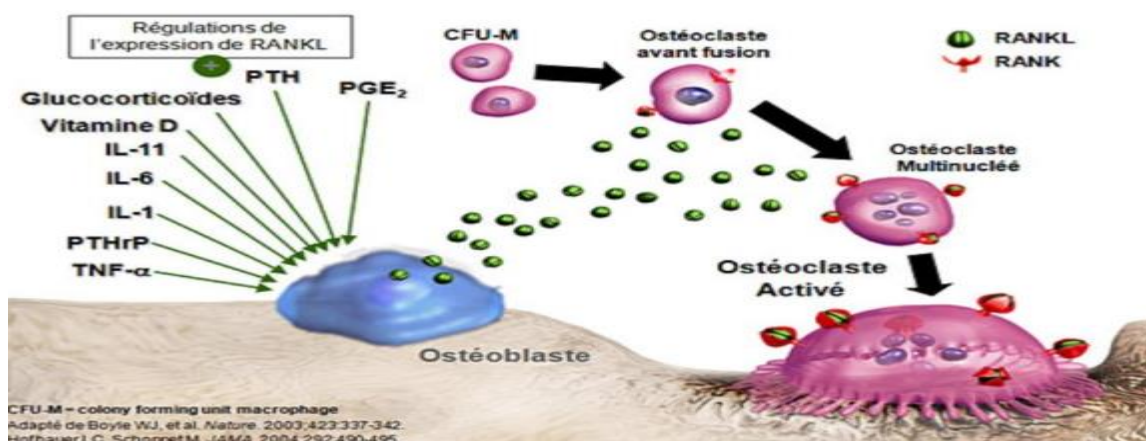
génération d'inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP) (Gerhard, 2014 ; Fang al, 2020).

### 4.3.2. Ostéoclastes et la résorption osseuse :

La résorption osseuse est une caractéristique majeure de la PR, elle est orchestrée par les ostéoclastes, leurs activités sont contrôlées par IL-1, TNF- $\alpha$ , prostaglandine ou la voie RANK-RANKL.

RANK est un hétéro-trimère contenant 3 domaines intracellulaires (I, II et III), appartenant à la superfamille des récepteurs du TNF $\alpha$ . Il s'exprime à la surface des progéniteurs ostéoclastes hématopoïétiques, des ostéoclastes matures, des chondrocytes, des CD, et des LT mature. La liaison du RANK avec son ligand RANKL conduit à l'ostéoclastogenèse des cellules progénitrices des monocytes / macrophages en ostéoclastes et à l'activation des ostéoclastes matures (Neumann et al, 2005).

Après la liaison (RANK-RANK-L) les ostéoclastes vont s'activer et s'attacher sur l'os et former des puits de résorption dans le but de dégrader la matrice osseuse (Os) (Fig.14) en produisant des protéases, dont la cathepsine K (Neumann et al, 2005 ; Gerhard, 2014 ; Smolen et al, 2018).



**Figure 14 :** Le rôle du système RANK-RANKL dans l'activation des ostéoclastes (Gerhard, 2014 ).

### 4.3.3. Les voies de signalisation menant à la destruction osseuse :

Ainsi, la signalisation intracellulaire dysfonctionnelle induite par les cytokines pro-inflammatoires, dans la PR, s'est révélée responsable de la survie aberrante des cellules immunitaires, de l'apoptose des chondrocytes articulaires et / ou la « résistance à l'apoptose



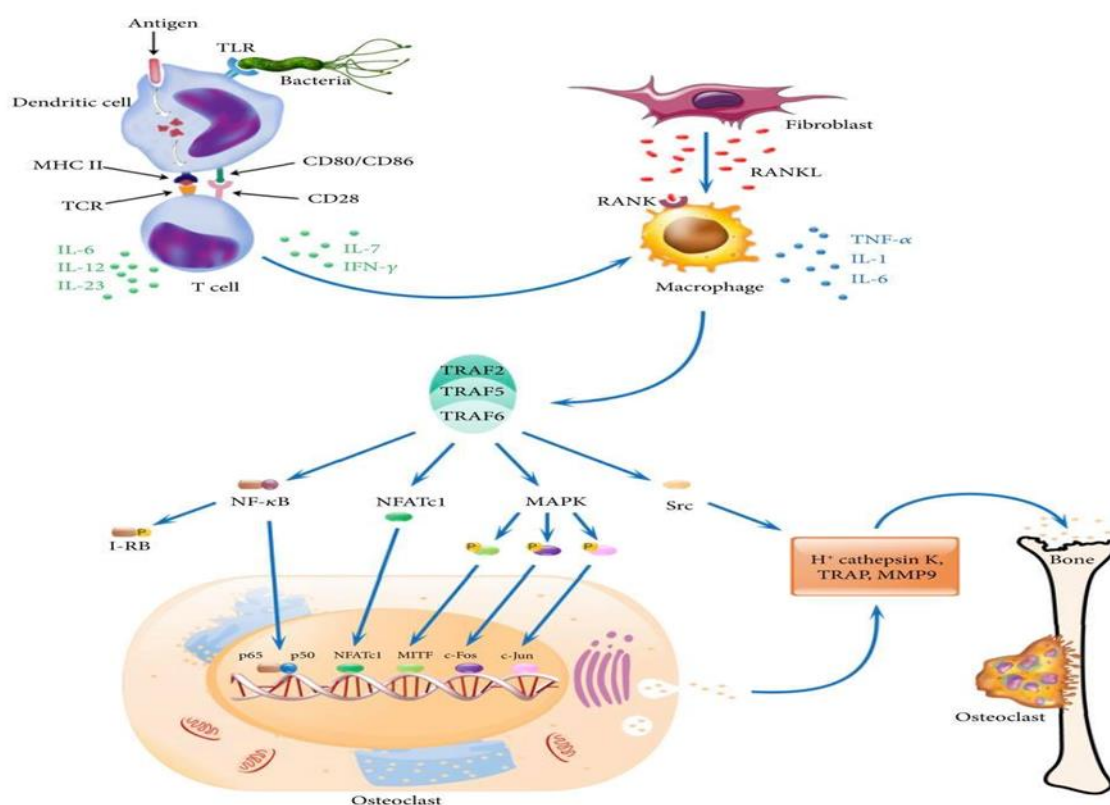
## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

des cellules du tissu synovial. Des Anomalies dans les voies JAK / STAT / MAPK et PI-3K / AKT / mTOR mentionnées ci-dessous ont été trouvés chez des patients atteints de PR active (**Malemud 2013**).

L'érosion osseuse commence au cours de la phase précoce du développement de l'arthrite. Elle provoque une déformation des articulations suite à un mécanisme moléculaire, qui sous-entend la différenciation et l'activation des cellules érodant l'os et plusieurs voies de signalisation qui contribuent à la maturation et à l'activation des ostéoclastes provoquant la destruction des articulations (**Fang et al, 2020**).

La matrice du cartilage est dégradée par les MMP et d'autres enzymes. Les cytokines se lient à leurs récepteurs pour déclencher divers événements de transduction du signal intracellulaire, les intermédiaires entre les événements extracellulaires et l'activation d'un ensemble de gènes qui aggravent l'inflammation et les dommages articulaire (**Smolen et al, 2016**).

Lors de l'exposition aux cytokines inflammatoires, les FLS expriment RANKL, qui se lie à son récepteur (RANK) présent à la surface cellulaire des macrophages activés initiant la voie RANK / RANKL à travers les protéines TRAF 2, 5 et 6, ce qui conduit à l'activation des cascades de signalisation en aval NF- $\kappa$ B, MAPK. Ces facteurs, après leur translocation dans le noyau, déclenchent l'expression de gènes comme TRAP, et MMP-9 (Fig.15), qui favorisent l'ostéoclastogenèse et la résorption osseuse (**Fang et al, 2020**).



**Figure 15 :** La voie de signalisation de l’activation des ostéoclastes. (Fang et al, 2020).

**a. RANKL :**

RANKL et son récepteur RANK sont des régulateurs indispensables des processus de réparation et de remodelage osseux. Plusieurs cytokines induisent la production de RANKL dans les ostéoblastes et les FLS. La liaison RANK, RANKL déclenche le recrutement d'une molécule adaptatrice TRAF-6 entraînant l'activation de molécules de signalisation comme NF-κB, c-Jun N-terminale kinase (JNK), AKT, ERK, et p38 Mitogen-Activated-Protein (MAP) kinases (Fig.15). Par conséquent, la voie de signalisation RANKL / RANK est une cible thérapeutique potentielle dans les maladies ostéolytiques (Fang et al, 2020).

De plus, l’ostéoprotégérine (OPG) fonctionne comme un récepteur soluble de haute affinité pour RANKL. Elle rivalise avec RANK pour RANKL. Par conséquent, OPG est un inhibiteur efficace des interactions RANK – RANKL (Neumann et al, 2005).

### b. NF- $\kappa$ B :

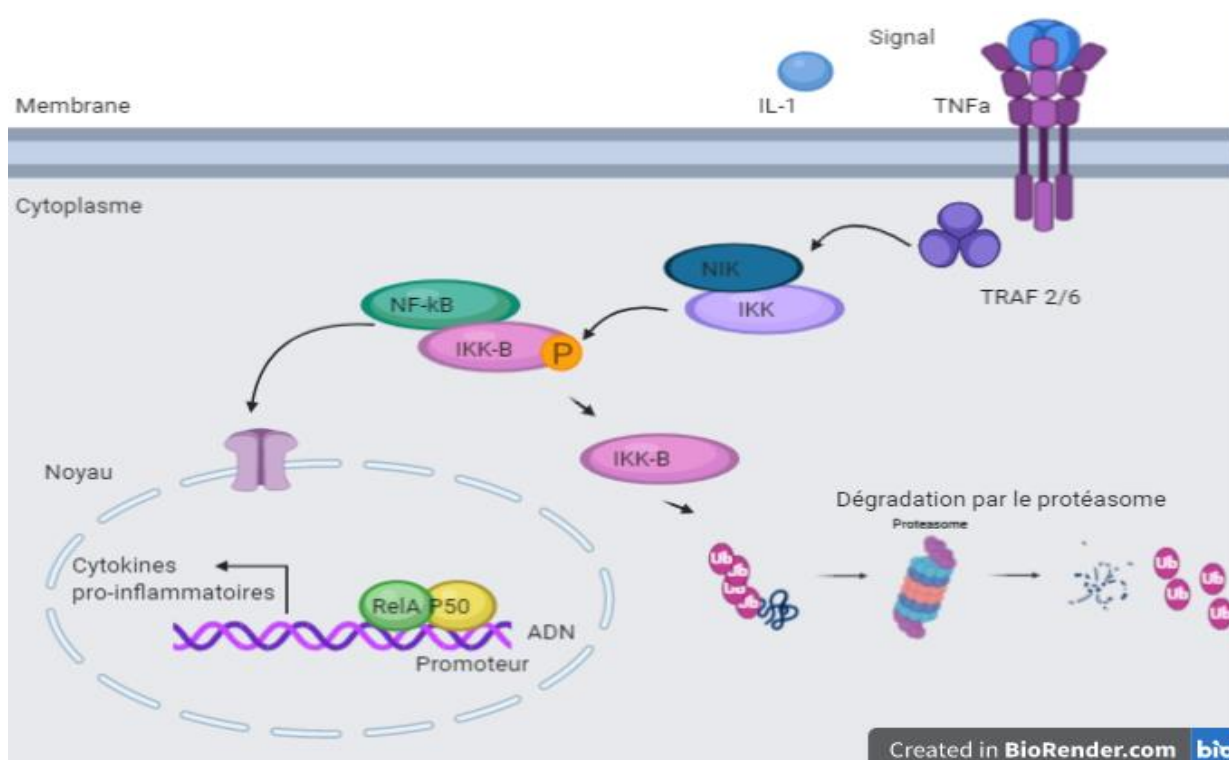
L'initiation de la voie RANKL / RANK provoque l'activation de NF- $\kappa$ B, ce qui contribue à la différenciation des ostéoclastes. Après la stimulation par le RANKL, plusieurs facteurs s'associent au domaine cytoplasmique de RANK. Parmi eux, le TRAF-6 (Fig.15) est indispensable pour la formation et l'activation des ostéoclastes (**Fang et al, 2020**).

Le facteur de transcription NF- $\kappa$ B contrôle la biosynthèse de nombreux médiateurs impliqués dans l'inflammation tels que l'IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , collagénases, molécules d'adhésion et chimiokines. L'expression de NF- $\kappa$ B est augmentée aux sites d'inflammations comme la synoviale rhumatoïde (**Morel et Berenbaum, 2004**).

Les facteurs de transcription NF- $\kappa$ B sont des hétéro / homodimère trouvés dans le cytoplasme de la plupart des cellules humaines. La famille NF- $\kappa$ B comprend NF- $\kappa$ B1 (p50), NF- $\kappa$ B 2 (p52), p65 (Rel A), Rel B et Rel C.

Des études réalisées au niveau du tissu synovial des patients atteints de PR ont montré que le facteur de transcription NF- $\kappa$ B a une liaison plus importante à l'ADN dans la synoviale rhumatoïde, en accord avec une plus grande production de cytokines pro-inflammatoires dans la PR (**Morel et Berenbaum, 2004**).

L'activation de NF- $\kappa$ B est régulée principalement par I $\kappa$ B et I $\kappa$ B kinase (IKK). En l'absence de stimulation, le NF- $\kappa$ B est couplé à la protéine I $\kappa$ B inhibitrice, qui empêche la translocation nucléaire de l'NF- $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B peut être activé par une variété de stimuli, y compris des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$ , lipopolysaccharide bactérienne, et protéines virales. La stimulation par une cytokine pro-inflammatoire induit le recrutement du facteur associé au récepteur TNF (TRAF), qui conduit à l'activation de l'enzyme NF- $\kappa$ B Inducing Kinase (NIK). Le NIK se lie à IKK, en induisant son activation. Enfin, I $\kappa$ B kinase entraîne la phosphorylation de I $\kappa$ B, qui se sépare ensuite de NF- $\kappa$ B. Les molécules I $\kappa$ B phosphorylées s'unissent via l'ubiquitination avant de subir une dégradation dans le protéasome. Lorsque le NF- $\kappa$ B se dissocie de l'I $\kappa$ B, il migre vers le noyau, se lie à l'ADN dans les régions promotrices des gènes et actualise leur transcription (Fig.16). La phosphorylation de l'I $\kappa$ B dépend principalement du TRAF (**Morel et Berenbaum, 2004**).



