



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : **Biologie Animale**

قسم : **بيولوجيا الحيوان**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du **Diplôme de Master**

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie cellulaire et moléculaire : Oncologie

Intitulé :

Intérêt du dosage séro-immunologique des facteurs rhumatoïdes IgG-IgA dans le diagnostic de la Polyarthrite rhumatoïde

Présenté et soutenu par : **Salhi Sabrina Zoulikha**

Le : **30/06/2015**

Jury d'évaluation :

Présidente : Mme Elouar Ibtissem (Maitre de conférences - UFM Constantine).

Rapporteur : Mme Naimi Dalila (Professeur. Ecole Nationale Supérieur de Biotechnologie
Constantine ; Directrice de recherche - UFM Constantine).

Co-Rapporteur : Mr Salah Samir Sofiane (Professeur - Institut Pasteur d'Alger).

Examinatrice : Mme Aggoune Cherifa (Maitre-assistant A - UFM Constantine).

Année universitaire
2014 - 2015

Remerciements

Louange à Allah, le tout puissant, le miséricordieux sans lui rien de tout cela n'aurait pu être

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements :

A mes deux encadreurs le professeur NAIMI DALILA et le professeur S.S. SALAH qui ont bien voulu diriger ce travail , et qui nous ont beaucoup aidé par leurs précieux conseils, leurs observations et leurs recommandations.

A notre promoteur Dr.M.BENIDIR pour son chaleureux accueil, nous voudrions exprimer notre gratitude aux membres de jury qui nous font l'honneur d'évaluer et juger notre travail.

Nous tenons à remercier tous ceux qui ont aidé de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire

Dédicaces

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

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

A mon très cher père MOHAMMED pour son soutien et ses encouragements accomplis pour m'assurer un bel avenir

A mon cher frère FAROUK et ma sœur chérie FIFI.

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

A toute la famille.

A tous mes amis.

Sabrina Zoulikha

Sommaire

Introduction.....1

Partie bibliographique

- Historique.....3

Chapitre 01 : Anatomie, physiologie articulaire

1. Définition de la polyarthrite rhumatoïde.....6
2. Epidémiologie.....6
3. Les articulations.....7
a. Le cartilage articulaire8
b. La membrane synoviale8
c. Le liquide synovial.....10

Chapitre 02 : Aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

1. Aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde.....11
1.1. Manifestations articulaires de la polyarthrite rhumatoïde à la phase d'état.....11
1.1.1. Atteinte des mains.....11
1.1.2. Atteinte des poignets.....12
1.1.3. Atteinte des épaules.....12
1.1.4. Atteinte du rachis cervical.....13
1.1.5. Atteinte des genoux.....13
1.1.6. Atteinte des pieds.....13
1.1.7. Atteinte de l'articulation temporo-maxillaire.....13
1.1.8. Ténosynovites.....14
1.1.9. Autres atteintes moins fréquentes.....14
1.2. Manifestations extra-articulaires.....14

1.2.1. Les nodules rhumatoïdes.....	14
1.2.2. Atteinte hématologique.....	14
1.2.3. Manifestation pleuropulmonaires.....	15
1.2.4. Syndrome de Raynaud.....	15
1.2.5. Vascularites.....	15

Chapitre 03 : Etiologie

1. Etiologie.....	16
1.1. Facteurs génétiques.....	16
1.1.1. Gènes HLA.....	16
1.1.2. Gènes non HLA.....	17
1.2. Facteurs environnementaux.....	18
1.2.1. Agents infectieux.....	18
1.2.2. Tabagisme.....	18
1.3. Facteurs hormonaux.....	18
1.4. Facteurs psychologiques.....	19

Chapitre 04 : Aspects de la réponse immunitaire dans la polyarthrite rhumatoïde

1. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.....	20
1.1. Phase d'initiation.....	20
1.2. Phase de recrutement et d'inflammation.....	21
1.2.1. La migration cellulaire du sang vers l'articulation.....	21
1.2.2. L'infiltrat cellulaire lors de la synovite rhumatoïde.....	22
1.2.3. La dys-régulation des cytokines.....	22
2. Réponse immunitaire innée et adaptative au cours d'une polyarthrite rhumatoïde.....	23
2.1. La réponse immunitaire innée.....	23
2.1.1. TLR (Toll like receptor).....	23

2.1.2. Rôle des macrophages/monocytes.....	23
2.1.3. Rôles des polynucléaires neutrophiles (PNN).....	24
2.1.4. Rôle des mastocytes dans la PR.....	24
2.1.5. Rôle des plaquettes.....	25
2.1.6. Rôle des fibroblastes synoviaux(FS).....	25
2.1.7. Rôle des cellules dendritiques dans la PR.....	25
2.2. La réponse immunitaire adaptative.....	26
2.2.1. Rôle des lymphocytes LB	26
2.2.1.1. Production d'auto-anticorps.....	27
2.2.1.2. Sécrétion de cytokines	28
2.2.1.3. Présentation de l'antigène et activation des lymphocytes.....	29
2.2.2. Rôle des lymphocytes T.....	29
3. La phase de destruction articulaire.....	31
4. Formation du pannus.....	31
5. Cellules impliquées dans l'érosion osseuse.....	32
- Les Ostéoclastes.....	32
6. Cellules impliquées dans la destruction cartilagineuses.....	32
7. Phase de réparation	32
8. Dysrégulation des cytokines.....	33

Chapitre 05 : Aspects diagnostic de la PR

1. Aspects diagnostic de la polyarthrite rhumatoïdes	37
2. Marqueurs biologiques et critères diagnostiques de la PR.....	37
2.1. Le syndrome inflammatoire.....	38

2.2. Examens sérologiques.....	38
2.3. Typage HLA de classe 2.....	41
3. Traitement	41
3.1. Traitements symptomatiques.....	42
3.2. Traitement de fond	42
3.3. Biothérapies (traitements ciblés)	42

Partie pratique

I. Matériels et méthodes.....	44
1. Objectif du travail.....	44
2. Population étudiée.....	44
3. Analyse sérologique.....	45
3.1. Dosage du facteur rhumatoïde.....	45
3.2. Technique ELISA.....	45
3.3. Méthode au laser néphélométrie	48
3.4. Recherche et dosage des ACPA.....	49
4. L'analyse statistique.....	50
II. Résultats et discussion.....	51
1. Etude épidémiologique	51
2. Etude sérologique.....	54
Conclusion.....	62
Références bibliographiques.....	63
Annexes.....	70

Liste des abréviations

ACR: American College of Rheumatology.

ACPA: Anticorps anti-peptides citrullinés.

ADAMTS: Adamalysines« a distinguishing and metalloproteinase domain».

AFA: Anticorps anti filaggrine.

AKA: anticorps anti-kératines.

ANA: Anti-nuclear antibodies.

APF: Anticorps anti-facteur périnucléaire.

BAFF: B cell activating factor belonging to the TNF superfamily.

BCR: B cell receptor.

bFGF: Fibroblast growth factor b.

BIP: Immunoglobulin heavy gene binding protein.

BP: Binding protein.

CAM: Cell adhesion molecule.

CD: Cellule dendritique.

CGE: Centres germinatifs ectopiques.

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité.

CPA: Cellules présentatrices d'antigènes.

CRP: C-ractive protein.

DAMPs: Damage-associated molecular patterns.

DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug.

E.COLI: Escherichia coli.

Liste des abréviations

EBV: Epstein-barr virus.

ELAM: Endothelial-leukocyte adhesion molecule.

ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.

EULAR: European League Against Rheumatism.

FR: Facteur rhumatoïde.

GPI : La glucose-6-phosphate isomérase.

HLA II: Human leucocyte antigen II.

HSP: Heat shock protein “protéine du choc thermique.

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule.

LLG: Larges lymphocytes granuleux.

LS: Liquide synoviale.

LT: Les lymphocytes T.

MCP: Métacarpo-phalangienne.

MCP: Monocyte chemoattractant protein.

MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1.

M-CSF: Monocyte colony Stimulating.

MIP: Macrophage inflammatory protein.

MMP: Metalloproteinase.

NFκB: Nuclear factor kappa-B.

NO: Oxyde nitrique.

nTreg: Lymphocytes Treg naturels.

ONOO-: Peroxynitrite.

OPG: Ostéoprotégérine.

Liste des abréviations

- PAD:** Peptidyl arginine désiminase.
- PDGF:** Platelet derived growth factor.
- PGE2:** Prostaglandines E2.
- PNN:** Polynucléaires neurophiles.
- PR:** Polyarthrite rhumatoïde.
- PRR:** Pattern –recognition receptors.
- PTPN22:** Protein tyrosine phosphatase non-receptor 22.
- RANK:** Receptor activation of nuclear factor-kappa B.
- RANK-1:** Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand.
- RLO:** Radicaux libres dérivés de l'oxygène.
- ROS:** Reactive oxygen species.
- RUNX1:** Facteurs de transcription des gènes.
- SCL22A4:** Transporteur cationique.
- SCID:** Severe combined immune-deficient.
- SMARD:** Symptoms Modifying Anti-Rheumatic Drug.
- STAT4:** Signal transducer and activator of transcription 4.
- FS:** Fibroblastes synoviaux.
- TCDD:** Tetrachlorodibenzo-P-dioxine.
- TCR:** T cell receptor.
- TGF- β :** Transforming growth factor.
- TIMPS:** Inhibiteur de métalloprotéase.
- TLR:** Toll-like receptors.
- TNF- α :** Tumor necrosis factor alpha.

Liste des abréviations

TNF- α R2: Récepteurs du TNF- α type 2.

Treg: Lymphocyte Trégradeur.

VCAM: Vascular cell adhesion molecule.

VCP: Peptides citrullinés viraux.

VEGF: Vascular-endothelium growth factor.

VLA-4: Very late antigen 4.

VS: Vitesse de sédimentation.

Liste des figures

Figure 01 : Prévalence de la PR dans le monde et en Algérie.....	7
Figure 02 : Articulation synoviale du genou (le corps humain).....	8
Figure 03 : Une arthrite avec synovite (M.BACLE ; 2012).....	9
Figure 04 : Une arthrite rhumatoïde avec synovite et pannus synovial (M.BACLE).....	10
Figure 05 : Déviation cubitale réductible (M.BACLE ; 2012)	12
Figure 06 : Déviation du pouce en z, déviation de coup de vent cubitale des doigts (M.BACLE ;2012).....	12
Figure 07 : Aspects en dos de chameau avec luxation de la tête cubitale (M.BACLE ; 2012).....	12
Figure 08 : Pied d'un patient atteint d'une PR (M.BACLE ; 2012)	13
Figure 09 : Les étapes de la migration cellulaires du sang vers la membrane synoviale (J.SANY, 2003).....	21
Figure 10 : Infiltration cellulaire du tissu synoviale au cours de la PR (L.Helen et al., 2014).....	22
Figure 11 : Rôle des cellules dendritiques dans la réponse inflammatoire au cours d'une PR (HAYDER, 2011).....	26
Figure 12 : Rôle des LB dans la pathogénie de la PR (Smolen et al., 2003).....	29
Figure 13 : Physiopathologie de la PR (Lain B. McInnes, Georg Schett, 2011).....	36
Figure 14 : Le test du latex et la réaction de Waaler-Rose.....	39
Figure 15 : Figure 15 : Principe de la technique ELISA.....	46
Figure 16 : les sérums dilués dans des cupules.....	46

Figure 17: Une plaque ELISA pour le dosage du facteur rhumatoïde (IgA).....	48
Figure 18 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	51
Figure 19 : Répartition de la PR selon le sexe.....	52
Figure 20 : Concentrations des IgG-IgA chez les sujets sains et sujets atteints de la PR	54
Figure 21 : Résultats du dosage du FR IgM/IgG/IgA et ACPA chez les 120 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (U/ml de sérum).....	57
Figure 22 : La PR selon la durée d'évolution.....	59
Figure 23 : : Commutation de classe des différents isotypes du FR	61

Liste des tableaux

Tableau 01 : Manifestations extra-articulaire de la polyarthrite rhumatoïde (G.HAYEM, 2002) (J.SANY <i>et al</i>,1997).....	16
Tableau 02 : Gènes non HLA associés à la PR (S. Nacer, 2008).....	17
Tableau 03 : Cytokines impliqué dans la PR (JOCHEN ZWERINA <i>et al</i>, 2005) (B.Lain <i>et al</i>, 2007).....	34
Tableau 04 : Les critères d'ACR 1987 pour la classification de la polyarthrite rhumatoïde (P.Le GOUX, 2013) (GILLES HAYEM, 2002).....	37
Tableau 05 : Critères ACR/EULAR 2010 ; le diagnostic de PR est posé si le score est ≥ 6 . (P. LE GOUX, 2013).....	38
Tableau 06 : Sensibilité et spécificité des différentes méthodes dosant les facteurs rhumatoïdes (El Bakkouri, H. Fellah, 2014).....	40
Tableau 07 : Traitement médicamenteux de la PR (M.Husson, 2003).....	43
Tableau 08 : Stratification des patients PR.....	45
Tableau 09 : Caractéristiques générales chez une population de 160 individus dont 120 patients atteints de la PR et 40 sujets sains (contrôle).....	52
Tableau 10 : La prévalence des facteurs rhumatoïdes combinés ou seuls.....	55
Tableau 11 : facteurs rhumatoïdes FR et ACPA chez les patients PR.....	56

Introduction

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la maladie auto-immune la plus fréquente définie comme rhumatisme inflammatoire chronique, qui peut survenir à tout âge mais on l'observe surtout entre 40 et 50 ans (**Y.Alamanos *et al.*, 2006**) (**RC.Jeffery, 2010**). La PR est quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. (**RC.Jeffery, 2010**)

L'inflammation de la synoviale entraîne progressivement une déformation articulaire, puis une destruction de l'os et du cartilage. La PR est également une maladie systémique pouvant s'accompagner de manifestations extra-articulaires (cardiaque, pulmonaire, vasculaire, nerveuse, oculaire...) ayant parfois des répercussions sur le pronostic vital. (**L.Musset, 2013**)

L'étiologie de la maladie reste toujours inconnue, plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie : des facteurs hormonaux, génétiques et des facteurs environnementaux. Au cours de la maladie la membrane synoviale est le siège d'une réaction inflammatoire impliquant des interactions entre les différents types cellulaires. La PR est classée parmi les maladies auto-immunes, en raison de nombreux signes d'auto-réactivité, cela peut être expliqué par la présence d'autoanticorps tels que les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) et les facteurs rhumatoïdes.

Les facteurs rhumatoïdes sont des auto-anticorps dirigés contre la fraction constante FC des IgG. Le facteur rhumatoïde le plus recherché en clinique est une immunoglobuline IgM dont on remarque une augmentation lors d'une PR. Dans notre travail on s'intéresse à d'autres facteurs : l'un connu, IgG, ce facteur est le plus abondant dans le sang des polyarthritiques et une immunoglobuline, IgA, nouvellement connue comme impliquée dans la PR. (**FC. Hay *et al.*, 1975**) (**L. Musset, 2013**)

Son dépistage précoce permet d'envisager un traitement pour éviter les manifestations cliniques telles que les déformations articulaires. L'étude de ces facteurs nous permet de mieux connaître l'intérêt et l'implication des facteurs rhumatoïdes IgG-IgA dans le diagnostic de la Polyarthrite Rhumatoïde chez la population algérienne.

Le dosage des deux facteurs IgG et IgA, par différentes techniques immunologiques, nous permettra de préciser l'intérêt de ces marqueurs dans le dépistage de la polyarthrite rhumatoïde et le suivi de l'évolution de la maladie. Notre travail concernera 03 groupes de patients : 40 sujets sains, 120 sujets atteints de la PR. Dans les deux cas on dose les facteurs rhumatoïdes (FR) d'isotypes IgG et IgA non détectés en routine. On utilisera les techniques ELISA et néphélobimétrie pour le dosage des IgG, IgA. Après les dosages vient l'étape de comparaison statistique entre les différents taux sériques de ces facteurs rhumatoïdes chez les patients sains et sujets malades. (**OM. Westwood, 2006**)

La question qui se pose alors, est de savoir si au vu des données de la littérature et de la pratique, les FR d'isotypes IgA et IgG ont-ils véritablement un intérêt dans le diagnostic séro-immunologiques d'une polyarthrite rhumatoïde, c'est dans ce contexte que ce travail nous a été proposé à l'institut Pasteur d'Alger.

- Historique

De 1042-1055, dans la littérature médicale, on ne trouve aucune description de la polyarthrite rhumatoïde (PR), mais c'est Guillaume de Baillou qui a utilisé pour la première fois le mot rhumatisme.

De 1665-1721 William Musgrave donna des descriptions cliniques de la maladie d'une grande précision. **(KAHN, 2009)**

Le 3 Aout 1800 la thèse de Auguste-Jacob Landré-Beauvais a été soutenue, elle reposait sur l'observation de 7 patientes hospitalisées dans ce grand Hospice qu'était alors la Salpêtrière, mais il a gardé dans son titre « La goutte asthénique primitive » ; Landré-Beauvais insiste, à juste titre, sur la prédominance féminine : « ...fut attaquée de douleurs dans les membres : les articulations des bras, des avant-bras, des poignets, des genoux, des pieds... La malade éprouva d'abord des engourdissements, ensuite des douleurs lancinantes, de la rougeur, de la tuméfaction et de la difficulté à mouvoir ces parties... enfin tous les symptômes cessèrent et il ne resta que de la difformité et du gonflement aux poignets et aux mains ». A cette présentation clinique, il ajoutait les résultats pertinents de l'autopsie : « ...le tissu cellulaire sous-cutané très épais et très dense, les capsules articulaires et les ligaments sensiblement épaissis... la plupart des os du carpe se trouvaient réunis par une vraie continuité de substance osseuse ». **(G.GUIRAUD, 2010) , (HUMBEL, 2009).**

Douze ans après Landré-Beauvais, Heberden va décrire des patientes qui avaient manifestement une polyarthrite rhumatoïde PR. C'est les travaux d'Alfred. B. Garrod, en 1859, qui vont affiner la description de la maladie, reconnaître son caractère inflammatoire et lui donner le nom qu'elle porte toujours aujourd'hui « Rhumatoid Arthritis ». **(KAHN, 2009), (G.GUIRAUD, 2010).**

Le 16 Mars 1853 Jean-Martin Charcot consacra sa thèse inaugurale de médecine à la polyarthrite rhumatoïde « Le rhumatisme articulaire chronique ». Dix ans plus tard Charcot écrivit les leçons cliniques sur les maladies des vieillards, et il étudia des déformations de la main et des doigts de la polyarthrite rhumatoïde (PR) mais ses interprétations et ses descriptions des lésions de la polyarthrite étaient fausses vu sa formation d'anatomo-pathologiste ; il décrit des ostéophytes ce qui l'amène à confondre rhumatisme inflammatoire et rhumatisme dégénératif. , **(G.GUIRAUD, 2010) (LAMBOLEY, 2001).**

En 1931 Coste, Forestier et Lacapere décrivent la polyarthrite chronique évolutive qu'ils distinguent des autres rhumatismes et notamment de l'arthrose **(SANY J, COMBE B, JORGENSEN C, 1997)**

En septembre 1939 au 3^e Congrès mondial de bactériologie, l'immunologiste Norvégien, E. Waaler a remarqué que le sérum des polyarthritiques agglutinait. En 1948 Rose et son équipe reprirent l'étude de ce facteur agglutinant découvert par Waaler : cette étude donna naissance au « facteur rhumatoïde » qui allait propulser la polyarthrite rhumatoïde au rang de première maladie auto-immune et l'élaboration d'un test sérologique pour détecter les facteurs rhumatoïdes par la réaction d'hémagglutination de Waaler-Rose. C'est en 1957 que N. Swartz réalisa l'isolement du facteur rhumatoïde : « immunoglobuline IgM dirigée contre des IgG hétérologues mais aussi autologues » **(KAHN, 2009), (HUMBEL, 2009)**.

En 1948 la cortisone a été utilisée pour la première fois chez un patients atteint de PR par Hensch et Kendall avec un résultat clinique spectaculaire .Ces auteurs ont d'ailleurs eu le prix Nobel pour la découverte de l'effet thérapeutique de la cortisone. On y voit un polyarthritique grabataire se lever et esquisser quelques pas de danse après l'injection du traitement cortisonique. Les limites des traitements cortisoniques purement symptomatiques et non dénués d'effets secondaires parfois graves, furent rapidement reconnues. **(KAHN, 2009), (SANY J, COMBE B, JORGENSEN C, 1997)**

En 1960, la notion d'une maladie possiblement auto-immune conduit à utiliser des composés réputés actifs sur la réponse immunitaire ; les premiers immunosuppresseurs, essentiellement le chlorambucil, efficace mais dangereux à terme, et le cyclophosphamide, ainsi que l'azathioprine et déjà le méthotrexate, mais à dose journalière excessive donc toxique.**(KAHN, 2009)**

En 1980, Peter Stasny, grâce à des cultures lymphocytaires, puis l'étude du système HLA par la biologie moléculaire, montra que les porteurs de certains épitopes tels DR1 et DR4, portés par le chromosome -6- avaient un risque deux fois supérieur de voir se développer une polyarthrite. Ces groupes étaient retrouvés de façon hautement significative chez les patients polyarthritiques. **(KAHN, 2009)(Gilles, 2002)**.

A la même époque, d'importants progrès ont été faits dans l'immunopathologie de la PR permettant le développement de nouvelles thérapeutiques et l'apparition de drogues dites « ciblées » .Dont les anti-TNF α et anti-IL1 qui ont participées a l'amélioration de la prise en charge des polyarthritiques.

Au cours de l'histoire de nombreuses recherches sur la polyarthrite rhumatoïde ont été effectuées, des articles parlant de sa physiopathologie, ses aspects cliniques et diagnostics

aboutissant à une compréhension de la maladie ; mais reste à savoir les facteurs responsables du déclenchement de la maladie.

Partie
bibliographique

Chapitre 01 :

***Anatomie, physiologie
articulaire.***

1. Définition de la polyarthrite rhumatoïde :

La PR est une affection à deux aspects : c'est tout d'abord un rhumatisme inflammatoire chronique évoluant par poussées, susceptibles d'entraîner des déformations et des destructions articulaires de gravité très variable. La polyarthrite rhumatoïde se caractérise par le développement d'une inflammation de la membrane synoviale (membrane qui tapisse l'articulation), appelée synovite rhumatoïde. Cette synovite peut entraîner des destructions articulaires plus ou moins importantes, plus ou moins rapides. La polyarthrite rhumatoïde est aussi une maladie systémique caractérisée par une atteinte extra-articulaire parfois sévère : c'est-à-dire que la réponse immunitaire est dirigée contre des antigènes cibles présents dans de nombreux organes (reins, poumons...). Susceptibles de compromettre le pronostic vital. **(F. Pillon, Y. Michiels, 2013)(J. Sany *et al*, 1997).**

Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'organisme ne reconnaît plus un des éléments de l'articulation comme étant du « soi » et réagit contre lui. Le constituant de l'articulation reconnu comme étranger pourrait provenir du cartilage (collagène). Il s'agit d'une maladie multifactorielle dont les causes exactes ne sont pas encore connues. **(Bardin, 2008)**

Les premiers signes de la maladie ressemblent aux symptômes de la grippe, la polyarthrite rhumatoïde se manifeste par des douleurs sur l'ensemble des muscles et articulations. Souvent la douleur et les raideurs sont plus intenses le matin au lever ou après une période d'inactivité. **(F. Pillon, Y. Michiels, 2013)**

Le diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde repose sur l'association de plusieurs critères cliniques, radiologiques et biologiques telle que la recherche des facteurs rhumatoïdes (FR) dans le sérum. Un diagnostic précoce est important pour instaurer un traitement approprié susceptible de ralentir la progression de la maladie. **(M. Zili *et al*, 2006)**

2. Epidémiologie :

Les études épidémiologiques de la PR sont difficiles et donnent des résultats variables, cela est due à la variabilité des critères de classification dans le temps, mais actuellement, les critères utilisés dans les études, sont ceux de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1987 et European League Against Rheumatism (EULAR) de 2010.

