

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث 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
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Immunologie moléculaire et cellulaire

Intitulé :

**Etude rétrospective épidémiologique et physiopathologique. de la
polyarthrite rhumatoïde Réalisé à HMRU de Constantine**

Présenté et soutenu par : BOULARES Bouchra
SEMIN ERAS Hamida
GUENIFI Asma

Le 18/07/2019

Jury d'évaluation :

Président : Dr. MESSAOUDI Saber (MAA -UFM, Constantine 1).
Encadreur : Dr. CHETOUME Aziez (MCA - UFM, Constantine 1).
Examineur : Dr. MECHATI Chahinez (MAA - UFM, Constantine 1).

**Année universitaire
2018 - 2019**

Remerciements

Avant tout, louange à ALLAH le Tout Puissant de m'avoir aidé à réaliser ce travail.

*Nous remercions les plus sincères s'adressent à notre encadreur **Dr. CHETTOUM AZIEZ** qui ont bien voulu diriger ce travail, et qui nous ont beaucoup aidé par leurs précieux conseils, leurs observations et leurs recommandations.*

*Nous remercions les membres du jury pour avoir accepté de juger mon travail : **Dr. CHETTOUM AZIEZ. Pr. MESAOUDI SABER et Mme. MECHATI. CHAHINAZ***

Nous tenons également à remercier les personnes du laboratoire d'immunologie et de service

De médecine interne (Rhumatologie) qui sont, pour leur aide à la réalisation de ce travail.

*Nos gratitudes en particulier à **Dr. GUETTARI. C.** Chef de service médecine interne et le Rhumatologue **Dr. FERCHICHIT***

Pour sa gentillesse et encouragements continus.

En fin nos remerciements à tous ceux qui ont aidé à l'élaboration de ce mémoire du pré ou loin.

Dédicace

*Grace à DIEU « ALLAH » le tout puissant, j'ai pu aboutir à
ce modeste et*

*Je dédie ce travail à mes chers parents **AHMED** et
RACHIDA que j'aime tant, sans les*

Quels je ne serais jamais arrivée là où j'en suis.

Puisse DIEU les protèges et garde leur santé.

*A mes chers sœurs **ZINEB** et **MANEL** mes frères
MOHAMED, OUSSAMA, DJAOIED, YUCEF et **SABRI.***

*Et je n'oublie pas ma nièce adorable **LAYANE.***

A toute ma famille pour leur soutien et leurs encouragements

A tous ceux qui m'aiment et qui ont cru en moi

A mes chères cousines et a toute mes

Amies chacun à son nom.

*Je dédie ce modeste travail à toute personne ayant contribué
de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

HAMIDA

Dédicace

*Grace à DIEU « ALLAH » le tout puissant, j'ai pu aboutir à
ce modeste et*

*Je dédie ce travail à mes chers parents **TAYEB** et **SALIHA**
que j'aime tant, sans les*

Quels je ne serais jamais arrivée la ou j'en suis.

*A mon très cher marié **BRAHIM***

*A mes chers sœurs **MERIEM**, et **KARIMA** et mes frères
BILEL, **TABET**, **ABDOU** et **YASSER***

*A toute ma famille **GUENIFI** et **FIDALI** pour leur soutien et
leurs encouragements*

A tous ceux qui m'aiment et qui ont cru en moi

Amies chacun à son nom.

*Je dédie ce modeste travail à toute personne ayant contribué
de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

ASMA

Dédicace

*Grace à DIEU « ALLAH » le tout puissant, j'ai pu aboutir à ce
modeste et*

Je dédie ce travail

*A Ma très chère Mère AMEL 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 KAMEL pour son soutien et ses
encouragements accomplis pour m'unir à bien ma réussite dans mes
études et qui a fait tout son possible pour m'assurer un bel avenir.*

Puisse Allah tes garde et tes accorde une bonne santé.

" A Mes chères sœurs"

KENZA, DJIHANE, SELSEBIL et LOUDJAINE.

A mon cher fiancé

CHERIF

A toute ma famille pour leur soutien et leurs encouragements

*A tous ceux qui m'aiment et qui ont cru en moi amies chacun
à son nom.*

*Je dédie ce modeste travail à toute personne ayant contribué
de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

BOUCHRA

Tables des matières

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Liste des abréviations.

Introduction.....01

Partie bibliographique :

Chapitre 1 : Généralité sur La maladie du la Polyarthrite rhumatoïde

I.	La physiologie des articulations.....	02
1-	Le cartilage articulaire.....	03
2-	La membrane synoviale.....	04
3-	Le liquide synovial	05
II.	Définition de la PR.....	05
III.	Historique.....	06
IV.	Etude Epidémiologie dans le monde et en Algérie.....	06
V.	Etiologies.....	08
V.1.	Facteurs psychologiques.....	08
V.2.	Facteurs environnementaux	08
V.2.1.	Tabagisme.....	09
V.2.2.	Les infections.....	09
V.3.	Facteurs hormonaux	10
V.4.	Facteurs génétiques	10
V.5.	Facteurs immunologique.....	11

Chapitre 02 : Aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

I.	La polyarthrite rhumatoïde au début.....	12
II.	La polyarthrite rhumatoïde a la phase d'état.....	13
II.1.	Manifestations articulaires	14
II.1.1.	Atteinte des mains.....	15
II.1.2.	Atteinte des poignets.....	16
II.1.3.	Atteinte des épaules.....	16

II.1.4. Atteinte du rachis cervical.....	16
II.1.5. Atteinte des genoux.....	17
II.1.6. Atteinte des pieds.....	17
II.1.7. Autres atteintes moins fréquentes.....	18
II.2. Manifestations extra-articulaires.....	18
II.2.1. Nodules Rhumatoïdes (NR).....	20
II.3. Manifestation tendineuse.....	20

Chapitre 3 : Physiopathologie de la PR

I. Immunopathologie des lésions articulaire.....	22
I.1. Phase d'initiation.....	23
I.2. Phase de recrutement et d'inflammation.....	25
I.2.1. La migration cellulaire du sang vers l'articulation.....	25
I.2.2. L'infiltrat cellulaire lors de la synovite rhumatoïde.....	26
I.2.2.1. La réponse immunitaire innée.....	27
➤ Rôles des macrophages/monocytes.....	27
➤ Rôle des polynucléaires neutrophiles (PNN).....	28
➤ Rôle des mastocytes.....	29
➤ Rôle des plaquettes.....	30
➤ Rôles des cellules dendritiques.....	31
I.2.2.2. La réponse immunitaire adaptative.....	32
I.2.3. La dys-régulation des cytokines.....	36
I.3. La phase de destruction articulaire.....	42
I.4. Phase de réparation.....	44

Chapitre 04 : Aspects diagnostic de la PR

I. Généralité concernant le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.....	45
II. Tableau clinique.....	46
II.1. Examen biologique sanguins.....	47
II.1.1. Examen sérologique.....	47
II.1.2. Typage HLA de classe 2.....	50
II.1.3. L'analyse du liquide synoviale.....	50
II.1.4. Diagnostique anatomo-pathologique.....	51

III.	Imagerie nécessaire.....	52
III.1.	Un bilan radiologique.....	52
III.2.	Echographie articulaire.....	52
III.3.	Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	53

Chapitre 05 : Traitements

I.	Traitement médicamenteux généraux.....	55
I.1.	Traitements symptomatiques.....	55
I.2.	Traitement de fond	55
I.2.1.	Méthotrexate (MTX)	55
I.2.2.	Léflunomide (LEF).....	56
I.2.3.	Sulfasalazine (SZP).....	56
I.3.	Biothérapies (traitements ciblés)	57
II.	Traitements médicamenteux locaux.....	58

La partie pratique :

I.	Patients et méthodes.....	59
I.1.	Objectif du travail.....	59
I.2.	Les patients.....	59
I.3.	Les paramètres analysés.....	59
II.	Méthodologie biologique.....	60
II.1.	Prélèvement.....	60
II.2.	Principe de vitesse de sédimentation.....	60
➤	Mode opératoire de la VS.....	60
II.3.	Principe de test d'agglutination.....	60
a/	La protéine C réactif.....	60
➤	La méthode de ce test.....	61
b/	Le facteur rhumatoïde.....	63
II.4.	principe de test ELISA.....	63
III.4.	Résultat et discussion	
I.	Aspect épidémiologique.....	69
I.1.	Répartition des patients selon le sexe.....	69

I.2.	Répartition des patients selon les tranches d'âges.....	70
I.3.	Répartition des patients selon l'antécédent personnels et familiaux.....	70
I.4.	Répartition des patients selon tranche d'âge et sexe.....	71
I.5.	L'incidence de la PR au cour des années.....	72
I.6.	Répartition des patients selon les régions.....	72
II.	Paramètres biologiques.....	73
II.1.	Bilan standard (FNS, VS, Créatinine, Glycémie).....	73
II.1.1.	La numération formule sanguine (FNS).....	73
II.1.2.	Vitesse de sédimentation.....	74
II.1.3.	Glycémie.....	74
II.1.4.	Bilan rénale.....	74
II.2.	la protéine C réactif.....	75
II.3.	Facteur rhumatoïde.....	75
II.4.	AC anti peptide citrulliné.....	77
II.5.	AC anti-nucléaire.....	78
Conclusion	79
Perspective	80
Références bibliographiques	81

Listes des figures

Figure 01: Schéma d'une articulation saine	03
Figure 02 : Aspect clinique de polyarthrite rhumatoïde débutante avec notamment arthrosynovite des inter-phalangiennes proximales	12
Figure 03: Ténosynovite très caractéristique du cubital postérieur	13
Figure 04 : Opographie des lésions de la PR comparée à l'arthrose	14
Figure 05: Mécanismes des déformations des doigts	15
Figure 06 : Atteinte du " pouce en Z"	16
Figure 07: Atteintes des pieds chez les patients atteints de PR	17
Figure 08: Volumineuse ténosynovite des extenseurs avec luxation de la tête cubitale	21
Figure 09 : les différentes phases de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde	24
Figure 10 : reconnaissance de l'antigène dans la phase d'initiation de la PR	25
Figure 11: migration cellulaire dans la PR	27
Figure 12: acteurs et mécanismes cellulaires de la PR	28
Figure 13: Rôle des neutrophiles dans l'inflammation articulaire	29
Figure14 : Illustration simplifiée du rôle des mastocytes dans l'arthrite	31
Figure 15: Activation des plaquettes au cours de la PR	32
Figure 16 : Rôle des CD dans la réponse inflammatoire au cours de la PR	33
Figure 17: Rôle des LB dans la pathogénie de la PR	34
Figure 18 : Citrullination : hydrolysatation d'un résidu arginine en citrulline avec libération d'une molécule d'ammonium	35
Figure 19: Rôle des LT dans la pathogénie de la PR	37
Figure 20 : Déséquilibre de production de cytokines au cours de la PR	38
Figure 21 : activités du TNFalpha	39
Figure 22 : conséquences de l'activation des cellules par le TNFalpha	39
Figure 23 : rôles du TNF alpha et de l'interleukine 1 dans les lésions	40
Figure 24 : Rôles de l'interleukine 1 dans les mécanismes pathologiques de la PR	41
Figure 25 : Système RANK-RANK ligand	42
Figure 26 : Rôle du systeme rank-rank ligand dans la maturation des ostéoclastes	44
Figure 27: Détection des facteurs rhumatoïdes	49
Figure 28 : Aspects histologiques de la synovite rhumatoïde	52

Figure 29 : Radiographie de mains de PR. Destruction des articulations métacarpo-phalangiennes et pincement des inter-phalangiennes proximales	53
Figure 30 : Coupe longitudinale au bord radial de la 2 ^{ème} métacarpo-phalangienne	54
Figure 31 : IRM pondérées en T1 en coupe coronale montrant des érosions des têtes des phalanges en hyposignal bien limité para-articulaire avec rupture de la corticale(a) Les images (b-c-d) montrent l'évolution des érosions	55
Figure 32 : Mode d'action des différents traitements de la PR	59
Figure 33 : Dosage des anti-CCP3 par la technique ELISA	63
Figure 34 : Répartition de la PR selon le sexe	66
Figure 35 : Répartition des patients selon tranche d'âge	67
Figure 36 : Répartition des patients selon les antécédents	68
Figure 37 : la répartition de la PR selon tranche d'âge et le sexe	69
Figure 38 : L'incidence de la PR au cour de neuf années	70
Figure 39 : Répartition des patients selon les régions	70
Figure 40 : La répartition des patients selon l'intervalle des lymphocytes	71
Figure 41 : le taux de la VS	72
Figure 42 : La répartition des patients selon le taux de CRP	74
Figure 43 : Variation des facteurs rhumatoïdes	75
Figure 44 : Répartition des patients selon le dosage des FR.	75
Figure 45 : Variation des anticorps anti-CCP	76
Figure 46 : Répartition des patients selon le dosage des anticorps anti-CCP	77

Liste des tableaux

Tableau I : Liste des principales manifestations extra-articulaires de la PR.....	18
Tableau 02: Résultat de glycémie.....	79
Tableau 03: Résultat de la créatinine.....	79
Tableau 04: sensibilité et spécificité des anti-CCP en fonction du stade de la maladie....	83

AAN: Anticorps Anti-Nucléaire

ACPA: anticorps anti-peptide citrilliné

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens

Anti-CCP: Anticorps Anti Peptidiques Cycliques

AC: anticorps

Ag: antigène

BO : bondes oligoclonales

BA : Basophile

CMH : complexe majeure d'histocompatibilité.

CRP : protéine C réactive

CPA: Cellules Présentatrices d'Antigènes

CDs: cellules dendritiques

DMARD: disease modifying anti-rheumatic drugs

EO : éosinophile

FR: Facteur Rhumatoïde

GM-CSF: granulocyte macrophage colony stimulating factor

HLA : Humain Leucocyte Antigen

IL : interleukine

Ig : immunoglobuline

IRM : imagerie par résonance magnétique

IEF : isoélectrofocalisation

IFN γ : interféron gamma

IPP : Inter-Phalangiennes Proximales

LCR : liquide céphalorachidien

LEF: léflunomide

LB: lymphocyte B

MTX: methotrexate

MO: Monocyte

MCP : Métacarpophalangiennes

MTP : Métatarso-Phalangiennes

M-CSF: macrophage colony stimulating factor

NR : Nodule Rhumatoïde

NO: nitric oxyde (monoxyde d'azote).

NFS: numération de la formule sanguine

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

PGE: prostaglandine E

PAD: peptidyl arginine désiminase

PNN: polynucléaire neutrophile

RI: réponse immunitaire.

RANK: receptor activation of nuclear kappa-B

RANK-L: receptor activation of nuclear factor kappa-B ligand

SNC: système nerveux centrale.

SI: système immunitaire

SCF: stem cell factor

SZP: sulfasalazine

Th: Lymphocyte T Helper.

T reg : lymphocyte T régulateur

TNF: tumor necrosis factor.

TGP: (ALAT) : l'alanine aminotransférase

TGO : (ASAT) : l'aspartame aminotransférase

TLR: Toll Like Receptor

TGF- β : transforming growth factor beta

TIMP: tissue inhibitor of métalloprotéase

VCAM : vascular cell adhesion molecule.

VS : Vitesse de Sédimentation

VEGF : Vascular endothélial growth factor

INTRODUCTION GENERAL

Introduction General

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une pathologie inflammatoire chronique très hétérogène à composante auto-immune. Elle constitue le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Dès lors, les progrès de la science n'ont pas cessé d'améliorer notre connaissance de la pathologie (**Baclé. M, 2012**)

Cette pathologie est caractérisée par l'inflammation des membranes synoviales des articulations menant à terme à une destruction du cartilage, des tendons, des ligaments et à des érosions osseuses entraînant des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles pouvant avoir un impact très fort sur la qualité de vie du patient (Goldblatt et Isenberg DA.2005) (**Hendi R.2015**)

Même si son étiologie demeure inconnue, la compréhension de l'immunopathologie de cette maladie a connu des avancées considérable ces dernière, ce qui a permis de revisiter les critères diagnostiques et la prise en charge des patients. La PR est une maladie multifactorielle que est le résultat d'une interaction complexe entre plusieurs facteurs à la fois hormonaux environnementaux et génétiques (**McInnes et Schett, 2011**)

L'objectif de ce travail consiste en une étude épidémiologie, rétrospective, en se basant sur des examens biologiques utiles principalement pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde il s'agit d'en décrire les dosages des biomarqueur et la différente méthode de détection teste d'agglutination (latex), l'ELISA.