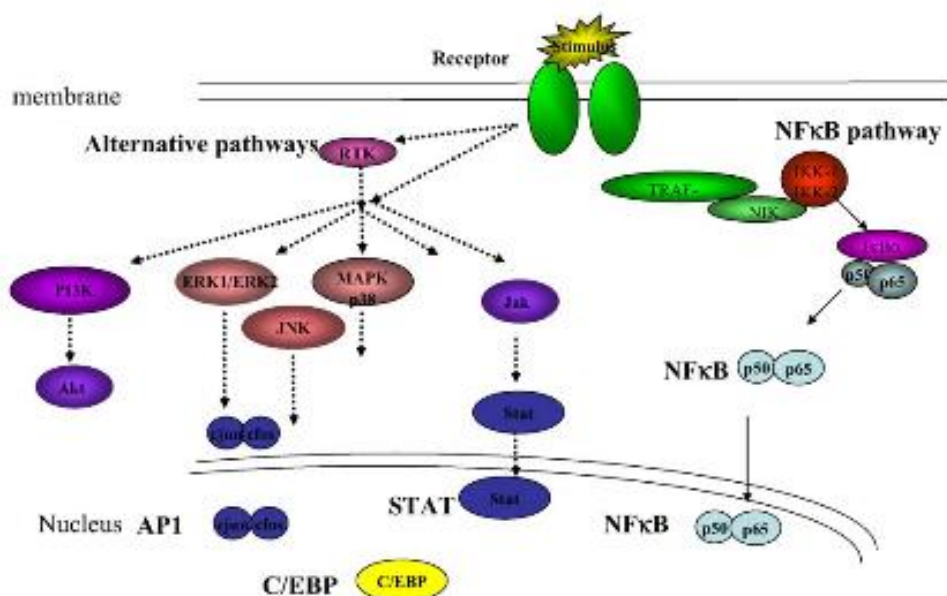
**Figure 16 :** La voie de signalisation NF- $\kappa$ B dans la PR.

### c. MAPKs :

La lignée de protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) comprend les kinases P38 (p38-MAPK isoformes  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$ ), les c-Jun N-terminales kinases (JNK1-3) et les Extracellular Signal Regulated Kinases (ERK1-2). La stimulation par RANKL active un grand nombre de ces kinases, qui régulent différentes réponses cellulaires (**Fang et al, 2020**).

Les trois MAPK contrôlent l'activation de nombreux facteurs de transcription, y compris AP-1 (homo ou hétérodimère des protéines c-fos et c-jun), NF- $\kappa$ B ou C / EBP.

MAPK, notamment p38, peut activer NF- $\kappa$ B. Les trois familles MAPK sont exprimées dans la synoviale rhumatoïde, bien que les sites d'expression diffèrent, L'activation de l'ERK se produit principalement dans les micro-vaisseaux, l'activation de JNK se fait dans les infiltrats de cellules mononucléaires, et l'activation de p38 dans la couche de revêtement synovial et les cellules endothéliales (Fig.17) (**Morel et Berenbaum, 2004**).



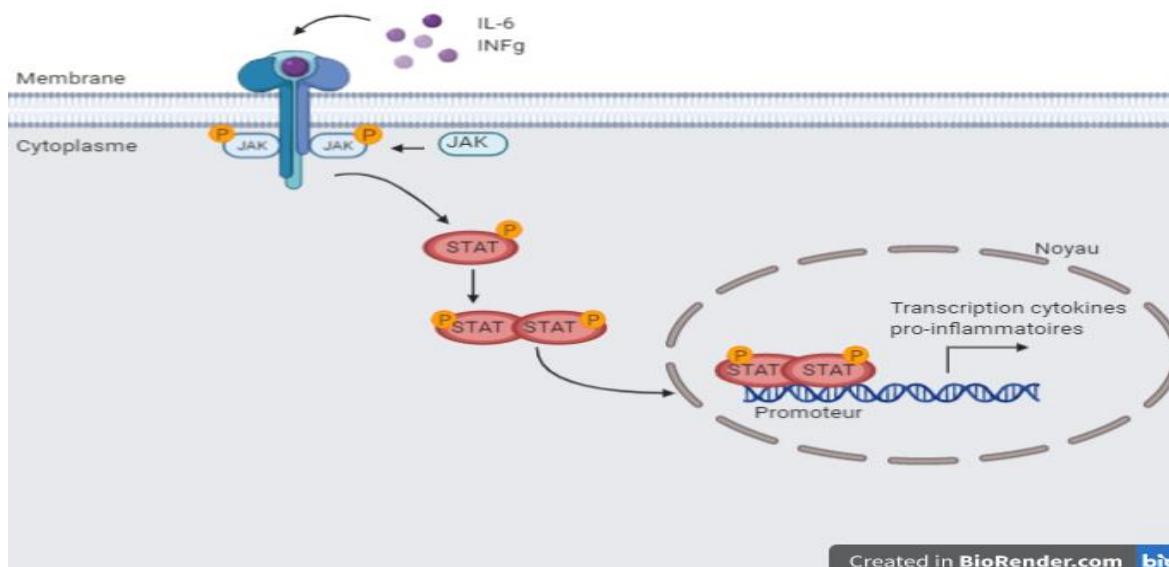
**Figure 17:** Voies de transduction du signal induites par les cytokines pro-inflammatoires (Morel et Berenbaum, 2004).

En outre, la p38 MAPK contrôle la synthèse des chimiokines, molécules d'adhésion et d'autres composés impliqués dans l'inflammation : les MMP responsables de la dégradation du cartilage et les prostaglandines (Morel et Berenbaum, 2004).

#### d. JAK / STAT :

L'activation des facteurs de transcriptions STAT se produit après l'interaction de cytokines pro-inflammatoires, ou des facteurs de croissance avec des récepteurs membranaires spécifiques sur les cellules, ce qui entraîne une auto phosphorylation des JAK qui mènent à la dimérisation des STAT (Fig.18) et leur translocation dans le noyau dans le but de la transcription des gènes impliqués dans la pathologie (Malemud, 2013).

À cet égard, la transcription génique sensible à STAT est pertinente pour perpétuer l'inflammation et la progression de la destruction articulaire dans la PR (Moran et al, 2009 ; Malemud, 2013)



**Figure 18** : La voie de signalisation JAK-STAT dans la PR.

### e. PI-3K / AKT / mTOR :

La voie PI-3K / AKT / mTOR est impliquée dans la promotion de la prolifération, de la survie des cellules immunitaires agressives et des synoviocytes, la néo angiogenèse, l'apoptose et l'altération de l'immunité innée dans l'inflammation. L'activité PI-3K / AKT / mTOR était associée à une augmentation du chimiotactisme des neutrophiles, des macrophages et des éosinophiles, et à la dégranulation des mastocytes (Malemud, 2013).

### 4.3.4. La réparation articulaire :

Parallèlement aux réponses immunitaires et l'inflammation et aux dommages induits au cours de la PR (Annexe 4), l'organisme tente de réparer et minimiser les dégâts, sous l'influence de certains facteurs de croissance tel que TGF-B qui stimule les chondrocytes à sécréter des collagènes et des protéoglycanes, dans le but de la réparation articulaire. De plus, l'IL-10 et le système des TIMP freinent les dégradations ostéocartilagineuses en inhibant la libération des MMP mais leurs effets sont généralement dépassés par les cascades d'événements décrites précédemment (Gerhard, 2014).

## 5. Diagnostic :

Le diagnostic d'une PR débutante peut être difficile et se repose sur trois objectifs :

- Définir un rhumatisme inflammatoire susceptible de ressembler à une PR.

## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

- Révéler la présence d'un rhumatisme inflammatoire définitif.
- Rechercher la présence de facteurs qui mènent vers l'évolution d'une PR destructive (**Gerhard, 2014**).

Une PR se définit sur le plan clinique par une triade associant gonflement articulaire (synovite ou épanchement), douleur inflammatoire et raideur matinale. Une atteinte inflammatoire des gaines synoviales des tendons appelée ténosynovite peut y être associée. Le diagnostic reposera principalement sur les résultats des examens cliniques, biologiques et radiologiques (**Baclé, 2012**).

Le diagnostic d'une PR doit se faire le plus précocement possible, le moment où l'inflammation est toujours réversible (une PR débutante).

### 5.1. Bilan sanguin :

Selon la HAS devant toute suspicion de PR, il est recommandé d'effectuer un bilan sanguin à la recherche d'un syndrome inflammatoire qui objective une VS supérieure à 20mm à la 1ère heure, et une CRP dépassera les 10 mg/L. ce dernier pourrait être compléter par d'autres analyse spécifique à la PR (**Gerhard, 2014**).

### 5.2. Les Facteurs pronostics immunologiques :

Les marqueurs immunologiques doivent avoir une forte spécificité et sensibilité. Ceci définit un pourcentage de certitude affirmant qu'il s'agit de cette pathologie et non pas d'une autre. Un anticorps spécifique d'une pathologie n'est utile que s'il est exprimé par une grande proportion des malades et que sa sensibilité soit importante. Inversement, un anticorps exprimé systématiquement par les malades mais qui n'est en rien spécifique d'une pathologie précise n'aura pas d'intérêt diagnostique (**Baclé, 2012 ; Gerhard, 2014**).

Dans le cas de PR, les auto-anticorps sont détectables qu'à partir du sixième mois à 1 an d'évolution de la pathologie. Les plus recherchés sont :

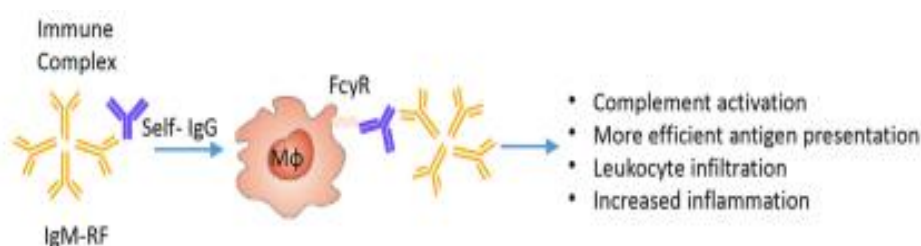
#### a. Facteur rhumatoïde :

Le premier auto-anticorps décrit dans la PR est le facteur rhumatoïde (FR) il s'agit un anticorps anti-gamma globuline qui appartient le plus souvent à la classe des immunoglobulines (IgM) ou (IgA), sécrété par les plasmocytes synoviaux, qui ciblent la région FC des IgG humaines ou animales (Fig.19). Dans le cas physiologique il joue un rôle très important dans la régulation de la réponse immunitaire et aussi dans l'élimination

des complexes immuns et, mais dans le cas de PR il intervient surtout dans la sécrétion des cytokines pro-inflammatoire et dans certains manifestation extra-articulaire (**Baclé, 2012 ; Gerhard,2014**).

Le FR est détecté chez 70 à 80 % de patient présentant une PR mais pas dans le stade précoce, ils sont dits PR séropositifs, par contre une PR sans FR est dites séronégatives, le facteur rhumatoïde présente une spécificité de 48 à 92%à la PR, donc sa présence seule n'est pas synonyme d'une PR (**Song et Kang, 2010 ; Baclé, 2012**).

Des titres élevés de FR ont été associés à un mauvais pronostic, une maladie articulaire plus agressive, activité accrue de la maladie, taux de rémission réduits, des manifestations extra-articulaires et augmentation de la mortalité, surtout lorsqu'elles sont combinées avec ACPA (**De Brito et al, 2019**).



**Figure 19 :**Le rôle pathogénique du facteur rhumatoïde (**De Brito et al, 2019**)

### **b. Les anticorps anti-peptide cyclique citrulliné ou anti-CCP(ACPA) :**

La Citrullination se produit au cours de nombreux processus biologiques, tels que l'inflammation, l'apoptose et la kératinisation. Cette modification joue un rôle crucial dans le déclenchement de la production des ACPA (**Baclé, 2012**).

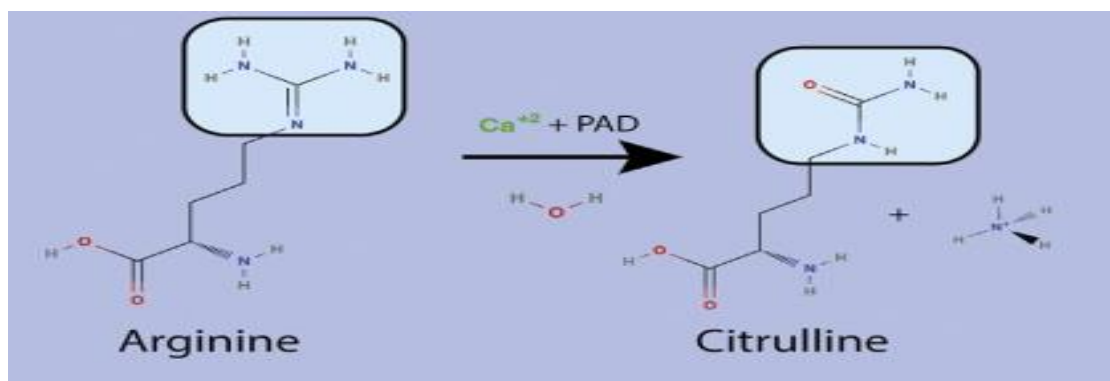
Les Anti Citrullinated Peptides Antibodies (ACPA) reconnaissent les peptides et les protéines citrullinées, issues à partir d'une citrullination (Fig.20) qui est une transformation de l'arginine une citruline par la peptidyl-arginine-enzymes-déiminasses. Ces protéines modifiées après traduction sont particulièrement capables d'induire une perte de la tolérance immunologique et une réponse immunitaire par des auto-anticorps (**Baclé, 2012 ; De Brito et al, 2019**).



## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

L'intérêt majeur des anti-CCP est leur valeur diagnostique, ils sont spécifiques à la PR, ils peuvent s'exprimer avant le FR et même bien avant les symptômes. Les anticorps anti-CCP sont détectés par technique ELISA (Combe, 2007).

Les ACPA sont produits par plasmocytes des articulations et sont détectés chez environ 2/3 des patients atteints de PR avec une spécificité diagnostique de 98% (Baclé, 2012 ; De Brito et al, 2019).



**Figure 20 :** La réaction de citrullination (Allard et al, 2019)

### c. Les anticorps antiacide désoxyribonucléique natif (AAN):

Les AAN sont en fait recherchés non pas pour poser le diagnostic de la PR mais pour éliminer celui d'une maladie lupique (De Brito et al, 2019). Les PR séropositives pour AAN s'accompagnent fréquemment de manifestations extra-articulaires (Combe, 2007).

### 5.3.Examen radiographique :

Les radiographies comportent au minimum un cliché du thorax, des mains et des poignets de face et des pieds de face, à la recherche d'éventuelles lésions érosives ou d'un pincement en fonction de l'atteinte (Combe, 2007).

L'exploration radiographique standard est primordiale dans la PR. Elle fournit des renseignements diagnostiques et pronostiques, les signes caractéristiques de la PR sont rarement visibles avant 6 mois d'évolution (Combe, 2007).