La polyarthrite rhumatoïde est présente dans le monde entier, sa prévalence est évaluée à 1% de la population mondiale adulte, Sa prévalence en Europe occidentale est de 0.2 à 0.8 % de la population adulte. Certaines populations d'Amérique du Nord ont une prévalence de 5.3 %, En Afrique et en Asie, la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde est estimée entre 0.1 et 0.3 % **(M.Bacle, 2012)**.

En Algérie, sa prévalence est de 0.9 à 0.15%, environ 100.000 personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, dont 80% sont des femmes, 2 000 cas de personnes atteintes de PR sont enregistrés au niveau du service de rhumatologie de Ben Aknoun, avec un sex-ratio 1/6 **(Ladjouz-Rezig, 2014), (S.Slimani et al, 2014)**.

On remarque que la polyarthrite rhumatoïde est de trois fois à quatre fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.

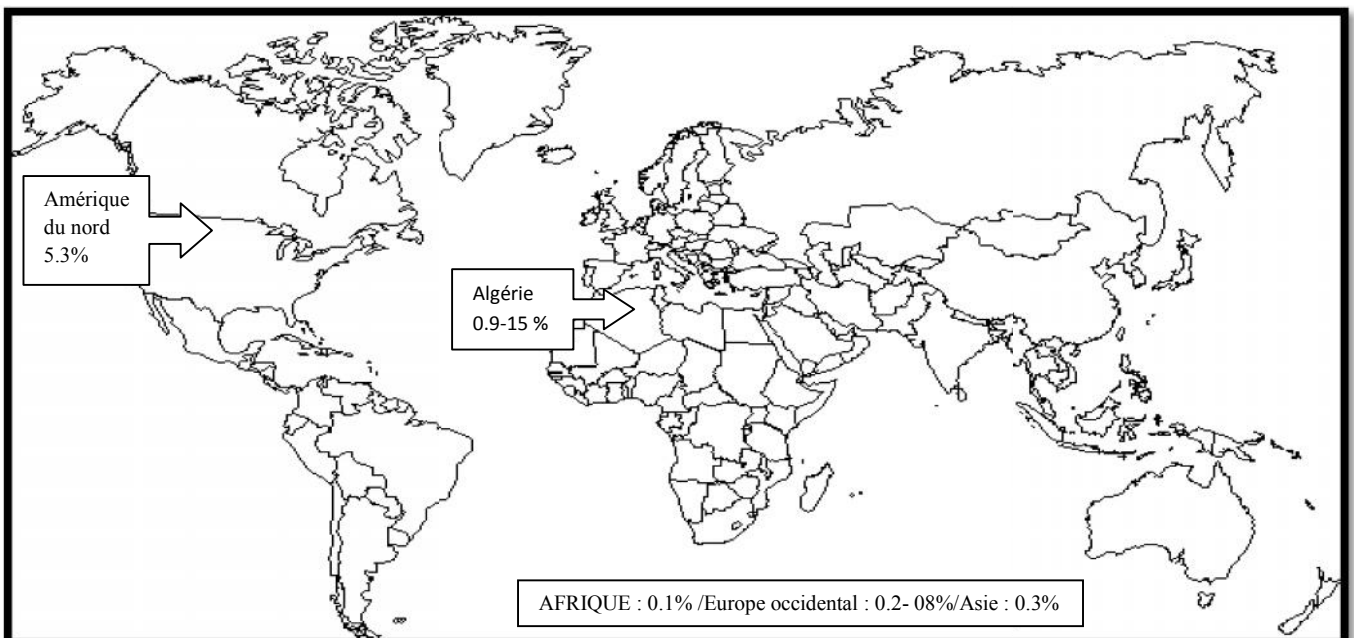


Figure 01 : Prévalence de la PR dans le monde et en Algérie

3. Les articulations :

Une articulation est la jonction entre deux pièces squelettiques (articulation simple) ou plus (articulation composée). Elle a pour fonction de relier les os entre eux et confère une certaine mobilité au squelette, il existe trois types d'articulations ; immobiles ou synarthroses, semi-mobiles ou amphiarthrose et mobiles ou diarthrose. Quatre éléments principaux constituent

une articulation : l'os sous-chondral, le cartilage, la membrane synoviale et le tendon (**P. Villano et al, 2003**).

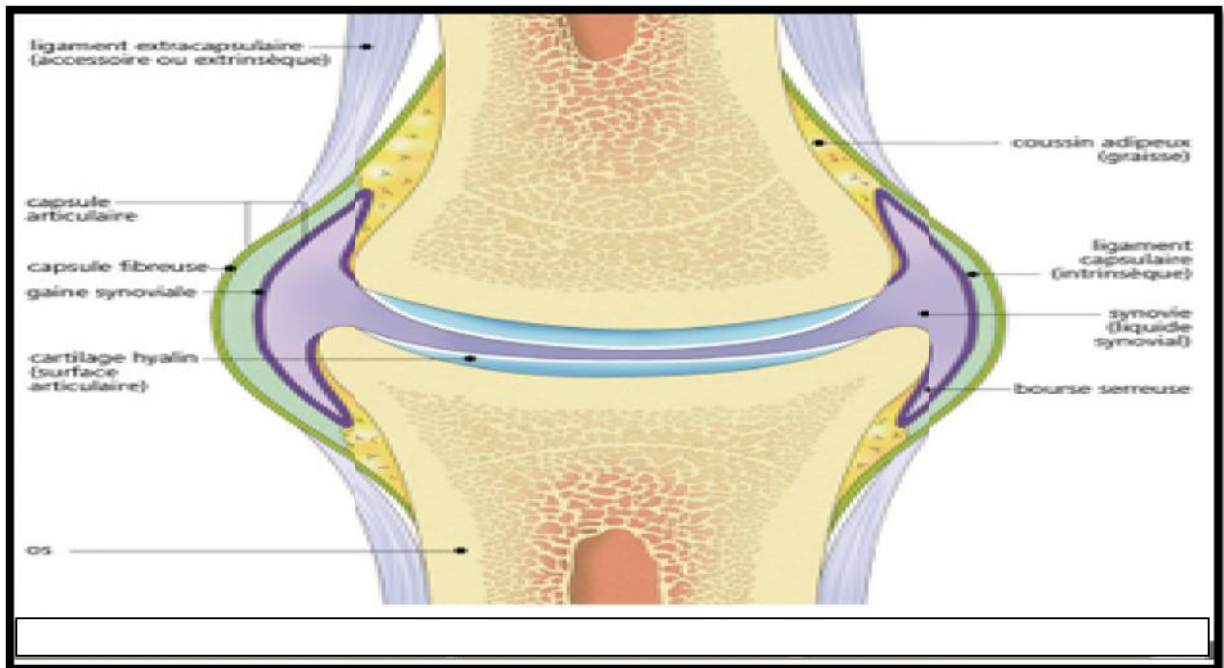


Figure02:Articulation synoviale du genou (le corps humain.fr)

a. Le cartilage articulaire :

Le tissu cartilagineux est un tissu conjonctif spécialisé qui recouvre les deux extrémités épiphysaires des os, pour constituer l'articulation. Son rôle essentiel, dû à ses caractéristiques biomécaniques particulières, est d'assurer un bon glissement entre les pièces osseuses articulaires avec un coefficient de friction extrêmement bas tout en amortissant et en répartissant les pressions, rendant les stress de contact les plus faibles possibles (**Mazières,2010**).

b. La membrane synoviale :

Membrane qui tapisse la face interne de la capsule des articulations mobiles. La synoviale forme des replis et a pour fonction de nourrir et lubrifier les surfaces articulaires en produisant le liquide synoviale. La membrane synoviale s'organise en deux couches de dehors en dedans :

1- Couche sous-intimale (sub-intima) en contact avec la capsule articulaire, très vascularisée et riche en cellules, elle comprend des fibroblastes, histiocytes, mastocytes et des fibres collagènes.

2- Couche bourdante (intima) en contact avec la cavité articulaire, l'intima a une épaisseur qui varie entre 20 et 40 μm selon le type de synoviale, elle est formée de une à quatre assises de cellules appelées ;Synoviocytes .Sous microscope électronique on distingue deux types de synoviocytes :

- les synoviocytes de types A (macrophagiques), dérivées des monocytes sanguines, ces cellules sont reconnues par les anticorps monoclonaux dirigés contre les macrophages ou les substances dérivées des macrophages ; ils expriment également des molécules de la classe HLA II (human leucocyte antigen II), Ils ont pour fonction de nettoyer les débris produits par déchirures et usure dans une articulation. Ils participent aux réponses immunologiques en conditions pathologiques. Les synoviocytes de type A sont aussi considérés comme similaires aux macrophages (**Kitamura *et al*, 2001**) (**N. Schneider, 2007**)
- Les synoviocytes de type B ou synoviocytes fibroblastiques sont responsables de la production du liquide synovial (LS) et de la matrice extracellulaire de l'intima synoviale (**N.Schneider, 2007**).

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, la membrane synoviale est le siège d'une inflammation. Elle va sécréter anormalement le liquide synovial qui va s'accumuler dans l'articulation, c'est la synovite rhumatoïde, créant un épanchement de synovie (**Figure.03**).

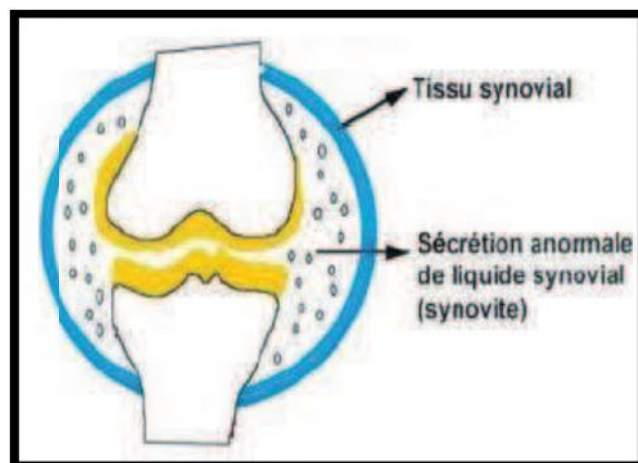


Figure 03 : Une arthrite avec synovite (M.Bacle, 2012)

Les cellules de la membrane synoviale se multiplient anormalement, créant un épaississement de cette membrane appelé pannus synovial. Le pannus synovial est

caractéristique de la polyarthrite rhumatoïde (**Figure.04**), Si l'inflammation de la synoviale persiste, tous les éléments de l'articulation et ceux l'entourant (tendons, ligaments) vont subir des lésions dues au pannus synovial et surtout aux enzymes contenues dans le liquide synovial. Ces lésions amènent à l'érosion des articulations et tendons entraînant les déformations articulaires bien connues de la polyarthrite rhumatoïde (**M.Bacle, 2012**).

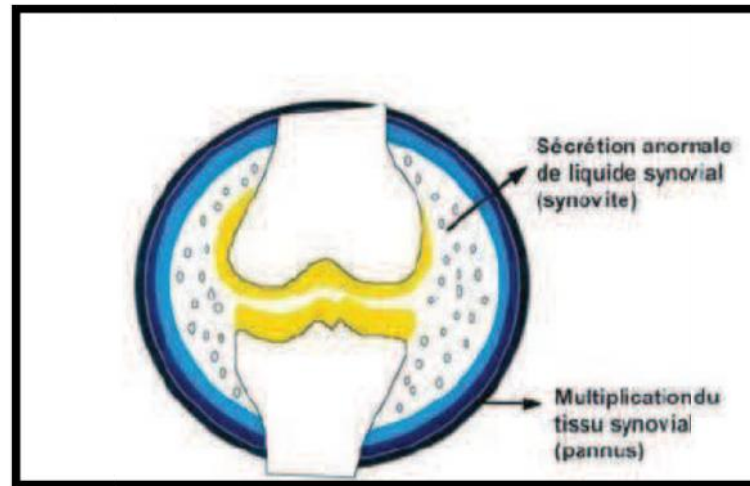


Figure 04: Une arthrite rhumatoïde avec synovite et pannus synovial (**M.bacle, 2012**)

c. Le liquide synovial :

Le liquide synovial (ou synovie) est un liquide visqueux, légèrement ambre, au pH faiblement alcalin. Ses fonctions les plus importantes sont la lubrification et la nutrition du tissu articulaire (**N. Schneider, 2007**). Il dérive essentiellement des vaisseaux sanguins de la membrane synoviale, mais les protéines de la synovie sont différentes de celles du plasma sanguin, il comprend de l'acide hyaluronique, des protéines (albumine et γ -globuline), les IgM, les inhibiteurs de métalloprotéases, et l' α 2-macroglobuline. Il est constitué, par ailleurs, de cytokines, de collagènes, d'enzymes, de protéoglycanes et de fibronectine en faibles concentrations, d'électrolytes (Na^+ et Cl^-), de petites molécules comme l'urée et le glucose, et contient des lipides en très faibles quantités (**Kitamura *et al.*, 2001**) (**N.Gaborit, 2008**) Les constituants cellulaires du liquide synovial sont les leucocytes : lymphocytes, monocytes, plasmocytes, synoviocytes de type A, et cellules polynucléaires (**N.Gaborit, 2008**).

Chapitre 02 :

***Aspects cliniques de
la polyarthrite
rhumatoïde***

1. Aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

Sur le plan clinique, le développement de la pathologie peut se faire selon l'ordre suivant :

- La polyarthrite débutante (phase initiale) : cette phase initiale peut durer de quelques mois à quelques années. A cette phase de la maladie il n'y aucune déformation articulaire.
- La PR à la phase d'état : cette phase est marquée par des atteintes articulaires et extra-articulaires. Il faut noter qu'environ 30% des PR n'ont pas ou peu de destructions articulaires et aucune déformation.

1.1. Manifestations articulaires de la polyarthrite rhumatoïde à la phase d'état

Les articulations touchées sont le siège d'une inflammation permanente. Cela se traduit par une tuméfaction articulaire, avec hydarthrose et parfois un épaissement considérable de la synoviale, et secondairement des lésions ligamentaires et ostéo-cartilagineuses et des déformations irréversibles. Les déformations articulaires de la PR sont prévisibles. Toutes ces lésions, initialement réversibles, se fixent secondairement entraînant un handicap fonctionnel parfois majeur et des déformations inesthétiques. Seuls le rachis dorsal, lombaire et les sacro-iliaques ne sont jamais touchés. **(J.Sany *et al.*,1997) (M. Bacle .2012)**

1.1.1. Atteinte des mains

C'est l'atteinte la plus fréquente et souvent inaugurale (90% des cas). La corrélation entre les déformations et la fonction de la main n'est pas bonne : certains malades ayant des mains très déformées conservent une fonction satisfaisante. Les déformations classiques les plus caractéristiques de la main sont la déviation cubitale des doigts "en coup de vent", la déformation en "col de cygne", la déformation en boutonnière qui est particulièrement fréquente, la déformation du doigt en "maillet" ou en marteau est plus rare. **(Figure.01.02) (B .Combe, 2007) (M. Bacle ,2012).**



Figure 05: Déviation cubitale réductible
(M.Bacle, 2012)



Figure 06 : Déviation du pouce en z, déviation de coup de vent cubitale des doigts
(M.Bacle, 2012)

1.1.2. Atteinte des poignets

Les poignets sont le siège d'une arthrite dans plus de 70% des cas, avec une atteinte précoce de l'articulation radio-cubitale inférieure ou radio-ulnaire distale, qui correspond à une luxation dorsale de la tête cubitale dite « en touche de piano ». Cette déformation est responsable d'une tuméfaction chronique de la face dorsale du poignet. Quant à l'atteinte radio-carpienne favorisant une instabilité douloureuse du poignet, cet aspect s'explique par la tuméfaction de la synovite chronique du poignet (première bosse) et la tuméfaction des métacarpo-phalangienne MCP (deuxième bosse) (Figure.07) (J.Sany *et al.*, 1997) (B .Combe, 2007) (M. Bacle, 2012).

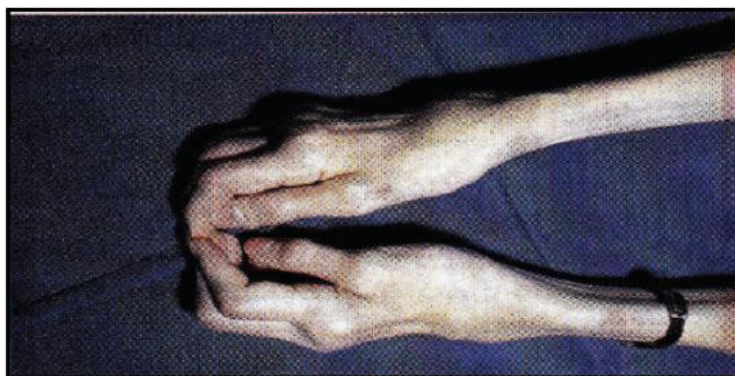


Figure. 07 : Aspects en dos de chameau avec luxation de la tête cubitale (M.Bacle, 2012)

1.1.3. Atteinte des épaules

Les épaules sont également fréquemment touchées, dans au moins 60% des cas avec initialement une synovite scapulo-humérale. (C.Bernard, 2007).

1.1.4. Atteinte du rachis cervical

Les atteintes du rachis cervical concernent également environ 50% des patients, avec toutefois une préférence pour les PR sévères érosives et nodulaires. Une limitation douloureuse des mouvements de rotation et une antéposition de la tête. Le risque principal de ces lésions est la luxation atloïdo-axoïdienne antérieure pouvant aboutir à une compression médullaire fréquemment mortelle avec signes neurologiques. (C Bernard, 2007) (M. Bacle, 2012)

1.1.5. Atteinte des genoux

Les genoux sont touchés dans plus de la moitié des cas. L'atteinte des genoux se manifestant par des épanchements articulaires et un risque de dislocation capsulo-ligamentaire et de désaxation. Une particularité des genoux polyarthritiques est l'apparition d'un kyste de Baker de taille variable, peu douloureux mais pouvant entraîner, s'il est volumineux, une gêne mécanique à la flexion et un œdème du membre inférieur. La principale complication de ce kyste est sa rupture. (C. Bernard, 2007) (M. Bacle, 2012)

1.1.6. Atteinte des pieds

L'atteinte des pieds survient chez 90% des patients. (Fig.09) (J.Sany *et al.*, 1997) (C. Bernard, 2007).



Figure 08 : Pied d'un patient atteint d'une PR (M. Bacle, 2012)

1.1.7. Atteinte de l'articulation temporomaxillaire

Retrouvée chez 55% des patients. Elle se traduit par des douleurs lors de la mastication, parfois un gonflement. Cette localisation peut se compliquer d'un trouble de l'articulé dentaire

ou d'une subluxation de la mâchoire. Les études radiologiques systématiques montrent des lésions dans 78% des cas. **(J.Sany *et al.*, 1997)**.

1.1.8. Ténosynovites

Les ténosynovites sont pratiquement constantes à la phase d'état de la PR, essentiellement à la main où elle favorise les déformations et peuvent se compliquer de ruptures tendineuses, notamment sur les extenseurs et les fléchisseurs des doigts. Les ténosynovites sont également fréquentes au pied **(J.Sany *et al.*, 1997) (C.Bernard, 2007)**.

1.1.9. Autres atteintes moins fréquentes

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

1.2. Manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde qui peut toucher de nombreux tissus **(tableau. 01)**. Ces manifestations s'observent au cours des Polyarthrite rhumatoïde sévères avec facteur rhumatoïde à titre élevé. Les manifestations extra-articulaires sévères semblent associées à un excès de mortalité par rapport aux Polyarthrites rhumatoïdes sans manifestations extra-articulaires.

1.2.1. Les nodules rhumatoïdes

Se présentent comme des nodosités sous cutanées mobiles ou plus rarement adhérentes aux plan profonds, fermes et indolores, siégeant principalement dans la région des crêtes cubitales ou sur la face dorsale des doigts, leur fréquence est de 10-20% **(G.Hayem, 2002)**.

1.2.2. Atteinte hématologique

L'anémie est fréquente, modérée et inflammatoire. Le degré d'anémie est corrélé avec l'activité de la maladie. La physiopathologie de cette anémie rejoint celle des maladies inflammatoires chroniques ; elle est complexe, plusieurs mécanismes sont proposés et peuvent s'associer. **(J.Sany *et al.*, 1997)**

Des adénopathies sont retrouvées à l'examen clinique dans environ 30% des polyarthrites rhumatoïdes. Les biopsies ne montrent qu'une hyperplasie folliculaire et une infiltration plasmocytaire, signes de la stimulation immunitaire. **(J.Sany *et al.*, 1997)**

Un syndrome d'hyperviscosité peut exceptionnellement compliquer la polyarthrite rhumatoïde. Il y est associé à des taux élevés de complexes immuns de taille intermédiaire, il peut se traduire par des troubles d'hémostase, des céphalées, des vertiges et des troubles de la vigilance. **(J.Sany *et al.*, 1997)**

Syndrome de Felty : une splénomégalie isolée et retrouvée dans environ 5% des PR. L'association d'une Polyarthrite rhumatoïde, d'une splénomégalie et d'une neutropénie constitue le syndrome de Felty(1924). La fréquence de syndrome de Felty dans une polyarthrite rhumatoïde est rare. **(Bardin, 2008)**

-Lymphocytose à larges lymphocytes granuleux (LLG) : l'hyper-lymphocytose à LLG a été récemment différenciée du syndrome de Felty cette lymphopatie est constituée d'une prolifération médullaire et sanguine de lymphocytes T ayant habituellement le phénotype CD3+, CD8+, CD57. **(J Sany *et al.*, 1997)**

1.2.3. Manifestation pleuropulmonaires

La pleurésie sérofibrineuse avec baisse de la glycopleurie est l'atteinte la plus fréquente (5%). Elle peut représenter la première manifestation de polyarthrite rhumatoïde, avant l'émergence des signes articulaires. D'autres atteintes pulmonaires sont possibles : nodules rhumatoïdes parenchymateux pulmonaires, plus fréquent chez l'homme ; fibrose interstitielle ; dilatation des bronches ; bronchiolite oblitérante ; hypertension artérielle pulmonaire. Le syndrome de Caplan-Colinet se définit par l'association d'une polyarthrite rhumatoïde et d'une silicose. **(G, Hayem, 2002)**

1.2.4. Syndrome de Raynaud

Le syndrome de Raynaud touche 3 à 7 % des cas de polyarthrite rhumatoïde, des anomalies capillaroscopiques discrètes qui témoigneraient d'une microangiopathie rhumatoïde ont été décrites et ne sont pas spécifiques de la maladie. **(Bardin, 2008) (M. Bandt, 1999)**

1.2.5. Vascularites

Elles apparaissent parfois chez des patients de polyarthrite rhumatoïdes anciennes (souvent de sexe masculin). On trouve assez fréquemment des lésions de vascularite, notamment dans les muscles et le cœur. **(Bardin, 2008)(M.Bandt, 1999)**

-Il existe d'autres manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde présentées sur le tableau ci-dessous :

**Tableau 01 : Manifestations extra-articulaire de la polyarthrite rhumatoïde (G.Hayem, 2002)
(J.Sany *et al.*, 1997)**

Organe	Manifestation	Fréquence
Signes généraux	-Fièvre asthénie, anorexie, amaigrissement très fréquent	20 - 25%
Muscles	Amyotrophie Myosite	Fréquente Rare
Cœur et vaisseaux	Péricardite Lésions valvulaires spécifiques Vascularite	2 - 10% 2 – 4% 1%
Système nerveux	Névrite d'origine ischémique Neuropathies par compression juxta-articulaire ou cervicale	1%
Œil	Syndrome de Gougerot-Sjogren Sclérite ou épisclérite	21% 2 – 5 %
Amylose	Rénale de type AA	5%

Chapitre 03 :

Etiologie

1. Etiologie

Bien que l'origine de la maladie reste inconnue, les connaissances de la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ont progressé de manière importante au cours des dernières années. La polyarthrite rhumatoïde étant une affection multifactorielle relevant de facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et immunologiques (troubles de l'immuno-régulation et de l'auto-immunité), ces facteurs réunis activent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale. **(J. Morel, 2004) (B.Bengana *et al.*, 2014)**

1.1. Facteurs génétiques

Il existe une prédisposition génétique au développement d'une polyarthrite rhumatoïde. Pour cette raison le génome fait l'objet de recherches pour déterminer quels gènes sont impliqués dans l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde. Les facteurs génétiques interviennent pour 30% dans le déclenchement de la maladie. Une pathologie identique est observée dans 15 à 30% des cas chez les jumeaux homozygotes et dans 5 à 10% des cas chez les jumeaux dizygotes.