Chapitre 01 :

Généralité Sur La Maladie

De La Polyarthrite

Rhumatoïde

I - La physiologie des articulations

Une articulation est la jonction entre un ou plusieurs os ; son rôle est de relier les os entre eux et conférer une certaine mobilité.

Il existe plusieurs types d'articulations :

- **articulation synoviale** : composée d'une capsule fibreuse contenant du liquide Synovial, il s'agit du type d'articulation majoritaire.
- **articulation fibreuse** : composée de tissu fibreux (articulation entre les os du Crâne ou entre un os et une dent)
- **articulation cartilagineuse** : composée de cartilage hyalin ou de fibrocartilage (Articulations intervertébrales). (Asma benfareha, 2018)

L'articulation synoviale est le type d'articulation touché dans la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit d'une diarthrose composée de différents éléments assurant une bonne mobilité :

- **La cavité articulaire** est délimitée par une capsule articulaire composée de deux couches: La capsule fibreuse (partie la plus externe) fixée aux os ; et la membrane synoviale qui tapisse l'intérieur de la capsule fibreuse.
- **Le cartilage hyalin articulaire** tissu vasculaire et non innervé recouvre les extrémités Osseuses.
- **La synovie** (du latin : ovum, « œuf ») est une substance visqueuse et lubrifiante Transparent ou jaune pâle, produite par la membrane synoviale.

La synovie permet la nutrition du cartilage (apport d'oxygène et de nutriments aux Chondrocytes du cartilage articulaire et élimination du dioxyde de carbone et des déchets Métaboliques grâce à des phagocytes) et facilite les mouvements en réduisant les Frictions et l'usure.

▪ **Les ménisques articulaires** peuvent être présents dans les articulations synoviales et assurent une meilleure mobilité de l'articulation. (Asma benfareha, 2018)

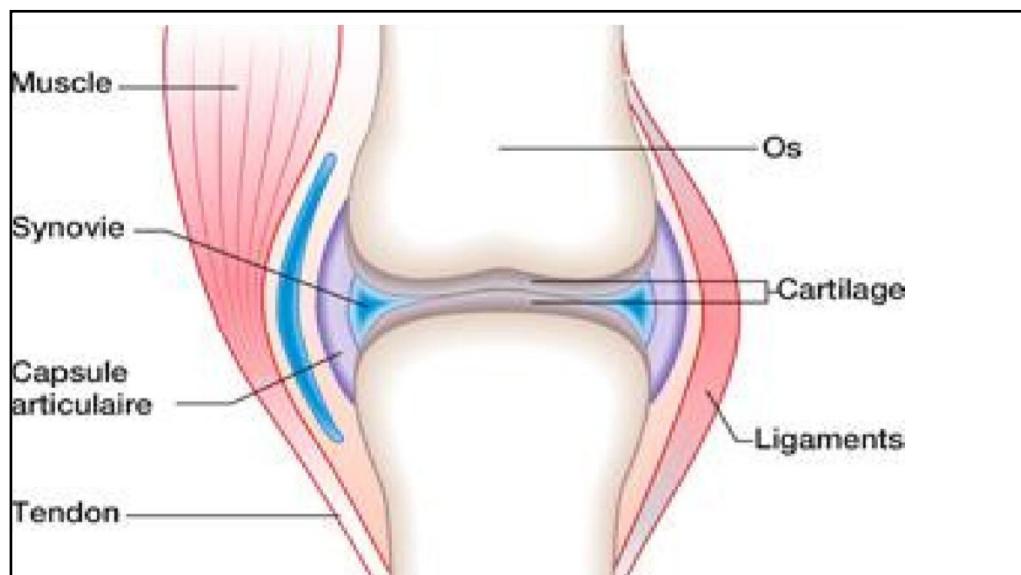


Figure 01: Schéma d'une articulation saine (société française de rhumatologie 2012).

1- Le cartilage articulaire

Le cartilage consiste en un réseau dense de fibres collagènes et de fibres élastiques fermement enchâssées dans du chondroïtine sulfate, composante gélatineuse de la substance fondamentale. Le cartilage peut tolérer beaucoup plus de stress que les tissus conjonctifs lâches et denses. Il doit sa résistance aux fibres collagènes et sa résilience (capacité de reprendre sa forme initiale après une déformation) au chondroïtine sulfate.

Les cellules du cartilage mature, les chondrocytes (Chondros : cartilage) se présentent seules ou en groupes dans des espaces appelés lacunes cartilagineuses (lacuna : fosse) et situés dans la matrice extracellulaire. La surface du cartilage est généralement entouré d'une membrane de tissu conjonctif dense irrégulier, le périchondre (péri : autour) contrairement aux autres tissus conjonctifs, le cartilage ne contient ni vaisseaux sanguins ni nerfs, sauf dans le périchondre. N'étant pas vascularisé, le cartilage se reforme très lentement en cas de lésion. On en distingue trois types : le cartilage hyalin, le cartilage fibreux et le cartilage élastique. (Michel.F et Louise.M, 2007).

2- La membrane synoviale

La membrane synoviale est un tissu conjonctif lâche qui limite la cavité articulaire, qui est ainsi est close. Sa face interne présente des bourgeonnements, les franges synoviales, de forme et de volume variables, et constituées de tissu adipeux, centrées par des anses vasculaires.

La membrane synoviale comprend deux couches :

- la première est une couche dite « sous-intimale », un tissu conjonctif riche en fibre collagènes de type 1 et 3 et également en acide hyaluronique. Cette couche sous-intimale est composée de cellules de type fibroblastique, de quelques cellules mastocytaires, et de cellules de la lignée macrophagique. Cette couche est richement vascularisée et innervé.
- **la couche bordante** est directement en contact avec le liquide synovial. Elle est constituée d'une matrice riche en collagènes et en acide hyaluronique.

On distingue deux types de « synoviocytes » :

- **les synoviocytes de type A**, cellules de la lignée macrophagique, dont la fonction principale est d'assurer la phagocytose des débris présents dans le liquide synovial ;
- **les cellules de type B**, d'allure fibroblastique qui sécrètent, entre autre, de l'acide hyaluronique. Il n'y a pas de pont intercellulaire entre ces différentes cellules. (**Xavier chevalier, 2002**).

• Les fonctions de la membrane synoviale:

La membrane synoviale assure deux grandes fonctions :

- **La trophicité de l'articulation**, car elle élabore le liquide synovial. En effet, c'est une membrane sélective qui laisse passer les substances dissoutes du sang et qui participe à la sécrétion d'autres protéines comme l'acide hyaluronique. Sécrété par les synoviocytes de type B, est de très haut poids moléculaire (1,2.106 KDa).
- **La phagocytose** des débris du liquide présent dans le liquide synovial. Contrairement au cartilage articulaire, la membrane synoviale a un grand pouvoir de réparation et de prolifération, notamment au cours de synovites qui deviennent hyperplasiques et le siège d'une abondante néovascularisation. (**Xavier chevalier, 2002**).

3- Le liquide synovial

Le liquide synovial normal contient moins de 300 élément/mm³ il correspond à un dialysat sélectif du plasma auquel manquent les protéines de poids moléculaires élevé.

Ce liquide amortit les chocs et évite le contact du cartilage articulaire entre eux. Ce pouvoir lubrifiant du liquide synovial est dû à l'abondance en acide hyaluronique de haut poids moléculaire et explique sa viscosité. Il assure la nutrition du cartilage articulaire. Il permet l'évacuation des débris issus du cartilage articulaire. (Xavier chevalier, 2002).

II- Définition de la polyarthrite rhumatoïde PR :

La polyarthrite rhumatoïde intégrée classiquement dans le groupe des maladies auto-immune et des connectivites se présenter sous deux aspects clinique parfois associés. Le plus souvent il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire chronique évoluant par poussées. Susceptible d'entraîner inconstamment déformations et destructions articulaires (environ 30 % des patients n'ont pas de déformation). Pendant longtemps, on a pensé que les lésions articulaire et osseuse étaient dues à la synovite rhumatoïde, c'est-à-dire à l'inflammation synoviale chronique déclenché par un antigène inconnu. L'observation clinique de patients n'ayant plus d'inflammation articulaire mais continuant de détruire leur articulation d'une part, les progrès de immunopathologie d'autre part ont amené a une nouvelle conception des mécanismes lésionnels. Cette notion de découplage inflammation-lésion cartilagineuses et osseuses peut aboutir à de nouveaux concepts thérapeutiques.

On considère aujourd'hui que les lésions sont aussi secondaires à la prolifération intra-articulaire de la synoviale et du tissu de granulation constituant le pannus qui envahit peu à peu l'articulation. La PR peut donc être comparé à une affection tumorale proliférant non maligne localisée. Cela explique la nécessité dans la forme grave, comme en cancérologie, d'une prise en charge globale multidisciplinaire.

La PR est aussi une maladie systémique, véritable connectivite, entraînant des manifestations extra-articulaires parfois grave compromettre le pronostic vital. Curieusement, ces manifestations extra-articulaire apparaissent souvent lorsque l'activité de la maladie articulaire est faible ou absente, ceci pour des raisons encore inconnues. (J.Sany, 2003)

III. Historique

Chapitre 01 : Généralité sur la maladie de la polyarthrite rhumatoïde

Parmi les maladies rhumatismales, la polyarthrite rhumatoïde (PR) est certainement l'une de celles qui a connu le plus de nouveautés, de progrès, au cours des 20 dernières années. Ceci a commencé au cours des années 1980, par une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie (**Morel J et al, 2004**), avec notamment identification de cibles cellulaires ou biologiques, pouvant justifier notamment des interventions thérapeutiques. Secondairement, à partir de cette meilleure connaissance des mécanismes de la maladie, des traitements ciblés, essentiellement des biothérapies, ont été développées et apporté des progrès thérapeutiques que l'on n'aurait certainement pas pu imaginer il y a 2 décennies. Parallèlement à ces progrès physiopathologiques et thérapeutiques, les concepts de diagnostic et de prise en charge ont également évolués de manière importante grâce la plupart du temps à des validations scientifiques indiscutables (**Combe B, 2006**). Ceci a permis de développer des stratégies thérapeutiques qui ont modifié profondément le visage de cette maladie, d'améliorer très significativement son diagnostic et de permettre d'avoir des objectifs de prise en charge actuellement très élevés comme par exemple la mise en rémission des patients ou la prévention des lésions radiographiques. Sur le plan épidémiologique, les progrès ont été moins significatif mais les données sont actuellement concordantes pour situer l'incidence de la maladie entre 0.3 et 0.8 % selon les pays (**Combe B, 2007**).

IV. Etude épidémiologie dans le monde et en Algérie

La PR est une pathologie qui touche toutes les races et ethnies où elle a été recherchée mais sa prévalence varie grandement selon l'origine géographique ou ethnique des populations étudiées. Les études épidémiologiques de la PR donnent souvent des résultats divergents, principalement à cause de l'hétérogénéité de la maladie et parce qu'elle ne présente pas toujours de marqueurs spécifiques à son début. Le diagnostic de certitude de la PR est en effet souvent possible qu'au terme d'un à deux ans, une fois certaines érosions symétriques caractéristiques apparues. De plus actuellement, les critères utilisés dans les études, sont ceux de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1987 qui sont en fait des critères de classification et non de diagnostic. (**J. Sany, 2003**).

La prévalence (ou nombre de personne atteint d'une pathologie donnée par rapport à la population totale) de la PR dans le monde est évaluée à 1% de la population adulte (**C.J Menkès et al, 2004**). Cette valeur semble surestimer la réalité pour les pays d'Europe occidentale où le taux serait compris entre 0,2% et 0,8% de la population adulte. A l'inverse,

Chapitre 01 : Généralité sur la maladie de la polyarthrite rhumatoïde

certaines populations indiennes natives d'Amérique du Nord ont une prévalence atteignant 5,3% de la population adulte. En Afrique et en Asie, la prévalence de la PR est classiquement estimée entre 0,1 et 0,3%. Une étude épidémiologique menée en 2001 en France (**F. Guillemin et al, 2005**) établit un taux de prévalence à 0,31% de la population adulte (0,51% chez les femmes et 0,09% chez les hommes) soit environ 200 000 personnes. En Espagne, la prévalence de la pathologie est estimée à 0,5% de la population adulte avec un ratio de 4 femmes pour 1 homme (**L. Carmona et al, 2002**) tandis qu'aux Royaume-Unis, la prévalence serait de 1.16% pour les femmes et de 0.44% pour les hommes (**D. Symmons et al, 2002**). Enfin, aux Etats-Unis d'Amérique, on établit la prévalence de la maladie à 1% de la population adulte avec un ratio d'environ 2 femmes pour 1 homme (**S.E. Gabriel et al, 1999**). Quelques soient les pays et les modalités des études réalisées, il apparaît que la pathologie est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Ceci est d'autant plus vrai pour les patients de moins de 70 ans, âge à partir duquel la différence de prévalence entre les deux sexes semble s'atténuer.

La pathologie se déclare généralement entre 45 et 55 ans pour les femmes et entre 55 et 65 ans pour les hommes bien qu'il existe de rares formes juvéniles (**J. Sany, 2003**).

L'incidence de la pathologie, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas par an dans une population, varie selon la méthodologie. Une étude menée dans l'est de la France entre 1986 et 1989 établit le nombre de nouveau cas à 12,7 pour 100 000 femmes et à 4,7 pour 100 000 hommes (**F. Guillemin et al, 1994**).

Ainsi, le grand nombre de patients touchés par cette pathologie en France et les coûts économiques que cela représente font de la PR un problème de santé publique majeur.

En Algérie, l'estimation de la prévalence de la PR reste toujours incertaine et difficile, en raison de l'absence de registre ou de données médico-administratives suffisamment exhaustives. Cependant, quelques estimations sont données dans les journées et les rencontres portant sur la PR. En effet, la présentation du professeur Ladjouz Rezig présidente de la ligue algérienne antirhumatisme (LAAR) a fait part que l'Algérie compte actuellement 100.000 cas de polyarthrite, soit une prévalence de 15%. Sur une étude prospective de 2010 menée à Barika (commune de la wilaya de Batna), (population : 125 253 sujets) sur 52 504 adultes (26 358 hommes et 26 146 femmes). La prévalence de la PR localement a fait part de 0.13% par extrapolation à la population algérienne cela donne 0.15% (**Slimani et Ladjouze, 2014**).

V. Etiologies

La PR est, comme beaucoup de maladie auto-immune, une pathologie multifactorielle. Il semblerait que le processus pathologique soit la résultante d'interactions entre différents facteurs, certains environnementaux et d'autres intrinsèques au patient (facteurs génétiques, hormonaux ou encore psychologiques).

Malgré les nombreuses recherches menées sur la PR, le ou les antigènes responsables du déclenchement de la pathologie restent inconnus. Le dysfonctionnement immunitaire pourrait être dû à des antigènes « endogènes » (comme le collagène, la glycoprotéine 39 du cartilage ou encore les facteurs rhumatoïdes) ou « exogènes » (agents infectieux, protéines de chocs thermiques...) (J.Sany, 2003).