### 5.4.Diagnostic différentiel :

En plus des éléments d'interrogatoire et d'examen clinique, le diagnostic différentiel est obligatoire. L'objectif est d'écarter les spondylarthropathies, les

connectivites dont le lupus et le syndrome de Gougerot-Sjögren. Il est du ressort du médecin spécialisé en rhumatologie, cependant certains de ces examens sont à prescrire dès la première consultation (**HAS, 2007**)

### 5.5.Facteur clinique :

Les signes cliniques d'une PR débutante sont très variables mais ils restent les premiers arguments que possède le clinicien pour établir son diagnostic :

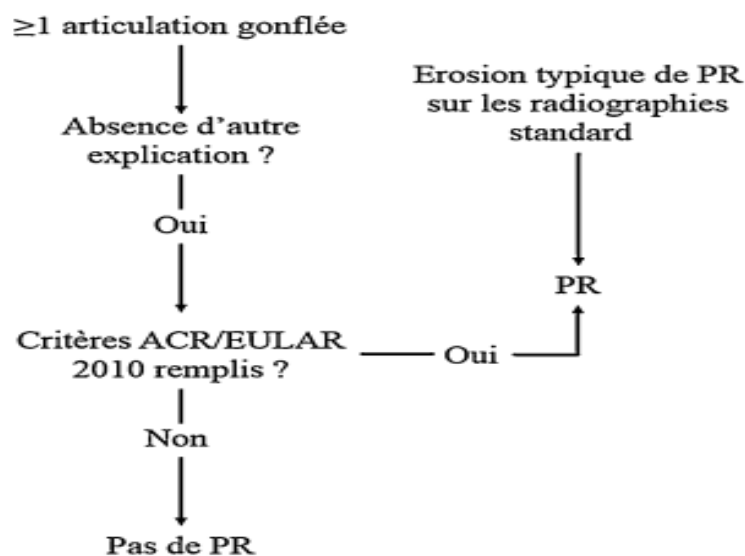
- Des douleurs poly-articulaires inflammatoires avec gonflement articulaire ou synovite.
- Une raideur matinale avec dérouillage progressif.
- Une atteinte articulaire plutôt bilatérale et symétrique épargnant le sacro-iliaques, le rachis-dorso-lombaire.

L'absence de signes cliniques articulaires ne suffit pas pour autant à éliminer le diagnostic de PR puisque certaines d'entre elles ont un début biologique pur (**Baclé, 2012**).

### 6. Classification de la polyarthrite rhumatoïde :

Même si le diagnostic précoce est nécessaire pour un bon pronostic, mais il reste très difficile au clinicien de l'établir, ce qui le pousse à se référer aux critères de classification ACR/EULAR 2010 afin d'avoir une spécificité plus élevée pour les patients chez lesquels il a diagnostiqué une inflammation rhumatismale non spécifique à la PR. (Fig.21)

Les critères de classification ACR/EULAR 2010 (Tab.II) ont pour objectif d'homogénéiser les caractéristiques des patients inclus dans les études cliniques, contrairement aux critères de diagnostics qui ont pour but d'aider le clinicien à porter un diagnostic au niveau individuel, chez un patient (**Hua et al, 2017**).



**Figure 21 :** Conditions d’application des critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR (Hua et al, 2017)

**Tableau II :** Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR (Hua et al, 2017)

Domaines	Items	Score
A- Articulations atteintes	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
B- Sérologie	FR et ACPA négatifs	0
	FR et/ou ACPA positifs à taux faibles <sup>a</sup>	2
	FR et/ou ACPA positifs à forts taux <sup>a</sup>	3
C- Marqueurs d'inflammation	VS et CRP normales	0
	VS et/ou CRP anormales	1
D- Durée d'évolution	<6 semaines	0
	≥ 6 semaines	1

Les critères ACR/EULAR2010 sont une aide précieuse au diagnostic précoce de PR, mais ne doivent pas remplacer, lors des décisions thérapeutiques, les autres facteurs pronostics, tels que les facteurs pronostiques et le jugement du clinicien (Hua et al, 2017).

### 7. Aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde :

La PR présente des aspects cliniques d'une très grande hétérogénéité divisés en deux phases :

- Une PR débutante qui peut durer de plusieurs mois à plusieurs années.
- Une PR en phase d'état où les manifestations cliniques et certaines lésions distinctives se révèlent (**Gerhard, 2014 ; Baclé, 2012**).

#### 7.1. Polyarthrite débutante :

L'évaluation initiale de la PR débutante comprend les paramètres cliniques et biologiques permettant d'apprécier l'activité de la maladie :

- Le nombre d'articulations gonflées (NAG).
- Le nombre d'articulations douloureuses (NAD).

Certains des éléments ci-dessus sont nécessaires pour le calcul du Disease Activity Score 28 (DAS 28) (Annexe 2). Les signes les plus importants découverts dans une PR débutante sont classés par ordre de fréquence dans le tableau (Tab.III) suivant :

**Tableau III : Principaux modes de début de la polyarthrite rhumatoïde (Baclé, 2012)**

<b>Oligoarthrite distale</b>	70%
<b>Polyarthrite aiguë fébrile</b>	20%
<b>Atteinte rhizomelique</b>	5%
<b>Rhumatisme intermittent</b>	rares
<b>Monoarthrite</b>	rares
<b>Signes extra-articulaire</b>	rares

## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

L'atteinte se développe jusqu'à ce qu'elle devienne symétrique et bilatérale, pour toucher toutes les articulations du corps, sauf le rachis dorsal, le rachis lombaire et les articulations sacro-iliaques qui sont très peu touchées. Contrairement aux articulations des mains et des pieds, au niveau des métacarpes phalangiens, interphalangiens, proximaux et métatarses phalangiens qui sont sans aucune déformation à ce stade. Ces atteintes sont retrouvées dans 90 % des cas et sont les plus affectées, et le siège des premières déformations qui peuvent être handicapantes. La PR touche d'autres parties de l'organisme tel que : les genoux, les épaules, les coudes, et le rachis cervical (**Baclé, 2012 ; Gerhard, 2014**).

Des douleurs et une légère tuméfaction peut apparaître lorsqu'elles subissent une pression, avec parfois un aspect des doigts « en fuseau » (Fig.22). L'ensemble des signes cliniques s'associent à une dégradation de l'état général, une perte de poids et à de la fatigue (**Combe, 2007 ; Baclé, 2012 ; Gerhard, 2014**).



**Figure 22 : Doigts en fuseau (Diapothèque du COFER 2020)**

### 7.2.La phase d'état de la PR :

Après une période variable, la PR rentre dans la phase d'état où les atteintes articulaires deviennent stables, et se transforment progressivement à des atteintes déformantes destructrices et invalidantes, entraînant un handicap fonctionnel (Fig.23), parfois majeur et des déformations inesthétiques (**Combe, 2007**). Et qui peuvent s'accompagner avec des atteintes extra articulaires dans 30% des patients (**Baclé, 2012 ; Gerhard, 2014**).

La PR évolue par poussées successives, parfois déclenchées par des facteurs extérieurs, entre coupées de phases de rémission incomplètes. Chaque poussée entraîne une

## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

aggravation des lésions préexistantes et souvent l'apparition de nouvelles localisations articulaires.



**Figure 23** :(a) :(gauche) : Déviation cubitale réductible.

(b) : (droite) déviation en coup de vent cubital des doigts (Baclé, 2012).

### 6.2.1. Atteintes extra articulaire :

Les manifestations systémiques de la PR s'observent surtout dans les cas érosifs, nodulaires, anciens et fortement séropositifs (Tab. IV) (Combe, 2007 ; El Abed, 2018).

**Tableau IV** : Principaux manifestation extra-articulaire de la PR (El Abed, 2018)

Organe et Signe	Manifestation	Fréquence
Signes généraux	Fièvre, Asthénie, Anorexie, Amaigrissement.	20-25%
Tissus sous cutanés	Nodules Rhumatoïdes	10-20%
Organes hématopoïétiques	Anémie inflammatoire	20-30%
	Hyperplaquettose	12-33%
	Adénopathies	20-30%
	Splénomégalie (+ leuco neutropénie+PR ) = syndrome de Felty).	6-7%
Muscles	Amyotrophie Myosite	Fréquente Rare
Poumons	Dilatation des bronches	5-30%
	Pleurésie	2-4%
	Fibrose interstitielle diffuse	1-5%
	Nodules rhumatoïdes	0,4%
Cœur	Péricardite	2-10%
	Lésions valvulaires spécifiques	3%
	Myocardite	rare
Vaisseaux	Vascularite	1%
Œil	Sclérite ou épisclérite	2-5%
	Syndrome de Gougerot Sjogren	25%
Système nerveux	Compression médullaire par luxation C1C2	1%
	Polyneuropathie ischémique	Rare
	Syndrome canalaire compressif	rare
Reins	Amylose	5%
Os	Ostéoporose	

### 8. Les facteurs pronostiques et de sévérité de la PR initiale :

En cas de PR initiale, la présence précoce de certains éléments constitue un facteur de mauvais pronostic.

Pour le pronostic structural :

- Un syndrome inflammatoire biologique intense et persistant.
- La présence du FR (IgM).
- La présence d'ACPA, des érosions précoces en imagerie.

Pour le pronostic fonctionnel :

- Un score HAQ supérieur ou égal à 0,5 (Annexe 1)
- Une maladie active définie par exemple par un score du DAS 28 supérieur à 3,2 est le témoin d'érosions précoces en imagerie.

Pour le pronostic vital :

- Les manifestations systémiques sont rares au début, mais sont de mauvais pronostic vital.

Les facteurs de mauvais pronostic sont un élément important dans le choix d'une stratégie thérapeutique de fond (**HAS, 2007**).

### 9. Traitement

L'objectif principal du traitement de la PR est de contrôler l'activité de la maladie, de réduire la douleur, de prévenir les destructions articulaires, et d'induire la rémission. Pour ce faire, une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire, autour du rhumatologue et en fonction de chaque patient, de son stade évolutif et de la sévérité de la maladie (**Combe, 2006**).

Au début, ce traitement est symptomatique (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes). Ensuite, des traitements dits de fond sont utilisés pour freiner l'évolution de la maladie. Parfois, il est nécessaire d'associer les deux traitements. Et puis, selon les résultats obtenus, ces traitements peuvent être arrêtés (**Baclé, 2012**).

### 9.1. Traitements symptomatiques

**Antalgiques :** Ils occupent une place importante dans la prise en charge de la PR puisqu'ils permettent de soulager rapidement les douleurs et sont tolérés par la plupart des patients (Baclé, 2012)

**Anti-inflammatoires non stéroïdiens :** Les AINS utilisés dans la PR sont nombreux, ils sont très utiles du fait de leur effet à la fois anti-inflammatoire et antalgique (Combe, 2006).

**Glucocorticoïdes :** La corticothérapie a un intérêt majeur au cours de la PR. L'action rapide des corticoïdes permet souvent de contrôler certaines situations difficiles. Toutefois, a un effet suspensif sur les symptômes et sans action sur la destruction articulaire (Combe, 2006).

### 9.2. Traitements de fond « classiques » :

Les Anglo-Saxons utilisent le terme de DMARD pour « Disease-Modifying-anti Rheumatic-Drug » pour qualifier un traitement de fond de la PR ayant un effet symptomatique long, et un effet sur l'évolution de la maladie.

Les principaux traitements de fond de la PR sont actuellement le méthotrexate (MTX), le léflunomide, la sulfasalazine, les antipaludéens de synthèse (Combe, 2006).

### 9.3. La Biothérapie :

La biothérapie est l'utilisation des molécules produites à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant. Elle vise principalement à bloquer des mécanismes importants de l'inflammation en ciblant une cellule ou un messenger chimique. L'un des outils majeurs de la biothérapie sont les anticorps monoclonaux et les produits dérivés (Teillaud, 2009).

#### a. Anti TNF- $\alpha$ :

Les anti TNF- $\alpha$  ont pour rôle d'inhiber l'activité du TNF- $\alpha$  qui est considéré comme le pivot des phénomènes immun-pathologiques de la PR. Ils agissent de différentes manières, soit comme un anticorps monoclonal ou un récepteur soluble.

Les anti-TNF $\alpha$  entraînent également une inhibition de certaines cytokines (dont l'IL-1 et l'IL-6) et les MMP. Ils inhibent aussi les VEGF et diminuent l'expression des



molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales réduisant ainsi la migration des cellules du sang vers la membrane synoviale **(Baclé, 2012)**.

### **b. Anti IL-6 :**

Le Tocilizumab est un anti IL6, qui en se liant à une chaîne de récepteurs d'IL-6 solubles et membranaires. Il bloque l'action de l'IL-6, il empêche la formation des ostéoclastes, et améliore le rapport T reg / Th17. Il est indiqué pour le traitement de la PR active, modérée à sévère, et chez les patients adultes présentant une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) **(Baclé, 2012 ; Brzustewicz et al, 2015)**.

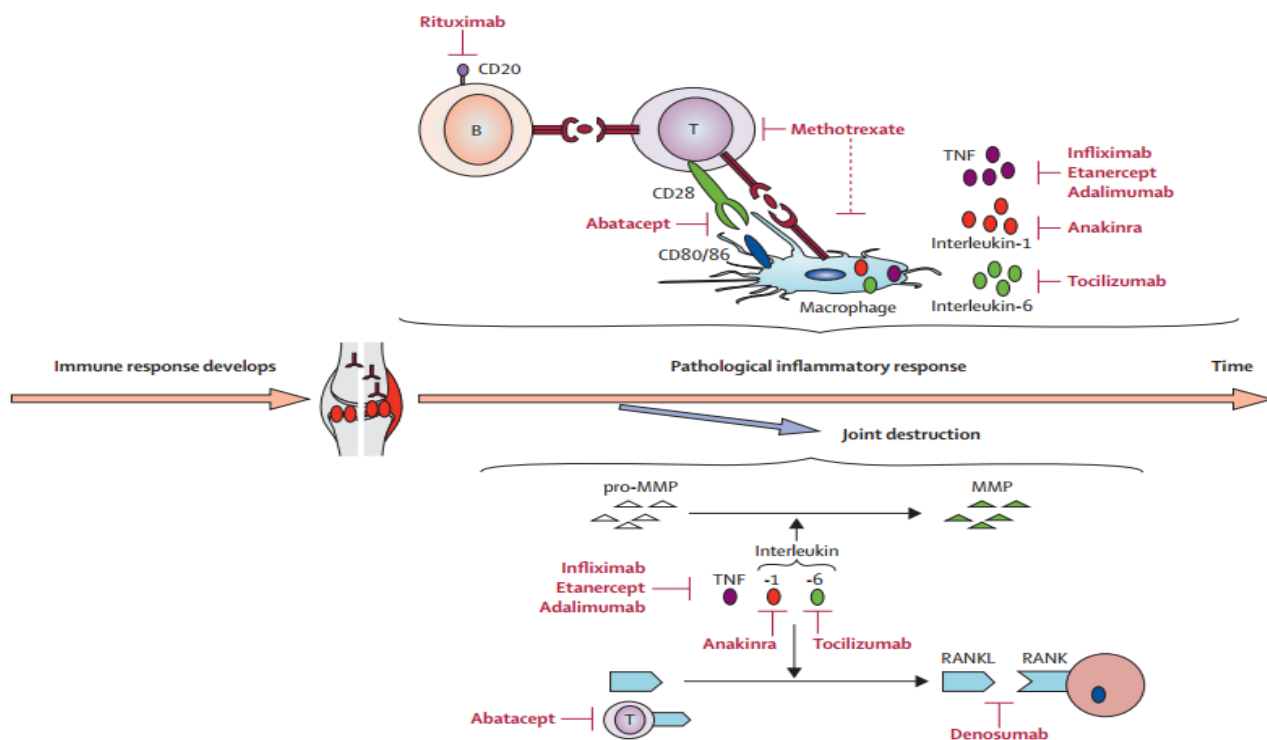
### **c. Anti IL-1 :**

L'Anakinra est un antagoniste humain recombinant du récepteur de l'IL-1 de type I, il rétablit l'équilibre Th17 / Treg. Il permet l'obtention d'une réduction significative des signes cliniques de la PR. Toutefois, son utilisation est limitée à cause de ses effets indésirables **(Brzustewicz et al, 2015)**.