L'association génétique la plus forte est observée avec les gènes codant pour les molécules Human leukocyte antigen (HLA) de classe II qui sont surtout exprimées à la membrane des cellules présentatrices de l'antigène (CPA). **(M.Bacle, 2012)(A.Silman, 1993)**

1.1.1. Gènes HLA

La survenue de la PR est significativement associée à certains allèles HLA-DRB1*04 (anciennement appelé DR4) (60% des cas) est constamment retrouvé dans les polyarthrites rhumatoïdes agressives avec des dégradations ostéoarticulaires, HLA-DRB1*01 (anciennement DR1) (30% des cas) semble également associé aux polyarthrites rhumatoïdes sévères. Les molécules HLA de classe II sont des hétérodimères composés d'une chaîne α et d'une chaîne β . La susceptibilité génétique à la PR serait conférée par la présence d'une séquence particulière d'acide aminé (QKRAA) située sur le domaine NH₂-terminal des chaînes β . La PR est associée aux allèles HLA-DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0101. Les molécules HLA codées par ces allèles se caractérisent par une séquence commune d'acides aminés (QKRAA), située entre les positions 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique Cette séquence commune, appelée « épitope partagé »Shared

épitope, pourrait être au cœur de la réaction auto-immune médiée par les lymphocytes T. Trois principaux modèles ont été proposés. (J. Morel, 2004)

- l'épitope partagé pourrait reconnaître un peptide du soi et favoriser dans le thymus la persistance d'un clone de lymphocytes T autoréactifs par sélection clonale positive (J. Morel, 2004).
- l'épitope partagé se lierait spécifiquement avec l'antigène responsable de la PR ; une étude récente a montré une affinité de l'épitope partagé pour les peptides citrullinés qui représentent un groupe de peptides candidats à l'initiation de la PR. (J. Morel, 2004)
- l'épitope partagé interagirait avec un peptide antigénique exogène mais ayant une structure voisine à un peptide du soi. Cette théorie dite du « mimétisme moléculaire » a été observée pour une glycoprotéine du virus Epstein-Barr (la gp110), mais aussi pour la protéine ADN-J d'*Escherichia coli* et les protéines de choc thermique (heat shock proteins [HSP]). (J. Morel, 2004)

1.1.2. Gènes non HLA

De nombreux autres gènes sont supposés intervenir dans la susceptibilité génétique de la PR, parmi lesquels nous pouvons noter : (tableau. 02)

Tableau 02 : Gènes non HLA associés à la PR (S. Nacer, 2008)

Gène	Protéine	Rôle
TNF-α R2	Récepteurs du TNF- α type 2	Processus inflammatoire
PTPN22	Tyrosine phosphatase	Régulation négative des LT activés
PAD I-4	Peptidyl-arginine déiminase	Citrullination des résidus arginines
RUNX1	Facteurs de transcription des gènes	Régulation d'expression des gènes inclus dans la réponse immunitaire
SCL22A4	Transporteur cationique	Pas très bien établi
STAT-4	Signal de transduction et un facteur de transcription	Médiation des réponses lymphocytaires à l'IL-12 Différenciation des lymphocyte T auxiliaires
C5	Code pour une protéine du système de complément	Augmente le risque d'une polyarthrite rhumatoïde

1.2. Facteurs environnementaux

La PR étant plus ou moins fréquente selon la localisation géographique, certains facteurs environnementaux pourraient intervenir dans le déclenchement de la maladie, voire de son expression tel que le tabagisme et les agents infectieux. Le rôle du stress et de l'alimentation est évoqué bien qu'en l'absence de preuve formelle. **(M.Husson, 2003)**.

1.2.1. Agents infectieux

De nombreux antigènes " candidats " ont été évoqués, au premier rang desquels les agents infectieux. Si les streptocoques, les bacilles diphtériques, les mycoplasmes et le *Clostridium perfringens* ont été incriminés, puis innocentés faute de preuve, les mycobactéries, l'*Escherichia coli*, le virus d'Epstein Barr (EBV) et certains rétrovirus pourraient initier la maladie par un mécanisme de similitude antigénique. Ainsi, il existe une homologie de séquence entre "l'épitope partagé" et la protéine DNA-J d'*E.coli* ou une protéine du virus EBV. Ce mimétisme moléculaire pourrait expliquer le développement d'une immunité croisée. Des antigènes endogènes ont également été suspectés : collagène de type II, glycoprotéine 39 du cartilage, facteur rhumatoïde. **(GJ.Tobon, 2009) (M.Husson, 2003)**

1.2.2. Tabagisme

Le tabagisme augmente le risque de développement de la polyarthrite rhumatoïde, les fumeurs porteurs du locus HLA-DR4 sont plus exposés à la maladie. Une substance, le tetrachlorodibenzo-P-dioxine (TCDD), qui est un composant du tabac, augmente la sécrétion d'IL-1, IL-6, IL-8 en se liant au récepteur arylhydrocarbène, et favorise l'inflammation. Par ailleurs il a été démontré que les fumeurs portant les allèles HLA-DR1 présentent un risque supérieur de production des facteurs rhumatoïdes (FR) et des anti-citrullinated peptide /protein antibodies ACPA par augmentation de la citrullination des peptides du soi. **(GJ.Tobon, 2009)**

1.3. Facteurs hormonaux

Certaines observations cliniques font soupçonner l'intervention de facteurs hormonaux au cours de la PR ;

➤ Axe hypothalamo-hypophyséogonadique

La PR est à nette prédominance féminine et survient souvent en période périménopausique. Une rémission est fréquente durant la grossesse et une poussée quasi constante après l'accouchement. Les contraceptifs estroprogestatifs diminuent la sévérité de la PR sans en réduire l'incidence. Les femmes ayant allaité auraient des PR plus sévères que les

autres. Il n'y a pas d'anomalie du métabolisme des œstrogènes ou de la progestérone chez ces femmes. Les taux de base de la prolactine ne sont pas affectés, mais le rythme circadien serait modifié. La PR masculine peut être associée à une hypoandrogénie. **(M.Husson, 2003)**

➤ **Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien**

Les taux de base du cortisol sont normaux, mais la réponse cortisonique au stress serait insuffisante et le rythme circadien du cortisol serait affecté.

Il existe une étroite interaction entre le système endocrinien et le système immunitaire (neuro-peptides). Il est donc possible que ces facteurs hormonaux facilitent le passage de la PR de la phase d'initiation à la phase inflammatoire. **(M.Husson, 2003)**

1.4. Facteurs psychologiques

Il n'existe pas de terrain psychologique particulier prédisposant à la PR. Cependant, la maladie ou une poussée peut être induite par un traumatisme affectif (deuil, divorce, accident, etc). La PR peut aussi apparaître dans les suites d'un accouchement. Ces phénomènes pourraient être expliqués par une dérégulation du système hypothalamo-hypophysosurrénalien qui joue un rôle important dans la réponse à un stress. Ces notions sont importantes à repérer, car elles peuvent orienter le diagnostic devant un rhumatisme inflammatoire au début. Par ailleurs, il est essentiel d'accompagner ces patients du point de vue psychologique, dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire. **(M.Bacle, 2012) (M.Husson, 2003)**

Chapitre 04 :

*Aspects de la
réponse immunitaire
dans la polyarthrite
rhumatoïde*

1. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

Afin de bien comprendre l'immunopathologie de la PR, il est nécessaire de différencier les mécanismes responsables des lésions articulaires (d'origine cellulaire et humorale) de ceux engendrant les lésions extra-articulaires. Plusieurs phases caractérisent le processus immunopathologique de la polyarthrite rhumatoïde : initiation, recrutement cellulaire et inflammation, prolifération synoviale, destruction de l'articulation et réparation.

1.1. Phase d'initiation

Le mécanisme de déclenchement du processus pathologique reste inconnu. Le premier événement pourrait être une réponse inflammatoire « non spécifique » à un stimulus encore non identifié. Les peptides antigéniques qui déclencheraient spécifiquement la polyarthrite rhumatoïde demeurent inconnus. On tend actuellement à incriminer des auto-antigènes situés dans l'articulation (collagène de type II, proteoglycanes, protéines de la matrice) ainsi que des peptides d'origine exogène, issus de bactéries ou de virus. Pendant cette phase d'initiation les cellules du sang périphérique traversent, grâce à une angiogenèse accrue les nombreux néovaisseaux de la synoviale et migrent dans l'articulation sous l'effet des molécules d'adhésions et des chimiokines (**Figure.09**). (**M. Husson, 2003**) (**M.Bacle, 2012**) (**COFER, 2011**)

Un antigène serait présenté aux lymphocytes T CD4+ par les molécules du système HLA de classe II (DR4 ou DR1 par exemple). Ces lymphocytes sécrètent alors l'interféron- γ et l'interleukine-2 qui conduit à la stimulation de monocytes/macrophages. Celles-ci à leur tour sécrètent le TNF- α et IL-1, les TNF- α et l'IL-1 stimulent entre autres les cellules mésenchymateuses telles que les cellules synoviales, cellules endothéliales, fibroblastes et ostéoclastes. Les cellules locales libèrent ensuite pour leur part des enzymes et d'autres cytokines, d'où une amplification du processus inflammatoire. (**M. Husson, 2003**) (**M. Bacle, 2012**) (**COFER, 2011**).

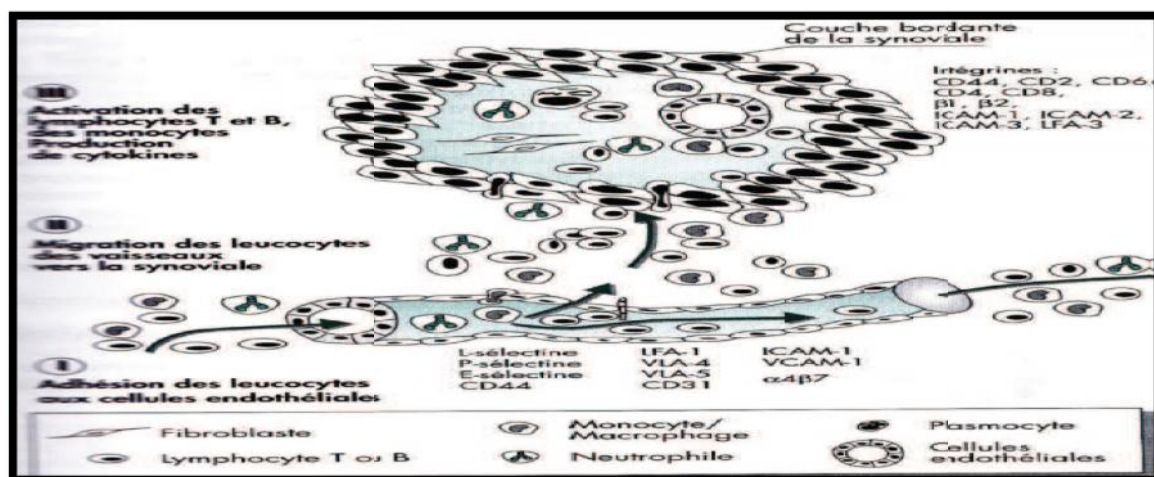


Figure 09 : Les étapes de la migration cellulaires du sang vers la membrane synoviale (J.Sany, 2003)

1.2. Phase de recrutement et d'inflammation

Une importante infiltration cellulaire du tissu synovial, conduisant à la formation du pannus synovial, marque cette phase d'inflammation; Le recrutement cellulaire et l'inflammation au niveau de la synoviale rhumatoïde s'explique par trois phénomènes majeurs, la migration cellulaire du sang vers l'articulation, l'infiltrat cellulaire de la synoviale et la dysrégulation des cytokines.

1.2.1. La migration cellulaire du sang vers l'articulation

L'apparition de la synovite passe par le recrutement de leucocytes (lymphocytes T et B, monocytes, polynucléaires neutrophiles) et la migration de ces éléments du sang vers la membrane synoviale. Ainsi, très précocement au cours de la PR, une néo-vascularisation de la synoviale se développe. L'angiogenèse est sous la dépendance de plusieurs facteurs comme l'angiostatine, l'endothéline, le VEGF (vascular endothelial growth factor) ou encore le bFGF (fibroblast growth factor b). Les éléments figurés du sang adhèrent à l'endothélium des capillaires de la membrane synoviale et traversent la paroi endothéliale. Cette migration et l'attraction des lymphocytes dans l'articulation se fait grâce aux cellules endothéliales et aux molécules d'adhésion comme ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) ou encore ELAM (endothelial-leukocyte adhesion molecule). (M. Bacle, 2012)

1.2.2. L'infiltrat cellulaire lors de la synovite rhumatoïde

Cette étape est marquée par la présence d'un infiltrat inflammatoire composé de nombreux types cellulaires au niveau de la synoviale rhumatoïde, les lymphocytes T(LT CD4+) et B(LB) sont majoritaire, suivi par les autres types cellulaires ; des (LT CD8+), Macrophages, Cellules dendritiques, fibroblastes, polynucléaires neutrophiles(PNN), cellules souches mésenchymateuses (**Figure.10**). (**M. Thorsten, 2005**)

Il faut noter que le mécanisme physiopathologique de la PR est basé sur le complexe tri-cellulaire : CPA/lymphocytes T/synoviocytes. (**J. Morel et al., 2004**)

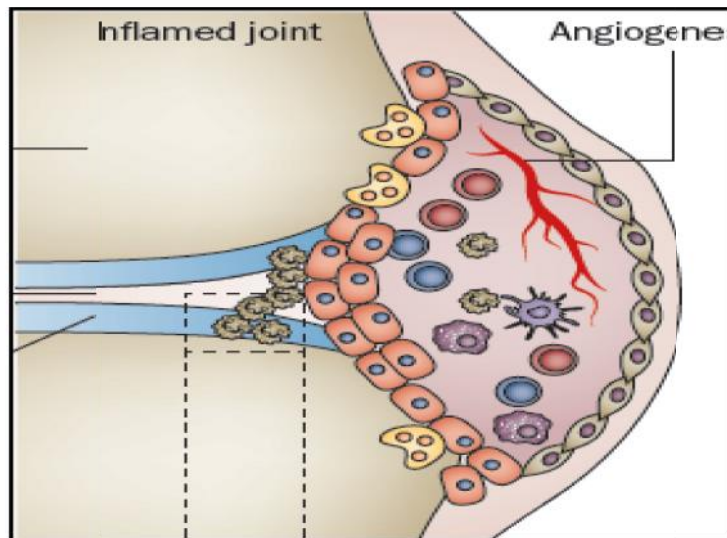


Figure 10 : Infiltration cellulaire du tissu synoviale au cours de la PR
(**L.Helen et al., 2014**).

1.2.3. La dys-régulation des cytokines

Les cytokines jouent un rôle majeur dans l'immunopathologie de la PR. Il existe un déséquilibre entre :

- les cytokines pro-inflammatoires ou Th1 (TNF α , IL1, IL6, IL8) produites en excès.
- les cytokines anti-inflammatoires ou Th2 (IL4, IL10, IL13) ainsi que les récepteurs solubles du TNF α et l'antagoniste du récepteur de l'IL1, produits en quantités insuffisantes. (**M. Husson, 2003**)

2. Réponse immunitaire innée et adaptative au cours d'une polyarthrite rhumatoïde

2.1. La réponse immunitaire innée

Afin de bien comprendre les mécanismes de la réponse immunitaire innée, il est nécessaire de connaître l'implication d'un ensemble de cellules immunitaires intervenant dans l'activation de cette réponse : les cellules dendritiques, les monocytes/macrophages, les polynucléaires neutrophiles. Des agents infectieux notamment bactériens faciliteraient dans la PR, l'activation de l'immunité innée, la réactivation des récepteurs Toll-like (TLR). Ces TLR reconnaissent des molécules exprimées par des microorganismes et semblent pouvoir déclencher la réaction inflammatoire et faciliter cette pérennisation en favorisant une stimulation récurrente de l'immunité innée. **(B.Combe, 2007)**

2.1.1. TLR (Toll like receptor)

Les TLR (TLR 2, 3, 4 et 6) sont activés par la liaison avec leurs motifs pathogène microbiens ou ligands endogènes appelés « damage-associated molecular patterns» (DAMPs) comme la protéine du choc thermique « Heat shock proteins (HSP) », l'ADN et l'ARN. Les cellules dendritiques, les macrophages et les synoviocytes sont activés par l'intermédiaire de ces récepteurs. **(Essakallia et al., 2011) (B.Lain et al., 2007)**

2.1.2. Rôle des macrophages/monocytes

Les macrophages ont un phénotype activé au cours de la PR : ils sont stimulés via les récepteurs PRR (pattern –recognition receptors) comme les TLR (TLR 2, 3, 4 et 6) ; les macrophages sont considérés comme la source majeure de cytokine pro-inflammatoire TNF- α , d'IL-1 et de NO. Ils libèrent des facteurs de croissance (GM-CSF), des chémokines (IL-8, MIP-1, MCP-1), des enzymes impliquées dans la dégradation du cartilage, telles la MMP-3 et la MMP-9 et sur-expriment des molécules de classe II du CMH. Les monocytes circulants présentent également un phénotype activé (libération de cytokines pro-inflammatoires et de prostanoïdes, expression de molécules d'adhésion). Le nombre de précurseurs monocytaires CD14⁺ est supérieur chez les patients atteints de PR que chez les sujets sains, suggérant une altération de l'homéostasie monocyttaire en amont de leur activation synoviale. **(M.Zeisel, 2004)**

2.1.3. Rôles des polynucléaires neutrophiles (PNN)

Ils constituent des éléments essentiels de la défense contre les pathogènes. Ce sont les premières cellules à migrer au site de l'inflammation, suivies des monocytes. Les neutrophiles libèrent dans l'espace extracellulaire des médiateurs cytotoxiques comme les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des protéases endommageant ainsi à la fois le pathogène et le tissu hôte. Il s'ensuit une accumulation dans l'intima de synoviocytes macrophage-like (synoviocytes de type A) et fibroblaste-like (synoviocytes de type B) engendrant une hyperplasie de la membrane synoviale et une sécrétion excessive de métalloprotéases.

Une fois le pathogène éliminé, les neutrophiles entrent en apoptose et sont phagocytés par les macrophages. Dans le cadre de la PR, les mécanismes d'activation, de recrutement et d'apoptose des neutrophiles sont altérés. Dans le cas d'un dysfonctionnement du mécanisme apoptotique, les neutrophiles entament une nécrose. L'ingestion des débris cellulaires par les macrophages induit la production de cytokines pro-inflammatoires amplifiant ainsi le scénario inflammatoire de la PR. **(H.Myriam, 2011)**

2.1.4. Rôle des mastocytes dans la PR

Les mastocytes sont des cellules granuleuses essentiellement présentes dans le tissu conjonctif et qui pourraient également jouer un rôle précoce dans le processus de la PR. Dans le tissu synovial, les mastocytes sont retrouvés dans l'intima mais peuvent être également retrouvés au niveau des sites de destruction du cartilage. Leur proximité avec les terminaisons nerveuses et les vaisseaux sanguins leur permet d'être en première ligne, avec les neutrophiles et les macrophages, pour initier une réponse inflammatoire et activer les cellules endothéliales. Chez les patients atteints de PR, le nombre de mastocytes est très augmenté. Ces cellules sont souvent retrouvées activées et dégranulées :

- L'activation des mastocytes est probablement due à la formation de complexes immuns impliquant leur Fc γ -RI ou CD64. En réponse à cette activation, les mastocytes sécrètent de l'histamine et des eicosanoïdes qui peuvent induire la production d'IL-1 (surtout d'IL-1 β) par les macrophages. Ils produisent également une quantité importante de cytokines, dont le TNF- α , qui en retour va accélérer le recrutement des neutrophiles. **(H.Myriam, 2011)**

2.1.5. Rôle des plaquettes

L'activation des plaquettes amplifie le risque de maladies cardio-vasculaires. Il a été montré que ces cellules activées sont présentes en grand nombre dans la membrane synoviale et dans le liquide synovial. Des microparticules de 0,2 à 1µm de diamètre, exprimant l'IL-1α et l'IL-1β, bourgeonnent de ces cellules et permettent d'amplifier l'inflammation en activant la sécrétion d'IL-6 par les synoviocytes fibroblaste-like (synoviocytes de type B). **(H.Myriam, 2011)**

2.1.6. Rôle des fibroblastes synoviaux (FS)

Les FS ou fibroblaste-like jouent un rôle important durant toutes les phases de la PR, elles participent à la phase inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde par la sécrétion des cytokines au niveau du tissu synovial, comme l'IL-β, IL-6 et IL-8 ainsi que les MMP (Matrix metalloproteinase).