V-I. Facteurs psychologiques

Ils sont au cours de la PR, particulièrement important. Il n'existe pas de terrain psychologique particulier facilitant l'éclosion de la maladie. Cependant il est essentiel d'accompagner ces patients du point de vue psychologique dans le cadre d'une approche médico-psychologique. La maladie elle-même ou simplement une poussée peuvent être induites par un traumatisme affectif, moins souvent par un traumatisme physique. Il n'est pas rare de voir une PR apparaître dans les semaines ou les mois qui suivent un événement de vie traumatisant, un accident de la circulation, un deuil brutal, un divorce... ces notions sont importantes car elle peuvent, devant un rhumatisme inflammatoire au début, orienter le diagnostic. Il est possible que, dans ces cas, des médiateurs solubles sécrétés par le cerveau agissent sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et déclenchent des perturbations immunitaires, peut-être par l'intermédiaire de neuropeptides. La PR peut aussi apparaître dans les suites d'un accouchement. Cette notion a un intérêt pour le diagnostic car cela n'est pas exceptionnel. (J.Sany, 2003)

V.2. Facteurs environnementaux

Les prévalences variables de la maladie selon la zone géographique laissent suggérer l'intervention de l'environnement. Plusieurs facteurs sont mis en cause mais seuls le tabac et le

contact avec certains agents infectieux particuliers ont été le sujet d'études rigoureuses (**Oliver et Silman, 2006**).

V.2.1. Tabagisme

En 2010, une analyse de la littérature scientifique statue sur le fait que le risque d'être atteint d'une PR est clairement supérieur chez les actuels et anciens fumeurs par rapport aux non-fumeurs (**Sugiyama et al, 2010**).

Cette incidence évolue, bien entendu, avec le nombre de cigarettes fumées par jour et avec la durée du tabagisme. Cependant aucun seuil à partir duquel le risque devient mesurable n'a été identifié à ce jour. Il reste néanmoins acquis que le risque de développer la maladie est nettement plus important chez les fumeurs ou ex-fumeurs et ce, près de 20 ans après l'arrêt (**Stolt et al, 2003**) (**Costenbader et al, 2006**).

Par ailleurs, des études rapportent que le tabac aurait des actions sur les allèles HLA DRB1 et influencerait certaines réponses immunitaires. Ainsi, les fumeurs porteurs de ces allèles verraient leur risque d'être atteints d'une PR augmenté, notamment en développant des anticorps anti peptidiques cycliques (Anti -CPP) et des facteurs rhumatoïdes (FR) (**Bang et al, 2010**).

V.2.2. Les infections

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre infections bactériennes ou virales et le déclenchement de la PR : L'Epstein-Barr virus, les infections bactériennes à E. Coli et les infections à mycobactéries sont les principaux agents en cause. (**Toussirot E et Roudier J, 2007**)

Les agents infectieux peuvent induire une réponse immunitaire innée par activation des récepteurs Toll like (TLR). Le récepteur TLR4 est activé par les composants lipopolysaccharidiques de la membrane bactérienne et TLR9 interagit avec les oligonucléotides CpG présents dans l'ADN bactérien. Ces dérivés bactériens pourraient déclencher une réaction inflammatoire à l'origine de la PR et également maintenir une stimulation de l'immunité innée avec la libération en cascade de nombreuses cytokines (l'IL-1, l'IL-6 et le TNF α) auto alimentant le syndrome inflammatoire.

V.3. Facteurs hormonaux

Certaines données cliniques permettent de soupçonner l'intervention de facteurs endocriniens au cours de la PR. Cette maladie est à nette prédominance féminine et survient souvent en période périménopausique. Une rémission est fréquente pendant la grossesse et une poussée presque constante au décours de l'accouchement. Les contraceptifs oestroprogestatifs diminuent la sévérité de la PR sans en réduire véritablement l'incidence. Il n'y a pas d'anomalie du métabolisme des œstrogènes ou de la progestérone chez ces femmes. En revanche, la PR masculine peut-être associée à une hypoandrogénie. Il existe au cours de la PR une dysrégulation hypothalamo-hypophyso-surrénalienne. Les taux de base du cortisol sont normaux mais certains auteurs ont montré que la réponse cortisonique à un stress était insuffisante ; le rythme circadien du cortisol serait parfois altéré. On observe aussi chez certaines patientes une dysrégulation portant sur la prolactine dont les taux sérique ne sont pas augmentés mais dont le rythme circadien serait modifié. De plus, les femmes ayant allaité font des PR plus sévères que celles qui n'ont pas allaité. Certaines hormones modulent la réponse immunologique. Ainsi la prolactine et les œstrogènes stimulent le système immunitaire, l'équilibre étant maintenu par l'effet inhibiteur de l'axe corticotrope et de la testostérone. Il existe une étroite interaction entre le système endocrinien et le système immunitaire.

Il est donc possible que ces facteurs hormonaux facilitent le passage de la PR de la phase d'initiation à la phase inflammatoire. **(J.Sany, 2003).**

V.4. Facteurs génétiques

Ils interviennent pour environ 30% des facteurs déclenchant la maladie. Le taux de concordance (deux jumeaux atteints) chez les jumeaux homozygotes est de 15 à 30 % ; il suscepiibilité à la PR : gènes codant pour les chaînes A ou B du récepteur des lymphocytes T, gènes des immunoglobulines, gènes du système de l'apoptose, c'est -à-dire de la mort cellulaire programmée (système Fas-ligand), séquences régulatrices du TNF α et surtout gènes du système HLA de classe 2. Ces derniers jouent probablement un rôle dans la régulation de la présentation antigénique et également dans l'expression quantitative des molécules de classe 2 à la surface des cellules. **(J.Sany, 2003).**

Chapitre 01 : Généralité sur la maladie de la polyarthrite rhumatoïde

Il existe une relation étroite entre le développement de la PR et l'expression d'allèles HLA de classe II. L'étude de cas témoins indique une association génétique avec HLA-DR4 et DR1. L'allèle DR1 associé à la maladie est l'allèle DRB1*01*04 (**J.Sany, 1999**).

D'autres gènes HLA de classe 2, les gènes DM et DQ, seraient peut-être des facteurs génétiques susceptibles d'influencer le cours de la maladie.

Des travaux récents montrent une association de certains génotypes TNF α et de forme sévère de PR. Certains génotype pourraient être protecteurs, d'autre, au contraire, seraient associés à la sévérité de la maladie. Ceci demande confirmation. (**J.Sany, 2003**).

V .6. Facteurs immunologiques

Ces facteurs sont nombreux. Certains facilitent peut-être l'apparition de la maladie, comme par exemple l'excès d'expression des Ag HLA de classe 2 sur les cellules. Une anomalie de la clairance des complexes immuns, de la solubilisation de ces mêmes complexes ou de la régulation du réseau idiotypique a été rapportée. D'autres facteurs sont plus directement responsables des lésions synoviales et articulaires. (**J.Sany, 2003**).

Chapitre 02 :

**Aspects Cliniques De La
Polyarthrite Rhumatoïde**

I. la polyarthrite rhumatoïde au début

Les premiers signes cliniques de la PR débutante sont donc inconstants. Cependant, à l'interrogatoire des patients, il s'agit généralement d'arthralgies d'horaire inflammatoire maximales le matin. Ces douleurs sont accompagnées d'un enraidissement articulaire qui cède dans la journée après un dérouillage matinal. Les douleurs réapparaissent alors en fin de soirée et pendant la nuit suivante. L'atteinte s'étend pour devenir bilatérale et symétrique. **(J.Sany, 2003)**

Les principales articulations touchées sont les articulations métacarpo-phalangiennes (ou MCP) et inter-phalangiennes proximales (ou IPP) des mains ainsi que les articulations métatarso-phalangiennes (ou MTP) des pieds. Notons qu'au début de la pathologie, aucune déformation articulaire n'est observable.

Les signes cliniques observés à l'examen du patient varient selon le moment de la journée. A l'examen matinal, les articulations concernées sont douloureuses à la pression et à la mobilisation et peuvent être légèrement tuméfiées avec parfois un aspect des doigts « en fuseau » (figure 02).



Figure 02 : Aspect clinique de polyarthrite rhumatoïde débutante avec notamment arthrosynovite des inter-phalangiennes proximales (aspect dit fusiforme des doigts) **(J.Sany, 2003)**.

Il est important de rechercher à ce stade une participation tendineuse très évocatrice du diagnostic de la PR. Les ténosynovites correspondent à l'inflammation d'un tendon et de sa gaine synoviale. Elles peuvent concerner les tendons des chevilles et des pieds mais surtout les

Chapitre 02 : aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

extenseurs ou les fléchisseurs des doigts. La ténosynovite des fléchisseurs des doigts s'accompagne fréquemment d'un syndrome du canal carpien.

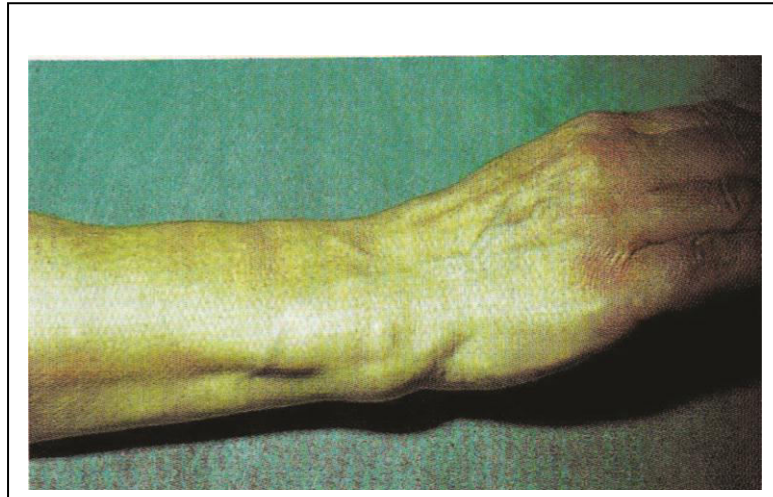


Figure 03: Ténosynovite très caractéristique du cubital postérieur (J.Sany, 2003).

Le cubital postérieur peut aussi être le siège d'une ténosynovite très caractéristique d'une PR débutante.

Ces signes locaux s'accompagnent parfois d'une altération de l'état général, d'une fébricule, d'un amaigrissement ou encore d'une asthénie.

Précisons également que près de 20% des PR débutent selon un tableau de polyarthrite aiguë fébrile qui évoque généralement un état infectieux pouvant poser des problèmes de diagnostics différentiels avec certaines maladies bactériennes ou virales.

De plus, bien que rare, il est important de souligner que certains cas de PR ont un début biologique pur donc sans signe clinique. Cette possibilité est évoquée par la découverte chez des sujets sains donneurs de sang de facteurs rhumatoïdes, d'anticorps anti-CCP ou des deux. Un pourcentage non négligeable de ces patients développerait alors une PR avec signes cliniques dans les années suivant la découverte de ces auto-anticorps. (J.Sany, 2003)

II. polyarthrite rhumatoïde à la phase d'état

Après une phase initiale plus ou moins longue (de quelques mois à plusieurs années), la PR évolue vers sa phase d'état, où l'on retrouve les lésions articulaires caractéristiques. L'atteinte est

Chapitre 02 : aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

généralement bilatérale, symétrique et fixe. Elle évolue progressivement vers une déformation, une destruction de l'articulation et une invalidité

Il est à préciser que 30 % des sujets atteints, à ce stade, ne rencontreront pas de déformation articulaire ou de spécificité radiographique. Il est commun que ces troubles articulaires s'associent à une atteinte des tendons ou autres manifestations extra articulaires. (Wilfried Gerhard, 2014)

II. 1. Manifestations articulaires

Durant cette phase d'État, les synovites chroniques se caractérisent par des tuméfactions qui induisent la destruction et la déformation de l'articulation. La PR alterne entre des phases de poussées se succédant, induites par des agents extérieurs, et des phases de rémission incomplète. Chaque nouvelle poussée de la maladie entraîne généralement une aggravation des atteintes articulaires existantes et également, la création de nouvelles localisations. De ce fait, l'enchaînement de poussées dans les cas les plus sévères entraîne une invalidité fonctionnelle grandissante.

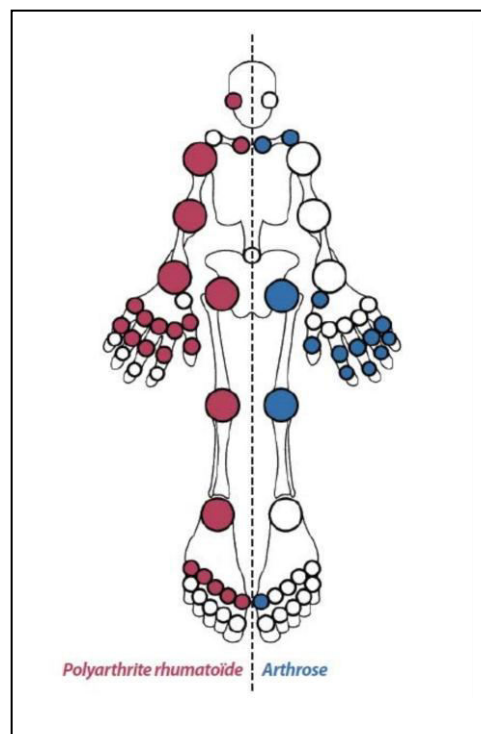


Figure 04 : Opographie des lésions de la PR comparée à l'arthrose (Bessett et al., 2004)

La PR peut atteindre toutes les articulations du corps, mais certaines ne sont que très rarement touchées (rachis dorsal, lombaire), contrairement à celle des pieds et des mains.

II.1.1. Atteinte des mains

L'atteinte des mains est très fréquente (90% des cas) et le plus souvent inaugurale. Différentes déformations des mains et des doigts sont possibles :

* **La déviation cubitale des doigts en « coup de vent »** : des quatre derniers doigts vers le bord cubital de la main, elle prédomine toujours sur la main dominante (**J.Sany, 2003**).

* **La déformation en « boutonnière »** : fréquente retrouvé chez environ 50% des patients et intéresse plus volontiers les 4^{ème} et 5^{ème} doigts. Elle consiste en une flexion progressive de l'interphalangienne proximal suivie secondairement d'une hyperextension de ce dernier distal (**J.Sany, 2003**).

* **La déformation en « col de cygne »** : (touchant essentiellement les 2^{ème} et 3^{ème} rayons) : est beaucoup plus grave que la précédente moins fréquente (14 à 30% des cas) elle intéresse plus volontiers l'index et le médus. Elle comporte une hyperextension de l'interphalangienne proximale et une flexion de l'interphalangienne distale (**J.Sany, 2003**).

***La déformation en « maillet » ou en « marteau »** : est rare 5% c'est une flexion permanente de l'interphalangienne distale. La gêne fonctionnelle n'est pas très importante, cette lésion est en rapport avec une synovite de ce dernier distale. La synovite prolifère vers la face dorsale de l'interphalangienne distale détruite la zone d'insertion de l'extenseur du doigt, d'où la traction prédominante du fléchisseur commun profond entraînant la déformation (**J.Sany, 2003**).

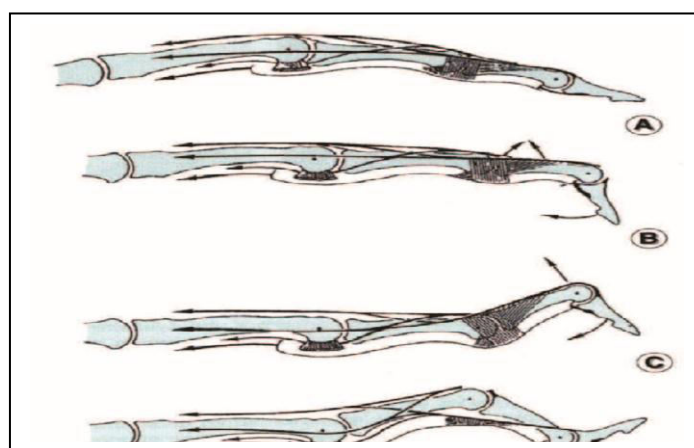


Figure 05: Mécanismes des déformations des doigts (**J.Sany, 2003**) :

A : balance tendineuse normale ; B : doigt « en maillet » ; C : doigt « en col de cygne » ; D : déformation « en boutonnière ». (AFPRIC 2012)

Chapitre 02 : aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

***Atteinte du pouce :** l'atteinte du pouce est très fréquente au cours de la PR (59% des cas) et se présente sous de aspect : le pouce en Z ou plus rarement le pouce adductus.