### **d. D'autres Biomédicaments utilisés dans la PR :**

Le rituximab : est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre leCD20 présent sur tous les lymphocytes B matures. Sa fixation sur le CD20entraîne la lyse des lymphocytes B impliqués dans la pathogénie de la PR.

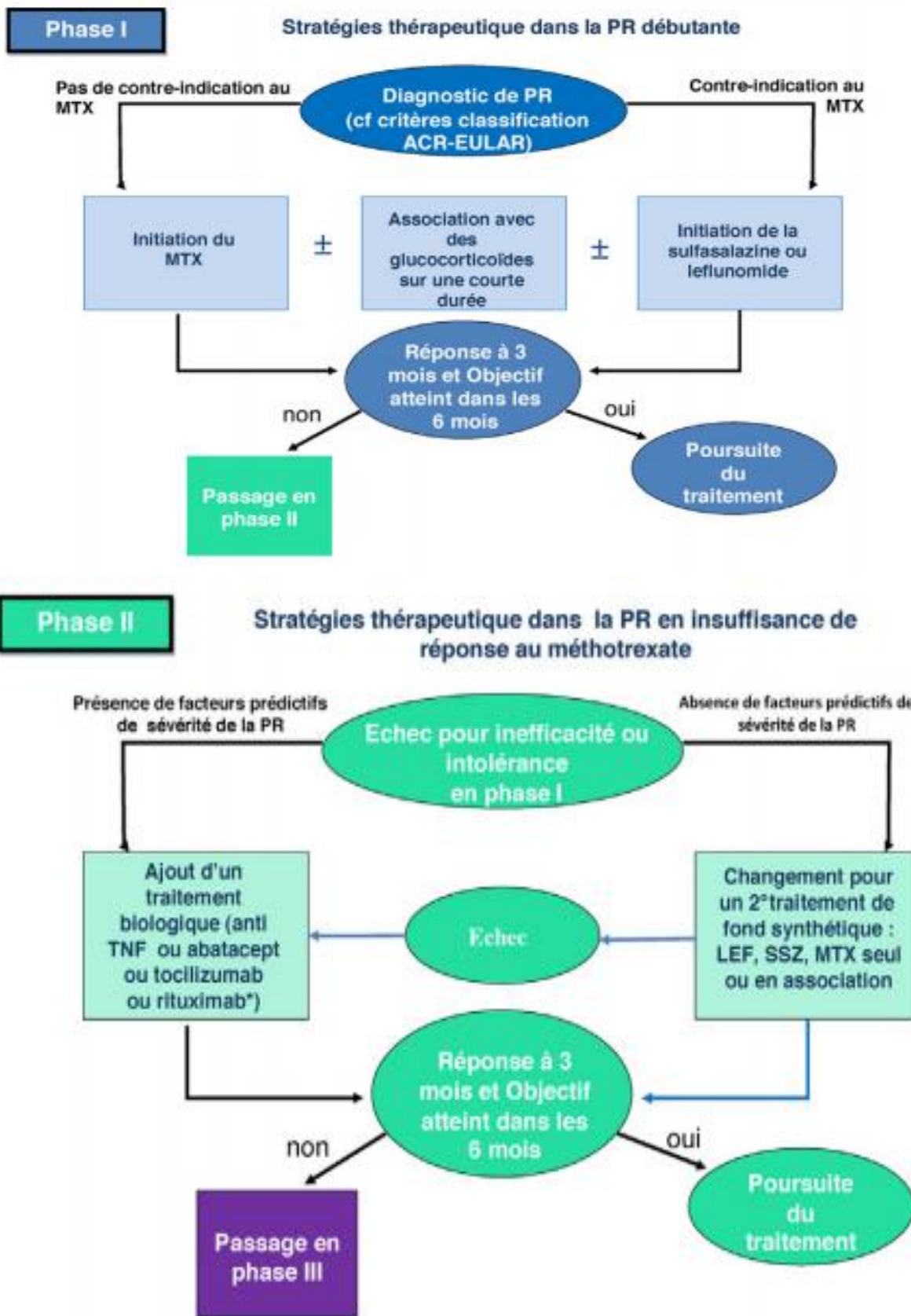
L'abatacept : est une protéine de fusion composée d'un domaine extra-cellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé aux lymphocytes T (CTLA-4) lié à une partie Fc modifiée d'IgG humaine, il est utilisé dans le traitement de la PR active modérée à sévère. Elle entraîne une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles (Fig.24) **(Klareskog et al, 2009)**.

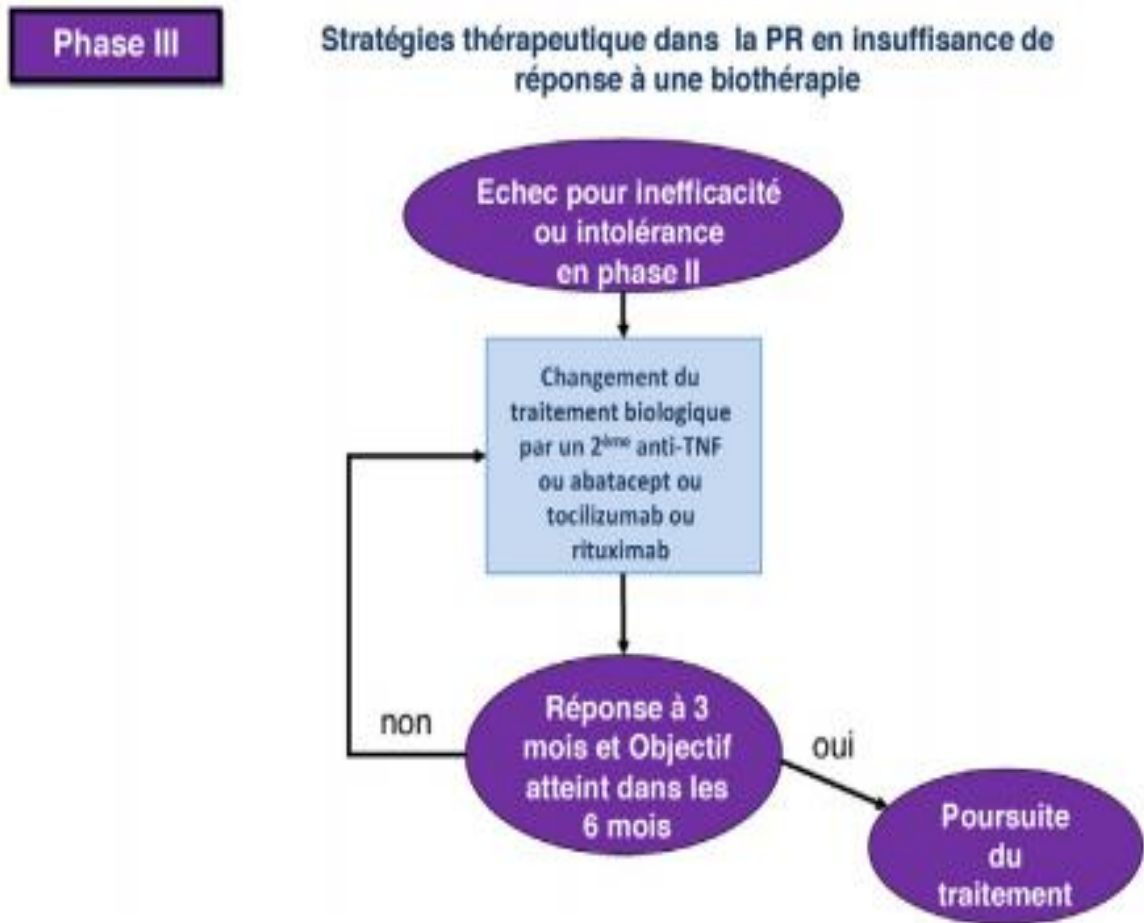


**Figure 24 :** Mode d'action des biomédicaments utilisés pour traiter La PR (Klareskog et al, 2009).

Le traitement de la PR se résume à trois niveaux (fig.25) :

- Traitement initial pour une PR sans signe de sévérité : administration d'un traitement de fond tel que Méthotrexate MTX.
- Traitement initial pour une PR sévère qui est un traitement de 2eme intention après l'échec du précédents : association d'un traitement de fond avec un anti TNF- $\alpha$ , ou anti TNF- $\alpha$  seul ou bien association des traitements de fond seuls.
- Après l'échec des traitements précédents : administration d'un traitement de 3eme intention : MTX associés à une biothérapie (Baclé, 2012).





**Figure 25 :** Stratégies thérapeutiques dans la PR (Gaujoux et al, 2014).

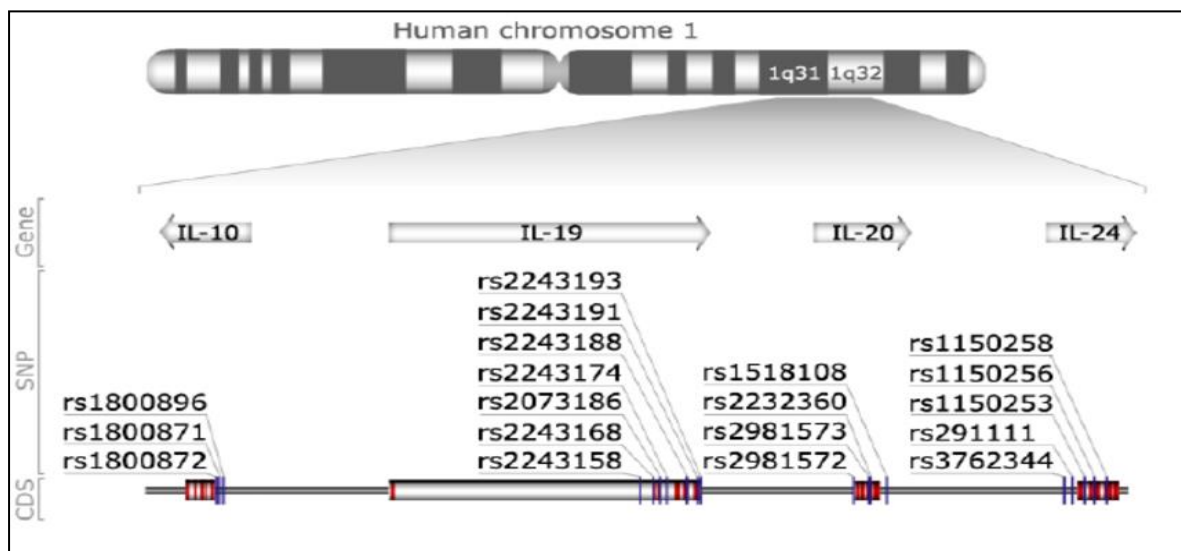
## Interleukine -10 et polyarthrite rhumatoïde :

### 1. Interleukine-10 :

L'interleukine-10 (IL-10) est une cytokine anti-inflammatoire (**Eskdale et al, 1999**). Elle est aussi immuno-modulatrice et joue un rôle central dans la pathogenèse des maladies auto-immunes (**Hernández-Bello et al, 2017**). Elle fait partie des cytokines de type II, sécrétée par les lymphocytes B, les monocytes et les lymphocytes T activés au cours de la PR. Elle a été reconnue il y a plusieurs années comme un facteur d'inhibition de la synthèse des cytokines pro-inflammatoire parmi eux : l'IL-2, l'IL-3, l'interféron gamma, le Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) et le TNF- $\alpha$  (**Ge et al, 2016**).

### 2. Structure du gène de l'IL-10 :

Le locus du gène de l'IL-10 humain est situé sur le chromosome 1 entre les positions 1q31 et 1q32 (Fig.26). Sa séquence est formée de 4892 pb, et est constituée de 5 exons séparés par 4 introns (**Kim et al, 1992**).



**Figure 26 :** localisation du gène il-10 (**Kingo et al, 2005**).

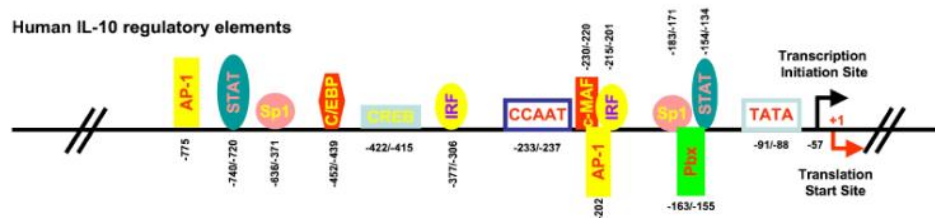
### 3. Structure du promoteur du gène de l'IL-10 :

Le promoteur du gène de l'IL-10 est décrit chez l'homme pour la première fois en 1995 par Kube (**Kube et al, 1995**). Par cartographie du gène de l'IL-10, Eskdale et ses

collaborateurs ont identifié 74 sites potentiels de fixation de facteurs de transcription dans cette région promotrice (**Eskdale et al, 1997**). Il s'agit d'un gène très polymorphe. La majorité des polymorphismes génétiques identifiés sont des polymorphismes de substitution d'un seul nucléotide ou SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) (**Eskdale et al, 1997**).

#### 4. La régulation transcriptionnelle d'IL-10 :

Les facteurs de transcriptions et leur site de liaison décrits ci-dessous sont les mêmes dans toutes les cellules (Fig.27), ainsi que les voies de signalisation et les modifications post traductionnels. Chaque facteur de transcription a été cartographié dans des sites spécifiques du promoteur d'IL-10 humain (**Mosser et Zhang, 2008**).



**Figure 27 :** Schéma des éléments régulateurs dans le promoteur de l'IL-10 humain (**Mosser et Zhang, 2008**).

##### 4.1. SP1 :

La protéine spécifique 1 (SP1) est un facteur de transcription qui a la capacité de se lier à des motifs riches en G, se lie dans le promoteur du gène humain entre -183pb et -171pb et le deuxième site de liaison a été identifié entre -636pb et -631pb. Le SP1 active la transcription et SP3 réprime la transcription (**Mosser et Zhang, 2008**).

##### 4.2. STAT :

La famille de Signal Transduction and Activators of Transcription (STAT) sont des facteurs de transcription cytoplasmique qui se transfèrent vers le noyau pour réguler l'expression génique en présence des cytokines et des facteurs de croissance. Dans le gène IL-10 y'a deux sites potentiels qui ont été signalés, le premier situé entre -740pb et -720pb et le second trouvé dans la région du promoteur proximale entre -154pb et -134pb (**Mosser et Zhang, 2008**).

## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

STAT3 est essentielle pour la production d'il-10 et STAT1 peut jouer le rôle de régulateur négative régulant l'expression chez les monocytes.