2.1.7. Rôle des cellules dendritiques dans la PR

Les cellules dendritiques CD, sont les cellules présentatrices professionnelles du système immunitaire et sont supposées être les cellules qui présentent initialement l'antigène aux lymphocytes T dans la PR et donc jouent un rôle majeur dans la décision du type de réponse immunitaire à mettre en jeu. Dans la synoviale rhumatoïde, les CD sont trouvées principalement dans les agrégats lymphocytaires et en périphérie des vaisseaux, suggérant que les CD proviennent du sang périphérique. Les chimiokines capables d'attirer les cellules dendritiques, MIP-3a et b, les chimiokines CC, sont trouvées en abondance dans la synoviale. Les chimiokines CCL19 et CCL21 et leur récepteur CCR7 interviennent dans l'adressage des CD dans la synoviale et plus précisément dans l'infiltrat lymphocytaire. Les CD présentent dans la synoviale rhumatoïde expriment des marqueurs de différenciation qui témoignent d'un contact préalable avec les lymphocytes T. Ces observations suggèrent que les CD seraient activées dans les organes lymphoïdes et migreraient ensuite dans la synoviale. Les CD pourraient participer à la pérennisation de l'inflammation par un défaut de régulation de la présentation antigénique. Ainsi, un défaut d'apoptose des DC favorisé par des facteurs anti-apoptotiques présents dans l'environnement synovial pourrait prolonger anormalement leur durée de vie. Le ou les antigènes arthritogènes seraient ainsi présentés de manière anormalement prolongée et pourraient de ce fait

favoriser la pérennisation de l'inflammation. Les DC ont un rôle d'éducation des lymphocytes T régulateurs $CD4^+$ et $CD25^+$ pour envoyer des messages de régulation. (B.Combe, 2004) (H.Myriam, 2011)

Elles interviennent aussi dans la transformation phénotypique des lymphocytes T naïfs en type Th1 ou Th2, selon les cytokines présentes dans le milieu. Les interactions entre CD et cellules T se font par contact cellulaire soit à travers des interactions de type récepteur/ligand soit par l'intermédiaire de cytokines et de chimiokines. Les CD produisent de l'IL-12 et de l'IL-23 qui font basculer la réponse immunitaire vers les types Th1 et Th17, respectivement. L'IL-23 augmente la production lymphocytaire T d'IL-17, qui à son tour va activer les fibroblastes synoviaux et augmenter leur réponse à d'autres signaux provenant des cellules T. (B.Combe, 2004) (H.Myriam, 2011)

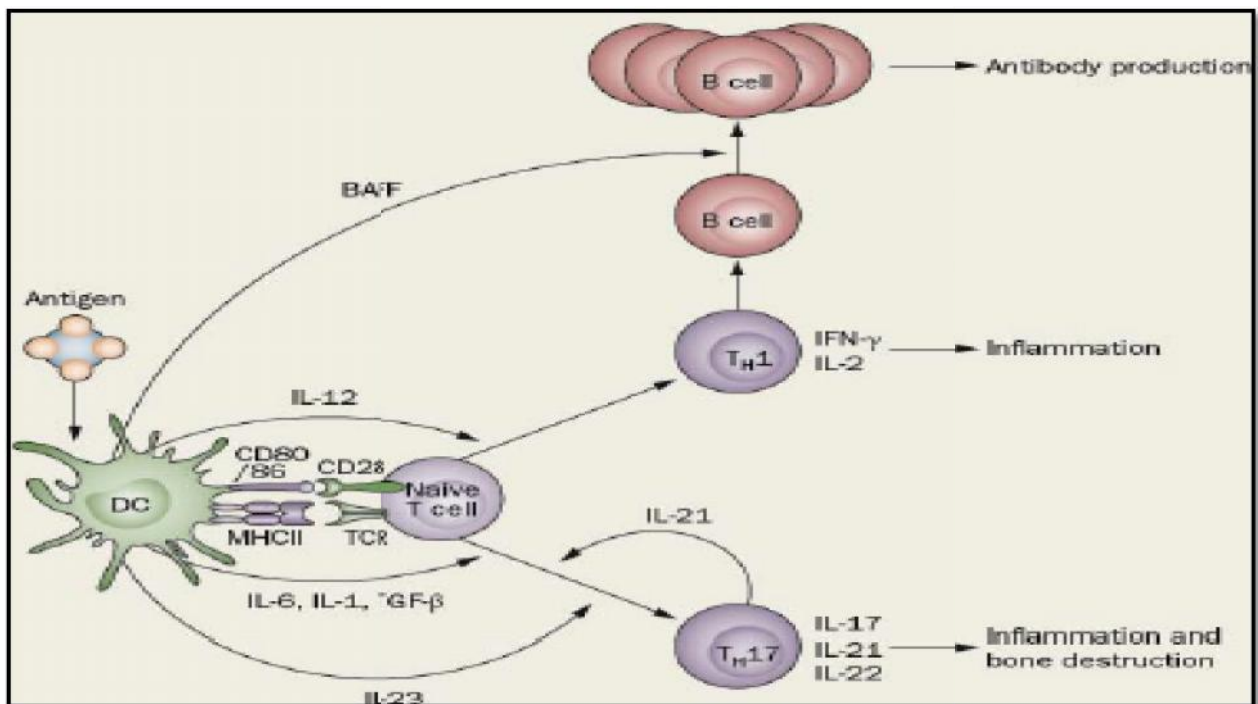


Figure 11 : Rôle des cellules dendritiques dans la réponse inflammatoire au cours d'une PR (H.Myriam, 2011)

2.2. La réponse immunitaire adaptative

2.2.1. Rôle des lymphocytes LB :

Bien que le rôle des cellules T et les CPA dans la pathogenèse de la PR à été largement étudié, le rôle précis de cellules B est toujours pas bien caractérisé. Des analyse

histopathologiques ont montré que plus de 60% de prélèvements de tissu synovial de patients atteint de PR contiennent des infiltrats de lymphocytes B et T .

Les cellules B peuvent jouer un certain nombre de rôles dans la pathogénie de la PR, Leur contribution se situe à plusieurs niveaux ; les lymphocytes B peuvent se comporter comme de véritables CPA car ils sont capables de présenter des antigènes aux lymphocytes TCD4⁺. En effet, grâce aux facteurs rhumatoïdes membranaires, ils captent très efficacement des complexes immuns. Les antigènes présents dans ces complexes immuns pourraient subir un « apprêtement » avant d'être présentés par les molécules HLA-DR. L'implication des lymphocytes B dans la présentation antigénique est supportée par l'augmentation de l'expression des molécules HLA-DR observée à la surface des lymphocytes B présents dans la synoviale rhumatoïde. L'analyse du répertoire des lymphocytes B synoviaux a révélé qu'ils étaient activés dans la membrane synoviale. Les lymphocytes B produisent certains autoanticorps détectés dans la PR tels que les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anticollagène. D'autres autoanticorps pourraient intervenir dans la pathogénie de la PR comme BIP (*immunoglobulin heavy gene binding protein*), *human RNP-33* (RA33). Ces anticorps ne sont pas spécifiques de la maladie. En revanche, les anticorps dirigés contre des protéines citrullinées produites par déaminations de résidu arginine par une peptidylarginine déiminase sont plus spécifiques de la PR. Les anticorps anti-*citrullinated cyclic peptide* reconnaissent également les résidus citrullinés de protéines comme la fillagrine. (J. Morel *et al.*, 2004)

2.2.1.1. Production d'auto-anticorps

➤ **Les facteurs rhumatoïdes**

Les Lymphocytes B (LB) sont les premiers acteurs de la réponse immunitaire adaptative à avoir été mis en évidence dans la pathogénie de la PR. La découverte des facteurs rhumatoïdes (FR), des auto-anticorps souvent de type IgM (mais pouvant être aussi de type IgA ou IgG) produits par les plasmocytes et dirigés contre les IgG, a conduit à l'hypothèse selon laquelle la PR pourrait être une maladie auto-immune causée par des auto-anticorps. (H. Myriam, 2011)

La présence de ces facteurs rhumatoïdes en titre élevé, constitue un marqueur prédictif d'une évolution sévère de la maladie. (O. Vittecoq, 2003).

➤ **Les ACPA (auto-anticorps anti-protéines citrullinées)**

Les ACPA ont d'abord été identifiés comme des anticorps anti filaggrine « AFA » comprenant deux familles d'IgG. **(S.Nacer, 2008)**

- Les anticorps anti-kératines « AKA »

Les AKA reconnaissent des isoformes hydrophiles neutres et acides de la filaggrine de l'épiderme humain.

- Les anticorps anti-facteur périnucléaire « APF ».

L'antigène reconnu par les APF est présent dans des granules cytoplasmiques des kératinocytes les plus superficiels de l'épithélium buccal humain correspondant aussi à des variants hydrophiles de la pro-filaggrine

Depuis leur découverte APAC ont été principalement utilisés comme marqueurs de diagnostic de la PR. Cependant, il est en train de devenir de plus en plus claire que l'APAC ont également un rôle fonctionnel dans la pathologie de la PR, la présence des APAC peuvent activer les macrophages, les polynucléaires basophiles et le système du complément. **(M.Infantino et al., 2014)**

➤ **Les auto-anticorps dirigés contre des antigènes du cartilage**

Par exemple le collagène de type II, l'aggrécane et la glycoprotéine gp39. Un antigène plus inattendu car ubiquiste a été également mis en cause : la glucose-6-phosphate isomérase (GPI). Le rôle de la GPI a été mis en évidence dans un modèle d'arthrite spontanée chez des souris K/BxN, issues du croisement de souris exprimant le transgène KRN et de souris NOD (molécule Ag7 du CMH). **(M.ZEISEL, 2004)**

2.2.1.2. Sécrétion de cytokines

Les LB sécrètent des cytokines et chimiokines comme (IL-6, IL-10, IL-12, TNF α) qui activent les cellules dendritiques folliculaires et participent à la formation des structures lymphoïdes dans le tissu synovial.

D'autres arguments sont en faveur d'un rôle important des LB dans la pathogénie de la PR. Ainsi, de nouveaux activateurs des LB, telle la cytokine « B cell activating factor belonging to the TNF superfamily » (BAFF ou Blys) ont été identifiés dans la PR ainsi que dans d'autres maladies auto-immunes. BAFF est synthétisée par les monocytes/macrophages et les CD. En se fixant sur son récepteur BAFF-R à la surface des LB, BAFF donne un signal de survie, de maturation et d'activation aux LB **(Mackay et Browning, 2002)** ; Sa surexpression chez des

souris induit la production d'auto-anticorps, dont des FR. Des concentrations sériques et synoviales importantes de BAFF ont été mises en évidence chez des patients atteints de PR, ce qui suggérerait que BAFF puisse jouer un rôle dans la synthèse d'auto-anticorps au cours de la PR. (M. Zeisel, 2004)

2.2.1.3. Présentation de l'antigène et activation des lymphocytes T :

Les lymphocytes B(LB) peuvent présenter des antigènes aux lymphocytes TCD4⁺ grâce aux facteurs rhumatoïdes membranaires qui captent efficacement des complexes immuns.

les LB sont indispensables à l'activation des LT dans la membrane synoviale rhumatoïde et que leur déplétion par des anticorps anti-CD20 conduit à la disparition des agrégats de LT et LB synoviaux, à une diminution des LT infiltrant la membrane synoviale et à la diminution de production d'interleukine (IL)-1 et de facteur nécrosant des tumeurs TNF- α . L'administration d'anticorps anti-CD20 (rituximab) à des patients atteints de PR permet l'amélioration des signes cliniques de la PR, alors que les concentrations sériques d'immunoglobulines ne sont pas modifiées, suggérant que les LB puissent jouer un rôle dans la pathogénie de la PR, indépendamment de la synthèse d'anticorps. (M. Zeisel, 2004)

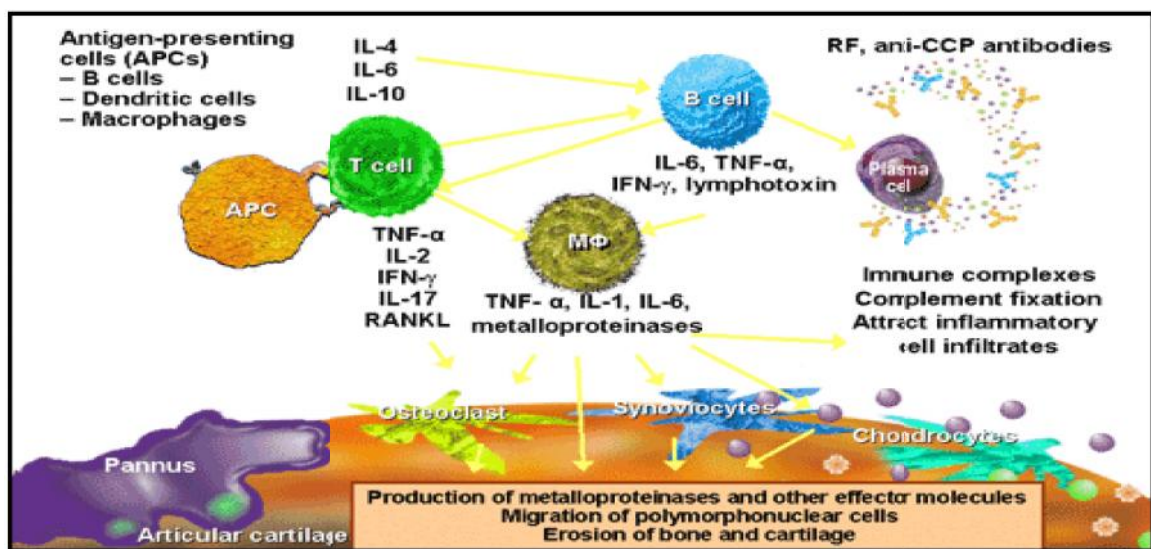


Figure 12 : Rôle des LB dans la pathogénie de la PR (Smolen *et al.*, 2003)

2.2.2. Rôle des lymphocytes T

Les deuxièmes acteurs immunologiques à avoir été impliqués dans la pathogénie de la PR sont les LT :

➤ **Rôle des LT CD4⁺**

De nombreux arguments plaident en faveur d'un rôle essentiel des Lymphocytes T (LT) CD4⁺ dans la physiopathologie de la PR. D'une part, ils sont souvent retrouvés en abondance dans le tissu synovial et le liquide articulaire de patients atteints de PR, notamment les LT exprimant le phénotype mémoire CD4⁺CD45RO⁺ et les lymphocytes porteurs de marqueurs d'activation comme le CD40L ou le CD28.

Une autre étude à montrer que les LT CD4⁺ du tissu synovial présentent un phénotype particulier, notamment une perte d'expression du CD20 (LT CD4⁺ CD28nul), CD27, CD40L avec l'acquisition d'expression de récepteurs activateurs des cellules NK et leurs molécules adaptatrices. Ils présentent également une résistance à l'apoptose expliquant la persistance de la réponse inflammatoire au niveau de l'articulation. **(M.Salmon *et al*, 1997) (MM.Maurice *et al*, 1996) (T.Namekawa, 2000)**

Après l'activation des lymphocytes TCD4⁺ par les deux signaux (récepteur T de l'antigène (TCR)-CD3) des lymphocytes avec le complexe (CMHII –ACPA) et (CD80/86, CD40) exprimées sur les cellules dendritiques et leurs ligands respectifs sur les lymphocytes (CD28, CD40). Après leur activation les lymphocytes TCD4⁺ se différencie en l'une des trois sous-populations (TH1, TH17) ou en Treg. **(Essakallia *et al.*, 2011)**

➤ **Rôle des LT CD8⁺**

Les LT CD8⁺ sont une source de lymphotoxine α et β (LT α et LT β), deux cytokines qui appartiennent à la superfamille du TNF, et qui joue un rôle important dans la formation des structures lymphoïdes ressemblant aux follicules des organes lymphoïdes secondaires appelés centres germinatifs ectopiques (CGE). **(CM. Weyand , J.Goronzy, 2006)**

➤ **Rôle des LT régulateurs**

Lymphocytes T régulateurs (T reg CD4⁺ et CD25⁺) qui sont capables d'inhiber l'expansion clonale des lymphocytes T CD4. La molécule CTLA4 est exprimée par les Treg, après l'activation lymphocytaire et est capable d'interagir avec les CD80/CD86 pour lesquelles elle a plus d'affinité que CD28, permettant ainsi l'inhibition de la voie de costimulation CD80/86-CD28 et donc l'inhibition de l'activation lymphocytaire.

On remarque que les taux des LT régulateurs dans le liquide synovial sont élevés, cela peut être expliqué par différentes hypothèses. **(M.Bossier, 2011)**

- Une résistance des LTreg du liquide synovial à l'apoptose au même temps qu'une sensibilité accrue des Treg du sang à celle-ci.

-recrutement des LTreg au site inflammatoire à partir du sang périphérique

Dans les conditions normales les LTreg entraînent l'apoptose des lymphocytes B et inhibent leur coopération avec les lymphocytes T, l'action défaillante des LTreg dans la PR induit un défaut d'apoptose, contribuent à la coopération avec les cellules T d'où la survie des cellules B auto-réactifs. **(M.Bossier, 2011)**

3. La phase de destruction articulaire

L'homéostasie osseuse dépend de l'activité coordonnée des cellules résorbant l'os, les ostéoclastes, et des cellules formant l'os, les ostéoblastes. Cette activité dépend de l'expression de la cytokine RANKL qui contrôle la balance entre ces 2 types cellulaires. Des études histologiques ont montré que dans la PR, comme dans toute autre maladie ostéolytique d'ailleurs, un déséquilibre de cette balance est créé en faveur d'une augmentation de l'activité des ostéoclastes. **(H.Myriam, 2011)**

Une PR évoluée se manifeste par des atteintes articulaires locale et sous-jacente touchant le cartilage et le tissu osseux **(L. Klareskog *et al.*, 2009)**, Les lésions cartilagineuses et osseuses résultent du pannus synovial (secondaire à des phénomènes de prolifération synoviale dépendante des synoviocytes) et de l'action des métalloprotéases, des chondrocytes et des ostéoclastes. **(H.Myriam, 2011)**

4. Formation du pannus

Le pannus synovial correspond à l'attachement des synoviocytes sur le cartilage grâce à diverses molécules d'adhésion. Le pannus est formé de macrophages et de fibroblastes et un faible taux d'ostéoclastes, les fibroblastes activés, libèrent des métalloprotéases (collagenases, gelatinases...). Qui vont dégrader le cartilage et l'os sous-chondral. Les métalloprotéases sont activées par les cytokines pro-inflammatoires. **(M. Bacle, 2012)**

5. Cellules impliquées dans l'érosion osseuse

- Les Ostéoclastes

Ce sont les cellules responsables de la résorption osseuse. Ils se fixent à la matrice osseuse par l'intermédiaire de protéines d'adhésion. Ces cellules peuvent être stimulées

directement par le $TNF\alpha$, l'IL-1 ou encore les prostaglandines. Le deuxième mécanisme d'activation des ostéoclastes est le système RANK-RANK ligand. C'est un système non spécifique de la PR faisant le lien entre le système immunitaire et le métabolisme osseux. Le RANK ligand est une molécule appartenant à la superfamille du $TNF\alpha$ et qui est active par ce dernier mais aussi par l'IL-17. Le RANK ligand est exprimé à la surface des ostéoblastes, des LT activés, des macrophages et des monocytes. Le RANK qui est en fait le récepteur du RANK ligand est pour sa part exprimé au niveau des membranes cellulaires des cellules dendritiques, des précurseurs des ostéoclastes et des ostéoclastes matures. L'interaction RANK-RANKL ligand active les ostéoclastes et entraîne les lésions osseuses. L'osteoprotégérine (OPG) est sécrétée par de nombreux tissus et neutralise le RANK ligand en agissant comme un récepteur soluble. La modulation de ce système par des drogues ciblées serait probablement un excellent moyen thérapeutique de prévenir les érosions osseuses de la PR. **(B.Combe, 2008)(M. Bacle, 2012)**

6. Cellules impliquées dans la destruction cartilagineuses

-Les chondrocytes sont les cellules constituant le cartilage. Dans la PR, ils sont hyperplasiques et leurs lacunes péri-chondrocytaires sont augmentées **(M.Bacle, 2012)**. Ils sécrètent des collagénases et des prostaglandines après stimulation par l'IL-1, IL-17, IL-18, $TNF\alpha$. Les chondrocytes meurent in situ et forment des lacunes dans le cartilage qui empêchent son renouvellement. **(B.Lain et al., 2007)**

-les Fibroblastes synoviaux FS, les mastocytes, et d'autres cellules comme les PNN intra-articulaires qui produisent l'oxyde nitrique(NO), PGE2, facteur d'activation des plaquettes (PAF), au niveau du pannus l'ensemble des cellules activées sécrètent des ADAMTS et des MMP clivant les constituants de la matrice. **(B.Lain et al., 2007)**

7. Phase de réparation

L'organisme tente de compenser ces altérations, sous l'influence de certains facteurs de croissance comme le TGF- β (transforming growth factor), Ce dernier induit localement la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les chondrocytes. De plus, l'IL-10 et le système des TIMP (tissue inhibitor of metalloproteases) freinent les dégradations ostéo-cartilagineuses en inhibant la libération de métalloprotéases mais leurs effets sont généralement insuffisants à compenser le processus de destruction. **(M.Bacle, 2012) (M.Husson, 2003)**

8. Dysrégulation des cytokines

Les cellules communiquent entre elles par contact de cellule à cellule ou en utilisant des messagers intercellulaires appelés cytokines. Il existe quatre grandes familles de cytokines : les interleukines, les interférons, les facteurs de croissance et les chimiokines. Ces cytokines jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire innée et acquise. Dans la PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires (**P.Miossec, 2004**), les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle pathogénique clé sur les processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage. Il existe dans l'articulation rhumatoïde un déséquilibre entre les cytokines à action pro- inflammatoire, comme le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6, présentent en excès, et les cytokines à action anti-inflammatoire, représentées par l'IL-10, l'IL-4, l'IL-13, les récepteurs solubles du TNF α et l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (IL-1RA), qui sont présents en quantité insuffisante et ne peuvent bloquer l'action des premières ,le tableau ci-dessus explique l'implication des cytokines dans la pathogénèse de la polyarthrite rhumatoïde. (**MC.Bossier, 2010**)

Tableau 03 : Cytokines impliqués dans la PR (J. Zwerina *et al.*, 2005) (B.Lain *et al.*, 2007)

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

IL-13		Inhibition des fonctions monocytaires, inhibe l'expression des métalloprotéases 2 et 9 (action anti-angiogéniques)
IL-10	Monocytes, cellules dendritiques, cellules épithéliales, LT, LB,	Anti-inflammatoires, diminue la production des MMP et collagène par les FS, anergie des cellules T
Les cytokines à action régulatrice		
IL-2	Lymphocyte T	Facteur d'activation des cellules T, maintient les cellules activées
IL-7	Fibroblastes	Facteur de croissance pour les LB et LT, production d'immunoglobulines par les LB et les molécules d'adhésion par les cellules endothéliales
IL-12	Monocytes, cellules dendritiques, lymphocytes B	Production d'anticorps, inducteur de différenciation de LTh0 en LTh1, circulation des cellules inflammatoires.
Les cytokines à action variable		
INF-γ	Lymphocytes Th, Natural killer, fibroblastes	Différenciation des cellules de types Th1, induction de molécules d'adhésion
TGF-β	Les lymphocytes T, fibroblastes synoviaux, monocytes, plaquettes.	Initie l'activation et la suppression de la réponse inflammatoire, la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les chondrocytes, action immunosuppressive.