Figure 06 : Atteinte du " pouce en Z" (J.Sany, 2003)

II.2.1. Atteinte des poignets

Est caractérisé par une atteinte précoce de l'articulation radiocubital inferieur, de luxation de la styloïde cubitale (aspect en touche de piano) et d'arthrite radiocarpienne entraînant également une aggravation du « coup de vent » (Ch.marcelli et al., 2014).

II.1.4. Atteinte des épaules

Est très fréquente souvent méconnue ; les coudes sont touchés dans 40% des cas, aboutissant rapidement à une attitude vicieuse en flessum. La coxite rhumatoïde doit être systématiquement recherchée ; elle est présente chez environ 15% des patients et grève particulièrement le pronostic fonctionnel (Ch.marcelli et al., 2014).

II.I.5. Atteinte du rachis cervical

Est caractérisé par une atteinte érosive de la charnière cervico-occipitale avec arthrite occipitoaltoïdienne et atloïdoaxoïdienne (diastasis C1 C2) avec risque d'une pression basilaire. Cette lésion, surtout si elle est instable, peut entraîner une compression médullaire cervicale haute. toute manifestation douloureuse cervicale ou atypique au niveau des membres supérieures chez un patient souffrant d'une PR doit faire redouter cette atteinte et faire pratiquer une radiographie du rachis cervical de face , bouche ouverte et de profil avec clichés dynamiques , ou , au mieux actuellement , une IRM pour rechercher une compression médullaire (Ch.marcelli et al., 2014).

II.I.6. Atteinte des genoux

Plus de 50% des patients ont une atteinte des genoux se définissant par des épanchements articulaires, de possibles risques de désaxation et de dislocation de la rotule. Le kyste de Baker, pouvant être de taille variable, est caractéristique du genou polyarthritique. Son volume peut entraîner une altération mécanique durant le fléchissement. Le risque de rupture est sa principale complication, bien que généralement sans gravité. Ses signes symptomatiques sont identiques à ceux d'une phlébite de la jambe et sont donc à prendre en compte lors du diagnostic différentiel (Wilfried GERHARD, 2014).

II.I.7. Atteinte des pieds

L'atteinte des pieds est très invalidante et survient dans 90% des cas. Il s'agit le plus souvent d'une atteinte métacarpo-phalangienne, aboutissant rapidement à un avant-pied plat puis rond, avec luxation plantaire des métatarsiens. Il s'y associe un pied plat valgus. Les déformations des pieds peuvent être très sévères avec risque d'hyperkératose, de durillons plantaires, de fistule avec risque infectieux (Ch.Marcelli et al., 2014).

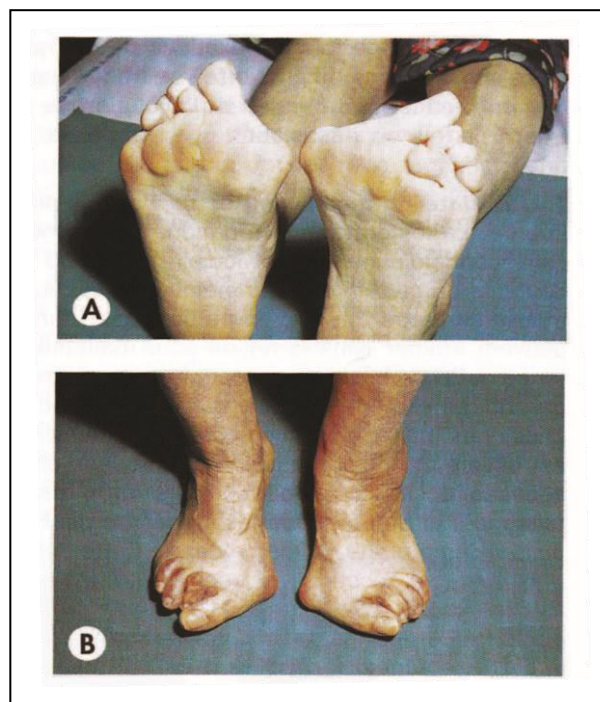


Figure 07: Atteintes des pieds chez les patients atteints de PR (J.SANY, 2003)

A : Avant-pieds plats triangulaires avec durillons d'appui ; B : Griffe des orteils.

II.I.8. Autres atteintes moins fréquentes

* la coude:

Touchant près de 50% des patients, ces atteintes ne réduisent généralement la capacité d'extension du bras que de quelques degrés. Ce n'est qu'en cas d'arthrite sévère du coude que les mouvements seront douloureux et très limités. **(Baclé Marc, 2012)**

* la cheville :

Les atteintes des chevilles entraînent une gêne aux mouvements de flexion dorsale et plantaire du pied ainsi que des difficultés à la marche. Cependant ces atteintes ne surviennent que dans 5 à 9% des cas de PR. Les douleurs articulaires aux niveaux des chevilles sont plus souvent liées à des atteintes des pieds et particulièrement de l'articulation Talo-naviculaire **(Baclé Marc, 2012)**.

*hanche :

La coxite rhumatoïde est relativement rare (15% des cas) et survient souvent tardivement, une fois les autres articulations déjà très atteintes. De plus elle n'est souvent décelée qu'une fois les dégâts radiographiques de la hanche très avancés. Quand elle s'avère symptomatique, cette atteinte nécessite fréquemment une intervention chirurgicale **(Baclé Marc, 2012)**.

II.2. Manifestations extra-articulaires

L'attribut systémique de la PR est confirmé par les symptômes extra-articulaires. Ces derniers s'avèrent être variables et inconstants (Tableau I). Ces manifestations sont généralement issues de la forme érosive de la PR, bien confirmée et très active. A noter que les femmes apparaissent moins impactées par ce tableau clinique que les hommes.

Chapitre 02 : aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

Tableau I : Liste des principales manifestations extra-articulaires de la PR (Hayem, 2012)

<p><i>Signes généraux :</i></p> <p>Fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement</p>	<p><i>Cœur et vaisseaux :</i></p> <p>Péricardite 2 à 10%</p> <p>Lésions valvulaires spécifiques 2 à 4%</p> <p>Bloc auriculo-ventriculaire (rare)</p> <p>Vascularite</p>
<p><i>Tendons :</i></p> <p>Ténosynovites très fréquentes</p>	<p><i>Système nerveux :</i></p> <p>Neuropathie par compression juxta-articulaire cervicale</p> <p>Névrites ischémiques (vascularite)</p> <p>Névrite sensitives distales</p> <p>Compression médullaire cervicale</p>
<p><i>Muscle :</i></p> <p>Amyotrophie secondaire à l'atteinte articulaire</p> <p>Amyotrophie secondaire à une névrite</p> <p>Myosite</p> <p>Myopathie d'origine médicamenteuse</p>	<p><i>œil :</i></p> <p>Syndrome de gougerot-sjogren secondaire 25%</p> <p>Sclérite 2 à 5%</p> <p>Episclérite 2 à 5%</p>
<p><i>Nodules rhumatoïdes sous-cutanés :</i></p> <p>10 à 20%</p>	<p><i>Adénopathie :</i></p> <p>20 à 30%</p>
<p><i>Syndrome de gougerot-sjogren</i></p> <p>25%</p>	<p><i>Splénomégalie :</i></p> <p>6 à 7%</p> <p>Leuconeutropénie + ulcères de jambe = syndrome de Felty</p>

Chapitre 02 : aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

<i>Poumons et plèvre :</i> Pleurésie 2 à 4% Dilatation des bronches 10 à 20% Fibrose interstitielle diffuse 1 à 5% Nodules rhumatoïdes pulmonaires 1% Bronchiolite oblitérant Syndrome de caplan-colinet.	<i>Système hématopoïétique :</i> Anémie quasi constante Hyperplaquettose
	<i>Amylose :</i> Rénale de type AA 5%

Les causes de mortalité de la PR peuvent être attribuées par quelques-unes des atteintes extra-articulaires mettant significativement en jeu le pronostic vital du patient. C'est le cas entre autres de la péricardite ou de la fibrose pulmonaire. (Wilfried GERHARD, 2014)

II.2.1. Nodules Rhumatoïdes (NR)

Les nodules rhumatoïdes représentent l'une des manifestations extra-articulaires les plus fréquentes et apparaissent chez 10 à 30% des patients atteints de PR. Ils se développent spontanément ou suite à de microtraumatismes et dans les PR anciennes. Les NR s'observent principalement sur les sites péri-articulaires et les zones de pression : avant-bras, coudes et tendon d'Achille. Ce sont de petits bossés durs, non douloureux qui ne réclament pas de traitement particulier dans la majorité des cas (Wilfried Gerhard, 2014).

II.3. Manifestation tendineuse

Nous l'avons vu précédemment, les ténosynovites sont très évocatrices de la PR. A l'inverse de la phase initiale de la PR, elles sont quasiment constantes en phase d'état. La survenue et la fréquence de ces manifestations s'expliquent par la similitude histologique entre la synoviale et les gaines péri-tendineuses. Les gaines tendineuses sont donc le siège des mêmes mécanismes physiopathologique que les membranes synoviales des articulations. Encore une fois, rappelons

Chapitre 02 : aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

l'importance des ténosynovites inaugurales dans le diagnostic précoce de la PR. Ces ténosynovites concernent principalement les mains, les pieds et les chevilles.

Au niveau de la main, il est souvent constaté une ténosynovite des extenseurs des doigts (figure 08), du cubital postérieur très évocatrice ou encore des fléchisseurs des doigts pouvant alors intéresser le canal carpien.



Figure 08: Volumineuse ténosynovite des extenseurs avec luxation de la tête cubitale (**J.Sany, 2003**).

Selon sa nature et sa localisation, la ténosynovite pourra présenter différentes caractéristiques (ténosynovite nodulaire, exsudative, empâtement de la peau...). Précisons que ces manifestations tendineuses peuvent être responsables d'un handicap fonctionnel et cela même en l'absence de lésions articulaires. Le diagnostic et la prise en charge rééducative précoce des ténosynovites sont donc indispensables pour limiter l'enraidissement des doigts.

Aux niveaux des pieds et des chevilles, les mécanismes tendineux mis en jeu sont les mêmes. Ils concernent alors le plus souvent les péroniers latéraux, les jambiers postérieurs et antérieurs ainsi que les extenseurs des orteils.

Les ténosynovites peuvent dans près de 25% des cas se compliquer d'une rupture tendineuse. Elles sont généralement spontanées et peuvent passer inaperçues quand les articulations sont déjà très déformées. Les plus fréquentes sont les ruptures successives des extenseurs des doigts en commençant par le cinquième doigt. Ces phénomènes sont dus d'une part aux ténosynovites chroniques mais aussi aux érosions osseuses pouvant créer des spicules osseuses (petites protubérances osseuses). Dans l'exemple des extenseurs des doigts de la main, le tendon du pouce frotte sur la tête ulnaire érodée jusqu'à sa rupture.

Chapitre 02 : aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

Ceci permet alors au tendon voisin (celui du quatrième doigt) de venir prendre sa place et à son tour se rompre sur cette saillie osseuse et ainsi de suite (**Baclé Marc, 2012**).

Chapitre 03 :
Physiopathologie de La PR

I. Immun-pathologie des lésions articulaires

La lésion articulaire trouve son origine dans la synovite rhumatoïde chronique autoentretenue. Cette manifestation provoque une prolifération synoviale s'accompagnant de la croissance d'un pannus synovial au bord de l'articulation. Les destructions ostéocartilagineuses sont généralement dues à ce pannus.

Nous pouvons distinguer 4 étapes dans ce processus (**Husson, et al. 2003**) (Figure N° 09) :

1. L'étape d'initiation.
2. L'étape d'inflammation et du recrutement cellulaire comprenant la migration des cellules, l'infiltration de la synovite rhumatoïde et un trouble dans la régulation des cytokines.
3. L'étape de propagation synoviale et de destruction articulaire.
4. L'étape de réparation de l'articulation.

Le déroulement de ces 4 phases est exhaustif, sachant qu'elles peuvent avoir lieu en même temps à différents endroits de la même articulation. Les étapes d'initiation et d'inflammation avec regroupement cellulaire sont communes aux mécanismes de plusieurs rhumatismes inflammatoires, contrairement à la phase de prolifération synoviale qui n'est présente que dans ceux possédant un caractère érosif comme dans le cas de la PR. (**wilfried gerhard, 2014**).

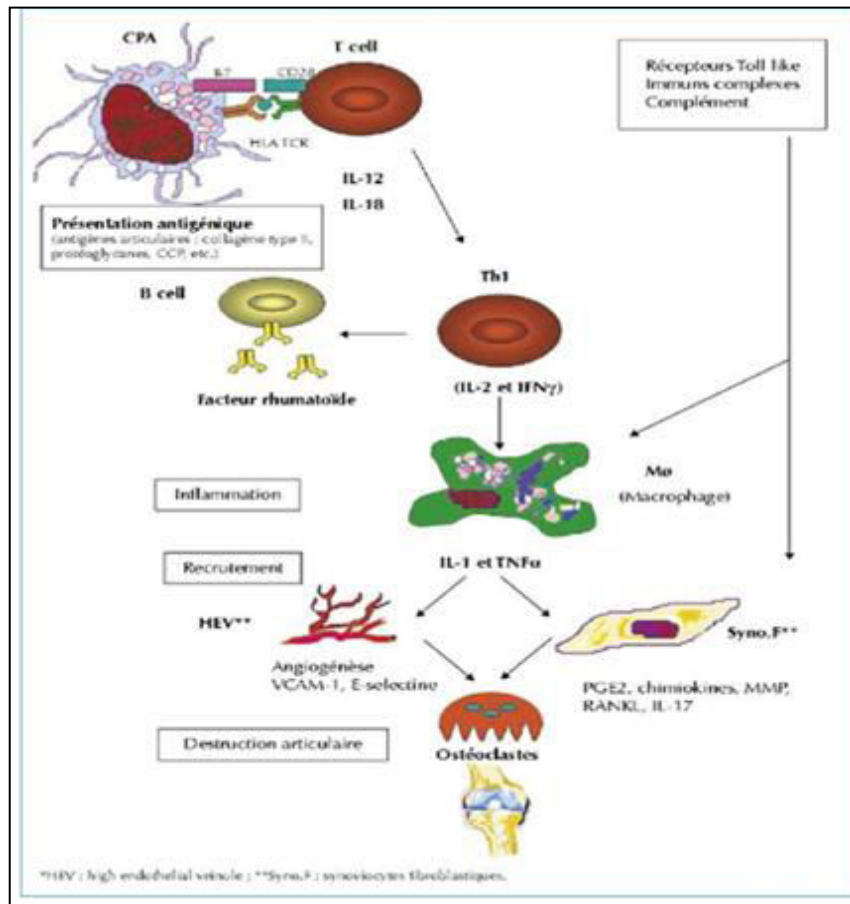


Figure 09 : les différentes phases de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (**benhamou et fautrel 2009**)

I.1. Phase d'initiation

Encore aujourd'hui, l'étape d'initiation reste la moins maîtrisée. Chacun des facteurs prenant part à cette étape, détaillés précédemment, exerceraient leurs influences durant cette phase.

Les lymphocytes T-CD4 (LT) ainsi que les processus de l'immunité innée seraient grandement impliqués dans cette initiation.

Un antigène est présenté aux LT CD4 via une cellule présentatrice d'antigène (CPA) en faisant intervenir le système HLA de classe II (DR4 ou DR1 comme exposé précédemment) situé sur sa membrane cellulaire (Figure N° 10). Le complexe ainsi formé (Molécule de HLA-Antigène- LT) serait alors l'initiateur de physiopathologie de la PR (**Radideau, et al., 2010**). Les LT ainsi activés, vont alors inciter d'autres types cellulaires à produire l'interféron γ (IFN- γ) et l'interleukine 2 (IL-2) renforçant la réponse immunitaire et amplifiant ainsi le phénomène inflammatoire.

Les fibroblastes, macrophages et lymphocytes B, vont être activés par l'IFN- γ et l'IL-2, et seront par la suite à l'origine de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Cette production de cytokines

Chapitre 3 : Physiopathologie de la PR

spécifiques initiera l'inflammation et, à plus ou moins long terme, la dégradation de l'os et du cartilage.