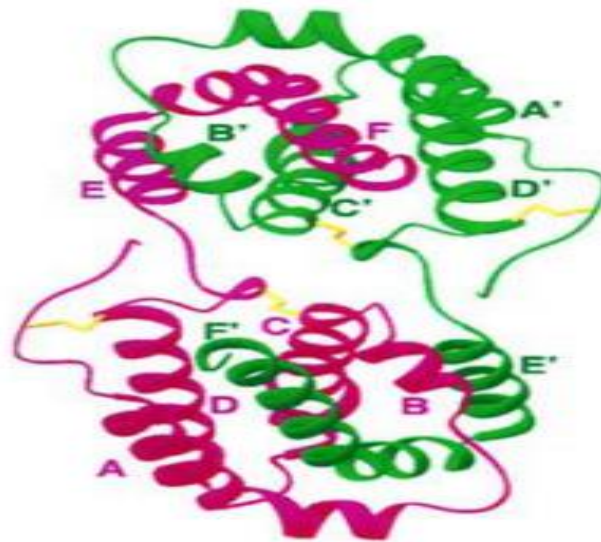
### 4.3.C/EBP :

Le CCAAT-Enhancer-Binding-Proteins (C/EBP) est un Facteur transcription leucine zipper se lie à l'ADN en tant qu'homodimère ou hétérodimère, le site de liaison dans le promoteur d'IL-10 se situe entre -452pb et -439pb, le C/EBP peut créer une synergie avec SP1 pour induire la production d'il-10 (Mosser et Zhang, 2008).

### 5. Structure de la protéine IL-10 :

L'IL-10 est une protéine homo-dimérique, non covalente, de 37 kDa. La cristallographie a permis de décrire une structure en 6 hélices  $\alpha$  pour chaque monomère, nommées de A à F pour le premier monomère et de A' à F' pour le second. Les hélices A et B (A' et B') et les hélices D et E (D'et E') sont reliées par des boucles (Fig.28).

Les hélices A, C et D (A', C', D') sont reliées par deux ponts disulfures entre les Cys62-Cys114 et les Cys12-Cys108 (Ben Hadj Khalifa 2011).



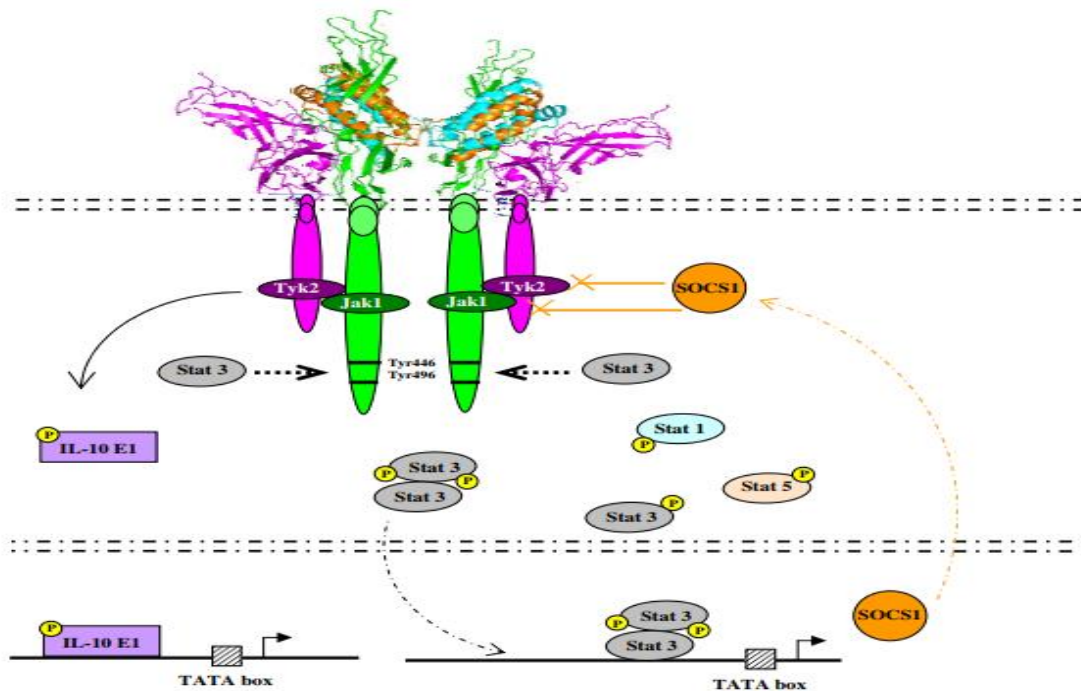
**Figure 28 :** Structure en ruban de l'interleukine-10 (Ben Hadj Khalifa, 2011)

### 6. Signalisation induite par l'IL-10 :

L'activation du récepteur d'IL-10 mène à l'activation d'une voie de signalisation intracellulaire, JAK/STAT (Janus Kinase/ Signal Transducer and Activator of Transcription). L'interaction de l'IL-10 avec son récepteur active les tyrosines kinases Jak1

et Tyk2 (Tyrosin kinase 2) liées de façon constitutive aux chaînes IL-10R1 et IL-10R2 respectivement. Ces deux tyrosines activées par cross phosphorylation permettent au récepteur de l'IL-10 de recruter en phosphorylant les facteurs de transcription STAT3, STAT1 et STAT 5 (Fig.29), qui forment par la suite des homo ou hétéro dimères. Les dimères STATs migrent vers le noyau pour réguler la transcription des gènes qui en dépendent, dont ceux codant les cytokines pro-inflammatoires. (Ben Hadj Khalifa, 2011)

L'IL-10 est capable d'assurer le rétrocontrôle négatif de la signalisation qu'elle induit via l'activation de la transcription de SOCS1 (Suppressor of Cytokine Signaling-1). Qui bloque le site actif des kinases Jak1 et Tyk2 et les empêche de phosphoryler leurs cibles (Ben Hadj Khalifa, 2011).



**Figure 29 :** Voies de signalisation induites par la liaison de l'IL-10 à son récepteur (Ben Hadj Khalifa, 2011 ; Ding, 2003)

### 7. Rôle de l'IL-10 dans la régulation inflammatoire et immunologique

#### 7.2. Rôle dans la production de médiateur de l'inflammation :

L'IL-10 diminue la production des cytokines pro-inflammatoires, secrétée par les monocytes et les macrophages activés, telles que l'IL-1, l'IL-6, le GM-CSF. C'est l'une des cytokines anti-inflammatoires les plus importantes. Elle a de multiples effets biologiques



## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

sur différents types de cellules. On découvre que l'interleukine-10 est produite par les cellules Th2, les cellules B, Cellules T reg, Th17. De plus, les cellules dendritiques (DC), cellules NK, mastocytes, macrophages, monocytes, éosinophiles et d'autres cellules immunitaires innées produisent également Interleukine-10 (**Liu et al, 2018**).

### 7.3. Rôle dans la phagocytose et la présentation de l'antigène :

L'IL-10 inhibe la capacité de monocytes et macrophages pour présenter l'antigène aux cellules T via un effet inhibiteur sur l'expression du complexe l'histocompatibilité (CMH) classe II, et molécules Co-stimulatrices telles que CD80 et CD86, et donc il diminue l'expression de IL-1, IL-6 et TNF- $\alpha$  (**Liu et al, 2018**).

### 7.4. Rôle dans l'activité immunologique des lymphocytes B :

L'IL-10 prévient l'apoptose, améliore la prolifération cellulaire des lymphocytes B humains et favorise leur prolifération et leur maturation en plasmocytes. L'IL-10 influence la commutation isotypique puisqu'elle permet la production des immunoglobulines IgM, IgG, et IgA (**Liu et al, 2018**).

## 8. Implication du gène IL-10 dans la PR :

Les polymorphismes dans la région promotrice d'un gène ont fait l'objet de la plupart des recherches, en particulier en tenant compte des influences possibles sur la transcription des gènes et la production de protéines (**Paradowska et al, 2010**).

La capacité de produire de l'IL-10 par tant de types de cellules pourrait être nécessaire pour assurer sa disponibilité rapide à différents endroits en cas de besoin. Des niveaux élevés d'IL-10 ont été trouvés dans le sérum et le liquide synoviale des patients atteints de PR, et donc, IL-10 semble jouer un rôle paradoxal dans la PR en supprimant simultanément les cytokines pro inflammatoires : en agissant comme un facteur inhibiteur pendant la production de cytokines T helper 1 (Th1) d'une part et en améliorant la réponse auto-immune humorale par son implication dans l'activation des cellules B et la production d'auto-anticorps d'autre part.

La sécrétion d'IL-10 est déterminée par une grande échelle de variance génétique. Plusieurs sites polymorphes dans la région promotrice du gène IL-10 ont été décrits, parmi ces sites ils ont trouvé que trois polymorphismes bi-alléliques qui semble être corrélée aux variations de transcription, aux positions 1082 A> G (rs1800896), 819 C> T

## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

(rs1800871) et 592 C> A (rs1800872) .Ces polymorphismes ont montré une corrélation avec la production d'IL-10 et la pathogenèse des maladies inflammatoires et auto-immunes, dont la PR. Ces polymorphismes présentent un fort déséquilibre de liaison et génère trois haplo types communs (GCC, ACC et ATA). Des études in vitro antérieures ont montré que l'haplotype GCC des cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) était lié à une production abondante d'IL-10, alors que les haplotypes ACC et ATA étaient en corrélation avec de faibles niveaux de production d'IL-10 et les génotypes ACC / GCC et ATA est corrélé avec une production intermédiaire d'IL-10 (**Pawlik et al, 2005 ; Lee et al, 2011 ; Hernández-Bello et al, 2017 ; Liu et al, 2018**).

### **Matériel et méthodes :**

Cette étude a été réalisée au CHU Mustapha Pacha dans le service d'immunologie. Elle devait se faire sur deux populations : des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et des sujets indemnes de toutes pathologies inflammatoire, auto-immune ou autre.

Notre travail a été interrompu à son début à cause de la situation sanitaire actuelle. Toutefois, nous avons essayé de comprendre les étapes à suivre pour la réalisation de cette étude.

### **Méthodes :**

#### **1. Extraction d'ADN génomique :**

L'extraction de l'ADN se fait à partir d'un tube de prélèvement de sang total prélever sur des tubes contenant un anti-coagulant acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA) :

##### **1.1.Lyse des globules rouges :**

1. Transférer 10 ml de sang total dans un tube conique de 50 ml de type Facon.
2. Ajouter la solution de lyse de globule rouge (SLR).
3. Incuber à  $-20^{\circ}\text{C}$  pendant 15 mn en agitant le tube chaque 5 mn.
4. Centrifuger à 4000 t/mn et à  $4^{\circ}\text{C}$  pendant 15 mn.
5. Eliminer le surnageant, puis refaire cette étape de lavage pour le culot obtenu jusqu'à ce qu'il devienne blanc.

##### **1.2.Lyse des globules blancs :**

1. Ajouter au culot obtenu une solution de lyse des globules blancs (SLB), de la protéinase K, et du SDS.
2. Incuber pendant une nuit à  $37^{\circ}\text{C}$ .
3. Ajouter 5ml de NaCl.
4. Ajouter vigoureusement, puis centrifuger à 4000 t/mn pendant 15 mn.

##### **1.3.Précipitation à l'éthanol :**

1. Récupérer le surnageant dans un tube de 50 ml puis ajouter un volume égal d'éthanol absolu glacial. Retourner le tube délicatement jusqu'à apparition de la méduse.

## CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

2. Récupérer la méduse à l'aide d'une pipette pasteur dans un tube eppendorf contenant 1ml d'éthanol à 70%.
3. Centrifuger à 12000 t/mn pendant 5mn, jeter le surnageant. Refaire l'opération fois puis laisser sécher.
4. Dissoudre la méduse dans du TE.

### 2. Etude des SNP par la technologie TaqMan :

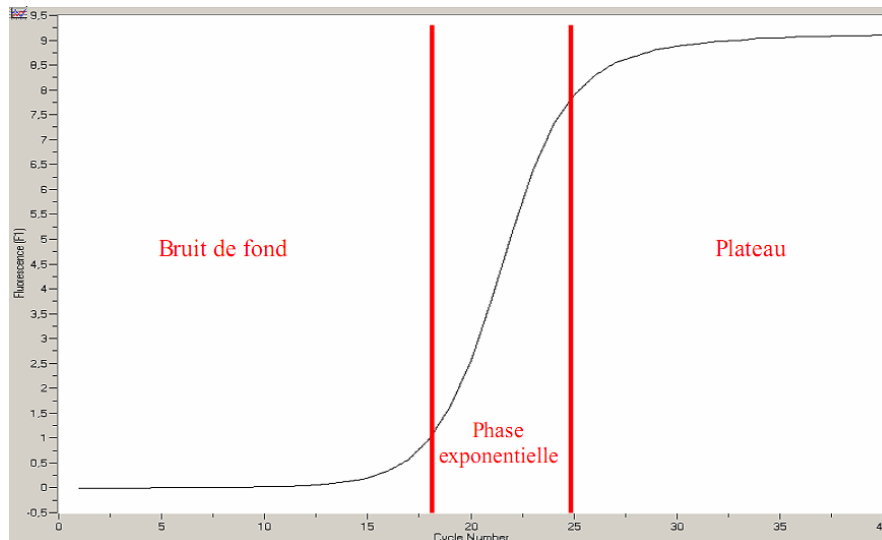
#### 2.1.Principe :

La PCR en temps réel permet de suivre en continu (« en temps réel ») le processus d'amplification PCR en détectant et quantifiant la fluorescence émise par les produits de PCR néo formés. Le signal fluorescent est directement proportionnel à la quantité des produits générés.

Le profil d'une réaction PCR classique peut se décomposer en 3 étapes (Fig.30) :

- La phase de bruit de fond s'achève lorsque le nombre de produits PCR néo formés dépasse la valeur seuil de la technique de détection utilisée.
- La phase exponentielle au cours de laquelle la quantité de produits amplifiés est en corrélation directe avec la quantité initiale de matrice (doublement du nombre de produits PCR à chaque cycle). Il est possible de suivre la formation des produits de PCR, en mesurant l'intensité de fluorescence émise à chaque cycle.
- La phase de plateau débute lorsque les constituants de la PCR (en particulier la Taq polymérase) deviennent limitant.

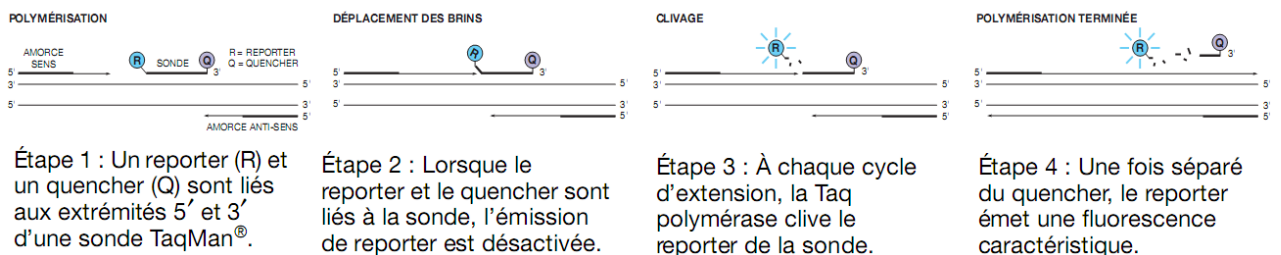
## CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES



**Figure 30** : Profil d'une réaction PCR.

Dans ce cas de figure, la PCR requiert deux amorces oligonucléotidiques pour amplifier la séquence d'intérêt et deux sondes TaqMan : l'une s'hybridant à l'allèle sauvage, l'autre à l'allèle variant. Nous avons utilisé ici deux sondes discriminantes marquées par un fluorophore spécifique de chaque type d'allèle (VIC ou FAM).