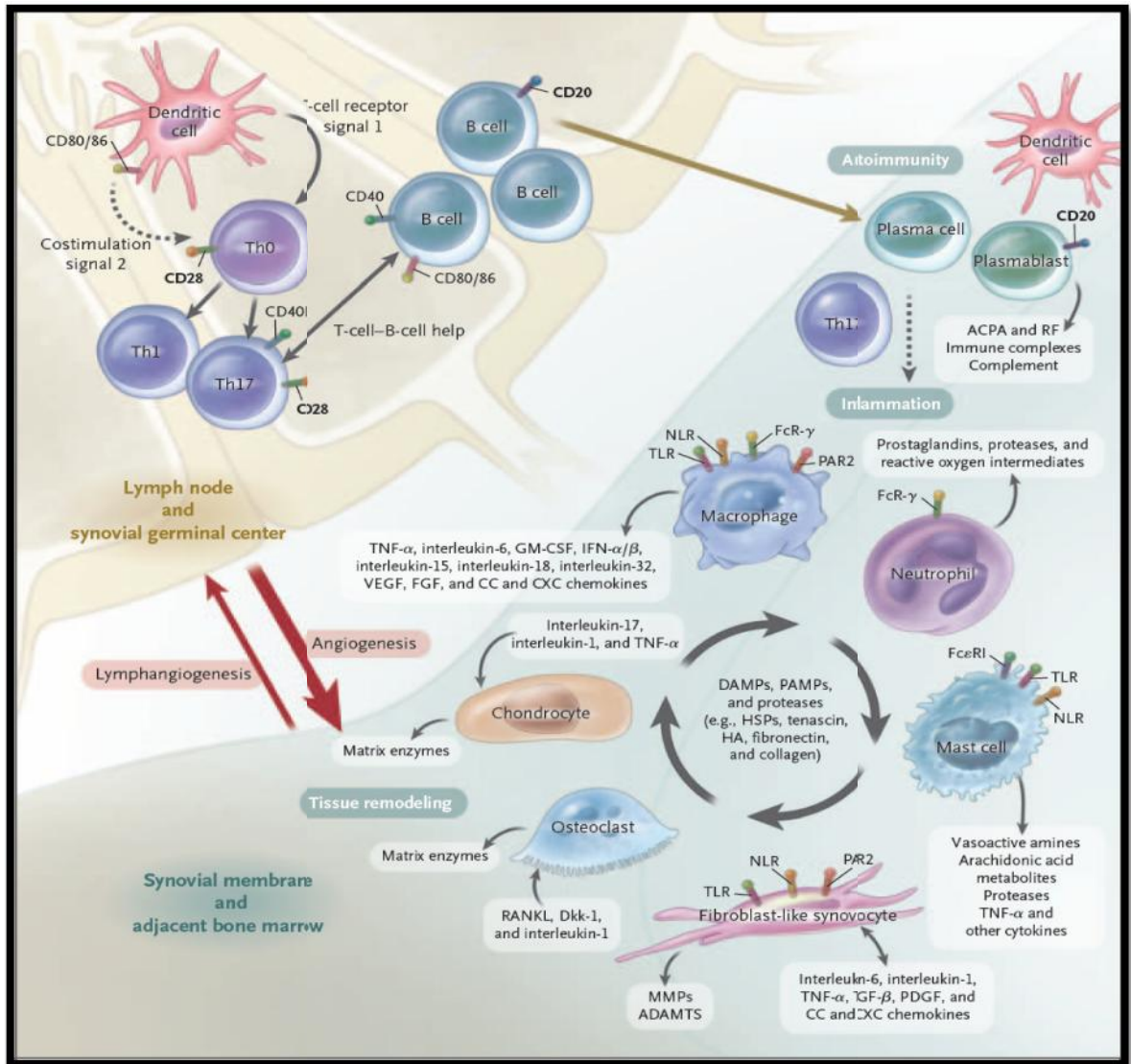


Figure 13 : Physiopathologie de la PR (B.Lain, Mc.Innes, G.Schett, 2011)

Chapitre 05 :

*Aspects diagnostic
de la
PR*

1. Aspects diagnostic de la polyarthrite rhumatoïdes

Le diagnostic de la PR doit être fait aussitôt que possible car c'est au stade de début que le traitement a le plus de chances d'être efficace, la prise en charge d'une PR débutante justifie d'un diagnostic dans les trois à six premiers mois après le début des symptômes **(R. Fadia et al., 2014)**

Le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde repose sur l'association de plusieurs critères cliniques, biologiques et radiologiques. **(P.Dubrous et al., 2004)**

2. Marqueurs biologiques et critères diagnostiques de la PR

Le poids des marqueurs biologiques apparaît faible dans les critères de classification proposés par l'*American College of Rheumatology* (ACR), la présence des facteurs rhumatoïdes représentant le seul critère biologique prenant en compte les aspects diagnostiques de la maladie **(P. Le goux, 2013)**

Tableau 04 : les critères de ACR 1987 pour la classification de la polyarthrite rhumatoïde (P. Le goux, 2013) (G. Hayem, 2002)

Au moins 4 des 7 critères sont exigés, Les critères de 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines

1-Raideur matinale articulaire ou périarticulaire, durant au moins 1 heure avant l'amélioration maximale

2-Arthrite touchant trois groupes articulaire ou plus avec gonflement articulaire (genoux, coudes, poignets, méta-carpophalangiennes MCP)

3-Arthrite touchant les articulations de la main ; méta-carpophalangiennes MCP, poignets, inter-phalangiennes proximales IPP,

4-Arthrite symétrique : atteinte simultanée des mêmes groupes articulaires bilatéralement

5-Présence de nodules rhumatoïdes, nodules rhumatoïdes sous-cutanés sur les proéminences osseuses, les surfaces d'extension ou dans les régions para-articulaires

6-Facteur rhumatoïde sérique : mise en évidence de quantités anormales de facteur rhumatoïde sérique par une méthode dont les résultats sont positifs chez moins de 5 % des sujets témoins normaux

7-Modifications radiologiques avec érosion, décalcifications osseuses des mains et des poignets

Le poids diagnostique des marqueurs biologiques dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) devient plus important depuis l'apparition des critères ACR/EULAR 2010 tableau. 5, avec un total maximal de 4 points sur 10 si on les considère dans leur ensemble (tests sérologiques et marqueurs de l'inflammation), et sachant que le diagnostic de la maladie, fondé essentiellement sur la présence d'atteintes articulaires, est porté à partir de 6 points seulement. Le syndrome inflammatoire non spécifique, est présent dans 90 % des cas. Les anticorps anti-CCP (peptide cyclique citrulliné) ont une sensibilité équivalente à celle des facteurs rhumatoïdes (FR), leur spécificité apparaissant plus élevée au plan diagnostique. (P. Le goux ,2013) (D. Aletaha *et al.*, 2010)

Tableau 05 : Critères ACR/EULAR 2010 ;
le diagnostic de PR est posé si le score est ≥ 6 . (P. Le goux, 2013)

2.1. Le syndrome inflammatoire

La VS et la CRP constituent deux marqueurs importants du syndrome inflammatoire dans la PR. (P.Le goux, 2013)

2.2. Examens sérologiques :

Aux facteurs rhumatoïdes se sont ajoutés les anticorps anti-protéines et peptides citrullinés ainsi que d'autres anticorps, nous nous intéressons plus aux facteurs rhumatoïdes et leurs intérêt dans le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïdes

a. Facteurs rhumatoïdes

Les FR sont synthétisés par les plasmocytes de la synoviale. Physiologiquement, ils sont soupçonnés de jouer des rôles dans la régulation de la réponse immunitaire et dans l'élimination

Type d'atteinte articulaire (0-5)	
1 articulation moyenne ou grosse	0
2-10 articulations moyennes ou grosses	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
> 10 articulations (au moins une petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
Ni FR ni ACPA	0
Au moins un test faiblement positif	2
Au moins un test fortement positif	3
Durée de la synovite (0-1)	
< 6 semaines	0
> 6 semaines	1
Marqueurs de l'inflammation (0-1)	
Ni CRP ni VS élevée	0
CRP ou VS élevée	1

des complexes immuns et des bactéries. Dans le cadre de la PR, les FR sont surtout impliqués dans la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et dans le développement de certaines manifestations extra-articulaires notamment les vascularites rhumatoïdes. (M.Bacle, 2012)(J.Sany, 2003)

Le FR est un anticorps anti-gammaglobuline qui appartient le plus souvent à la classe des IgM. L'anticorps peut être aussi de type IgA, IgG, IgD. Quelle que soit la classe immunoglobuline de ces facteurs, leur point commun est d'être toujours dirigé contre le fragment Fc des immunoglobulines G humaines ou animales. Les méthodes sérologiques classiques de détection des FR ne mettent pratiquement en évidence que les FR de type IgM qui est seuls agglutinants. Il existe quatre techniques de dosage des FR (Combe, 2006) (J.Sany, 2003) (MS,Bennouni, 2014)

1- La réaction de Waaler-Rose est de moins en moins utilisée (globules rouges de mouton sensibilisés par du sérum de lapin anti-globules rouges de mouton), positif à $1/64^e$ (P.Le goux, 2013) (B.Combe, 2006) (MS,Bennouni, 2014)

2-Le test au latex en tube utilise des particules de polystyrène recouvertes d'Ig humaines. Il est considéré comme positif à $1/80e$. (P.Le goux, 2013) (MS,Bennouni, 2014)

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

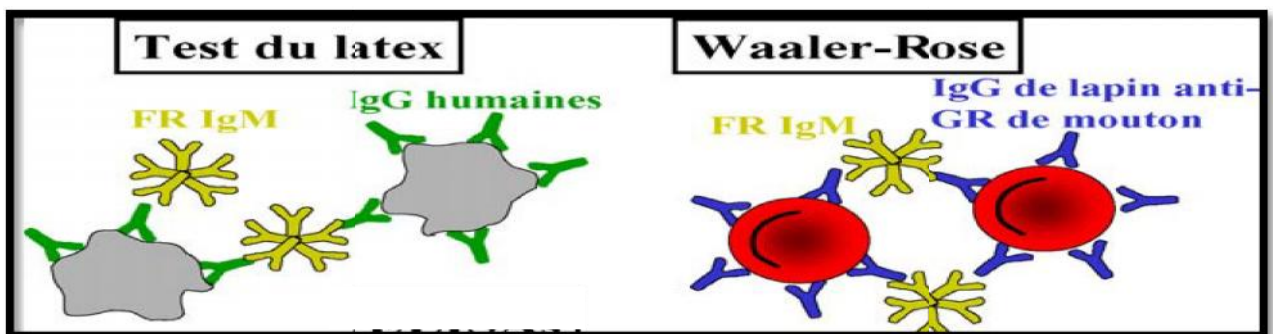


Figure 14 : Le test du latex et la réaction de Waaler-Rose

Les deux autres méthodes sont actuellement plus performantes et recommandées par la Haute autorité de santé (HAS) parce que elles semblent offrir une bonne sensibilité et une meilleur spécificité (Tableau 06), par rapport aux méthodes d'agglutinations, Il s'agit de la détection du FR par :

3- néphélométrie laser qui est une technique d'agglutination précise, rapide et automatisée, le résultat est exprimé en unités OMS (organisation mondiale de la santé) positif si >10 unités internationales. **(El Bakkouri, H. Fellah, 2014)**

4- Technique ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay* ou dosage immuno-enzymatique sur support solide), très sensible pour déterminer les différents isotypes IgM, IgA et IgG. Notre choix s'est porté sur cette technique ELISA pour sa grande sensibilité et spécificité. **(Vittecoq et al., 2002) (P.Le goux, 2013)**

Tableau 06 : Sensibilité et spécificité des différentes méthodes dosant les facteurs rhumatoïdes (El Bakkouri, H. Fellah, 2014)

PR précoce	Sensibilité (%)		Spécificité (%)
	PR	PR avérées	
Test au latex	70	32-55% *	80
Test de waaler-Rose	60		90-95
Néphélométrie/ Turbidimétrie	82	50-66	87-95
ELISA	79	65	84-94

***sensibilité de la combinaison Latex-waaler-Rose**

A la phase d'état le FR est présent dans 70 à 80 % des cas, ils n'apparaissent généralement que 6 mois à 1 an après le déclenchement de la maladie, une PR présentant des FR est dite " séropositives " par opposition aux PR " séronégatives " dans lesquelles ils sont absents. La présence de FR n'est ni indispensable ni suffisante pour affirmer le diagnostic. Le FR peut être présent chez certains sujets qui ne développeront jamais de PR ; Ils peuvent être positifs en présence d'un tableau de polyarthrite et dans de nombreuses autres situations pathologiques telles que les maladies auto-immunes (surtout le syndrome de Gougerot- Sjögren), les maladies infectieuses (présence transitoire) et les hémopathies malignes. **(MS,bennouna, 2014) (B.Combe, 2006) (F. Jouen-Beades et al., 2001)**

B. Les anticorps anti-protéines et peptides citrullinés (ACPA)

Ces anticorps ont comme cible commune des épitopes citrullinés générés par la modification post-traductionnelle de différentes protéines fréquentes au cours de l'inflammation,

cette modification est appelée déimination ou citrullination et se fait grâce à une enzyme la peptidylarginine déiminase(PAD) au sein de la membrane synovial.

Ces auto-anticorps étaient initialement détectés par des méthodes d'immunofluorescence indirecte. Ils sont actuellement détectés par des tests immuno-enzymatiques (ELISA), qui ont pour substrat des peptides cycliques citrullinés synthétiques (CCP). Ils sont connus sous l'appellation d'anticorps anti-CCP, avec une spécificité qui demeure supérieure à 95 % et une sensibilité qui varie entre 60 et 75 %, en fonction de la population étudiée et du test employé. (P. Le goux, 2013)(L.Musset ,P.Ghillani-Galbin, 2013)

C. Recherche des anticorps antinucléaires (ANN)

La recherche d'anticorps antinucléaires(AAN) est indispensable pour le diagnostic différentiel, en particulier pour éliminer une polyarthrite lupique surtout au début de la PR. On détecte des AAN dans 15 à 30 % des PR, souvent à un titre assez faible, Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-RNP, anti-SSA ou anti-SSB) sont rarement rencontrés dans la PR, sauf en cas de syndrome de chevauchement (connectivite associée). (P. Le goux, 2013)

2.3. Typage HLA de classe 2

La PR est associée à certains allèles HLADRB1 *04 et DRB1*01, qui ont en commun une séquence d'acides aminés, connue sous l'appellation d'épitope partagé, localisée dans la 3e région hypervariable des chaînes bêta des molécules HLA-DR. Au moins un de ces allèles est présent chez 60 à 70 %des patients atteints de PR et 20 à 30 % des témoins. Du fait de cette forte représentation dans la population générale, le typage HLA de classe II n'est actuellement pas recommandé en pratique clinique pour établir le diagnostic ou le pronostic de la PR. (P. Le goux, 2013)

3. Traitement

La thérapeutique nécessite une stratégie multidisciplinaire et poursuit 3 objectifs : contrôle des douleurs à l'aide des traitement dits symptomatiques ;ralentissement , et idéalement arrêt de l'évolution érosive du processus rhumatoïde ;sauvegarde la fonction articulaire et maintient de l'insertion socioprofessionnelle.

3.1. Traitements symptomatiques

Le rôle des traitements à visée symptomatique est de calmer les douleurs et de stopper le processus inflammatoire: les Antalgiques purs, les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les Corticoïdes. **(M. bossier, 2011)**

3.2. Traitement de fond :

Un traitement de seconde ligne ou modificateurs, L'action des traitements de fond conventionnels ne se manifeste pas avant 3 ou 4 mois, sauf pour le méthotrexate et la sulfasalazine (4 à 6 semaines). Ces traitements ont longtemps été dénommés DMARD (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*).

Actuellement, il est fait appel au concept de :

-SMARD (*Symptoms Modifying Anti-Rheumatic Drug*), c'est à dire de médicaments qui améliorent les symptômes cliniques de la maladie sans effet démontré sur l'évolution radiographique, DCART (*Disease Controlling Anti-Rheumatic Therapy*), c'est à dire de médicaments qui améliorent et maintiennent la fonction articulaire et qui préviennent ou ralentissent la progression radiographique pendant au moins un an.

3.3. Biothérapies (traitements ciblés)

Les anti-TNF ont montré une grande efficacité dans le traitement des formes sévères, trois anti-TNF sont disponibles deux anticorps monoclonaux, l'infliximab et l'adalimumab et un récepteur soluble, l'étanercept. Les autres biothérapies prescrites sont un inhibiteur de lymphocytes B, anticorps anti-CD20 ou rituximab, un inhibiteur de la coopération cellules présentatrice -lymphocytes T (CTLA-4 ou abatacept), un anti-récepteur de l'IL-6 (tocilizumab). **(M. bossier, 2011)**

Tableau 07 : Traitement médicamenteux de la PR (M.Husson, 2003)

traitements symptomatiques	Les Antalgiques	Niveau I et II	
	AINS	-----	
	Corticoïdes	Locaux et généraux	
Traitements de fond	Antipaludéens de synthèse	Hydroxy-chloroquine	SMARD
	Sels d'or	Allochrysine auranofine	SMARD
	Dérivés sulfhydriles	D-pénicillamine Tiopronine	SMARD
	Sulfasalazine	-----	DCART
	Méthotrexate	-----	DCART
	Immuno-dépresseurs	Ciclosporine A	DCART
		Cyclophosphamide	SMARD
		Chloraminophène	SMARD
		Azathioprine	SMARD
Biothérapie Anti-TNF α	Etanercept Infliximab Adalimumab	DCART	
Anti-cytokine	Anakinra		

Partie pratique

I

Matériels et méthodes

1. Objectif du travail

Il s'agit d'une étude de type cas /témoin ayant pour objectifs :

A - Réaliser une étude épidémiologique selon ;

1- Les tranches d'âges

2- Le sexe

B - Réaliser une étude sérologique pour connaître

1-L'Intérêt de la recherche des facteurs rhumatoïdes (FR) IgG-IgA dans le diagnostic de la Polyarthrite rhumatoïdes (PR) en utilisant une technique ELISA quantitative.

2- Discuter le rôle du facteur rhumatoïde IgM et les ACPA dans le diagnostic de la PR

2. Population étudiée et matériels

Notre étude comprend:

- 160 sujets, dont 40 sujets sains et 120 sujets atteints de la polyarthrite rhumatoïde, recrutés au niveau du service de l'immunologie unité de l'auto-immunité de l'institut pasteur d'Alger.

- Le groupe témoin est composé de 40 sujets sains, indemnes de toute pathologie rhumatismale, inflammatoire ou autre. Le choix de notre groupe témoin s'est porté sur le sexe féminin avec un nombre de 36 femmes contre 4 hommes. Un prélèvement de sang veineux a été fait pour nos 40 sujets sains et 54 patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde sur tube sec afin d'effectuer un dosage du facteur rhumatoïde IgG-IgA par une technique ELISA dans le sérum des deux groupes. Une collecte de données sur dossier des patients a été réalisé pour les deux autres paramètres recherchés en routine IgM et les ACPA.

- On a aussi réalisé une autre collecte de données pour 66 patients atteints de la PR dans l'objet d'homogénéiser les strates.

Tableau 08: stratification des patients PR

PR séropositives				PR séronégatives	
FR + (IgM)	ACPA+	FR - (IgM)	ACPA+	FR - (IgM)	ACPA-
20 patients prélevés 20 patients sur dossier ↓		14 patients prélevés 26 patients sur dossier ↓		20 patients prélevés 20 patients sur dossier ↓	
40		40		40	

3. Analyse sérologique

3.1. Dosage du facteur rhumatoïde

➤ Le dosage des facteurs rhumatoïdes IgG-IgA a été réalisé par la technique immuno-enzymatique ELISA « Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay » pour les 40 sujets sains et 54 patients atteints de la PR, le kit utilisé dans notre étude est : « AESKULISA » RF-AGM, conçu pour le diagnostic de la Polyarthrite rhumatoïdes.

➤ Le dosage de facteur rhumatoïde IgM a été réalisé par la technique de laser néphélométrie

➤ Le dosage des anticorps anti-peptides citrullinés cycliques ACPA a été fait par technique immuno-enzymatique quantitative ELISA.

Les résultats des dosages du facteur rhumatoïde IgM et les anticorps anti-peptides citrullinés cycliques ACPA ont été obtenus par collecte de données au niveau de l'institut pasteur d'Alger.

3.2. Technique ELISA

AESKULISA RF-AGM, est un test de dosage immuno-enzymatique ELISA indirect quantitatif, utilisant des fragments Fc d'immunoglobulines humaines (IgG) hautement purifiées, pour détecter les facteurs rhumatoïdes IgG-IgA et IgM monomérique. Ce kit a été développé pour un éventuel diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.

Principe

Les échantillons de sérum dilués au 1: 101 sont incubés dans les puits cotés avec un antigène spécifique « fragment Fc d'IgG humaines hautement purifié ». Dans le cas d'échantillon positif, les anticorps des patients d'isotype IgG, IgA se lient à l'antigène, les fractions non fixées sont éliminées par lavage à l'étape suivante. Après une seconde incubation est réalisée ; les anti-Ig-humaines conjuguées à la peroxydase de raifort (conjugué) sont incubées et réagissent avec le complexe antigène-anticorps contenu dans les puits (pour détecter les anticorps fixés). Le conjugué non lié est éliminé par lavage dans l'étape suivante.

L'addition du TMB-substrat génère une réaction colorimétrique enzymatique (bleu) qui est stoppée par l'ajout de la solution d'arrêt (l'acide dilué) (la couleur vire au jaune). L'intensité de la coloration obtenue avec le chromogène est en fonction de la quantité de conjugué fixé aux complexes antigène-anticorps, ceci est proportionnelle à la concentration initiale des anticorps contenus dans les échantillons des patients.

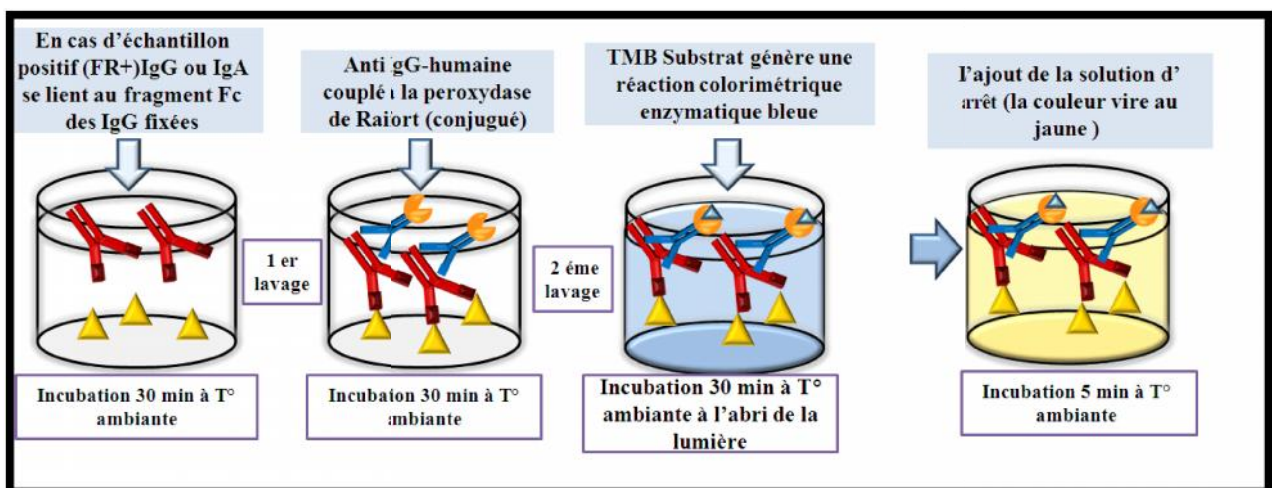


Figure 15 : Principe de la technique ELISA.

Mode opératoire

- Le dosage des facteurs rhumatoïdes IgG-IgA se fait dans des plaques séparées.
- Porter tous les réactifs et échantillons à la température ambiante, agitez les avant leur utilisation.

Les Dilutions

1-Dilution des réactifs concentrés et sérum :

- Solution de lavage : 1/50 (10ml de la solution de lavage + 490 ml d'eau distillée)
- Tampon d'échantillons (Sample buffer) :1/5 (10 ml de sample buffer + 40 ml d'eau distillée).
- Dilution du sérum : 1/101(10 µl de sérum+1000 µl de sample buffer diluée).



Figure 16 : les sérums dilués dans des cupules

- placer le nombre nécessaire de micropuits ou de barrettes sur le portoir
- Distribuer 100 µl de chacun des calibrateurs (0,3,10,30 ,100 ,300U/ml) ,contrôles positif et négatif .
- Transférer 100 µl de chaque sérum dilué des patients dans les puits désignés
- Recouvrir la microplaque et laisser incuber 30 minutes à température ambiante
- Laver les puits avec 300 µl de tampon de lavage dilué en répétant l'opération 3 fois (trois lavages)
- Eliminer toute trace de liquide dans les puits en tapotant énergiquement la microplaque face vers le bas sur du papier absorbant (après le 3^{ème} lavage).
- Pipeter 100 µl de conjugué (IgG : bleu / IgA : rouge) dans chaque puits.
- Incuber 30 minutes à température ambiante.
- Laver les puits avec 300 µl de tampon de lavage dilué en répétant l'opération 3 fois (trois lavages) et bien sécher come précédemment.
- Pipeter 100 µl du TMB/H₂O₂ substrat dans chaque puits (la couleur vire au bleu).
- incuber 30 minutes à température ambiante et à l'abri de la lumière (chambre noire) ;
- Ajouter 100 µl de la solution d'arrêt dans chaque puits en respectant l'ordre lors de l'addition du substrat (la couleur vire au jaune) ;
- incuber 5 minutes ;

-Agiter soigneusement la microplaque pour assurer une bonne homogénéisation de la distribution de la solution d'arrêt ;

-Réalisation de la lecture à l'aide de lecteur de microplaque : mesure photométrique de la densité optique à la longueur d'onde 450nm dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction.

-Exploitation des résultats :

- Résultat négatif : $x < 12$ UI/ml.
- Résultat douteux : $12 \leq x \leq 18$ UI/ml.
- Résultat positif : $x > 18$ UI/ml.

[UI : unités internationales].