L'antigène impliqué dans cette réaction reste encore à découvrir. Son origine peut être aussi bien endogène qu'exogène. Or il a été constaté que les anticorps majoritairement concernés étaient spécifiquement dirigés vers les protéines citrullinées, ceci pouvant laisser supposer que l'anticorps concerné est riche en résidus de ce type (Radideau, et al., 2010)

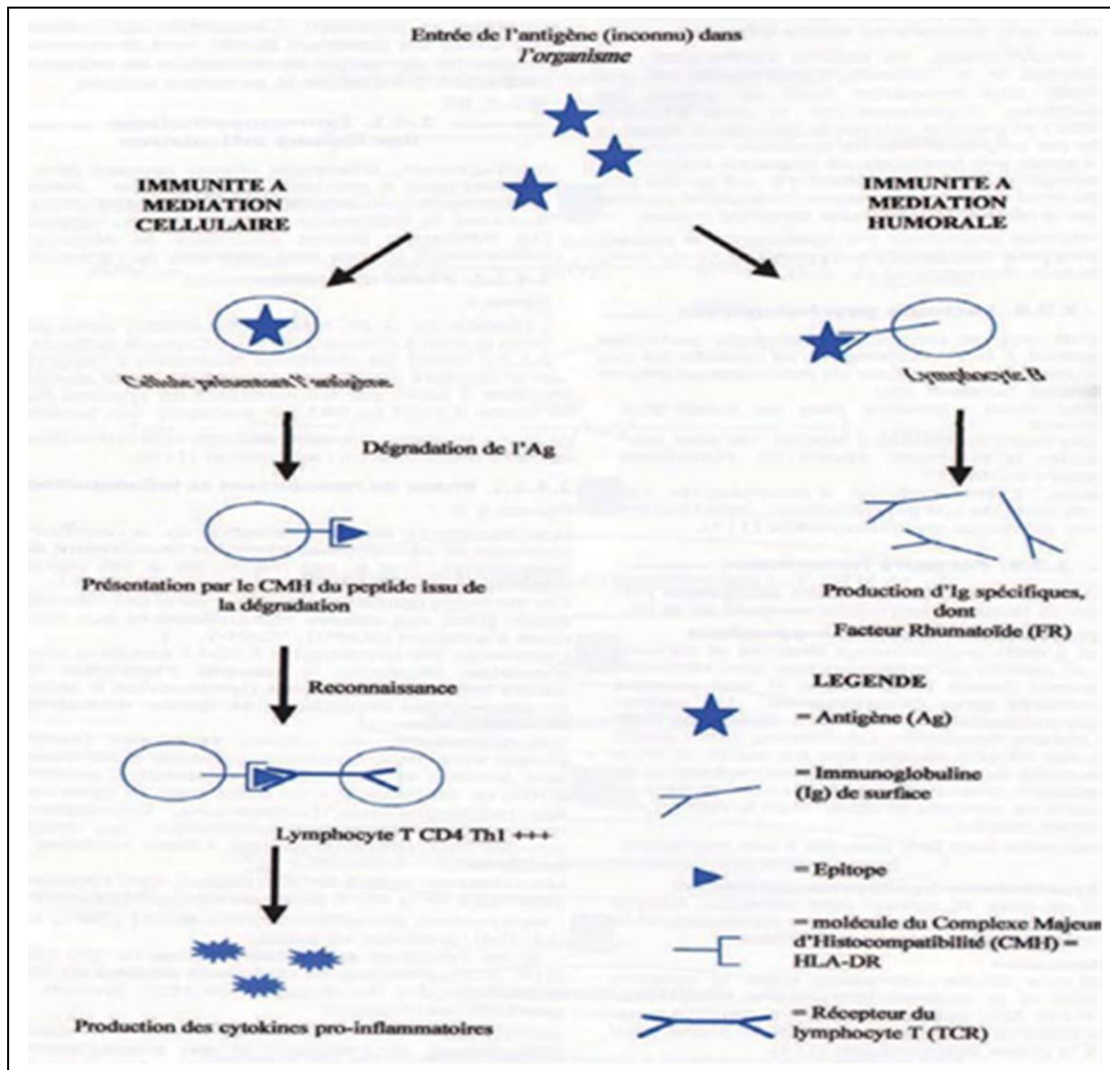


Figure 10 : reconnaissance de l'antigène dans la phase d'initiation de la PR (husson et al., 2003)

Les récepteurs Toll-Like (TLR) pourraient également jouer un rôle dans cette phase d'initiation en déclenchant une réaction immunitaire et en favorisant la pérennisation de celle-ci par une stimulation récurrente de l'immunité innée (Combe, 2007).

I.2. Phase de recrutement et d'inflammation

L'apparition de l'inflammation débute, dans la plupart des cas, avec l'apparition des symptômes de la PR. Contrairement à l'étape précédente, celle-ci est étroitement liée à l'immunité acquise. Il existe trois évènements importants qui expliquent le recrutement cellulaire ainsi que l'inflammation synoviale :

- la migration cellulaire du sang vers l'articulation,
- l'infiltrat des cellules de la synoviale,
- Le trouble de la régulation des cytokines.

I.2.1. La migration cellulaire du sang vers l'articulation

L'inflammation de la synovie requiert l'intervention de cellules présentes dans le sang et plus précisément des leucocytes (LT, LB, monocytes, granulocytes neutrophiles). Pour faciliter cette migration cellulaire du sang vers la synovie, on peut constater l'apparition de nouveaux vaisseaux sanguins au niveau de la synovie et cela, dès les stades précoces de la PR.

Cette création de nouveaux vaisseaux ou angiogenèse est dépendante de plusieurs acteurs, à savoir : le « vascular endothelial growth factor » (VEGF), l'endothéline, ou l'angiostatine.

Afin de pouvoir effectuer la migration du sang vers la synovie, les cellules concernées disposent de molécules d'adhésion leur permettant de se fixer à l'endothélium des capillaires de la synovie avant de pouvoir traverser la paroi endothéliale. Une fois la migration cellulaire en cours, on retrouve principalement dans une synovie rhumatoïde : des lymphocytes T, des granulocytes neutrophiles et des macrophages (Figure N° 11).

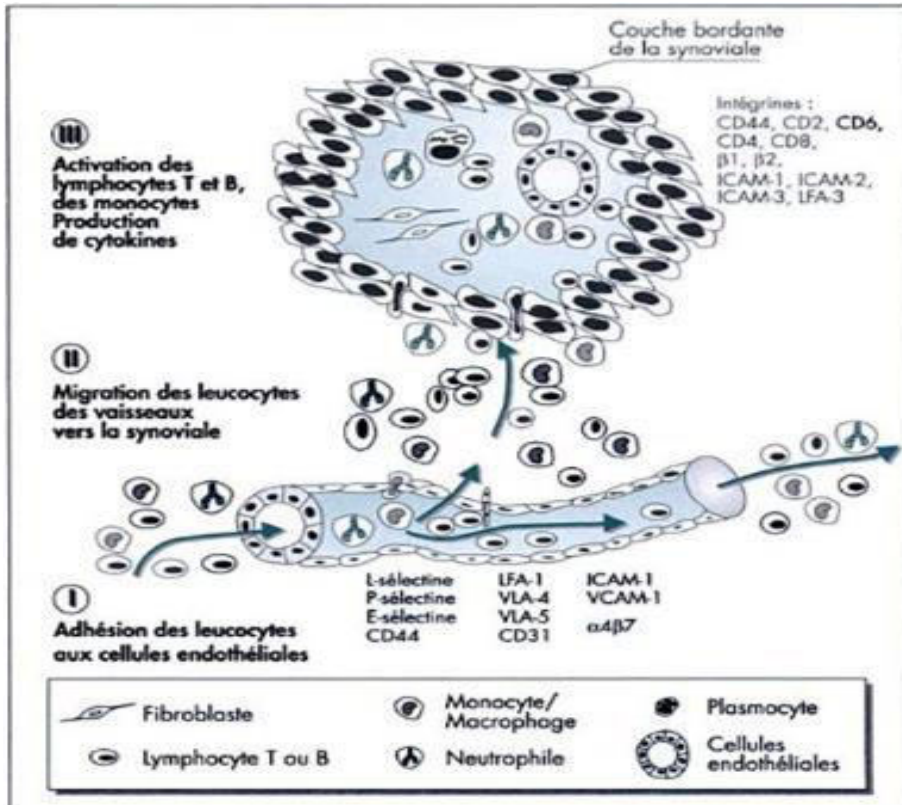


Figure 11: migration cellulaire dans la PR (J sany, 2003)

I.2.2. L'infiltrat cellulaire lors de la synovite rhumatoïde

Les nouvelles cellules ayant migré dans la synovie constituent l'infiltrat synovial qui est à l'origine de l'inflammation articulaire et donc engendre les premiers symptômes de la PR. La synovie présente alors un nombre important de cellules différentes toutes impliquées dans des interactions complexes dont certaines encore mal connues. L'illustration suivante présente de manière simplifiée les différents acteurs et mécanismes présents dans la synovie (Figure 12):

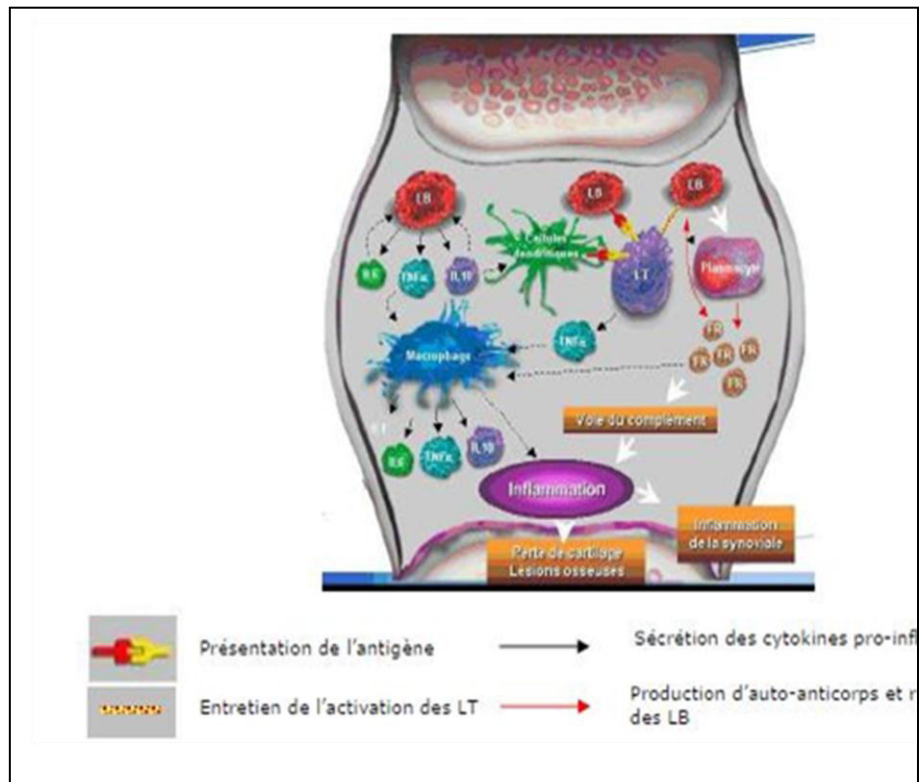


Figure 12: acteurs et mécanismes cellulaires de la PR (husson, et al., 2003)

I.2.2.1. La réponse immunitaire innée

* Rôle des macrophages/monocytes

De par ses multiples fonctions biologiques, ce système contribue largement au déclenchement et au développement des maladies inflammatoires chroniques, comme la PR. Les cytokines IL-1, IL-3 et SCF (Stem Cell Factor) stimulent les cellules souches hématopoïétiques CD34+ pour qu'elles s'engagent dans la lignée myéloïde. Les précurseurs myéloïdes générés expriment CD33, CD34 et HLA-DR et se différencient sous l'effet de M-CSF (Macrophage Colony-Stimulating Factor) et GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor) en monocytes matures qui passent dans le sang périphérique. Ces monocytes circulants présentent un phénotype activé (libération de cytokines pro-inflammatoires et de prostanoïdes, expression de molécules d'adhésion) (Grisar J et al., 2001) (Kawanaka N et al., 2002). Dans le sang périphérique, ils perdent leur marqueur précoce CD34 et deviennent CD14+. Il a été montré que le nombre de cellules 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 (Fujikawa Y et al., 1996) Parmi ces cellules CD14+, un grand nombre traverse la barrière trans-endothéliale et migre vers les compartiments articulaires (liquide synovial, membrane synoviale, pannus de l'os et du cartilage) (Ma Y et al., 2005) ils deviennent des macrophages. Tout comme les synoviocytes macrophage-like (de type A) résidant dans la membrane

synoviale, ces macrophages provenant du sang périphérique ont un phénotype activé au cours de la PR : ils représentent la source majeure de NO et de cytokines pro-inflammatoires TNF-alpha et IL-1. Ils libèrent des facteurs de croissance telle que le GM-CSF, des chimiokines comme l'IL-8, le MIP-1 et MCP-1, des enzymes métalloprotéases impliquées dans la dégradation du cartilage, telles la MMP-3 et la MMP-9 (Bondeson J et al., 2006) et sur-expriment des molécules du CMH de classe II (Mueller R.B et al.,2007) Le système monocyte / macrophage représente une part importante de l'immunité innée développée au cours de la PR. L'activation de ce système, qui s'étend à la majorité des précurseurs de la moelle osseuse de la lignée myéloïde, démontre le caractère systémique de cette pathologie. L'importance de ce système sera plus détaillée dans la 2ème partie (Cf. II. La résorption osseuse au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde). (haydar M, 2011)

* Rôles des polynucléaires neutrophiles (PNN)

L'augmentation anormale du nombre des PNN dans le liquide synoviale des sujets atteints de PR serait due à un exsudat, lui-même favorisé par la production locale de facteurs chimiotactiques, produits de l'activation du complément et de l'activation cellulaire. En réponse à l'ingestion de complexes immuns et à l'activation locale par les cytokines et les chimiokines, les PNN infiltrés dans la synoviales produisent des métabolites de l'oxygène et d'autres médiateurs de l'inflammation, dont les métabolites de l'acide arachidonique, qui renforceraient les phénomènes inflammatoires. (Christian marcelli et al., 2014) .