Un reporter (R) et un quencher non fluorescent (NFQ) sont liés respectivement aux extrémités 5' et 3' d'une sonde TaqMan®. Lorsque la sonde est intacte, la proximité du quencher réduit fortement la fluorescence émise par le reporter du fait d'un transfert d'énergie dans l'espace (Fig.31).



**Figure 31** : Fonctionnement des réactifs TaqMan.

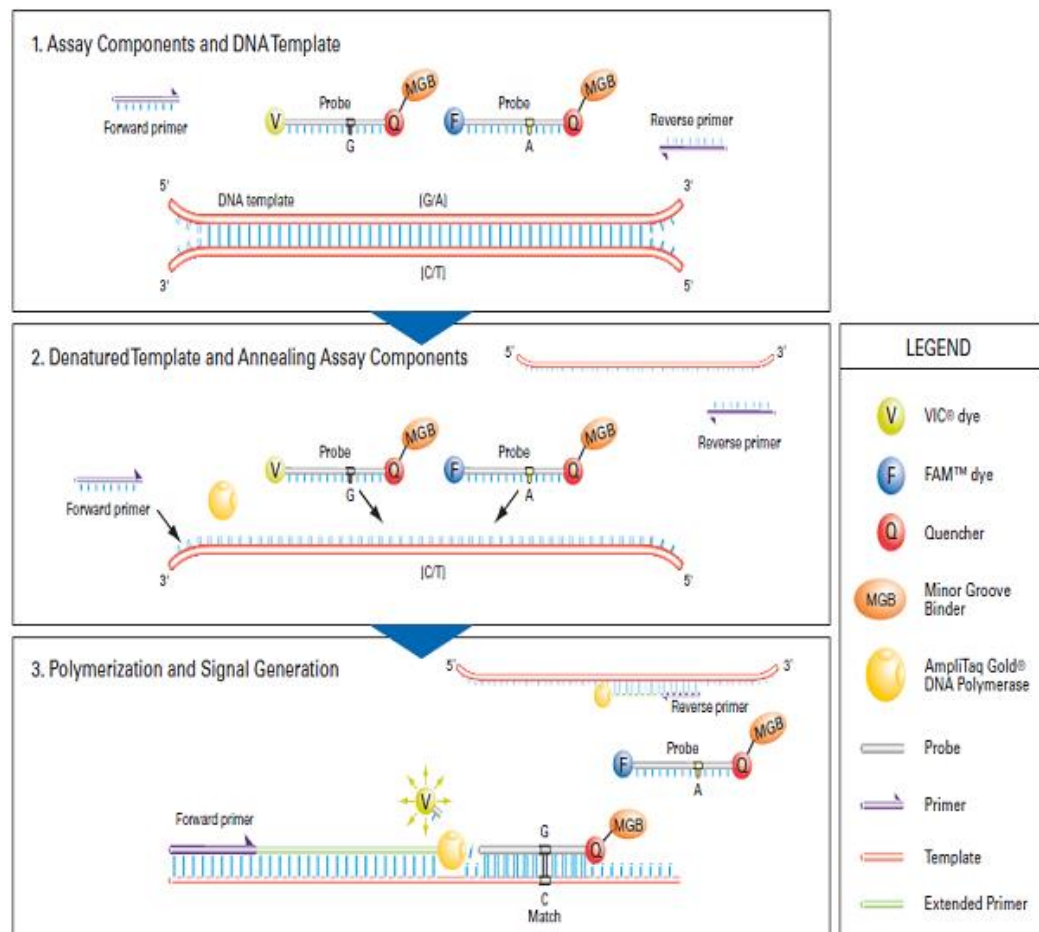
Un ligand du petit sillon (MGB) lié à l'extrémité 3', qui augmente la température de fusion ( $T_m$ ) de la sonde sans accroître sa longueur (55), (56), ce qui permet de créer des sondes plus courtes. Par conséquent, les sondes TaqMan MGB présentent de plus grandes

## CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

différences de valeurs de  $T_m$  entre les sondes spécifiques et non spécifiques, ce qui permet d'obtenir un génotypage précis.

Au début de l'élongation si la séquence cible est présente, la sonde s'hybride spécifiquement à la matrice entre les amorces nécessaires à l'amplification, puis elle est clivée par l'activité 5' nucléase de la Taq polymérase pendant l'extension, ce qui entraîne une émission de fluorescence (Fig.32).

La discrimination allélique sera ensuite réalisée à l'aide d'un programme qui mesure la fluorescence à chaque cycle de la PCR et qui permet la discrimination entre les deux allèles présents dans les échantillons testés.



**Figure 32 :** Différentes étapes du génotypage par la technologie TaqMan.

### Discussion :

Des facteurs génétiques et environnementaux pourraient être impliqués dans l'étiologie et la pathogénie de la PR. Un certain nombre de locus génétiques ont été introduits comme des gènes de susceptibilité à la PR, y compris des variantes génétiques dans les cytokines immunorégulatrices. Plusieurs études ont été faites sur les cytokines inflammatoires, notamment TNF- $\alpha$ , IL-6, et IL-10 pour étudier l'association de ces variantes avec la PR.

Trois polymorphismes mono-nucléotidique (SNP) bi-alléliques ont été identifiés dans la région promotrice de l'IL-10, en position -1082 G/A (rs1800896), -819 C/T (rs1800871) et -592 C/A (rs1800872), et sont corrélés avec la production de interleukine-10 et la pathogénèse de divers maladies auto-immunes (**Liu et al, 2018**).

L'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire, elle est présente en grande concentration dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de PR. Il a été prouvé, dans un modèle animal, une capacité à éliminer le gonflement et la déformation des articulations ainsi que l'érosion du cartilage et de l'os (**Lee et al, 2011**).

Les SNP des régions promotrices d'IL-10 peuvent modifier la réponse immunitaire aux conditions inflammatoires et permettre sa persistance. Selon les résultats controversés, des études d'association de ces SNP avec la PR dans différents groupes ethniques, plusieurs chercheurs, supposent que la présence de ces SNP pourrait être associée à une susceptibilité accrue à la PR (**Dadkhah et al, 2018**).

L'importance d'évaluation de ces trois polymorphismes spécifiques réside dans leur implication variable dans l'expression d'IL-10 (**Zhang et al 2018**). La relation entre ces SNP et la production d'IL-10 est d'un intérêt clinique en raison du rôle immunorégulateur central joué par cette cytokine dans les réponses inflammatoires et immunitaires (**Hee et al, 2007**).

Les recherches réalisées dans le sujet du polymorphisme d'il-10 et la susceptibilité de la PR ont révélés que les polymorphismes d'interleukine-10 (-1082G/A), (-819C/T) et (-592C/A) sont associés à la susceptibilité à la PR. Ces résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Tab V).

**Tableau V** : Résultats comparatifs du polymorphisme d'IL-10 dans différentes ethnies.

<b><u>Auteurs :</u></b>	<b><u>Population :</u></b>	<b><u>Polymorphisme :</u></b>	<b><u>Les résultats trouvés :</u></b>
<b>Coakley et al, 1998</b>	Anglaise	-1082 G/A -592 C/A -819 C/T	Aucun résultat trouvé
<b>Cantagrel et al, 1999</b>	Française	-1082 G/A	Ont détecté une association significative entre les allèles -1082 (G / A) et les génotypes avec un risque accru de la maladie.
<b>Martinez et al, 2003</b>	Espagnole	-1082 G/A -592 C/A -819 C/T	Ont révélé une association significative entre la variante génétique – 1082 (G / A) et la susceptibilité à la PR.
<b>Padyukov et al, 2004</b>	Suédoise	-1082 G/A	Ont constaté que le génotype –1082 AA de l'IL10 était plus fréquemment associé à la PR chez les femmes.
<b>Pawlik et al, 2005</b>	Polonaise	-1082 G/A -592 C/A	Ont montré une association significative entre le génotype GG de la position -1082 (G / A) et la sensibilité à la PR.
<b>Moreno et al, 2007</b>	Colombienne	-1082 G/A -592 C/A	Aucune association n'a pu être révélée
<b>Hee et al, 2007</b>	Malaisienne	-1082 G/A -592 C/A -819 C/T	-1082 G/A Aucune association.
<b>Menegatti et al, 2009</b>	Italienne	-1082 G/A	Aucune association n'a pu être révélée
<b>Gambhir et al, 2010</b>	Indienne	-1082 G/A -592 C/A -819 C/T	Aucune association n'a pu être révélée
<b>Lee et al, 2011</b>	Asiatique	-592 C/A	Suggèrent que le -592 C/A confèrent



			une susceptibilité à la PR.
<b>Ge et al, 2015</b>	Han de Chine orientale	-592 C/A	Augmente le risque de PR, en particulier, chez les patients, CRP, ACPA , FR positifs, et des patients avec un DAS28 $\geq 3,20$ et aucune association entre ces SNPs et la production du FR, ACPA et DAS28.
<b>Lagha et al, 2015</b>	Tunisienne	-1082 G/A	Aucune association n'as pu être tiré mais une fréquence réduite de l'allèle -1082G chez les patientes atteintes de PR par rapport à femmes en bonne santé, et n'ont prouvé aucune association entre -1082 G/A avec des génotypes érosifs et / ou des formes de PR non érosives
<b>Hernández et al, 2017</b>	Mexicaine	-1082 G/A -592 C/A -819 C/T	Aucune association
<b>Liu et al, 2018</b>	Chinoise	-1082 G/A -592 C/A -819 C/T	Suggèrent que ces trois polymorphismes de l'IL-10 sont associés à la susceptibilité de la PR.
<b>Dadkhah et al, 2018</b>	Iranienne	-1082 G/A	Pourraient être associés à une sensibilité accrue à la PR et non à l'activité de la maladie.

Liu et ses collaborateurs ont constaté que les associations entre polymorphismes de l'IL-10 et sensibilité à la PR étaient plus importantes chez les Caucasiens que chez les Asiatiques (**Liu et al, 2018**) Cette différence pourrait être due à une plus grande partie des recherches récentes réalisées sur les populations caucasiennes. En effet la majorité des

études, effectuées ont été localisé sur les Caucasiens, ce qui a conduit à une grande différence dans la taille des échantillons entre les différentes populations. Ceci suggère que, les Africains et les Asiatiques doivent avoir plus d'attention dans des études ultérieures.

Le génotype peut ne pas être essentiel pour la pénétrance de la maladie mais par contre en combinaison avec d'autres facteurs environnementaux ou le sexe, il pourrait contribuer à l'initiation ou la progression de la maladie. En effet selon les données de Padyukov et ces collaborateurs qui montrent que l'homozygote d'IL-10 -1087 AA présente une prévalence plus élevée chez des patientes atteintes de PR par rapport aux femmes saines, Cela suggère que les femmes avec ce génotype peuvent avoir un risque plus élevé de développer une PR que les individus avec tout autre génotype d'IL10 (**Padyukov et al, 2005**).

Hajeer et coll, ont indiqué que les génotypes codant pour une faible expression d'IL-10 étaient en corrélation avec une PR séropositive pour le facteur rhumatoïde IgA et une évolution plus grave de la maladie (**Pawlik et al, 2005**).

Des études antérieures suggèrent une relation significative entre polymorphisme du gène IL-10 et sécrétion de plusieurs auto-anticorps chez les patients atteints de PR. Il serait utile d'explorer si les polymorphismes du gène IL-10 pourraient être utilisés comme des marqueurs pronostiques potentiels de la gravité de la PR (**Zhang et al, 2018**).

Donc plus d'études sont nécessaires sur la PR et ces polymorphismes avant que des conclusions définitives puissent être tirées (**Lee et al, 2012 ; Liu et al, 2018**).

### Conclusion :

La recherche de facteurs de prédisposition génétique dans la PR a pour but d'apporter un éclairage sur la pathogénie de ce type d'affection afin d'entrevoir de nouvelles voies préventives et thérapeutiques spécifiques.

En effet, si les avancées dans le domaine de la génétique moléculaire combinées au développement des méthodes statistiques ont permis de mettre en évidence l'implication de plusieurs régions génomiques dans la PR, il reste à franchir bien des étapes avant d'élucider les mécanismes étiopathogéniques à l'origine de cette maladie complexe.

Ceci est dû au fait que de nombreux gènes de susceptibilité semblent intervenir dans cette affection, certains d'entre eux pouvant avoir un effet pléiotrope sur différents phénotypes.

On ne connaît pas la cause principale du déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde mais on connaît bien de très nombreux mécanismes qui confirment le caractère auto immunitaire de la pathologie, l'interaction gène environnement peut influencer l'expression des cytokines impliquées dans la pathogénèse, parmi ces cytokines L'il-10.

Les facteurs génétiques orchestrés par le polymorphisme du gène HLA- DRB1 représente 30 % des facteurs de risques de la PR, donc plusieurs études ont voulu révéler, d'autres facteurs génétiques impliqués dans la susceptibilité à la PR, tel que le polymorphisme situé dans la région promotrice du gène IL-10.

En conclusion, les résultats trouvés suggèrent que les polymorphismes de l'interleukine-10- 1082G> A, -819C> T et -592C> A, sont associée à la susceptibilité de la PR. Il a été indiqué que l'origine ethnique était un moteur majeur d'hétérogénéité dans la relation entre le polymorphisme de l'interleukine-10 et PR.

Les recherches réalisées par les scientifiques étaient soumises à certaines limites. En effet, la plupart des études concernaient des populations caucasiennes, donc des études complémentaires sont nécessaires dans d'autres populations en raison de différences ethniques possibles dans le polymorphisme de l'interleukine-10.

Ainsi, les études réalisées ne peuvent pas fournir une explication claire des mécanismes sous-jacents fondamentaux de la PR. Des efforts supplémentaires permettront

d'élucider comment le polymorphisme de l'interleukine-10 affecte la survenue de la Polyarthrite Rhumatoïde.

Il serait également, intéressant d'analyser les conséquences fonctionnelles du polymorphisme d'IL-10 tant sur le plan biologique que clinique. Il s'agit de démontrer leur implication dans l'influence de l'expression d'IL-10. Ce qui permettra probablement de mettre en évidence les biomarqueurs qui pourraient influencer l'évolution de la maladie.

### A

- AlsaeidKh, Alawadhi A, Al-Saeed O, Z. Haider. (2006). L'allèle HLA-DRB1\*04 est associé à la polyarthrite rhumatoïde chez les patients koweïtiens. *Revue du Rhumatisme* 73, n° 1 : 58-61.
- Alpízar-Rodriguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. (2016). The Role of Female Hormonal Factors in the Development of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*, kew318.
- ACHERARD M, Dekhili L. (2016). Apport de l'anti-CCP dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (Mémoire). Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Constantine : 83 p.
- Allard-Chamard H, Boire G. (2019). Serologic Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Clinics in Laboratory Medicine* 39, n°4: 525-37.