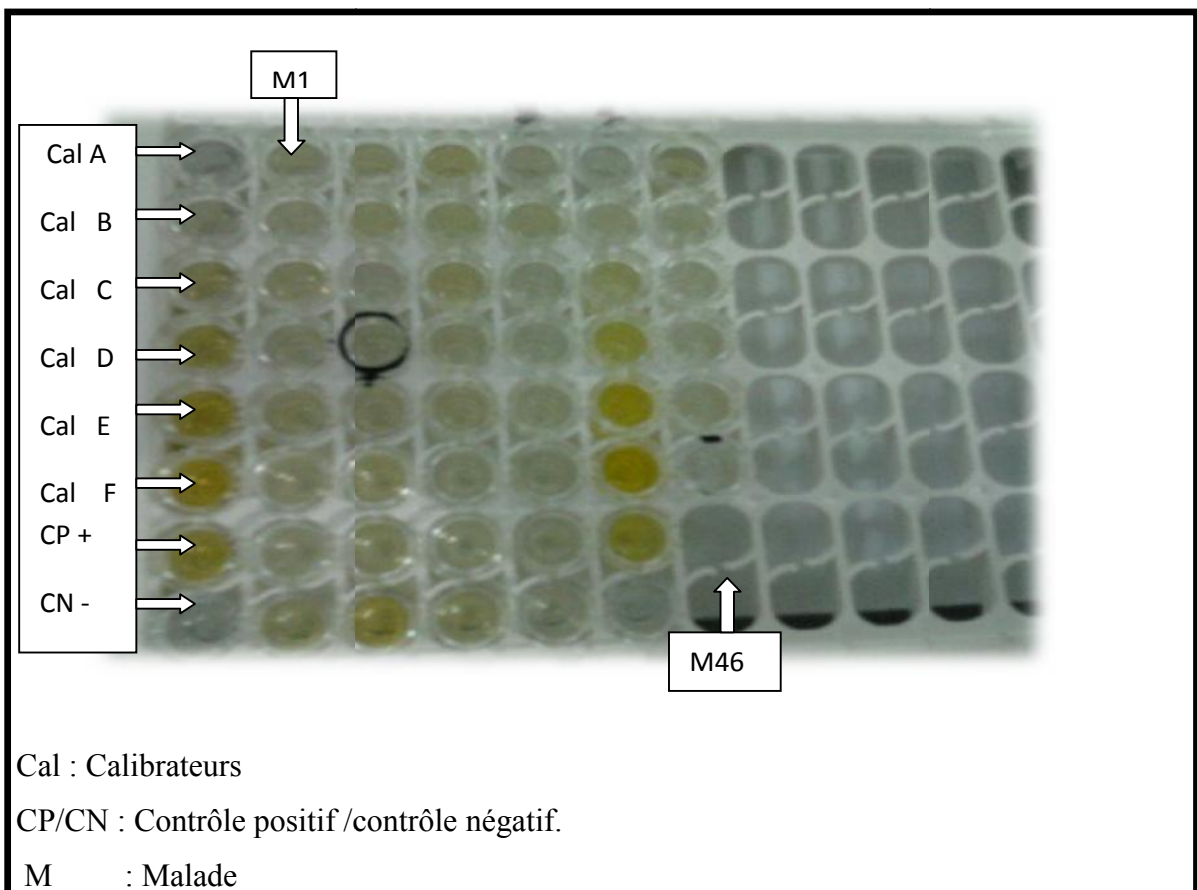


Figure 17 : Une plaque ELISA pour le dosage du facteur rhumatoïde (IgA)

3.3. Méthode au laser néphélométrie

Le dosage du FR-IgM a été réalisé par technique Néphélométrie laser, en utilisant le BN200-nephelometer analyzer (Behring-BMD) pour les 66 patients sur dossier et le laser NIFIS pour les 54 patients prélevés.

Principe

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

3.4. Recherche et dosage des ACPA

- A. Pour les 54 sérums prélevés la recherche des ACPA à été faite par un test ELISA (anti-CCP de 3^{ème} génération).
- B. La recherche des ACPA pour les 66 autres patients à été faite par un test ELISA (anti-CCP de 2^{ème} génération).

4. L'analyse statistique

La comparaison entre les différentes strates a été faite par le logiciel IBM SPSS Statistics 20 en utilisant l'ANOVA à un facteur :

- En premier lieu, une comparaison entre sujets sains et les différentes strates de patients atteints de la PR par rapport à l'auto-anticorps IgG/IgA.
- Une comparaison entre les différentes strates des patients atteints de la PR par rapport au facteur rhumatoïde FR « IgM, IgG, IgA »
- Une comparaison par rapport :
 - IgM, IgG, IgA et ACPA pour les 120 sujets malades.
 - IgM, IgG, IgA et ACPA selon les tranches d'âge pour 68 patients.
 - IgM, IgG, IgA et ACPA selon la durée d'évolution pour 60 patients.

Les résultats sont considérés comme statistiquement significatifs pour $p < 0.05$.

II

Résultats et discussion

1. Etude épidémiologique

On a effectué notre étude sur 120 sujets algériens atteints de polyarthrite rhumatoïde, recrutés au niveau du service de l'immunologie unité de l'auto-immunité de l'institut Pasteur d'Alger sur une période de 8 ans (2008-2015), il s'agit soit d'une PR anciennement diagnostiquée selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR), soit une PR récemment diagnostiquée selon les critères internationaux de l'ACR de 1987 et European League Against Rheumatism (EULAR) 2010. Le recueil de données a été réalisé à partir d'une fiche d'exploitation contenant des données sociodémographiques (l'âge, le sexe), des données cliniques (la durée de l'évolution de la PR, l'activité de la maladie, les manifestations extra-articulaires), des données paracliniques (le bilan inflammatoire : la vitesse de sédimentation (Vs), la C réactive protéine (CRP)) et le bilan immunologique : facteur rhumatoïde (FR), anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACPA), les caractéristiques générales de la population étudiée sont résumées dans les (tableau. 09).

1.1. Répartition de la polyarthrite rhumatoïde selon l'âge des patients :

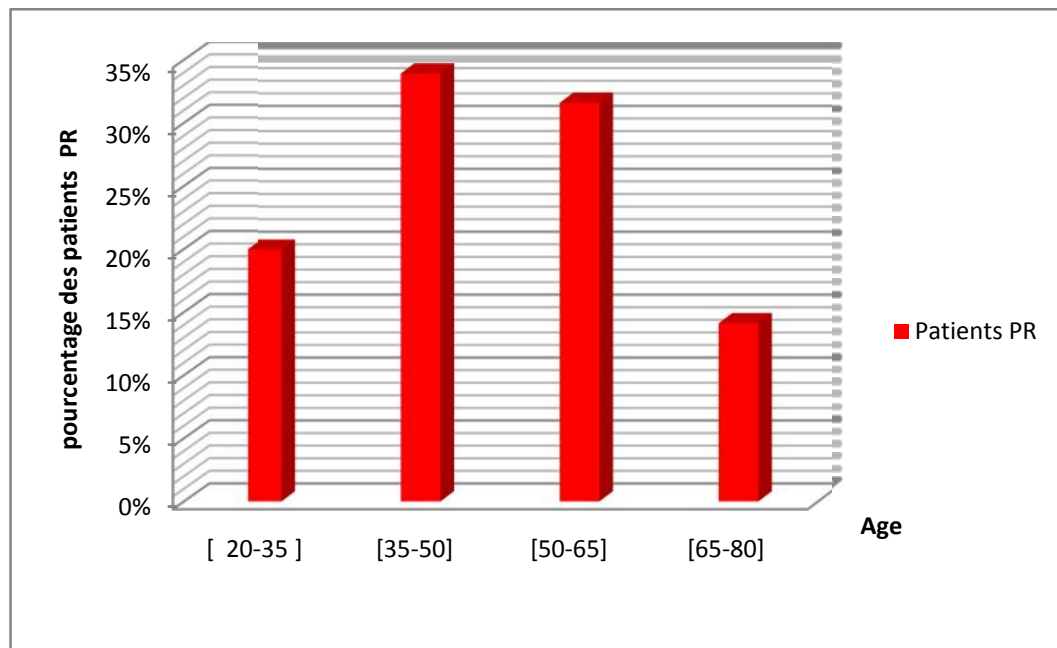


Figure 18 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Tableau 09 : Caractéristiques générales chez une population de 160 individus dont 120 patients atteints de la PR et 40 sujets sains (contrôle).

	Patients PR	Témoins
Nombre	120	40
Age (moyenne \pm SD*)	48.59 (\pm 13.77)	38 (\pm 10.88)
Agés extrêmes	[22-75] ans	[23-60] ans
Sex Ratio	5/1 (102♀ – 18 ♂)	(36 ♀ - 4 ♂)
Durée d'évolution	8.78 (\pm 9) ans	/

SD* écart type

L'âge de nos patients varie entre 22 et 75 ans avec une moyenne de 48.59 (\pm 13.77) ans. La tranche d'âge la plus touchée par la maladie est celle comprise entre 30 et 49 ans (34%) suivi par un autre intervalle de tranche d'âge 50 et 64 avec un pourcentage de 32 % (**Figure .18**), la durée d'évolution de la maladie est de 8.78 (\pm 7.95) ans, dans une étude similaire a la notre les patients recrutés sont de 126 patients avec un âge qui varie de 17 à 78 ans et une moyenne d'âge de 51.05 (\pm 10.59) ans (**K.Margarita et al., 2014**), nos résultats sont aussi compatibles avec une autre étude réalisée en Algérie, 249 patients avec une moyenne d'âge qui varie de 50.1 (\pm 14.5), la durée d'évolution de la maladie est de 8.4 (\pm 7.8). (**S. Slimani et al., 2014**)

1.2. Répartition de la polyarthrite rhumatoïde selon le sexe

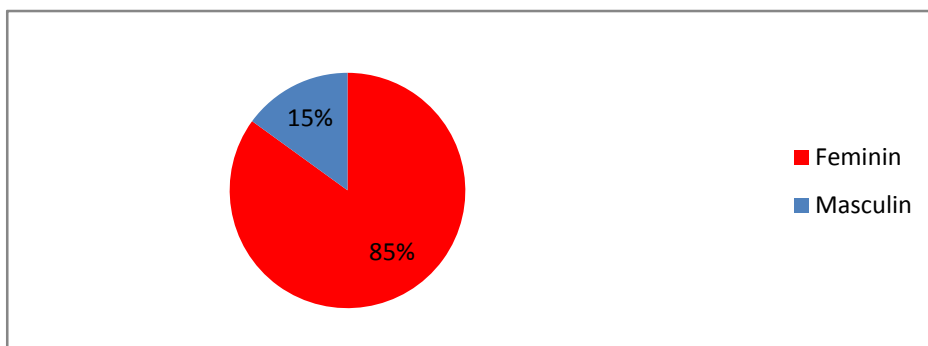


Figure 19 : Répartition de la PR selon le sexe

120 sujets atteints de PR, 102 (85%) patients sont de sexe féminin, contre 18 patients (15%) de sexe masculin. avec un Sex-ratio de (5 ♀ pour 1 ♂), La plus grande incidence de la PR est observé chez les femmes (**Figure .19**), ces interprétations sont compatibles avec ceux de (**J. Morel *et al.*, 2004**) (**M. Husson, 2003**). la prédominance du sexe féminin peut être expliqué par l'implication des hormones, ces résultats sont compatible avec les résultats d'un article publiée en 2014 qui présente une prédominance féminine avec un pourcentage de 84% (**K.Margarita *et al.*, 2014**)(**A.Richard, 2011**), ces résultats sont aussi compatibles avec une étude réalisée en Algérie sur 249 patients dont 213 femmes qui représentent 85% et 36 hommes (15 %) avec un Sex-ratio de (5♀ . 1♂) (**S.Slimani *et al.*, 2014**).

Cette prédominance féminine peut être expliqué par la relation étroite entre le système immunitaire et le système neuroendocrinien sexuel, un dysfonctionnement des axes hormonaux régulateurs (axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et axe hypothalamo-hypophyso-gonadique) existe chez les patients polyarthritiques. Il en résulte un taux inadéquatement bas de cortisol, ainsi qu'une hypo-androgénie relative (surrénalienne et gonadique), Les androgènes ont des propriétés immunosuppressives et sont, à ce titre, protecteurs de la PR. L'hypo-androgénie relative, sérique et synoviale, correspond alors, chez l'homme à la perte d'un facteur protecteur et, chez la femme, à l'existence d'un facteur aggravant. En ce qui concerne les hormones dites féminines, la progestérone possède également des propriétés immunosuppressives, pour les estrogènes, il existe une relation dose/effet avec une concentration physiologique immuno-stimulatrice et proliférative au sein du tissu synovial. (**F. Mailly, 2009**)

2. Etude sérologique

L'étude sérologique consiste à doser deux paramètres biologiques (FR-IgA, FR-IgG) recherchés chez les patients atteints de PR, et complétée par une collecte de donnée pour les deux autres paramètres IgM et les ACPA.

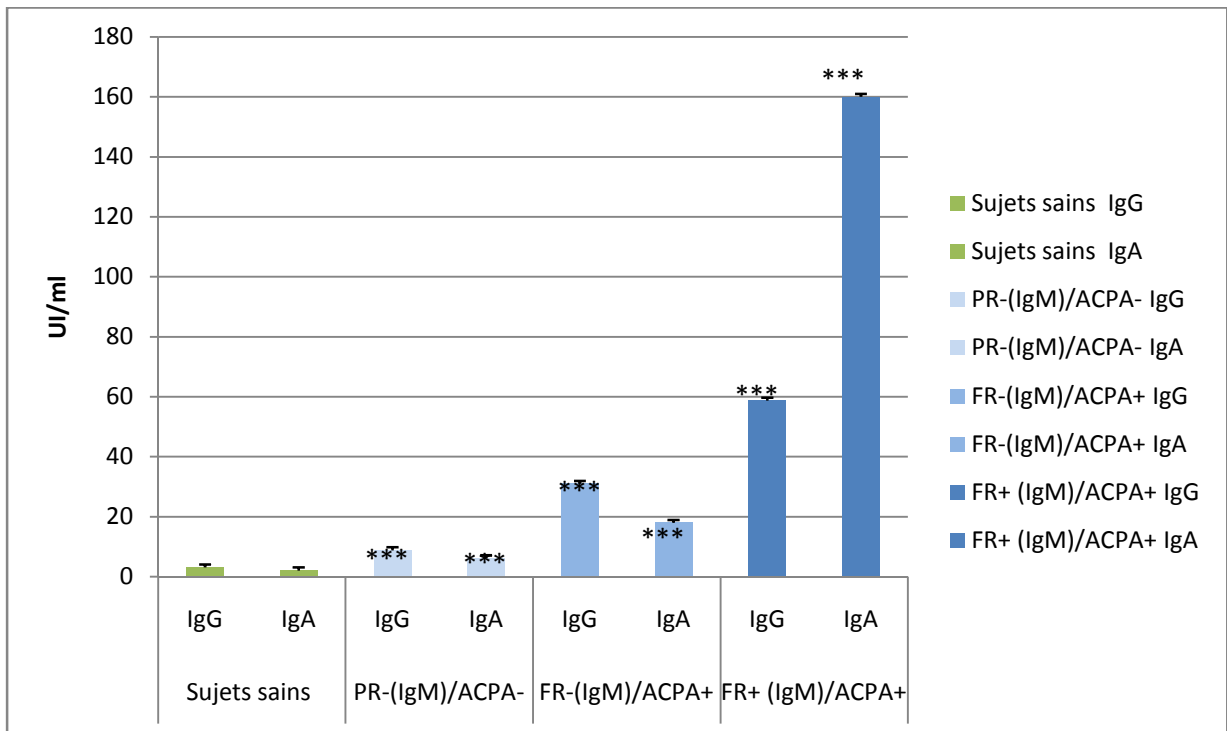


Figure 20 : Concentrations des IgG-IgA chez les sujets sains et sujets atteints de la PR.

Les résultats statistiques obtenus par l'ANOVA à un facteur, sont hautement significatifs ($p=.000$) entre les groupes pour les deux paramètres Facteurs rhumatoïdes (IgG-IgA).

L'histogramme représente, une variation des concentrations des deux facteurs rhumatoïdes (IgG-IgA) chez des sujets sains et des patients PR, chez le sujet sains la recherches de facteurs rhumatoïdes (IgG-IgA) été négative $x \leq 18$, chez les sujets atteints de la polyarthrite rhumatoïdes on note différentes observations, le groupe séronégatif en facteur rhumatoïde (FR/IgM-)/(ACPA-) n'exprime aucune positivité en facteurs rhumatoïdes (IgG-IgA) dans l'ensemble du groupe ; dans ce même groupe 5 et 1 patients expriment les facteurs rhumatoïdes (IgG , IgA) respectivement, et une expression d'une association en facteurs rhumatoïdes (IgG-IgA), dans le groupe (FR/IgM-) /ACPA+, on remarque une augmentation des taux des deux facteurs rhumatoïdes (IgG-IgA), dans le groupe PR séropositive en (FR/IgM+)/ACPA+ une

augmentation de la concentration du facteur rhumatoïde IgG est observée avec une haute élévation de la concentration de facteur rhumatoïde IgA (**Figure .20**).

Tableau 10 : La prévalence des facteurs rhumatoïdes combinés ou seuls.

Facteurs rhumatoïdes	Total ,n (%)	
Tous Patients	120	(100%)
IgM-IgG-IgA	21	(17.5%)
IgG-RF (+)	10	(8.33 %)
IgA-RF (+)	8	(6.67%)
IgM-RF(+)	10	(8.33%)
IgG/IgA	10	(8.33%)
IgG/IgM	1	(0.83%)
IgM/IgA	6	(5%)
Deux ou trios isotypes du facteur rhumatoïde	41	(34.16%)

La distribution des différents isotypes du facteur rhumatoïde durant la maladie a montré que le nombre de patients exprimant les trois isotypes combinés du facteur rhumatoïde (IgM+, IgG+, IgA+) est de 21 patients , suivi par l'association (IgG+, IgA+,IgM-) avec un nombre de 10 patients, même résultat pour IgM+,IgA-,IgG- et IgG+,IgA-,IgM-, 8 patients sont positifs en(IgA+,IgG-,IgM-), 6(5%) sont positifs en (IgM+,IgA+,IgG-), la plus faible positivité revient à la combinaison (IgG+, IgM+) avec 0.83%, la plus grande prévalence est observée chez les patients exprimant deux ou trois isotypes du facteur rhumatoïde avec 34.16 % dont 17.5% sont positifs pour les trois isotypes.(**Tableau.10**)

Le facteur rhumatoïde le plus rechercher en routine pour le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde est l'IgM, les IgG et IgA sont aussi présents dans le sérum des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ces deux isotypes peuvent fournir des informations supplémentaires au diagnostic de la PR, dans notre cohorte de patients on a trouvé que la prévalence de la combinaison des trois isotypes (IgM , IgG, IgA)17.5% ait la plus exprimée par rapport à une combinaison de deux facteurs rhumatoïdes ou l'expression d'un seul isotype, suivi par la combinaison IgG-IgA avec (8.33%), deux autres combinaisons IgM-IgA et IgG-IgM sont moins

abondantes. Ces résultats ne corroborent pas la littérature, des études similaires ont été faites, la combinaison des trois isotypes (IgM, IgG, IgA) était la plus exprimée avec (22.2%), suivi par l'association des deux isotypes (IgA-IgM) avec (13.5%)(**K. Margarita et al., 2014**)(**S. Bas et al., 2003**), cette différence peut être expliquée par les groupes dont on dispose ; le facteur rhumatoïde IgM est absent chez 80 patients soit les deux groupes (FR-(IgM-),ACPA-) et (FR-(IgM-), ACPA+), d'après les résultats obtenus on peut conclure que la combinaison IgG-IgA, semble jouer un rôle important dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde en absence du facteur rhumatoïde le plus dominant l'IgM.

Tableau 11 : facteurs rhumatoïdes FR et ACPA chez les patients PR.

Caractéristiques de base	Nombre(120)	(%)
Facteurs rhumatoïdes+ /FR+(IgM,IgA,IgG)	71	59.16%
Facteurs rhumatoïdes- /FR- (IgM,IgA,IgG)	49	40.83%
ACPA +	79	65.83%
FR+ (IgM,IgA,IgG) et ACPA+	65	54.17%

Chez les patients, le facteur rhumatoïde FR, (IgA, IgG, IgM) a été détecté chez 71 patients (59.16%), le reste des patients 49 (40.83%) présentaient une séronégativité en FR.

Les anticorps anti-peptides citrullinés ACPA ont été recherchés dans le sérum des 120 patients atteints de PR, 79 sujets atteints (65.83%) expriment des taux positifs en ACPA (> 30UL/ml), Quant à la combinaison FR+/ ACPA + est observée chez 65(54.17%) patients atteints de PR.

Depuis la découverte des ACPA, plusieurs études similaires à la notre ont été réalisées pour connaître la valeur diagnostique des trois isotypes du facteur rhumatoïde(IgM, IgA, IgG) par rapport aux anticorps anti-peptides citrullinés ACPA, dans une étude réalisée dans un intervalle de deux ans (Novembre 2010 –Novembre 2012) chez 126 patients albanais les taux des paramètres précédents ont été comme suit ; 68 patients positifs en ACPA (54.4%), 65 patients positifs en facteur rhumatoïde avec un taux de 44.4% et 35% des patients sont positifs en ACPA+/FR+(**K.Margarita et al., 2014**), dans une autre étude, les populations d'Europe du nord

et de l'ouest, ont montrés une positivité en anticorps anti-peptides citrullinés ACPA et facteurs rhumatoïdes (FR) avec un pourcentage compris entre 64% à 89% pour les ACPA et de 59% à 79 % pour les facteurs rhumatoïdes (N.Bizzaro *et al.*, 2001)(L.Rycke *et al.*, 2007).

Les valeurs qu'on a obtenues sont comprises entre ses mêmes intervalles, cette légère différence dans la positivité des anticorps anti-peptides citrullinés ACPA et facteurs rhumatoïdes FR chez les populations étudiées peut être expliqué non-seulement par, les différents protocoles suivis dans les laboratoires mais surtout par la diversité génétique entre ces populations (A.Balsa *et al.*, 2010)(K.Margarita *et al.*, 2014).

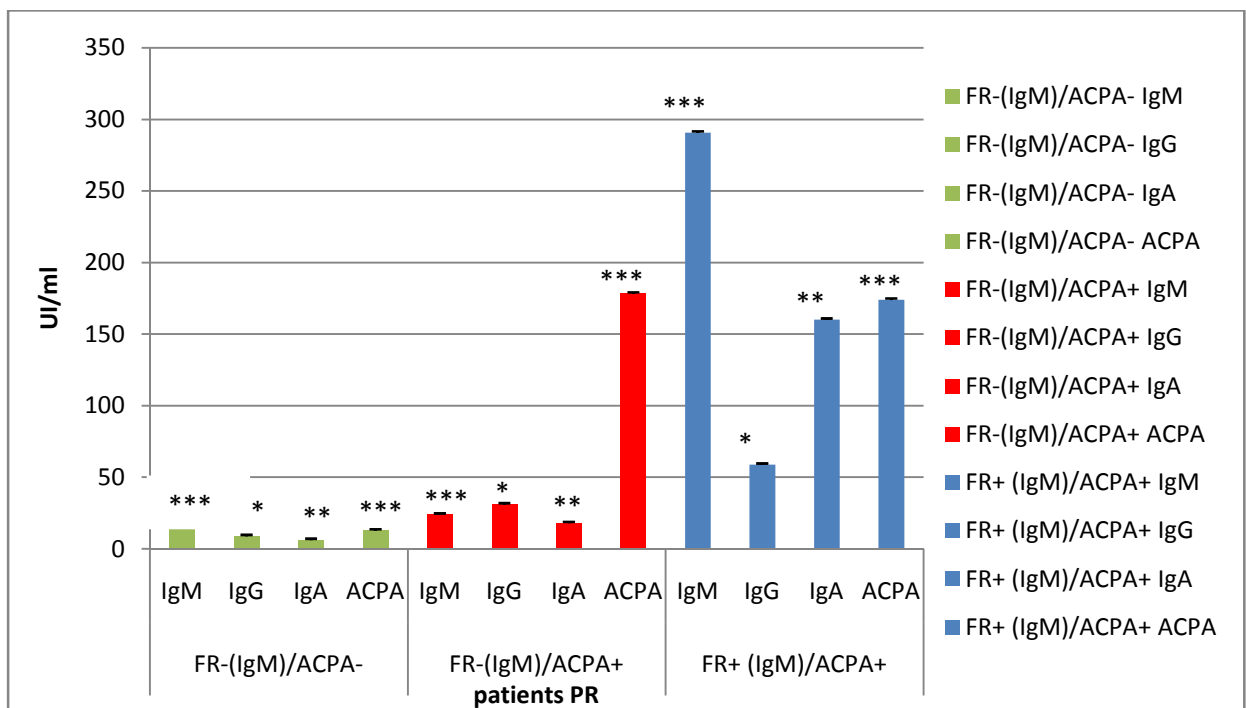


Figure 21 : Résultats du dosage du FR IgM/IgG/IgA et ACPA chez les 120 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (U/ml de sérum).