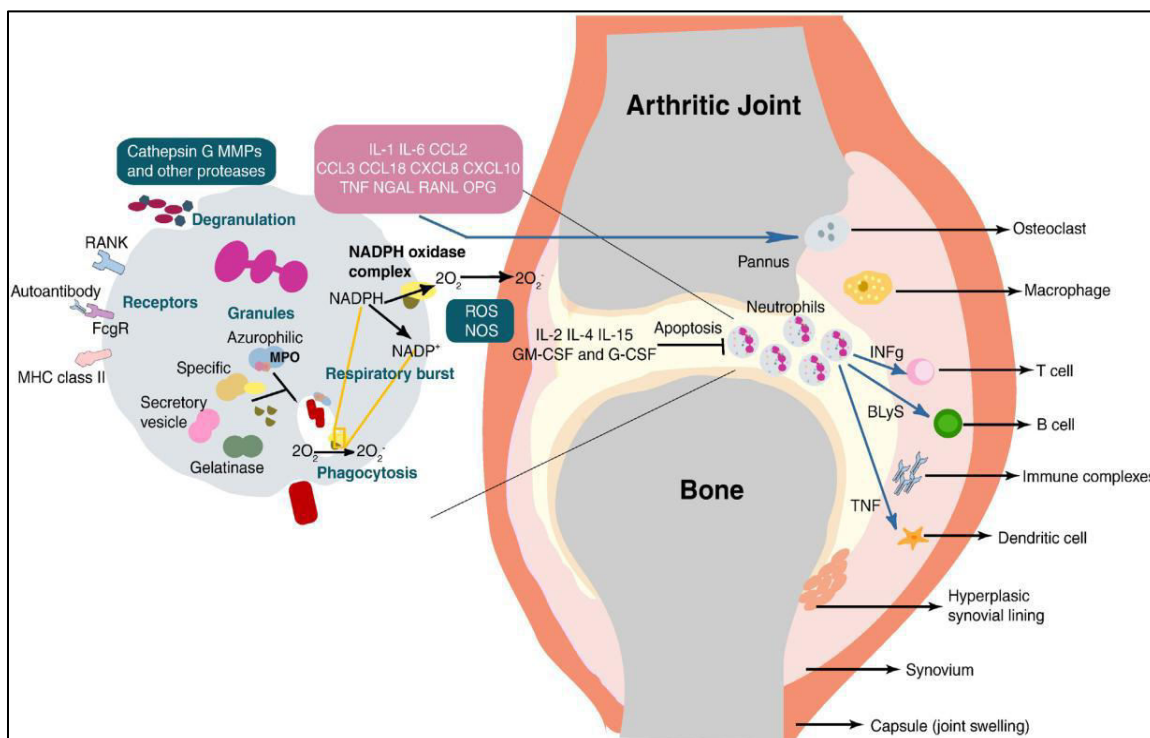


Figure 13: Rôle des neutrophiles dans l'inflammation articulaire (Adaptée de Cascão et al. Autoimmun Rev, 2010)

* 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 (**Crisp A.J, 1984**) mais peuvent être également retrouvés au niveau du site de destruction du cartilage (**Bromley M et al., 1984**) 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 (**Gotis-Graham I et al., 1998**) Ces cellules sont souvent retrouvées activées et dégranulées (**Juurikivi A et al, 2005**) :

- L'activation des mastocytes est probablement due à la formation de complexes immuns impliquant leur Fc γ RI ou CD64 (**Okayama Y et al., 2000**) En réponse à cette activation, les mastocytes sécrètent de l'histamine et des eicosanoïdes qui peuvent induire la production d'IL-1 (surtout d'IL1- β) par les macrophages (**Okamoto H et al., 1990**) Ils produisent également une quantité importante de cytokines, dont le TNF- α , qui en retour va accélérer le recrutement des neutrophiles (**Zhang Y et al., 1991**)

- La dégranulation des mastocytes apparaît dès la 1ère heure après injection de sérum arthritogène de souris K/BxN à des souris C57BL/6 naïves et se prolonge pendant 12 Jours. L'injection de ce sérum à des souris déficientes en mastocytes n'induit pas d'inflammation articulaire faute de recrutement de cellules inflammatoires, mais ce phénomène est réversible après greffe de mastocytes, indiquant un rôle potentiel des mastocytes dans le développement de l'arthrite (**Lee D.M et al., 2002**) Comme pour les polynucléaires basophiles, l'IL-3 a été décrite comme une cytokine induisant la prolifération des mastocytes dérivant des précurseurs de la moelle de souris (**Eklund K.K. et al.,1997**) Il a été montré que les glucocorticoïdes inhibent l'expression de cette cytokine (**Cohan V.L et al., 1989**). Dans le cas de la PR, ce type de traitement est efficace pour supprimer quelques aspects de l'inflammation mais ne suffit pas pour traiter la maladie.

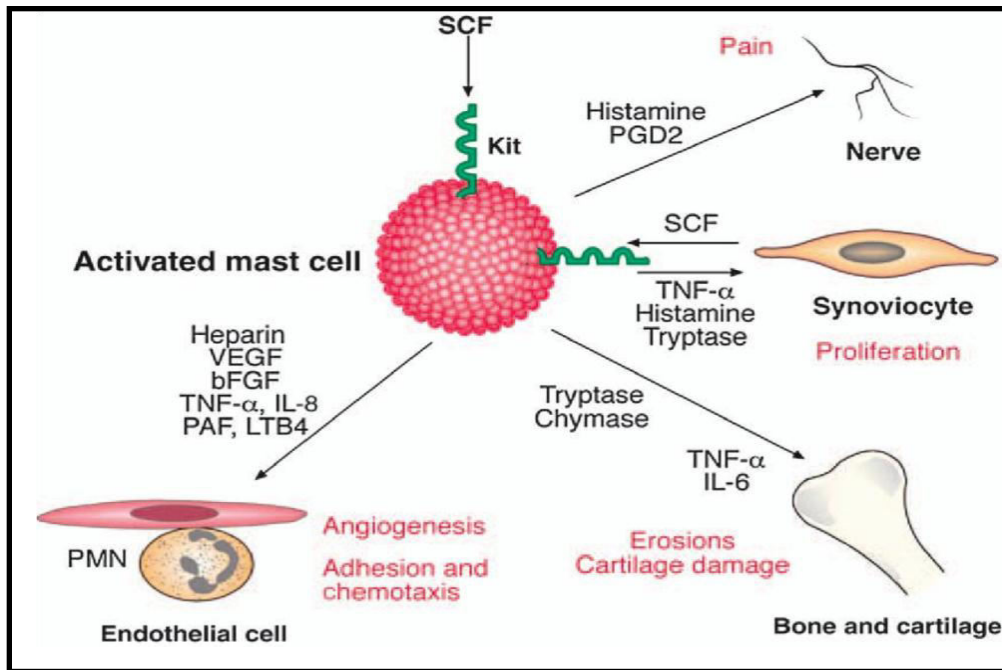


Figure14 : Illustration simplifiée du rôle des mastocytes dans l'arthrite (Eklund K.K, 2007)

* Rôle des plaquettes

Il est actuellement établi que les patients atteints de PR sont plus assujettis aux maladies cardiovasculaires (Wolfe F et al, 2003). La forte prévalence de ces maladies chez les patients atteints de PR ne peut pas s'expliquer uniquement par la présence de facteurs de risques tels que le tabagisme, l'hypertension ou le diabète (del Rincon I.D et al., 2001). Un environnement fortement inflammatoire où des facteurs pathogéniques sont présents en grand nombre et possèdent une activité accrue peut être également à l'origine de la prévalence des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de PR (Sattar N et al., 2003). Dans cet environnement, 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) (Boilard E et al, 2010) (Figure 15).

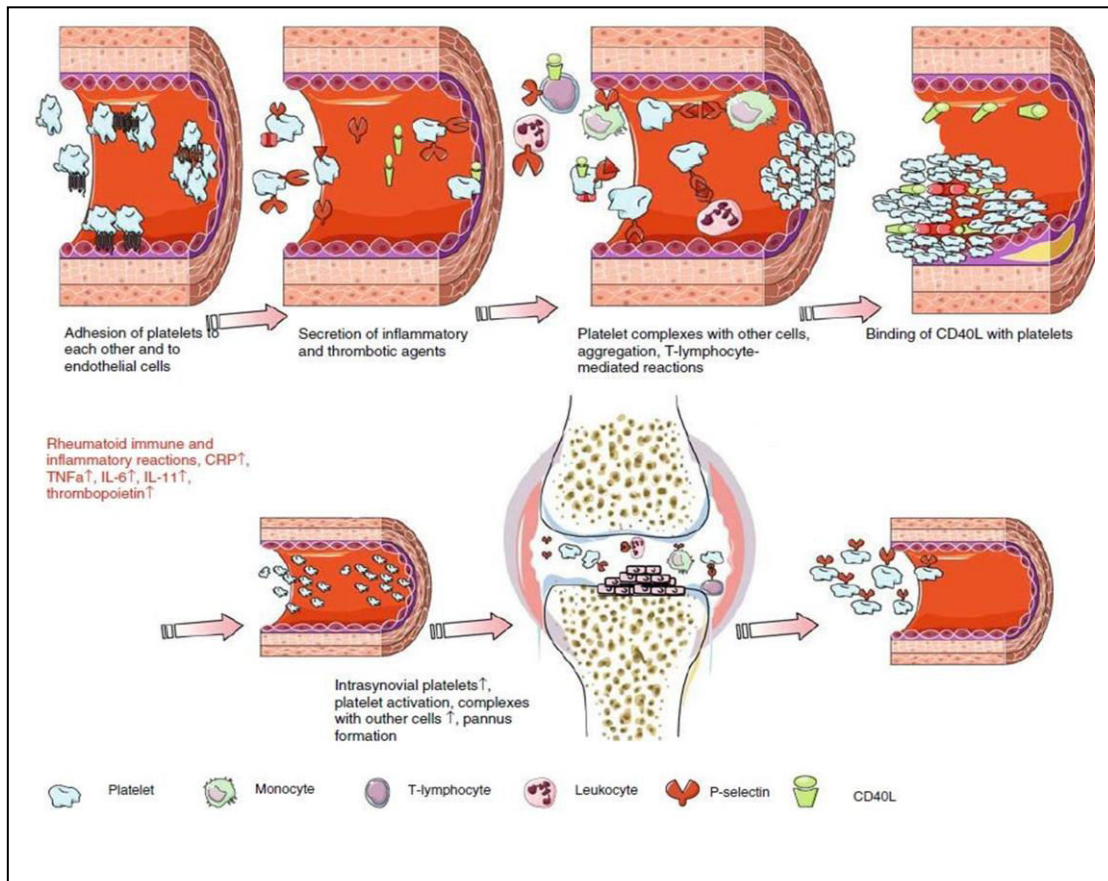


Figure 15: Activation des plaquettes au cours de la PR (Gasparyan A.Y et al, 2011)

* Rôle des cellules dendritiques dans la PR

Les cellules dendritiques possèdent des activités différentes selon leurs origines :

- Celles d'origine lymphoïde sécrètent les interleukines 12 et engendrent une réponse immunitaire via les LTh1.
- Celles d'origine myéloïde, sont impliquées dans la tolérance à l'antigène.

D'un point de vue général, les cellules dendritiques peuvent être assimilées à des CPA, et possèdent à leur surface des molécules de Co-stimulation B7 pouvant induire le second signal d'activation des LT. (wilfried gerhard, 2014)

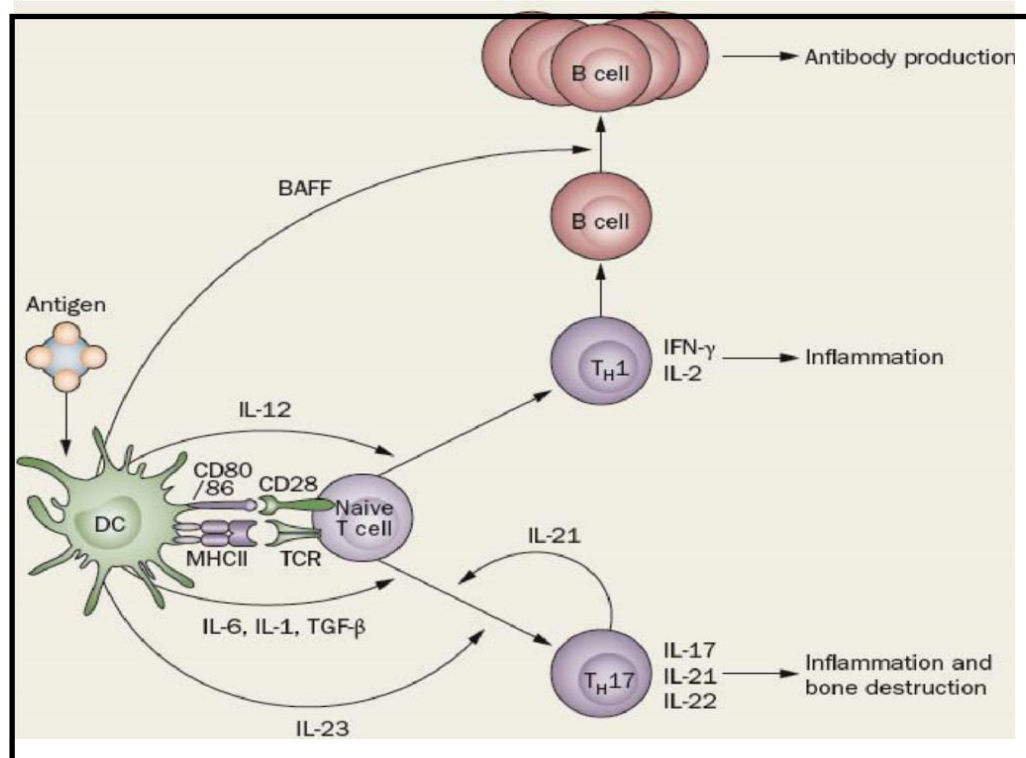


Figure 16 : Rôle des CD dans la réponse inflammatoire au cours de la PR (Khan S et al, 2009)

I.2.2.2- La réponse immunitaire adaptative

*Rôle des lymphocytes B

Le rôle des lymphocytes B dans la PR est à nouveau envisagé depuis les résultats des essais cliniques montrant l'efficacité du rituximab, un anticorps dirigé contre le marqueur CD20 des lymphocytes B, responsable de la déplétion des lymphocytes B chez les patients atteints de PR (De Vita S et al, 2002). Les lymphocytes B extraits de la synoviale rhumatoïde expriment les marqueurs CD20, mais pas CD38 (Reparon-Schuijt CC et al., 2001). Ces lymphocytes B synoviaux ont conservé leur capacité à produire des immunoglobulines mais ils ont, en revanche, perdu leur capacité de prolifération. Leur contribution dans la pathogénie de la PR se situe à plusieurs niveaux. Les lymphocytes B peuvent se comporter comme de véritables cellules présentatrices de l'antigène (CPA) car ils sont capables de présenter des antigènes aux lymphocytes TCD4+ par l'intermédiaire des molécules HLA de classe II ou des immunoglobulines qu'ils expriment à leur membrane. Les lymphocytes B produisent également des cytokines comme le TNF α ou encore l'IL-10 (Dorner T et al., 2003).

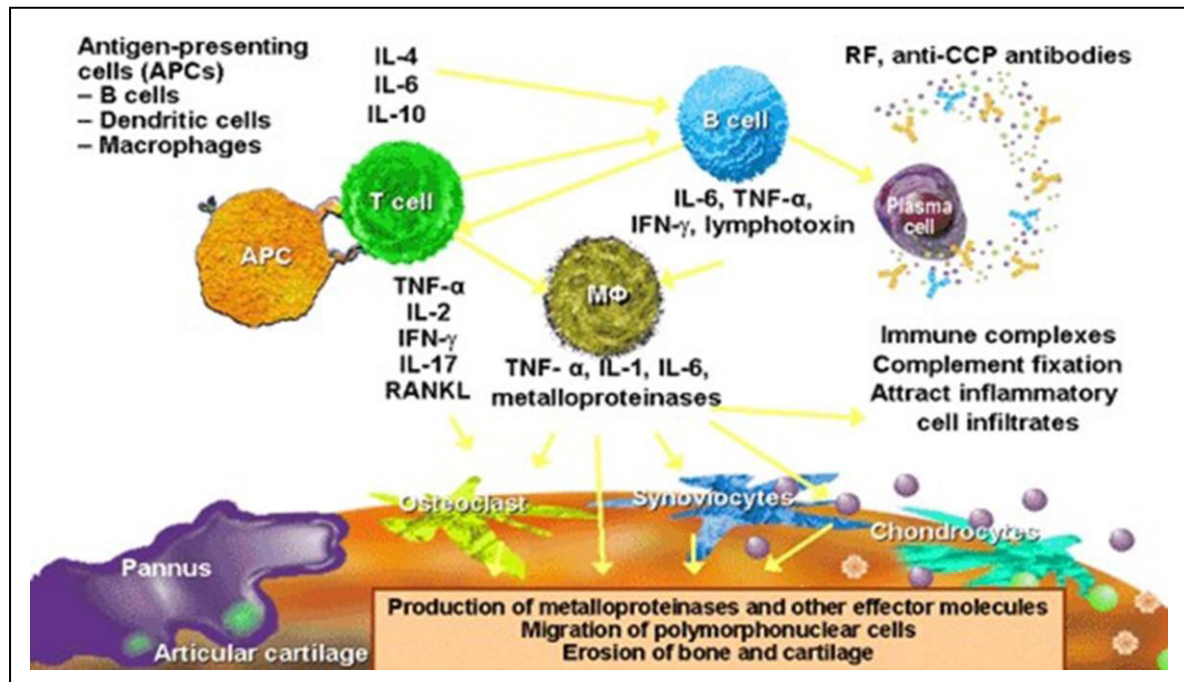


Figure 17: Rôle des LB dans la pathogénie de la PR (Adaptée de Smolen et al. *Nat Rev Drug Discov*, 2003)

➤ La production des auto-anticorps :

Les lymphocytes B produisent aussi certains autoanticorps détectés dans la PR tels que les facteurs rhumatoïdes et les anticorps antiprotéines citrullinées. La production de facteur rhumatoïde par les lymphocytes B peut être induite par la liaison entre le TLR9 et l'ADN bactérien (Leadbetter EA et al., 2002).