### B

- Baclé, M. (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* (Thèse de doctorat). u.f.r de médecine et de pharmacie de Rouen : 248 p
- Balandraud N, Roudier J.(2018). Virus d'Epstein-Barr et polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme* 85, n° 3 :231-236.
- Beramtane raaf N. (2017). Aspects immunogénétiques de la polyarthrite rhumatoïde en Algérie (Thèse). Universités Ben Youcef BenKhedda. Alger : 315 p.
- Berlingerio M, Bonchi F, Curcio M, Giannotti F, Turini F. (2009). Mining Clinical, Immunological, and Genetic Data of Solid Organ Transplantation. *Studies in Computational Intelligence*, 211–236.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ben Hadj Khalifa S. (2011). Interleukine 10 et régulation de l'activité pro coagulante monocyttaire interet dans le syndrome coronarien aigu.(thèse de doctorat). Université de Reims champagne Ardenne. d. sciences, technologie et santé en biologie cellulaire et moléculaire. 187 p.
- Ben Kilani, M. S. (2014). *Analyses des Variations de Nombre de Copies de gènes candidats dans la Polyarthrite Rhumatoïde*. Ecole doctorale Génomes Aux Organismes. Versailles : 227 p .
- Benfreha A. (2018). Polyarthrite rhumatoïde : de la physiopathologie à la thérapie (Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie). Université de Limoges : 184 p.
- Boissier M-CH, Biton J, Semerano L, Decker P, Bessis N. (2019). L'origine de la polyarthrite rhumatoïde .*Revue du Rhumatisme* 86 : A19-24.
- Brennan FM, McInnes IB.(2008).Evidence That Cytokines Play a Role in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Investigation* 118, n° 11: 3537-45.
- Brzustewicz E, Bryl E. (2015). The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis – Practical and Potential Application of Cytokines as Biomarkers and Targets of Personalized Therapy .*Cytokine* 76, n° 2 : 527-36.
- Burmester, Gerd R., Eugen Feist, Thomas Dörner. (2014).Emerging Cell and brCytokine Targets in Rheumatoid Arthritis ». *Nature Reviews Rheumatology* 10, n° 2 : 77-88.

## C

- Cantagrel A, Navaux F, Loubet-LescouliéP, Nourhashemi F, Enault G, Abbal M, Constantnoin A , Laroche M, Mazières B. (1999).Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-1 Receptor Antagonist, Interleukin-4, and Interleukin-10 Gene Polymorphisms: Relationship to Occurrence and Severity of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 42 n° 6: 1093-1100.
- Cajas LJ, Casallas A, Medina YF, Quintana G, Rondón F. (2019). Pannus and rheumatoid arthritis: Historic and pathophysiological evolution. *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)*.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Combe, B. (2006). Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. *EMC - Appareil locomoteur 1* : 1-23.
- Combe, B. (2007). Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic. *EMC - Appareil locomoteur 2*, n°3 : 1-15.
- Cofer, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Item 116 : Maladies auto-immunes, s. d., 11.
- Coakley, G., Mok CC, Hajeer AH, Ollier WE, Turner D, Sinnott PJ, Hutchinson IV, Panayi GS, JS. Lanchbury. (1998). Interleukin-10 Promoter Polymorphisms in Rheumatoid Arthritis and Felty's Syndrome. *Rheumatology* 37 n°9: 988-991.

## D

- Dadkhah G, Bazzazi H, Yazdani Y. (2018). Association of IL-10 Rs1800896 (-1082 G/A) Gene Polymorphism and Susceptibility to Rheumatoid Arthritis (RA) in Northeast of Iran. *Jorjani Biomedicine Journal* 6. n°3: 14-23.
- De Brito Rocha S, Baldo DC, Andrade LEC. (2019). Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology* 59, n° 1 : 2.
- Deane Kevin D, Kristen Demoruelle M, Lindsay Kelmenson B, Kuhn KA, Norris JM, Holers MV. (2017). Genetic and Environmental Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 31, n° 1 3-18.
- Delville, C. (2011). Optimiser l'utilisation des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde vers une médecine personnalisée (thèse de diplôme d'état de docteur en pharmacie). Universités de Nantes. France : 125 p.
- Ding Y, Chen D, Tarcsafalvi A, Su R, Qin L, Bromberg JS. (2003). Suppressor of Cytokine Signaling 1 Inhibits IL-10-Mediated Immune Responses. *The Journal of Immunology* 170. n° 3: 1383-1391.

### E

- El Abed F. (2018). Evaluation du handicap dans la polyarthrite rhumatoïde : les facteurs favorisants et apports de l'éducation thérapeutique (thèse). Universités Ahmed Ben Bela faculté de médecine. Oran : 359.
- El Bouhi N. (2018). Les comorbidités au cours de la polyarthrite rhumatoïde. (Thèse de doctorat). Faculté de médecine et de pharmacie .Marrakech : 140 p .
- Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, Ravella Sh, Virupannavar Sh, Shahrara Sh. (2015). The Pathogenic Role of Angiogenesis in Rheumatoid Arthritis. *Angiogenesis* 18, n° 4 : 433-48.
- Eskdale J, Keijsers V, Huizinga T, Gallagher G. (1999). Microsatellite Alleles and Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) Combine to Form Four Major Haplotype Families at the Human Interleukin-10 (IL-10) Locus. *Genes & Immunity* 1, n° 2 : 151-55.

### F

- Fang Q, Zhou C, Nandakumar KS. (2020). Molecular and Cellular Pathways Contributing to Joint Damage in Rheumatoid Arthritis. Édité par Ronald Gladue. *Mediators of Inflammation* : 1-20
- Firestein GS, Iain B. McInnes. (2017). Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity* 46, n° 2 : 183-196.
- Fousteri G, Liossis SNC, Battaglia M. (2013). Roles of the protein tyrosine phosphatase PTPN22 in immunity and autoimmunity. *Clinical Immunology*, 149 n° 3: 556–565.



### G

- Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, ... Combe B. (2014). Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Du Rhumatisme*, 81n° 4 : 303–312.
- Gambhi D, Lawrence A, Aggarwal A, Misra R, Mandal SK, Naik S. (2010). Association of Tumor Necrosis Factor Alpha and IL-10 Promoter Polymorphisms with Rheumatoid Arthritis in North Indian Population. *Rheumatology International* 30. n°9 : 1211-1217.
- Ge L, Huang Y, Zhang H, Liu R, Xu N. (2015). Association entre le polymorphisme de l'interleukine 10 et les marqueurs biologiques de l'inflammation chez des patients de l'ethnie Han de l'Est de la Chine atteints de polyarthrite rhumatoïde .*Revue du Rhumatisme* 83.n°1 : 50-55.
- Gerhard W. (2014). La Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte: Stratégies Thérapeutiques et Concept Du Patient-Expert. (Thèse de doctorat). Universités de lorraine. France : 208 P.
- Guillemin G, Brainçon S, Pourel J. (1991). Measurement of the Functional Capacity in Rheumatoid Polyarthritits: A French Adaptation of the Health Assessment Questionnaire (HAQ)]. *Revue Du Rhumatisme et Des Maladies Osteo-Articulaires* 58 n° 6: 459 65.

### H

- Hajishengallis G. (2015). Periodontitis: From Microbial Immune Subversion to Systemic Inflammation .*Nature Reviews Immunology* 15, n° 1: 30-44.
- Haute autorités de santé. Synthèse des recommandation.(2007) consulté sur : [https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/polyarthrite\\_rhumatoide\\_-\\_synthese\\_de\\_lensemble\\_des\\_recommandations.pdf](https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/polyarthrite_rhumatoide_-_synthese_de_lensemble_des_recommandations.pdf)
- HeeCS, GunSC, Naidu R, Gupta E, SomnathSD, AKRadhakrishnan. (2007). Comparison of Single Nucleotide Polymorphisms in the Human Interleukin-

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

10 Gene Promoter between Rheumatoid Arthritis Patients and Normal Subjects in Malaysia. *Modern Rheumatology* 17 n° 6: 534-534

- Hernández-Bello J, Oregón-Romero E, Vázquez-Villamar M, García-Arellano S, Valle Y, Padilla-Gutiérrez JR, Román-Fernández IV, Palafox-Sánchez CA, Martínez-Bonilla GE, Muñoz-Valle JF.(2017). Aberrant Expression of Interleukin-10 in Rheumatoid Arthritis: Relationship with IL-10 Haplotypes and Autoantibodies. *Cytokine* 95 : 88-96.
- Hua C-h, Combe B. (2017). Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 pour un diagnostic plus précoce de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies* 84, n° 4 : 337-42.
- Hyder, M.(2011). Utilisation d'un Dendrimère Phosphoré comme une Nouvelle Approche Thérapeutique de la Polyarthrite Rhumatoïde (thèse de doctorat de l'université de Toulouse spécialité : Immunologie. France : 202 p.

## K

- Karami J, Aslani S, Jamshidi AR, Garshasbi M, Mahmoudi M. (2019). Genetic Implications in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. An Updated Review. *Gene* 702: 8-16.
- Kim JM, Brannan C I, Copeland N G, Jenkins N A, Khan TA, Moore K.W.(1992). Structure of the Mouse IL-10 Gene and Chromosomal Localization of the Mouse and Human Genes. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 148 n° 11: 3618-23.
- Kingo K, Rätsep R, Kõks S, Karelson M, Silm H, Vasar E. (2005). Influence of Genetic Polymorphisms on Interleukin-10 mRNA Expression and Psoriasis Susceptibility. *Journal of Dermatological Science* 37.n° 2: 111-13.
- Klareskog L, Anca Irinel C, Paget S. (2009). Rheumatoid Arthritis. *The Lancet* 373, n° 9664 : 659-72
- Kube D, Platzer C, von Knethen A, Straub H, Bohlen H, Hafner M, Tesch H.(1995). Isolation of the Human Interleukin 10 Promoter. Characterization of the Promoter Activity in Burkitt's Lymphoma Cell Lines. *Cytokine* 7 n° 1 : 1-7.

## L

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Lagha A, Zidi S, Stayoussef M, Gazouani E, Kochkar R, Kochbati S, Almawi WY, Yacoubi-Loueslati B. (2015). Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-1-Ra, Interleukin-10, and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Polymorphisms in Tunisian Patients with Rheumatoid Arthritis. *Pathologie Biologie* 63 n° 4: 179-184.
- Larzul D. (1989). La PCR : principes et applications. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 4, n° 4 : 19-26
- Lee YH, Bae S-C, Choi SJ, Ji JD, Song G. G. (2011). Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Molecular Biology Reports*, 39 n°1: 81–87
- Liao J, Liang G, Xie S, Zhao H, Zuo X, Li F, Chen J, Zhao M, Chan T M, Q. Lu. (2012). CD40L Demethylation in CD4+ T Cells from Women with Rheumatoid Arthritis. *Clinical Immunology* 145.n° 1: 13-18.
- Liu Q, Yang J, He H, Yu Y, Lyu J. (2018). Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis and meta-regression. *Clinical Rheumatology*.

## M

- Martinez A, Pascual M, Pascual-Salcedo D, Balsa A, Martin J, de la Concha EG. (2003). Genetic Polymorphisms in Spanish Rheumatoid Arthritis Patients: An Association and Linkage Study. *Genes & Immunity* 4. n°2 : 117-21.
- Menegatti E, Davit A, Simona F, Berardi D, Rossi D, Baldovino S, Tovo PA, Sena LM, Roccatello D. (2009). Genetic Factors Associated with Rheumatoid Arthritis and Systemic Vasculitis: Evaluation of a Panel of Polymorphisms. *Disease Markers* 27. n°5 : 217-23.
- Maleski Ch-J. (2013). Intracellular Signaling Pathways in Rheumatoid Arthritis. *Journal of clinical & cellular immunology* 4 : 160 p.
- Malmström, V., Catrina, A. I., & Klareskog, L. (2016). The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nature Reviews Immunology*, 17(1), 60–75.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Minichiello E, Semerano L, Boissier M -Ch. (2017). Incidence prévalence et sévérité de la polyarthrite rhumatoïde au XXI e siècle. *Revue de rhumatisme monographie* 84.n°4 : 303-310.
- Moreno OM, González CI, Saaibi DL, Otero W, Badillo R, Martín J, Ramírez G. (2007). Polymorphisms of IL-10 gene promoter and rheumatoid arthritis in a Colombian population. *Biomédica* 27 n° 1: 56-65.
- Moran EM, Mullan R, McCormick J, Connolly M, Sullivan O, Fitzgerald O, Bresnihan B, Douglas JV, Fearon U. (2009). Human Rheumatoid Arthritis Tissue Production of IL-17A Drives Matrix and Cartilage Degradation: Synergy with Tumor
- Morel J, Berenbaum F. (2004). Les voies de signalisation intracellulaire : de nouvelles cibles thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Du Rhumatisme* 71.n°12 : 1104–1113.
- Mosser DM, Zhang X. (2008). Interleukin-10: New Perspectives on an Old Cytokine. *Immunological Reviews* 226: 205-18.

## N

- Neumann E, Gay S, Müller-Ladner Ulf. (2005). The RANK/RANKL/Osteoprotegerin System in Rheumatoid Arthritis: New Insights from Animal Models. *Arthritis & Rheumatism* 52, n°10 : 2960-67.

## O

- Ospelt C, Gay S, Kerstin Klein. (2017). Epigenetics in the Pathogenesis of RA. *Seminars in Immunopathology* 39, n° 4 : 409-19.
- Otón T, Loreto C. (2020). The Epidemiology of Established Rheumatoid Arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 101477.

### P

- Paradowska-Gorycka A, Trefler J, Maciejewska-Stelmach J, Łącki JK. (2010). Interleukin-10 Gene Promoter Polymorphism in Polish Rheumatoid Arthritis Patients: Interleukin-10 Gene Promoter Polymorphism. *International Journal of Immunogenetics* 37, n° 4 : 225-31.
- Pawlik A, Kurzawski M, Gawronska-Szklarz B, Herczynska M, Drozdziak M. (2005). Interleukin-10 Promoter Polymorphism in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clinical Rheumatology* 24 n° 5: 480-84.
- Padyukov L, Hytönen AM, Smolnikova M, Hahn-Zoric M, Nicklas N, Hanson LA, Tarkowski A, Klareskog L. (2004). Polymorphism in Promoter Region of IL10 Gene Is Associated with Rheumatoid Arthritis in Women. *The Journal of Rheumatology* 31. n°3 : 422-25.
- Pillon F, Michiels Y. (2013). Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques* 52. n° 531 : 1-2.
- Polyarthrite rhumatoïde, PR débutante, PR ; reconnaître l'atteinte inflammatoire précoce de la main ; aspect d'IPP en fuseau | Diapothèque du COFER. Consulté le 11 avril 2020. <http://diapothèque.lecofer.org/picture.php/1045>.
- Pradeepkiran, JA. (2019). Insights of Rheumatoid Arthritis Risk Factors and Associations. *Journal of Translational Autoimmunity* 2 : 100012.
- Prevoo M L L, Van't Hof MA, Kuper H H, Van Leeuwen M A, Van De Putte LBA, Van Riel P L C M. (1995). Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 38 n° 1: 44-48.