Les résultats statistiques, traités par l'ANOVA à un facteur, ont montré une existence d'une significativité entre les groupes, avec un résultat hautement significatif pour IgM et ACPA (p=.000), très significatif pour l'IgA (p=0.001) et significatif pour les IgG (p =0.002) (Figure.21).

En comparant les résultats du 1^{er} groupe (FR-/ACPA-) avec celles du deuxième groupe (FR-/ACPA+), on remarque une augmentation modérée des taux des facteurs rhumatoïdes d'isotype IgG (31.05UI/ml) et IgA (18.05UI/ml) et une forte augmentation des

ACPA(178.2UI/ml), le troisième groupe (FR+en IgM et ACPA+) est caractérisé par une élévation des taux des IgM (290.68UI/ml) et une augmentation remarquable des IgA (160.05UI/ml) suivi par les IgG (58.78UI/ml), parallèlement on observe une petite diminution des ACPA(173.98UI/ml) dans le 3^{ème} groupe par rapport au 2^{ème}.

Dans le premier groupe PR séronégative en FR-(IgM-) et ACPA- (33.33%), On remarque une absence totale des deux marqueurs de la maladie ; le diagnostic repose sur les données cliniques ainsi que sur un dosage du facteur rhumatoïde d'isotype IgG, IgA peut être intéressant comme expliquée précédemment, dans une étude établie en 2013 un dosage d'un nouveau peptide identifié chez 30% des PR séronégatives en facteurs rhumatoïdes et ACPA, c'est le peptide P₂₅ de BRAF qui est un bon marqueur des PR sans ACPA (**Charpin et al., 2013**). Par contre dans le deuxième groupe les deux facteurs rhumatoïdes IgG , IgA sont exprimés, chez 15 patients soit 37.5% et chez 16 patients 40% avec une expression des ACPA, la présence des ACPA chez 45% des patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde en l'absence des trois facteurs rhumatoïdes (IgM,IgA,IgG) semblent jouer un rôle important dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde, ces résultats corrobore la littérature, 87 patients négatifs en facteur rhumatoïde, l'expression des ACPA été positive chez 30 patients (34.5%). Dans le cas d'un unique dosage du facteur rhumatoïde IgM, la PR ne serait pas détecté chez les 40 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. (**L.Vallbracht et al., 2003**)

La présence des ACPA et du facteur rhumatoïde IgM avec des taux élevés dans une PR séropositive en FR(IgM, IgA, IgG) et ACPA à montrer qu'il existe une augmentation des deux isotypes IgG et surtout IgA, dans une étude similaire établie par Rantapaa-Dalqvist et al, ou une positivité de tout les marqueurs de la polyarthrite rhumatoïde, facteurs rhumatoïdes (IgM, IgA, IgG) et les ACPA à montrée que les ACPA et le facteur rhumatoïde IgA sont deux marqueur prédictifs du développement de la polyarthrite rhumatoïde (**Rantapaa-Dalqvist et al., 2003**)(**K.Mansoor, 2014**), une autre étude à montrée que les ACPA et les facteurs rhumatoïdes essentiellement les IgA et IgG contribuent dans la prédiction de l'activité de la maladie et ses manifestations cliniques (**L.Vallbracht et al., 2003**), l'expression des deux isotypes IgM et IgA avec les ACPA, confirme que la haute positivité des IgA et ACPA est associée à des manifestations cliniques et reflète la sévérité de la maladie. (**S.Bas et al., 2003**)

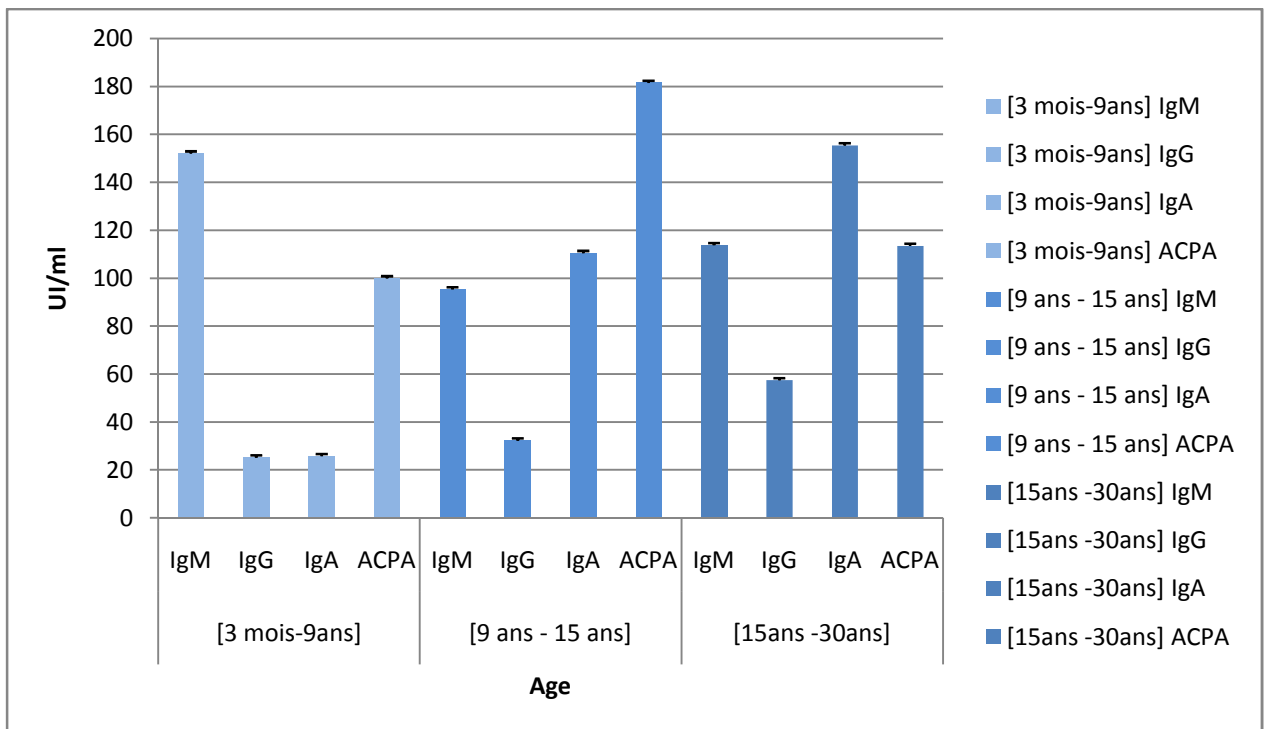


Figure 22 : La PR selon la durée d'évolution

Les résultats statistiques obtenus par l'ANOVA à un facteur, sont non significatifs, et **(Figure.22)** indiquent une diminution des taux du facteur rhumatoïde IgM par rapport à la durée d'évolution de la PR, en outre on observe une augmentation des taux des deux autres classes du facteur rhumatoïde IgG, IgA avec une dominance du facteur rhumatoïde de classe IgA dans l'intervalle [15-30] ans. Contrairement au ACPA, où on remarque une augmentation de leurs concentration dans les deux intervalles [3mois-9ans] et [9-15]ans suivi par une diminution de leur concentration dans l'intervalle [15 – 30]ans, cette présence persistante de ces deux facteurs IgG et IgA durant toutes ces années nous mènent à nous interroger de l'intérêt de ces deux isotopes du facteur rhumatoïde dans le diagnostic et le développement de la PR.

Dans une étude similaire, la répartition de la durée d'évolution de la maladie est comprise entre 4.5 mois à plus de 9 ans le taux des ACPA est important par rapport aux trois isotopes des facteurs rhumatoïde, alors qu'une polyarthrite rhumatoïde débutante est marquée par une

élévation des taux des IgM, concernant ce même intervalle de la durée d'évolution d'autres études ont démontré une élévation des concentrations des deux isotypes de FR IgA et IgM et ACPA (**S.Rantapaa-dahlqvist et al., 2003**)(**Kroot E-JJA et al., 2000**), les concentrations des ACPA est indépendant de la durée d'évolution de la maladie(**S.Rantapaa-dahlqvist et al., 2003**), mais d'après les mécanismes impliqués dans l'immunopathogénèse de la PR, lors de la reconnaissance des antigènes ou l'antigène déclenchant la maladie les ACPA semblent être les premiers auto-anticorps produits, plusieurs études ont démontré que les taux d'ACPA renseignent sur le développement de la maladie (**I.Vallbracht, 2004**), tandis que les isotypes des FR auraient un intérêt pronostique. La présence de FR IgA et IgG serait, pour certains, associée à une PR destructrice compliquée de manifestations extra-articulaires (érosion, syndrome sec), dans une autre étude une corrélation entre le facteur rhumatoïde IgG, le score d'activité et la fréquence des manifestations extra-articulaires a été démontré (**V. sahatçiu-meka et al., 2010**). dans une autre étude un taux élevé du facteur rhumatoïde IgA n'est qu'un indicateur d'une association significative entre l'activité et la sévérité de la maladie (**Päi S et al., 1998**) (**K.Mansoor et al., 2014**). Dans les PR évoluant depuis moins de 1 an, les FR ont été un facteur prédictif de l'apparition de lésions radiologiques. (**O.Vittecoq et al., 2002**) (**P.Youinou et al., 2004**), le facteur rhumatoïde IgA. (**K.Mansoor, 2014**)

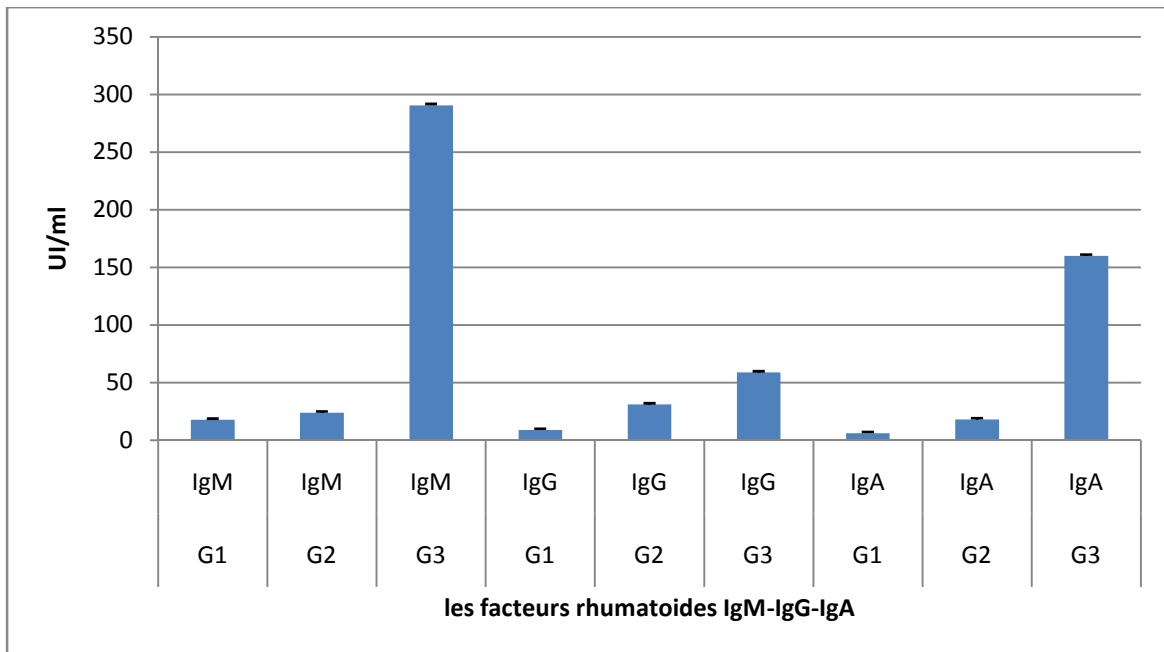


Figure 23 : Commutation de classe des différents isotypes du FR.

Sur le plan statistique nos résultats sont hautement significatifs pour les IgM ($p=0.000$), significatifs pour IgG ($p = 0.002$) et très significatifs pour les (IgA $p=0.001$) entre les trois groupes. (**Figure.23**)

la figure montre comment les différents isotypes du facteur rhumatoïde s'expriment dans les différentes strates, en premier lieu on parlera du facteur rhumatoïde IgM qui est absent dans les PR séronégative en FR(IgM-)/ACPA - « G1 », dans le deuxième groupe FR(IgM-)/ACPA+ « G2 » on observe une légère augmentation de la concentration des IgM même si ce groupe est considéré comme FR (IgM-)négative, par contre, le taux du facteur rhumatoïde IgM est très élevé dans le groupe séropositif « G3 », d'après nos observations une élévation des taux du facteur rhumatoïde IgM est toujours accompagnée d'une augmentation significative des taux IgG et d'IgA respectivement, le troisième groupe confirme ces observations, un processus de commutation de classe d'isotypes des immunoglobulines peut être responsable d'élévation des taux des facteurs rhumatoïdes d'isotypes IgG et IgA, dans ce cas le taux des IgM diminue, tandis que dans notre étude on constate une élévation de facteur rhumatoïde IgM dans le troisième groupe (FR IgM+/ACPA+). Dans la littérature, il n'existe pratiquement pas d'études sur la commutation de classe dans la PR.

Conclusion

Conclusion

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, elle se caractérise par une inflammation du tissu synovial pouvant conduire à une destruction irréversible du tissu osseux et cartilagineux des articulations. Son étiopathogénie fait intervenir des facteurs environnementaux, génétiques, immunologiques. L'intérêt démontré d'un traitement efficace de la PR a comme corollaire le diagnostic précoce de la maladie.

L'analyse sérologique nous a permis de déterminer les valeurs diagnostiques des facteurs rhumatoïdes IgG, IgA, chez les patients atteints de la maladie et chez les contrôles (sujets sains).

La distribution des différents isotypes du facteur rhumatoïde durant la maladie a montré que la prévalence de la combinaison des trois isotypes (IgM, IgG, IgA), 17.5% été la plus exprimée, constituant ainsi un très important intérêt diagnostique. Dans les PR séronégatives en facteur rhumatoïde IgM, la combinaison IgG/IgA, semble jouer un rôle important dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.

Plusieurs études ont montré que les ACPA et les facteurs rhumatoïdes essentiellement les IgA / IgG contribuent dans la prédiction de l'activité de la maladie et la haute positivité des IgA et ACPA est associée à des manifestations cliniques et reflète la sévérité de la maladie dans les PR séropositives.

On a constaté que les résultats de la recherche d'une corrélation entre la durée d'évolution de la polyarthrite rhumatoïdes, les facteurs rhumatoïdes (IgM, IgA, IgG) et les ACPA été négatifs, plusieurs études ont démontré que les taux d'ACPA renseignent sur le développement de la maladie et que le facteur rhumatoïde IgA n'est qu'un indicateur de la sévérité de la maladie, tandis que les IgG semblent être associée aux manifestations extra-articulaires.

D'après nos résultats, le dosage combiné des facteurs rhumatoïdes « IgM/IgA/IgG » serait d'un grand intérêt diagnostique pour une immunosurveillance des patients afin de freiner l'évolution de la PR.

*Références
bibliographiques*

Références Bibliographiques

- 1- **Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA.** “*Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis based on the 1987 American College of Rheumatology criteria*”: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 36. 2006,p .182–8
- 2- **BACLE MARC**, «*polyarthrite rhumatoïde de l’adulte, place et rôle du pharmacien d’officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapie a l’officine* », thèse de doctorat , faculté de médecine et de pharmacie de Rouen, septembre 2012, p.1 – 157.
- 3- **BARDIN ,T et al** «*Manifestations systémiques de la polyarthrite rhumatoïde* » in **GUILLEVIN .L**, traité des maladies et syndromes systémiques, Flammarion Paris 2008.p.357-409.
- 4- **B.Combe** «*La polyarthrite rhumatoïde : De l’immunopathologie aux traitements de la polyarthrite rhumatoïde* », *Immuno-Rhumatologie pour le praticien*, Janvier2008, p.1-13.
- 5- **Bengana B, Slimani S, Hachemi B.** «*Etiopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde* ». *Batna J Med Sci* 1,2014,p.8-11.
- 6- **BERNARD COMBE**, «*Polyarthrite rhumatoïde de l’adulte* »,Aspects cliniques et diagnostic. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Masson*, Paris 14, 2007,p.10.
- 7- **Bernard Mazières** «*LE CARTILAGE ARTICULAIRE : du cartilage normal au cartilage arthrosique,de la physiologie au traitement* », *Institut Loco-Moteur des Hôpitaux de Toulouse*, 2010.
- 8- **COFER**, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, «*Polyarthrite rhumatoïdes* », *Université Médicale Virtuelle Francophone* ,2010-2011,p.2-30.
- 9- **Corelia M Weyand et Jorg J Goronzy.** “*T-cell-targeted therapies in rheumatoid arthritis*”. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, April 2006.
- 10- **Daniel Aletaha, Tuhina Neogi, Alan J. Silman, Julia Funovits,David T. Felson, Clifton O. Bingham, Neal S. Birnbaum, Gerd R. Burmester, Vivian P. Bykerk,Marc D. Cohen, Bernard Combe, Karen H. Costenbader, Maxime Dougados,Paul Emery, Gianfranco Ferraccioli, Johanna M. W. Hazes, Kathryn Hobbs, Tom W. J. Huizinga, Arthur Kavanaugh, Jonathan Kay, Tore K. Kvien, Timothy Laing, Philip Mease, Henri A.**

Menard, Larry W. Moreland, Raymond L. Naden, Theodore Pincus, Josef S. Smolen, Ewa Stanislawska-Biernat, Deborah Symmons, Paul P. Tak, Katherine S. Upchurch, Jir'i Vencovsky', Frederick Wolfe, and Gillian Hawker, “ 2010 *Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative* “, Septembre 2010,p.1-13.

11- **Dougados M, Giraudet-Le Quintrec J A, Mayoux-Benhamou M A.** « *La polyarthrite rhumatoïde en 100 questions* ». Ed AP-HP / NHA Communications, Paris, 2000,p.64.

12- **Essakilli M,BenseffajN,AtoufaO,BRICKA C,**«*la polyarthrite rhumatoïde :un vieux système dans un nouveau concept* », Revue Francophone des Laboratoires n°436 2011,p.51-58.

13- **Fadia Rahal, Amina Abdessemed, Radia Chetouane, Sabrina Haid, Naoual Khaldoun, Salima Lefkir, Nadja Brahimi, Aicha Ladjouze-Rezig** ” *Diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde récente*”. Batna J Med 2014, p.12-17.

14- **F. Ajili, S. Azzabi, L. Ben Hassine, E. Cherif, C. Kooli, Z. Kaouèche, N. Khalfallah,** « *Apport des facteurs rhumatoïdes, des anticorps antikératine et des anticorps antipeptides cycliques citrullinés au diagnostic de polyarthrite rhumatoïde* », revue du Rhumatisme, volume73, 2006 ,p.1189 .

15-**FRANÇOIS PILLON, YVES MICHIELS** « *Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde* », Actualités Pharmaceutiques 52, Décembre 2013, p.1-5.

16- **Georg Schett.** Erosive arthritis. Arthritis Research and therapy 2007.

17- **GILLES HAYEM** « *Polyarthrite rhumatoïde* », LA REVUE DU PRATICIEN 52 ,2002,p.2037-2047.

18- **Gioud-Paquet M, Auvinet M, Raffin T, Girard P, Bouvier M, Lejeune E, et al.** “ *IgM rheumatoid factor (RF), IgA RF, IgE RF, and IgG RF detected by ELISA in rheumatoid arthritis*”. Ann Rheum Dis 46.1987, p. 65–71.

19- **GUIRAUD G,** « *Histoire de la polyarthrite rhumatoïde* », Le Rhumatologue **73**, février 2010, p.14-16.

20- **Gregersen PK, Silver J,Winchester RJ.** “*The shared epitope hypothesis.An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to reumatoide arthritis*”.Arthritis Rheum 1987.

- 21- **Hay FC, Nineham LJ, Roitt IM.**” *Routine assay for detection of IgG and IgM antiglobulins in seronegative and seropositive rheumatoid arthritis*”. Br Med J 3. 1975, p .203–4.
- 22- **Helen L. Wright, Robert J. Moots and Steven W. Edwards,**” *The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis*”, Nature Reviews Rheumatology,p.1-9. 2014
- 23- **HUMBEL Rene-louis** « *Histoire des marqueurs sérologiques de la polyarthrite rhumatoïde* », *GEAI l’info* 9 .février 2009, p.1-3.
- 24-<http://www.lecorpshumain.fr/fonctionnement-du-corps/les-articulations-synoviales/les-articulations-synoviales-des-mecaniques>10 janvier 2012,consulté le 18/03/2015 ,16:00 pm.
- 25- **Jaque Sany** ,« *Polyarthrite Rhumatoïde de l’adulte* », John Libbey Eurotext Paris 2003.p.1-255.
- 26- **Jeffery RC.** “*Clinical features of rheumatoid arthritis*”. Medicine. 2010;38:167–71
- 27- **J. Morel , P. Miossec , B. Combe ,**” *Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis* “,EMC-Rhumatologie Orthopédie 1,2004,p.1-13.
- 28- **JOCHEN ZWERINA, KURT REDLICH, GEORG SCHETT, AND JOSEF S. SMOLEN,**”*Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis:Targeting Cytokines*”, Annals of New York Academy of Science,Volume1051,2005,p.716-722.
- 29- **KAHN M.-F,** « *Histoire de la polyarthrite rhumatoïde* », Rhumatologie Pratique, octobre 2009,p.18-20.
- 30- **KITAMURA H., OKUMURA,M., SATO F., KIMOTO K., KOHAMA M., HASHIMOTO ,Y,TAGAMI M., IWANAGA T** ,“ *Increased concentrations of protein gene product 9.5 in the synovial fluid from horses with osteoarthritis*”. Japon, 2001, p.115-123.
- 31-**K.Margarita,Y.Zamira.E.Petrela,G.Sulcebe,**”*Diagnostic value of specific auto-antibody markers in Albanian patients with rheumatoid Arthritis 2014,*”International journal of health sciences and research” 4,2014,p.27-33.
- 32- **Ladjouz-Rezig,** Conférence sur la polyarthrite rhumatoïde 2014
- 33- **Lain B. McInnes , Georg Schett** ,”*Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis*”,Nature Reviews Immunology,Volume 7,june2007,p.433-442.
- 34- **Lain B. McInnes , Georg Schett** , “ *Mechanisms of Disease : The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis* », The new england journal of medicine, 2011,p.2205-2215.
- 35- **Lain B and Georg Schett,**” *The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis*”, T h e new england journal o f medicine, December 2011,p. 2-15.