Les anticorps dirigés contre des protéines citrullinées, produites par déimination de résidu arginine par une peptidylarginine déiminase, sont très spécifiques de la PR (van Boekel MA et al., 2002). Les anticorps anti-CCP (citrullinated cyclic peptide) reconnaissent également les résidus citrullinés de protéines comme la filagrine, le collagène ou la fibrine. Le rôle physiopathologique de ces peptides citrullinés reste maintenant à démontrer.

➤ La citrullination :

La citrullination est une réaction enzymatique réalisée par des peptidylarginine- déiminases (PAD). Elle consiste à transformer un résidu arginine en un résidu citrulline, plus acide (figure 18). Cette modification qui entraîne des changements dans la charge, le poids moléculaire peut jouer sur la conformation tri-dimensionnelle et l'immunogénicité des protéines.

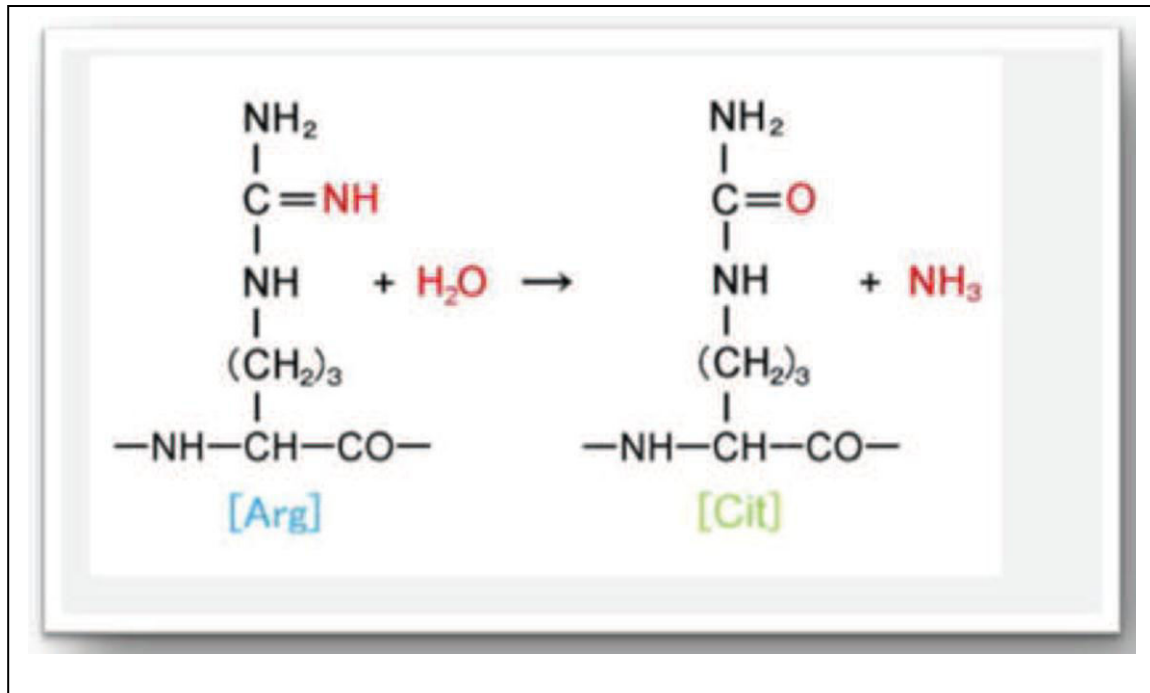


Figure 18 : Citrullination : hydrolysatation d'un résidu arginine en citrulline avec libération d'une molécule d'ammonium (caroline charpin, 2011)

* Rôle des lymphocytes T

La capacité des LT à activer les lymphocytes B ou les macrophages octroie à ces cellules un rôle prépondérant dans l'étape d'initiation et de la migration cellulaire. Suite à leurs propres activations, les LT déclenchent une cascade d'activation qui se déroule en deux étapes (Figure N  19).

- 1er signal : Comme nous l'avons vu, il s'agit de la présentation de l'antigène par le système HLA de classe II de la CPA et le récepteur du LT (TCR).
- Le second signal : Les LT interagissent via leur molécule CD28 avec celles B7 et CD40 du CPA. Cette interaction fait nécessairement suite à la précédente, son absence traduit une tolérance de l'antigène.

Les LT impliqués dans cette activation sont les LT auxiliaires CD4+ issus de la famille des LT dits « helpers » (LTh) mémoires. Le caractère « mémoire » signifie que le LT a déjà été présenté à un antigène. Les LTh peuvent se différencier en 4 sous-types en fonction de la réponse immunitaire.

Les LT ainsi activés sont principalement des LT auxiliaires CD4+ ; CD45RO. Ils vont se différencier en 4 sous-types induisant chacun une réponse immunitaire et une synthèse de cytokines différentes:

Chapitre 3 : Physiopathologie de la PR

- Les LTh1 sont responsables de l'activation des LT cytotoxiques. Ils sont pro inflammatoires, et produisent l'IFN- γ et l'IL-2.
- Les LTh2 sont responsables de l'activation des lymphocytes B et de la sécrétion des IL-4, IL-5 et IL-10.
- Les LTh 17 sécrètent l'IL-17 qui joue un rôle dans la destruction de l'os et du cartilage. Ils produisent également des interleukines pro-inflammatoires : l'IL-21 et l'IL-22. Ils jouent un rôle primordial dans le recrutement des granulocytes neutrophiles.
- Les LTh reg permettent de créer une tolérance à l'antigène, et ont un rôle antiinflammatoire.

Parmi ceux présents dans la synovie, on retrouve majoritairement les LT de type LTh1 dont la présence en quantité importante supplante l'action régulatrice des LTh rég, notamment dans leur aptitude à interrompre l'activation au niveau du second signal.

En plus des LT « helpers », d'autres types de LT interviennent dans le mécanisme induisant les lésions :

- Les LT CD8 sont de type cytotoxique et provoquent la mort cellulaire. Les LT CD4+,CD28+ aussi appelés « Natural Killers » ou NK sont également de type cytotoxique. Leur activation ne dépend pas du second signal vu précédemment. Ces cellules sont impliquées dans diverses manifestations extra-articulaires de la PR notamment dans les lésions viscérales, et dans la rupture de plaques d'athérome responsable des accidents vasculaires cérébraux.
- Les LT cK sont impliqués dans une production massive de TNF α et dans le caractère chronique des lésions de la PR. (**wilfried gerhard, 2014**)

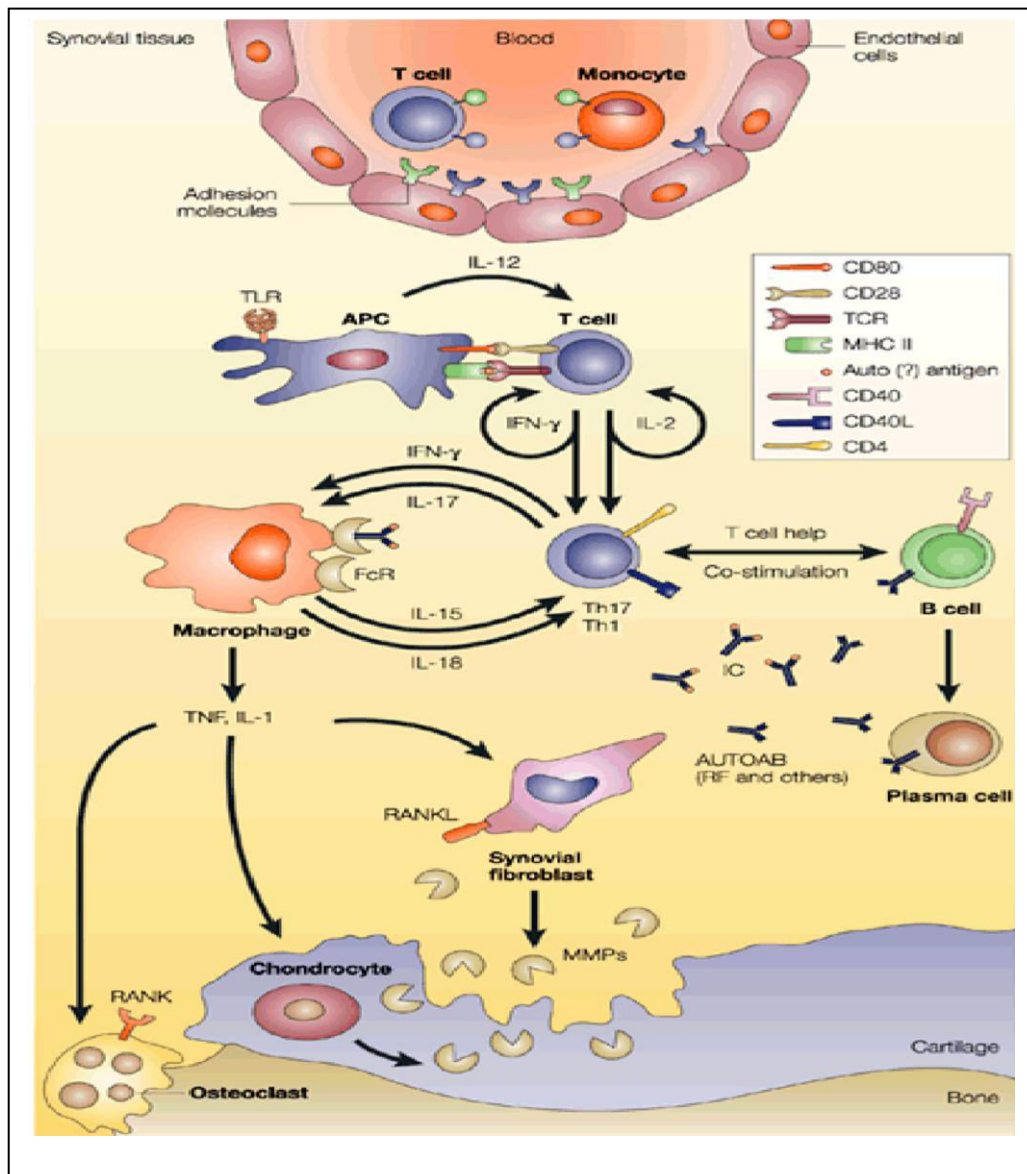


Figure 19: Rôle des LT dans la pathogénie de la PR (Adaptée de Smolen JS and Steiner G Nat Rev Drug Discov, 2003)

I.2.3. La dys-régulation des cytokines

Les cytokines sont les messagers de la communication entre cellules et ont un rôle primordial dans l'immunopathologie de la PR. Les patients atteints présentent un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires.

Les cytokines disposent de récepteurs solubles qui résultent d'un clivage du récepteur transmembranaire et qui possèdent la faculté d'inhiber leurs actions. Dans les cas de PR, les taux de ces récepteurs solubles sont moindres et contribuent ainsi au déséquilibre des cytokines.

Ce déséquilibre est accentué également par un excès de sécrétion des cytokines Th1 et un défaut des Th2. Cette différence va stimuler les macrophages et ainsi créer une production massive de cytokine IL-1 et TNF α .

- Les rôles des cytokines permettent de les classer selon 3 catégories : pro inflammatoires, anti-inflammatoires et régulatrices. Nous détaillerons par la suite les principales. (wilfried gerhard, 2014)

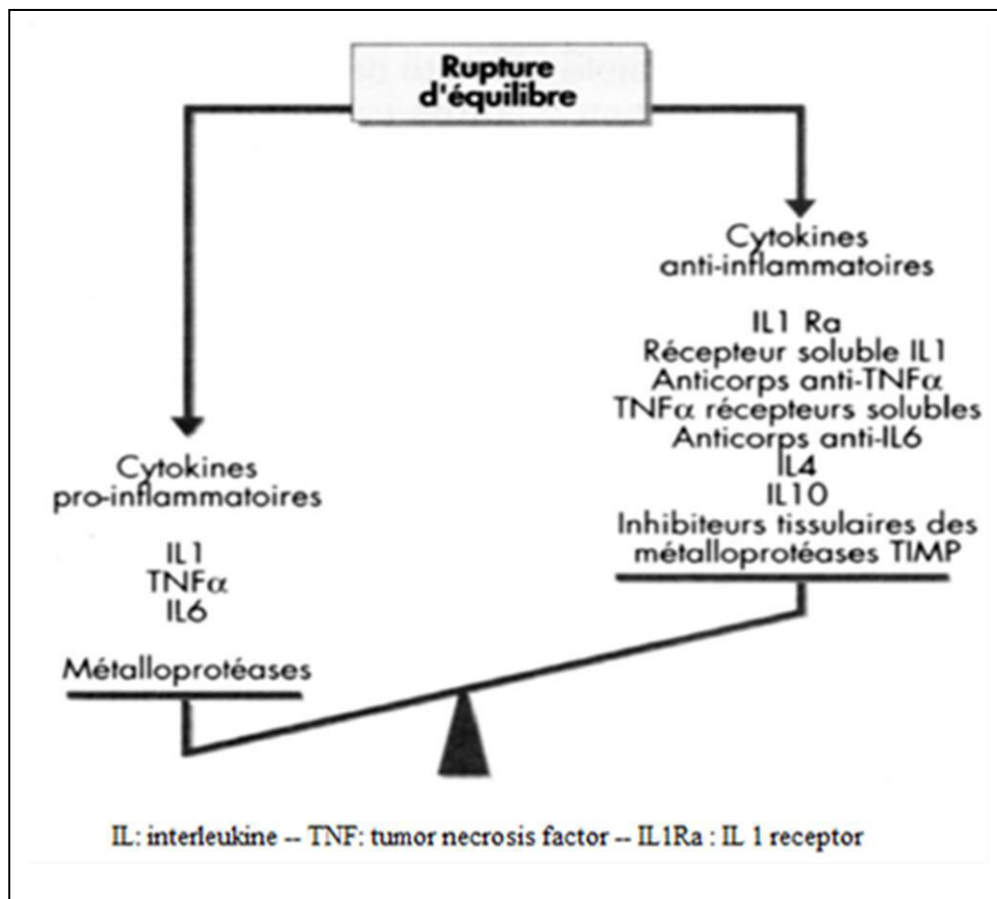


Figure 20 : Déséquilibre de production de cytokines au cours de la PR (Masek F, 2004)

❖ CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES

Leur présence majoritaire au niveau de la synovie est à l'origine des effets délétères sur l'articulation. Les cytokines des macrophages, l'IL-1 et le TNF α sont les plus importantes dans le mécanisme physiologique de la PR.

• TNF alpha (tumor necrosis factor)

Chez un patient sain, les taux sériques de TNF α sont faibles et la cytokine joue un rôle défensif contre les infections. À l'opposé, chez un sujet atteint de PR, le TNF α se retrouve en quantité

Chapitre 3 : Physiopathologie de la PR

importante dans le liquide synovial, et dans des concentrations moindres dans le sérum. Ce phénomène traduit une production localisée.