### R

- Richez Ch, Barnetche Th, Schaeffer Th, Truchetet M-E. (2017). La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ? *Revue du Rhumatisme Monographies, Polyarthrite rhumatoïde – Première partie*, 84, n° 4 : 311-17.

### S

- Slimani S, Ladjouze-Rezig A. (2014). Prevalence of Rheumatoid Arthritis in an Urban Population of Algeria: A Prospective Study *.Rheumatology* 53, n° 3: 571-73.
- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester G R, Emery P, Firestein G S, Kavanaugh A,..... Yamamoto K.(2018) *.Rheumatoid Arthritis .Nature Reviews Disease Primers* 4, n° 1 : 18001.
- Smolen JS, Aletaha, D,McInnes I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 388 n°10055 :2023–2038.
- Song YW, Kang EH.(2010). The Pathogenic Role of Rheumatoid Factor in Rheumatoid Arthritis *.International Journal of Clinical Rheumatology* 5, n° 6: 651-58.
- Stastny, P.(1976).Mixed Lymphocyte Cultures in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Investigation* 57, n°5 : 1148-57.

### T

- Teillaud J-L. (2009). Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux. *La Presse Médicale*. 38 n° 5 : 825–831.

### V

- Van Drongelen V, Holoshitz J. (2017). Human Leukocyte Antigen–Disease Associations in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 43 3 : 363–376. doi:10.1016/j.rdc.2017.04.003
- Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S.(2013). Genetics and Epigenetics of Rheumatoid Arthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 9, n°3 : 141-53.

### W

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Woude DVD, van der Helm-van M.(2018). Update on the Epidemiology, Risk Factors, and Disease Outcomes of Rheumatoid Arthritis .*Best Practice &Research Clinical Rheumatology* 32, n° 2 : 174-87.

Z

- Zhang A, Yvonne C Lee. (2018) Mechanisms for Joint Pain in Rheumatoid Arthritis (RA): From Cytokines to Central Sensitization. *Current Osteoporosis Reports* 16, n° 5 : 603-610.



## ANNEXES

### Annexe 1 : Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Il s'agit d'un outil d'incapacité fonctionnelle spécifique de la polyarthrite rhumatoïde. L'évaluation porte sur la semaine écoulée et porte sur 8 domaines étudiant l'activité physique. Pour chacun des domaines d'activité.

Quatre types de réponses sont possibles de 0 à 3 (sans aucune difficulté, avec quelque difficulté, avec beaucoup de difficulté, incapable de le faire).

Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à « 3 » correspond à une incapacité maximale (Guillemin, S, et J 1991)

#### HAQ :

Ce questionnaire est destiné à connaître les répercussions de votre maladie sur vos capacités à effectuer les activités de la vie quotidienne.

Il faut répondre à toutes les questions et n'hésitez pas à ajouter vos commentaires au dos de ce questionnaire

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

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
<b>■ S'HABILLER ET SE PRÉPARER : êtes-vous capable de :</b>				
- vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous laver les cheveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>■ SE LEVER : êtes-vous capable de :</b>				
- vous lever d'une chaise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous mettre au lit et vous lever du lit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>■ MANGER : êtes-vous capable de :</b>				
- couper votre viande ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- porter à la bouche une tasse ou un verre bien plein ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ouvrir une « brique » de lait ou de jus de fruit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>■ MARCHER : êtes-vous capable de :</b>				
- marcher en terrain plat à l'extérieur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- monter cinq marches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>■ HYGIÈNE : êtes-vous capable de :</b>				
- vous laver et vous sécher entièrement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- prendre un bain ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>■ ATTEINDRE ET ATTRAPER UN OBJET : êtes-vous capable de :</b>				
- atteindre et prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>■ PRÉHENSION : êtes-vous capable de :</b>				
- ouvrir une porte de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ouvrir et fermer un robinet ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## ANNEXES

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

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
<b>■ AUTRES ACTIVITÉS : êtes-vous capable de :</b>				
- faire vos courses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- monter et descendre de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>■ Veuillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :</b>				
<input type="checkbox"/> canne (s)	<input type="checkbox"/> accessoires pour s'habiller (crochet à bouton, crochet à fermeture-éclair, chaussé-pied à long manche,.....)			
<input type="checkbox"/> déambulateur	<input type="checkbox"/> ustensile spécialement adapté			
<input type="checkbox"/> béquilles	<input type="checkbox"/> chaise spécialement adaptée			
<input type="checkbox"/> chaise roulante	<input type="checkbox"/> autres (préciser)			
<b>■ Veuillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :</b>				
<input type="checkbox"/> s'habiller et se préparer	<input type="checkbox"/> manger			
<input type="checkbox"/> se lever	<input type="checkbox"/> marcher			
<b>■ Veuillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :</b>				
<input type="checkbox"/> siège de WC surélevé	<input type="checkbox"/> poignée ou barre de baignoire			
<input type="checkbox"/> siège de baignoire	<input type="checkbox"/> instrument à long manche pour attraper les objets			
<input type="checkbox"/> Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	<input type="checkbox"/> instrument à long manche dans la salle de bains			
<input type="checkbox"/> autres (préciser) :				
<b>■ Veuillez indiquer d'une croix les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :</b>				
<input type="checkbox"/> hygiène	<input type="checkbox"/> saisir et ouvrir des objets			
<input type="checkbox"/> atteindre et attraper un objet	<input type="checkbox"/> courses et tâches ménagères			

### Annexe 2 : DAS 28

Le DAS 28 correspond à une simplification du DAS : L'analyse articulaire se fait sur 28 sites articulaires (10 métacarpo-phalangiennes, 8 interphalangiennes proximales des mains, 2 interphalangiennes du pouce, 2 poignets, 2 genoux, 2 coudes, 2 épaules). Il prend en compte le nombre de synovites et d'articulations douloureuses à la palpation (indice de Ritchie), le résultat de la vitesse de sédimentation et l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique.

**Le calcul du DAS 28 se fait selon la formule suivante :**

$$\text{DAS 28} = [0,56 \sqrt{\text{TJC}}] + [0,28 \sqrt{\text{SJC}}] + [0,7 \text{ Ln (vitesse de sédimentation)}] + [0,014 (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})]$$

Définition du niveau d'activité avec le DAS 28 :

- PR de faible niveau d'activité :  $\text{DAS 28} \leq 3,2$
- PR active :  $\text{DAS 28} > 3,2$
- PR modérément active :  $3,2 < \text{DAS 28} \leq 5,1$
- PR très active  $> 5,1$

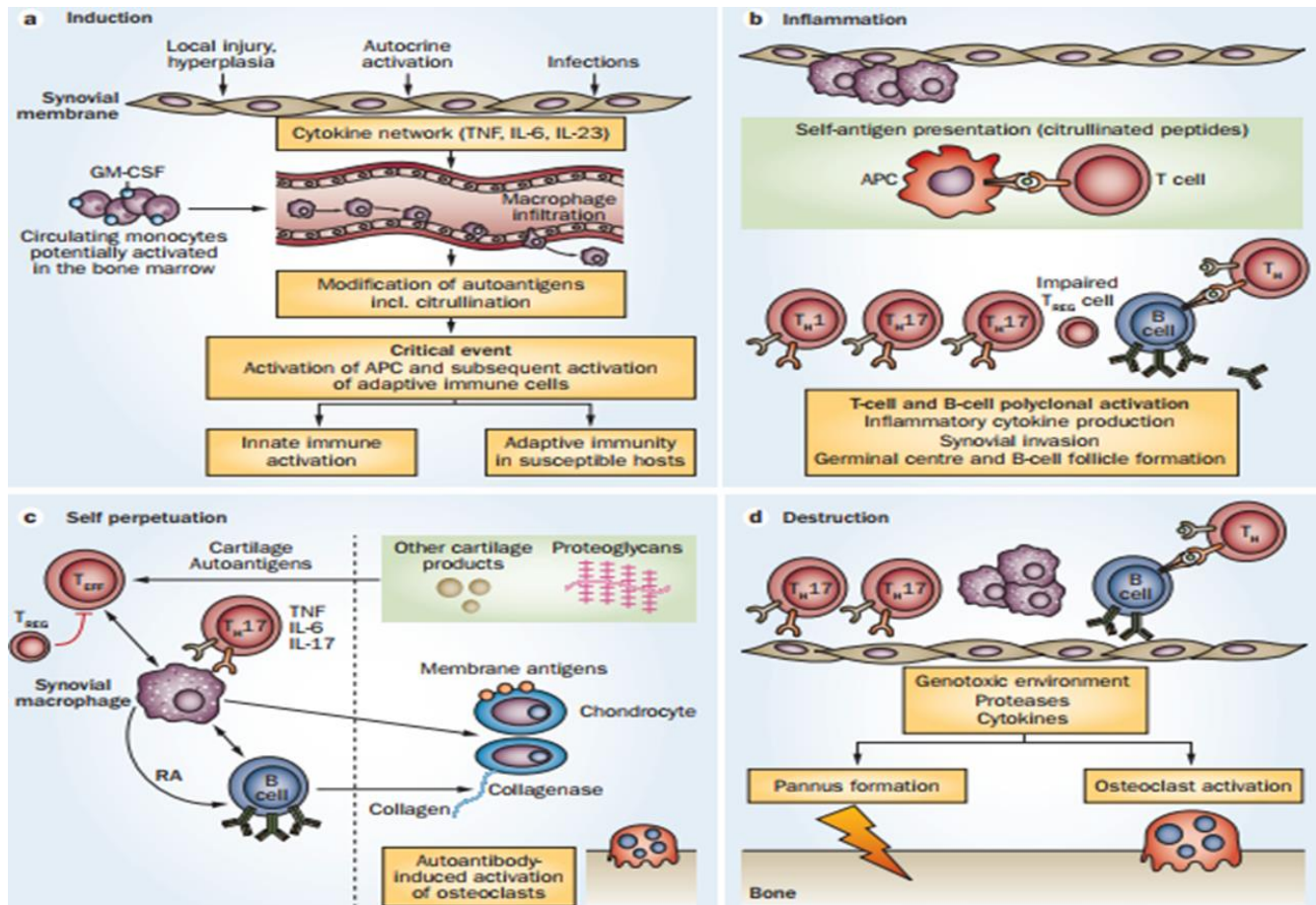
**L'évaluation de la réponse thérapeutique est identique à celle du DAS :**

La mesure de l'efficacité thérapeutique sur l'activité de la maladie : lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 3,2 :

## ANNEXES

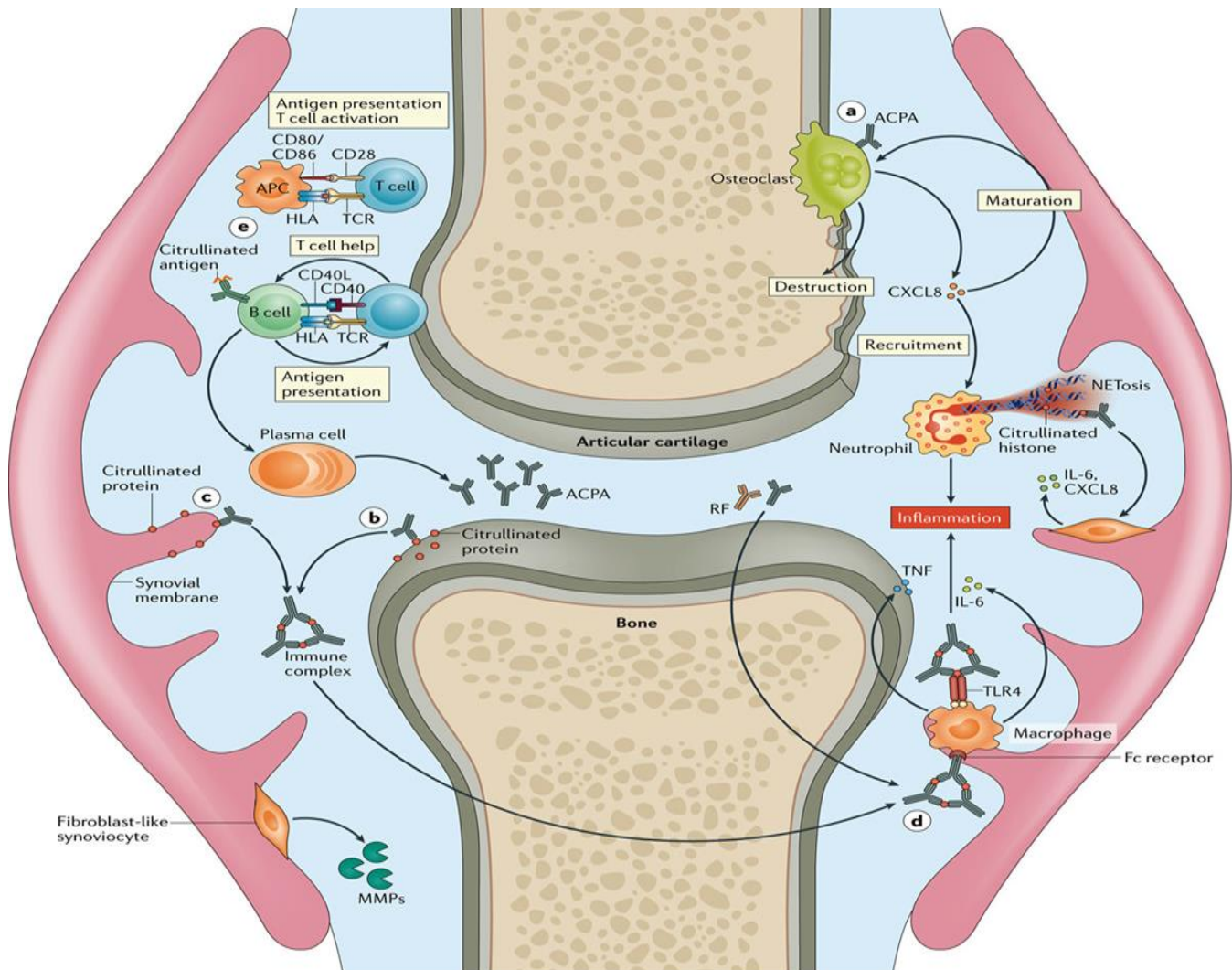
- Une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du DAS 28 supérieure à 1,2,
- Une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 0,6 et inférieure ou égale à 1,2,
- Une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6. lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 5,1 et supérieur à 3,2
- Une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 au moins supérieure à 0,6,
- Une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6. lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est supérieur à 5,1 :
- Une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 1,2 ;
- Une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 1,2.
- La valeur du seuil de rémission définie pour le DAS 28 est la suivante :  $\text{DAS 28} < 2,6$  (**Prevo et al, 1995**).

## Annexe 3 :



**Figure 33 :** Les étapes de développement de la PR (Burmester, et al, 2014).

Annexe 4 :



**Figure 34 :** Une cascade inflammatoire dans une PR (Malmström et al, 2017).