- 36- **LAMBOLEY C**, « *La goutte asthénique* », bulletin de l'Académie des sciences et lettres de Montpellier **30**, 2001, p.145-157.
- 37-**Lars Klareskog,Anca Irinel Catrina,Stephen Paget**, « *Rheumatoid arthritis* »,Lancet,2009
- 38- **L.Musset , P.Ghillani-Galbin**,«*La polyarthrite rhumatoïde : apport de la biologie au diagnostic et au suivi thérapeutique* », Immuno-analyse et biologie spécialisée , mai 2013,p.281-286.
- 39-**L.Rycke et al.**, “*Rheumatoïde factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis*”: diagnostic value, association with radiological progression rate, and extraarticular manifestations”,2007,p.93.
- 40- **Mackay, F. and Browning, J. L.** (2002). “*BAFF: a fundamental survival factor for B cells*”. Nat Rev Immunol 2(7): 465-75.
- 41- **Mailly. F**, « *L'influence des hormones sexuelles surrénaliennes et gonadiques sur le déclenchement et le développement de la polyarthrite rhumatoïde* », p.1-3. 2009
- 42- **Mansoor Karimifar, Hamidreza Moussavi, Mehran Babaei, and Mojtaba Akbari**,“*The association of immunoglobulin A, immunoglobulin G and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with disease activity in seronegative rheumatoid arthritis patients*», Journal of research in medical science ,Mars 2014,p. 823-826.
- 43- **Maria Infantino , Mariangela Manfredi , Francesca Meacci , Piercarlo Sarzi-Puttini , Cristian Ricci , Fabiola Atzeni , Maurizio Benucci**, ‘*Anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor isotypes in the diagnosis of rheumatoid arthritis: An assessment of combined tests*”,Clinica Chimica Acta,Mai 2014,p.1-6
- 44- **Marie –carolone Husson** « *polyarthrite rhumatoïde stratégie thérapeutique* », Dossier du CNHIM ,Aout-Septembre 2003.p.1-20.
- 45- **Marie-Cristophe bossier , Géraldine falgarone** « *Polyarthrite rhumatoïde* »,LA REVUE DU PRATICIEN ,vol 61,janvier 2011.p.1-8.
- 46- **MauriceMM,Lankester AC, et al** ,”*Defective TCR-mediated signaling in synovial T cells in rheumatoid arthritis*”. J Immunology, 1997.
- 47- **M C Bossier**. « *Régulation cellulaire et cytokinique de la synovite rhumatoïde* ».Revue du rhumatisme 2010,p.10-15.
- 48- **Mirjam ZEISEL**, « *Immunité innée et polyarthrite rhumatoïde : étude des interactions PAMPs-PRRs dans l'activation des synoviocytes ‘ fibroblast-like* », Thèse de doctorat en Immunopharmacologie, UNIVERSITE LOUIS PASTEUR STRASBOURG I, DECEMBRE 2004.

- 49- **MS,Bannouna** « *Intérêt de la biologie dans la polyarthrite rhumatoïde* » journal de la biologie médicale ,volume2-Numéro 6,juillet-septembre 2013.
- 50- **Myriam HAYDER**, « *Utilisation d'un Dendrimère Phosphoré comme une Nouvelle Approche Thérapeutique de la Polyarthrite Rhumatoïde* », Thèse de doctorat en immunologie, Université Toulouse III - Paul Sabatier ,septembre 2011,p.21-47.
- 51- **Namekawa T, Snyder MR et al**, “*Killer cell activating receptors function as costimulatory molecules on CD4+CD28null T Cells clonally expanded in rheumatoid arthritis*”.*Journal of Immunology*, 2000.
- 52- **N.Bizzaro et al.**,”*Diagnostic accuracy of the anti-citruline antibody assay for rheumatoid arthritis*”,*Clin Chem* **47,2001,p.193-101**.
- 53- **N.GABORIT**, « *Intérêt de la vectorisation et /ou de l'induction des protéines de stress dans les modèles expérimentaux de pathologies ostéoarticulaires.Validation de l'électroporation biphasique* ».Thèse de doctorat en pharmacologie.Université Henri Poincaré 2008,p.1-14.
- 54- **N. SCHNEIDER, P. LEJEUNE J, G. DEBY-DUPONT, D. SERTE YN**, « *Le rôle des synoviocytes dans l'articulation diarthrodiale enflammée* »,Article de synthèse ,2007,p.24-43.
- 55- **O.Vittecoq, F. Jouen-Beades, Kataryna Krzanowska, Isabelle Bichon- Tauvel, Jean-François Ménard, Alain Daragon, François Tron, Xavier Le Loët** ,“*Rheumatoid factors, anti-filaggrin antibodies, and low in vitro interleukin 2 and interferon γ production are useful immunological markers for early diagnosis of community cases of rheumatoid arthritis*” ,*Revue de rhumatisme*, volume 69.2002,p.1-4.
- 56- **Päi S, Päi L, Birkenfeldt R**. “*Correlation of serum IgA rheumatoid factor levels with disease severity in rheumatoid arthritis*”. *Scand J Rheumatol* 27. 1998,p.252–6
- 57- **P.Dubrous,V.Gardet, R.Hugard**, « *Intérêt de diagnostic des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés par rapport aux facteurs rhumatoïdes pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde* », *Pathologie Biologie*, Avril 2004, p.1-5.
- 58- **Philippe Villano, Frédérique Perotti, Nathalie Chochoi, Albert Darque, Bénédicte Mugnier,Xavier Puéchal** « *Évaluation clinique de la polyarthrite rhumatoïde* »,Dossier du CNHIM,volume 5 ,aout-septembre 2003 , p. 5-71.

- 59- **P. LE GOUX**, « *Polyarthrite rhumatoïde : les éléments biologiques, diagnostiques et pronostiques utiles à la prise en charge en pratique* », *Réalités en Rhumatologie* , Juin 2013, p.3-9.
- 60- **P. Youinou, Y. Renaudineau, V. Devauchelle-Pensec, A. Saraux** « *Apport des examens sérologiques au diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde : les leçons du suivi de 270 malades pendant trois ans* ». Avril 2004, p.1-5.
- 61- **Salmon M, Scheel-Toellner D et al.** "Inhibition of T cell apoptosis in the rheumatoid synovium". *J Clin*, 1997
- 62- **SANY J, COMBE B, C. JORGENSEN** , « *Aspects cliniques* » . *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Appareil locomoteur , 14-220-A-10. 1997, p.1-18 .
- 63- **S. Bas, S Genevay, O. meyer, C. Gabay**, "anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis", *Rheumatology (oxford)* 42, 2003, p.80-677.
- 64- **Silman, A.J, MacGregor AJ, Thomson W , Holligan S, Crthy D , Farthan A and Ollier W E. Twin**, "cocncordance rates for rheumatoid arthritis : results from a nation wide study". *Br J Rheumatol* , 1993.
- 65- **Smolen, J.S. & Steiner, G.** "Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis". *Nat Rev Drug Discov* 2, 2003, p.473-488 .
- 66- **S. Nacer**, « *Etude de la fréquence des Anticorps Anti-CCP2 et de l'association des allèles HLA de classe II chez des patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde* ». Mémoire de fin d'études pour l'obtention de diplôme d'étude Médicale Supérieure Spécialisée en immunologie.
- 67- **S. Slimani, A. Abbes, A. Ben Ammar, D. Kebaili , El Hadi Ali, F. Rahal M. Choukri Khamari , A. Baltache, I. Khider , R. Chiheub, K. Khelif , S. Akbi, S. Rahmani, C. Dahou, N. Brahimi-Mazouni , S. Benmadi , A. Ladjouze-Rezig** « *Characteristics of rheumatoid arthritis in Algeria: a multicenter study* », 2014, p.1-5.
- 68- **Thorsten M. Seyler et al.** "BLYS and APRIL in rheumatoid arthritis". *The Journal of clinical Investigation* November 2005.
- 69- **Tobon GJ, Pierre Youinou et al.** "The environment, gep-epidemiology, and autoimmune disease". *Rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev* 2009.
- 70- **Vittecoq O, Pouplin S , et al** , "Rheumatoid Factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in three-year prospective study in community-recruited patients". *Rheumatology*, 2003.

71- **Vjollca Sahatçiu-meka, Sylejman Rexhepi, Suzana Manxhuka-kërliu, Mjellma** “*extra-articular manifestations of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis*”. *journal of basic medical sciences* ,Avril2010.

72- **Westwood OM, Nelson PN, Hay FC.** “*Rheumatoid factors: What's new?* “, *Rheumatology (Oxford)* 45,2006,p.379–85

Annexes

1. Tableau 01 : Sujets sains

ID	Age (ANS)	Sexe	IgG(UI/ml)	IgA(UI/ml)
ss/07	40	M	4	2
ss/1	29	F	3	2
ss/2	24	F	4	2
ss/3	25	F	5	2
ss/5	28	F	2	2
ss/8	44	F	4	3
SS/13	46	M	3	2
ss/9	26	F	4	2
ss/14	40	F	3	2
ss/18	58	F	3	2
ss/19	58	F	4	4
ss/20	44	F	3	2
SS/15	30	M	3	3
ss/22	28	F	4	2
ss/23	30	F	3	3
ss/24	31	F	3	2
ss/25	56	F	3	3
ss/26	23	F	4	2
SS/16	27	M	2	2
ss/ 27	40	F	5	4
ss/28	41	F	3	2
ss/29	60	F	3	2
ss/30	48	F	4	2
ss/31	35	F	3	2
SS/17	45	M	4	2
ss/32	58	F	4	2
ss/33	30	F	3	2
ss/34	33	F	4	2
ss/35	24	F	2	2
ss/36	46	F	2	2
SS/47	23	M	2	2
ss/37	47	F	3	2
ss/38	43	F	2	2
ss/39	40	F	2	2
ss/40	28	F	3	2
ss/41	39	F	3	2
ss/42	31	F	3	2
ss/43	50	F	3	2
ss/44	35	F	3	2
ss/45	37	F	2	2

2. Tableau 02 : Patients PR (FR IgM-/ACPA-)

ID	Age (ANS)	Sexe	Début	Durée d'évolution	[IgG]/ UI/ml	[IgA]/ UI/ml	lnFR UI/ml	ACPA UI/ml
696/06	67	F	2011	3ANS	2	2	20	20
711/06	61	F	2009	5ANS	4	3	20	20
120/10	43	F	2009	5 ANS	8	4	10	20
1102/07	45	M	mai-14	8 MOIS	10	3	20	20
1165/07	42	M	2011	3 ANS	8	9	20	20
721/09	26	F	mars-14	7 MOIS	6	3	10	20
1283/09	49	F	2009	5 ANS	62	54	10	20
1536/11	30	F	2014	7 MOIS	2	2	20	20
381/02	29	F	2013	2ANS	5	2	20	20
761/02	54	F	2014	1ans	30	4	10	20
1311/03	63	F			7	2	10	20
1319/03	37	F			4	2	20	20
693/06	42	F	2009	5ANS	3	2	10	20
562/04	41	F			4	2	10	20
343/10	33	F	2012	2 ANS	3	3	10	20
377/10	66	F			3	3	35	20
1240/10	47	F	2004	10 ANS	3	3	20	20
1321/10	58	F	2013	1 ANS	6	2	20	20
1525/11	54	F			7	4	20	20
1539/11	47	F	2014	3 MOIS	3	1	20	20
114 (07)	52	F	1992	15ANS	23	5	15	20
117 (07)	43	F	2000	7ANS	23	7	27	20
203 (07)	73	F	2006	1ANS	13	19	18	20
89 (08)	47	F	1984	24ANS	21	14	23	20
98(08)	47	F	1979	29ANS	28	7	32	3
105(07)	23	H	2006	1ANS	8	4	17	1
108(07)	62	H	1998	9ANS	2	4	15	1
15(08)	46	F	2006	2ANS	2	13	17	1
171(07)	50	H	1997	8ANS	5	8	17	3
11 (08)	60	F	1982	26ANS	8	6	16	1
133(07)	58	F	2003	4ANS	3	7	16	3
17 (08)	32	F	1993	15ANS	3	7	15	4
33 (08)	25	F	2006	2ANS	2	4	16	4
46 (08)	34	F	1991	17ANS	8	5	19	4
52 (08)	55	F	2007	1ANS	7	4	19	3
53 (08)	61	F	1998	10ANS	6	8	21	1
62 (08)	73	F	1976	32ANS	3	7	19	1
67 (08)	72	F	1993	15ANS	3	3	19	1
86 (08)	66	H	2003	5ANS	3	3	19	1

ANNEXES

23 (07)	75	F	2005	2ANS	6	4	15	1
---------	----	---	------	------	---	---	----	---

3. Tableau 03 : Patients PR (FR IgM-/ACPA+)

ID	Age (ANS)	Sexe	Début	Durée d'évolution	IgG UI/ml	IgA UI/ml	In FR UI/ml	ACPA UI/ml
692/06	23	F	2014	3MOIS	23	23	20	58
384/10	47	F	2011	3ANS	23	4	10	250
949/10	46	F	2012	2ANS	5	67	20	44
1145/11	31	F	2010	4ANS	3	41	20	250
731/02	65	F	2002	13ANS	4	2	10	198
71(08)	36	M	2002	6ans	4	12	19	61
1826/03	68	F			3	2	10	250
422/03	45	F			7	3	10	20
1223/02	53	F	2005	10ANS	4	2	23	250
192/12	59	F	2011	3ANS	4	6	20	66
221/01	26	F	2005	6ANS	2	4	20	55
245/01	31	F	déc-14	5MOIS	3	39	20	24
143/04	66	F			4	2	22	250
41/04	69	F			7	48	10	211
11 (07)	32	F	janv-91	16ANS	10	40	16	72
28 (07)	64	F	1980	27ANS	42	39	31	279
37 (07)	47	F	2003	4ANS	4	11	18	281
41 (07)	63	H	1982	25ANS	349	31	28	272
47 (07)	34	F	2003	4ANS	28	45	34	236
49 (07)	66	F	2005	2ANS	35	21	20	179
53(07)	59	F	1998	9ANS	8	23	22	118
55 (07)	64	F	1998	9ANS	104	28	34	201
60 (07)	40	F	1999	8ANS	10	18	16	500
62 (07)	63	F	1986	21ANS	41	12	31	266
75 (07)	50	F	1998	9ANS	18	12	34	248
89 (07)	62	F	1994	13ANS	23	30	38	220
100(07)	63	F	2005	2ANS	282	19	28	77
122(07)	40	F	2002	5ANS	20	3	18	112
130(07)	43	F	1992	15ANS	12	20	23	23
85(08)	56	M	avr-08	1ANS	49	54	34	153
100(08)	29	M	2007	1ANS	8	12	23	24
72(08)	49	f	1979	28ANS	20	15	31	38
63(08)	46	f	2001	6ANS	25	14	28	203
1 (09)	53	f	2000	9ANS	22	5	32	200
5 (07)	23	F	2002	5ANS	3	1	16	143
6 (07)	54	F	2002	5ANS	15	2	17	235
63 (07)	57	F	1984	23ANS	3	1	18	500
66 (07)	26	F	2003	4ANS	3	1	15	178
127(7)	66	M	1971	36ANS	8	9	30	151
88(7)	55	M	2002	5ANS	4	1	17	232

4. Tableau 04 : Patients PR (FRiGM+/ACPA+)

ID	Age	Sexe	Début	Durée d'évolution	IgG UI/ml	IgA UI/ml	LN(IgM) UI/ml	ACPA UI/ml
826/05	45	F	2013	2 ANS	197	48	1270	250
362/06	72	F		30ANS	86	1438	128	26
393/07	57	F	nov-13	2ANS	89	159	1270	250
431/07	42	F	2010	5ANS	52	19	49	250
810/09	70	F	2004	11ANS	118	1374	140	250
1099/07	22	F	mars-14	5MOIS	12	4	160	250
240/08	46	F	2011	4ANS	3	2	1280	26
487/08	44	F	2010	5ANS	341	4	1280	188
488/08	52	F	2000	15ANS	341	1185	1280	191
1560/01	44	M	2005	10 ANS	15	86	24	461
0027/02	44	F	2009	6 ANS	21	51	40	200
849/02	52	F			35	41	107	250
1223/02	53	F	2005	10 ANS	9	16	93	250
1321/02	36	F	2005	10 ANS	4	7	27	193
1322/02	71	F			10	3	71	250
1718/02	60	F			5	3	89	39
1771/02	45	F	2005	10 ans	106	25	750	250
1773/02	45	M	2013	2ANS	18	6	47	47
428/03	53	F	2008	7ANS	27	290	280	250
1227/03	50	F			19	13	63	250
24 (07)	31	F	2005	2ANS	24	22	43	259
69 (07)	61	F	1987	20ANS	12	21	43	265
96 (07)	61	F	1996	11ANS	24	33	94	201
103 (07)	61	F	1997	10ANS	17	31	43	34
119 (07)	42	F	1996	11ANS	61	30	44	84
142 (07)	49	M	2003	4ANS	89	81	514	110
166 (07)	55	F	1998	9ANS	16	18	167	154
168 (07)	28	F	2004	3ANS	14	21	129	318
169 (07)	35	M	1992	15ANS	18	22	163	53
182 (07)	33	F	1995	12ANS	56	26	169	278
183 (07)	34	F	1999	8ANS	8	24	51	99
190 (07)	29	F	2004	3ANS	4	13	51	75
195 (07)	25	F	2002	6ANS	72	68	165	41
196 (07)	49	F	1999	8ANS	18	22	216	254
197 (07)	42	F	1999	8ANS	55	479	163	127
199 (07)	39	F	1997	10ANS	28	449	57	37
200 (07)	73	M	1996	11ANS	18	15	165	255
3 (08)	39	M	1998	10ANS	82	52	176	136
5 (08)	49	F	1992	16ANS	101	86	236	8

12 (08)	36	F	2001	7ANS	126	147	490	50
---------	----	---	------	------	-----	-----	-----	----

5. Tableau 05 : Matériels utilisés

Matériels	
Biologiques	L'eau distillée Sérum : Sujets sains Sujet atteint de polyarthrite rhumatoïde.
Verrerie	Béchers, Éprouvette graduée(25ml, 500ml), Tube à essai, Entonnoir, Pissette, Cupules, micro-pipette (10µl, 100 µl , 1000 µl), Verre à pied, Papier josphé .
Appareillage	Agitateur, vortex, Chronomètre, Lecteur de plaques ELISA, Réfrigérateur (-25 Laser Néphélométrie (Behring-BMD, NIFIS)
Kit	Plaque de microtitrage à 96 puits. « Aeskulisa Réactifs : RF-AGM Solution de dilution (sample Buffer) Solution de lavage (Wash buffer) Controles(négatif/positif) Calibrateurs(0,3,10,30 ,100 ,300U/ml Conjugués :IgA(rouge), IgG(bleu) TMB substrat Solution stop

6. Interprétation des résultats pour les différentes techniques :

Interprétation des résultats : ELISA

- Résultat négatif : $x < 12$ UI/ml.
 - Résultat douteux : $12 \leq x \leq 18$ UI/ml.
 - Résultat positif : $x > 18$ UI/ml
- [UI : unités internationales].

Interprétation des résultats (NIFIS)

- Valeur négative : $x < 30$ UI/ml
- Valeur positive : $x > 30$ UI/ml

Interprétation des résultats (Behring-BMD)

- Valeur négative : $x < 40$ UI/ml
- Valeur positive : $x > 40$ UI/ml

Interprétation des résultats recherche des ACPA

A.

- Valeur négative : $x < 20$ UI/ml
- Valeur positive : $x > 20$ UI/ml

B.

- Valeur négative : $x < 5$ UR/ml
- Valeur positive : $x > 5$ UR/ml

[UR : unité relative]

Résumé

Résumé

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection auto-immune chronique et progressive. Elle se caractérise par une inflammation symétrique des membranes synoviales des articulations pouvant entraîner leur destruction. La compréhension de l'immuno-pathologie moléculaire de cette entité a connu des avancées considérables ces dernières années qui ont permis de revisiter le diagnostic et la prise en charge des patients, le démarrage d'un traitement à un stade précoce de la PR permet de limiter l'évolution radiologique des patients. D'où l'intérêt de pouvoir diagnostiquer la maladie à un stade précoce.

Un bon marqueur sérologique est donc nécessaire au début de la maladie et pendant le suivi. En effet, les marqueurs sérologiques peuvent aider les cliniciens à prédire le pronostic et indiquer un traitement plus agressif. Nous proposons à travers cette étude une analyse actualisée des différents marqueurs immunologiques de la PR, en l'occurrence les facteurs rhumatoïdes IgG/IgA/IgM et les ACPA et leur place dans le diagnostic et le pronostic de cette pathologie.

Mots clés :

Polyarthrite rhumatoïde, Facteurs rhumatoïdes IgG/IgA /IgM , ACPA , Diagnostic de la PR

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, progressive autoimmune disease. It is characterized by symmetrical inflammation of the synovial membranes of the joints that can lead to their destruction. Understanding the molecular immuno-pathology of this entity has made considerable progress in recent years that allowed to revisit the diagnosis and management of patients, Starting a treatment at an early stage of RA allows limit the radiological progression of patients. Hence the interest to be able to diagnose the disease at an early stage

A good serological marker is necessary either at the beginning of the disease and during follow-up. Indeed, serological markers may help clinicians predict prognosis and indicate a more aggressive treatment. We propose, through this article, to make an updated analysis of different immunological markers of Ra , rheumatoid factors IgG / IgA, ACPA and their place in the diagnosis and prognosis of the disease.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Rheumatoid factors IgG/IgA/IgM, ACPA. Diagnosis of RA

ملخص

إلتهاب المفاصل الروماتويدي عبارة عن اضطراب المناعة الذاتية المزمنة أو التقدمية ، يتميز بالتهاب الغشاء الزليلي للمفاصل ، وقد يؤدي إلى تدميرها. تشخيص هذا المرض والتكفل به تحسن بشكل كبير مع تطور معرفة الفيزيولوجية المرضية.

العلامات المصلية المناسبة ضرورية إذن للتشخيص المبكر. فيساعد ذلك الأطباء على إنتقاء العلاج المناسب. نقترح من خلال هذه الدراسة فهم معمق للعوامل المناعية المرتبطة بالتهاب المفاصل الروماتويدي ، وبالخصوص مكانة العوامل الروماتويدية IgA/IgG/IgM والجسم المضاد ACPA في التشخيص والتنبيؤ.

الكلمات المفتاحية : إلتهاب الفصل الروماتويدي ، العوامل الروماتويدية IgM , IgG , IgA , ACPA ، تشخيص إلتهاب المفاصل الروماتويدي.

Master 2 Immuno-Oncologie Année universitaire : 2012-2013	Présenté par : Salhi Sabrina Zoulikha
<p align="center">Intérêt du dosage séro-immunologique des facteurs rhumatoïdes IgG-IgA dans le diagnostic de la Polyarthrite rhumatoïde</p>	
<p align="center">Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master en Immuno-Oncologie</p>	
<p>Résumé</p> <p>La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection auto-immune chronique et progressive. Elle se caractérise par une inflammation symétrique des membranes synoviales des articulations pouvant entraîner leur destruction. La compréhension de l'immuno-pathologie moléculaire de cette entité a connu des avancées considérables ces dernières années qui ont permis de revisiter le diagnostic et la prise en charge des patients, le démarrage d'un traitement à un stade précoce de la PR permet de limiter l'évolution radiologique des patients. D'où l'intérêt de pouvoir diagnostiquer la maladie à un stade précoce.</p> <p>Un bon marqueur sérologique est donc nécessaire au début de la maladie et pendant le suivi. En effet, les marqueurs sérologiques peuvent aider les cliniciens à prédire le pronostic et indiquer un traitement plus agressif. Nous proposons à travers cette étude une analyse actualisée des différents marqueurs immunologiques de la PR, en l'occurrence les facteurs rhumatoïdes IgG/IgA/IgM et les ACPA et leur place dans le diagnostic et le pronostic de cette pathologie.</p>	
<p>Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde, Facteurs rhumatoïdes IgG/IgA /IgM, ACPA, Diagnostic de la PR</p>	
<p>Structure d'accueil : Service d'immunologie laboratoire d'auto-immunité de l'institut Pasteur d'Alger</p>	
<p align="center">Date de soutenance : 30/06/2015</p>	