Ces dernières années, le TNF α est devenu la cible de prédilection des avancées thérapeutiques avec notamment la création des biothérapies. Cet engouement se base sur les multiples effets biologiques que la cytokine engendre : l'inflammation, l'induction des lésions du cartilage, la perte de poids ou bien encore l'asthénie (Figure N° 21, Figure N° 22). Précisons également que le TNF α est le premier messenger chimique libéré et induit la régulation des autres cytokines. (wilfried gerhard, 2014)

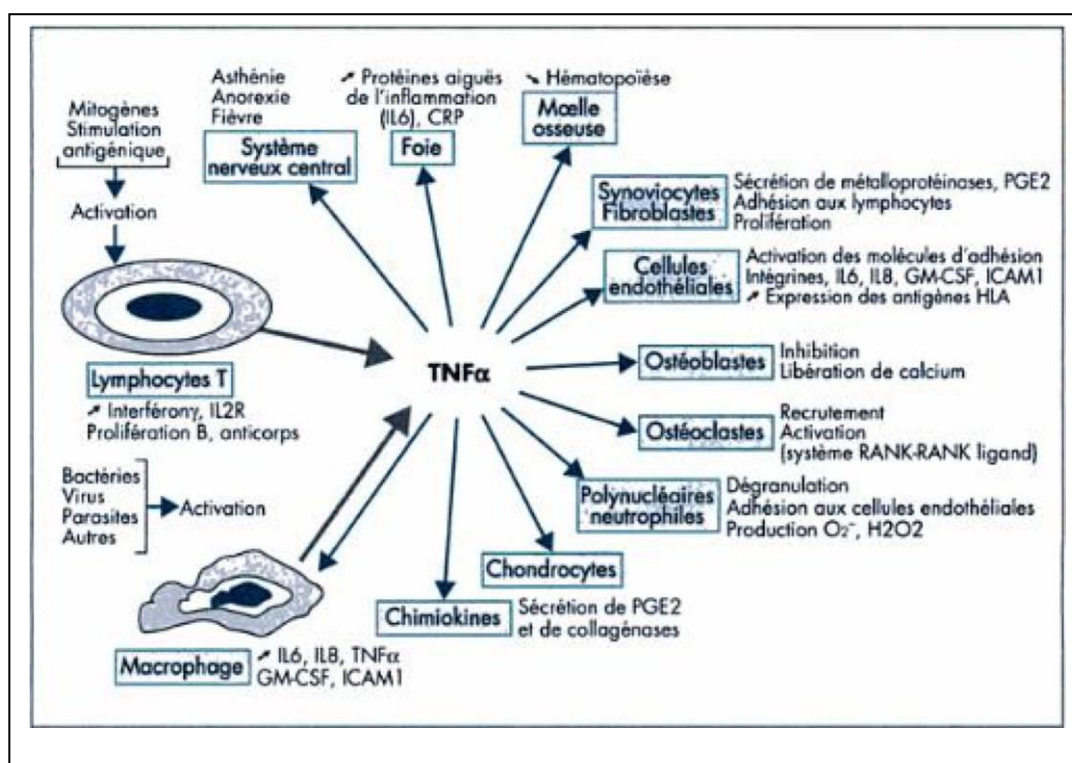


Figure 21 : activités du TNF α (J sany, 2003)

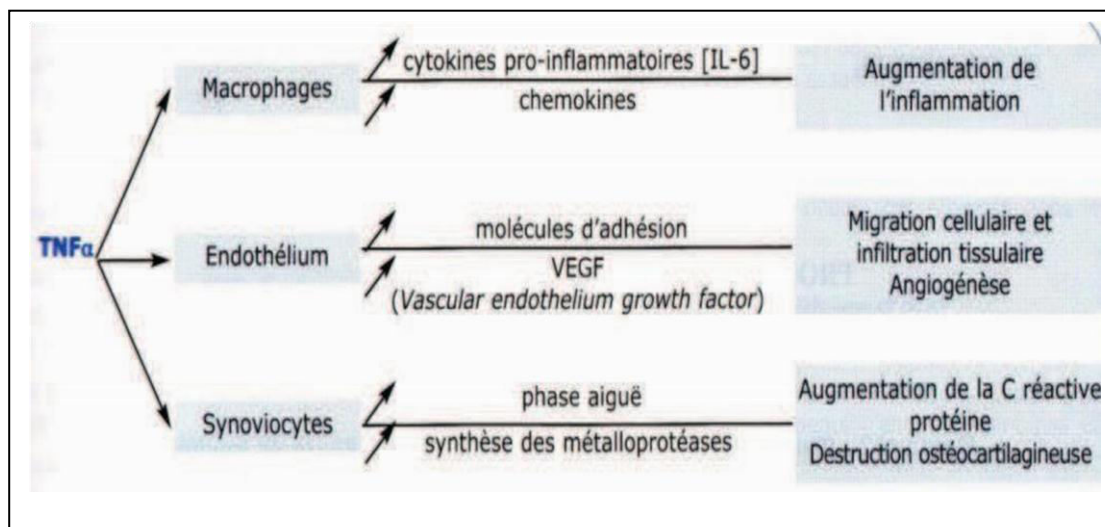


Figure 22 : conséquences de l'activation des cellules par le TNF α (menkes, et al., 2004)

• INTERLEUKINE 1 (IL-1)

L'interleukine 1 possède des propriétés similaires au $\text{TNF}\alpha$. Leurs actions simultanées induisent une synergie des effets délétères (Figure N° 23).

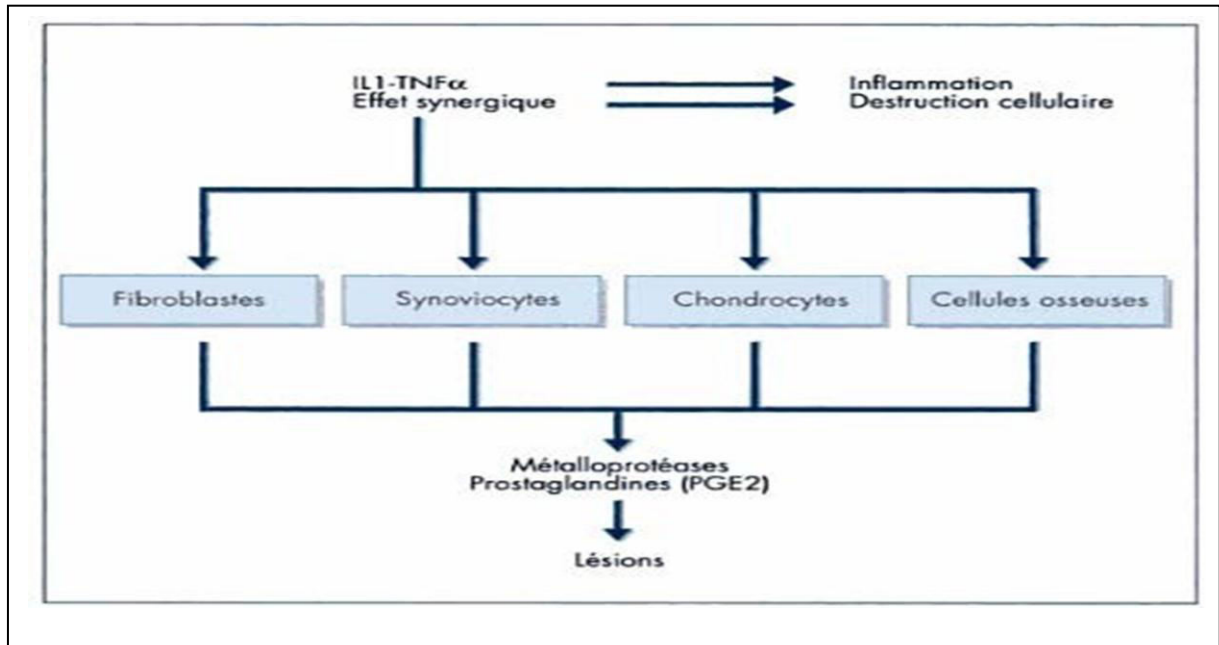


Figure 23 : rôles du $\text{TNF}\alpha$ et de l'interleukine 1 dans les lésions (J sany 2003)

Contrairement au $\text{TNF}\alpha$, l'IL-1 possède une activité locale et notamment au sein de l'articulation. Son rôle dans les lésions cartilagineuses et dans leurs délais de guérison est conséquent (Figure N° 24). L'IL-1 est également responsable :

- de l'induction d'une production massive de PGE2 et de metalloprotéase,
- de l'inhibition de la synthèse du collagène et des protéoglycanes bloquant ainsi la réparation du cartilage,
- de la stimulation de l'activité des ostéoclastes.

Pour les mêmes raisons que celles du $\text{TNF}\alpha$, l'IL-1 est une cible des nouvelles thérapies. (wilfried gerhard, 2014) .

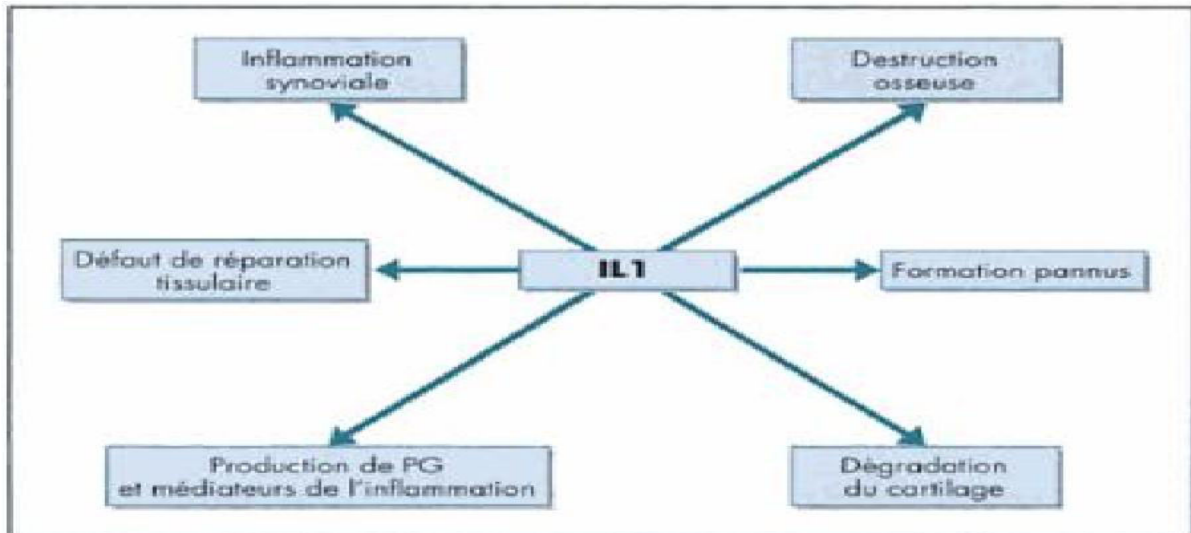


Figure 24 : Rôles de l'interleukine 1 dans les mécanismes pathologiques de la PR (J sany, 2003)

- **IL-15**

L'interleukine 15 est produite par les fibroblastes de la synovie ainsi que par les macrophages. Son action se résume à attirer les LT-CD4, à induire la différenciation des LB et à refreiner les mécanismes d'apoptose.

- **IL-6**

L'interleukine 6 a la faculté d'être soit pro-inflammatoire soit anti-inflammatoire, son activité dépendant de son environnement. Chez un patient atteint de PR, l'IL-6 est soumise aux stimulations de type Th1 et aura ainsi un rôle induisant l'inflammation. Elle sera à l'origine de la sécrétion de protéine C réactive (CRP) par le foie. (wilfried gerhard,2014)

- **RANK ligand (receptor activator of nuclear factor kappa b)**

Le RANK ligand est un dérivé du $TNF\alpha$, et joue un rôle dans la stimulation des ostéoclastes. Par conséquent, cette molécule joue un rôle important dans les lésions osseuses et se retrouve principalement dans la synovie. (wilfried gerhard, 2014)

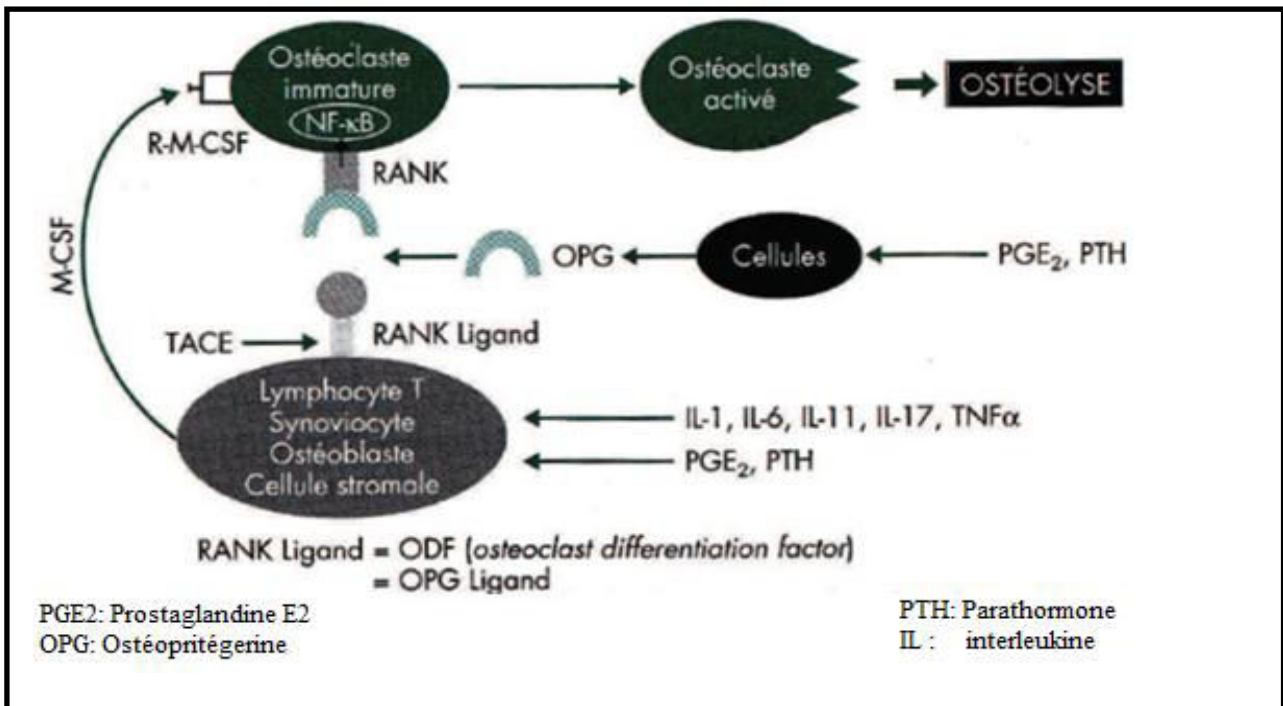


Figure 25 : Système RANK-RANK ligand (J Sany, 2003).

❖ CYTOKINES ANTI-INFLAMMATOIRES

Un patient atteint de PR connaît un déficit de l'ensemble de ses cytokines. Chacune d'entre elles constitue une hypothèse thérapeutique dans le traitement de la maladie.

- L'IL-1 Ra : cette molécule est le récepteur soluble de l'IL-1 et possède donc une aptitude inhibitrice sur cette cytokine par mécanismes d'antagonismes compétitifs.
- Les IL-4, IL-10 et IL-13 inhibent la sécrétion d'IL-1 et du TNF α .
- D'autres cytokines de cette classe existent mais leurs actions sont encore mal connues. C'est le cas de l'IL-11, IL-19, IL-20 et IL-22. (wilfried gerhard, 2014)

❖ CYTOKINES REGULATRICES

Le phénomène de régulation de ces cytokines vis à vis de l'inflammation s'exerce de différentes façons.

- L'IL-2 permet de maintenir les cellules activées et constitue un facteur de croissance pour les LT.
- L'IL-7 est sécrétée par les fibroblastes et favorise la croissance des LB et LT. Elle joue également un rôle dans la stimulation des LB pour la sécrétion des anticorps.
- L'IFN- γ induit une élévation de l'expression des molécules HLA de classe II sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et contribue à une augmentation de la libération d'IL-1 et de TNF α . (wilfried gerhard, 2014).

I.3. La phase de destruction articulaire

Contrairement à la phase d'initiation où les lymphocytes T ont un rôle primordial, il semblerait que cette phase inflammatoire soit indépendante des LT. Ceci étant démontré par le fait que des souris immunodéficientes présentent des lésions articulaires en l'absence de LT.

Ces atteintes de l'os et du cartilage sont principalement dues à la présence du pannus synovial et à l'action combinée entre chondrocytes, ostéoclastes et métalloprotéases

- PROLIFERATION SYNOVIALE

Deux cellules sont impliquées dans l'accroissement de la synovie : les synoviocytes A (cellules dendritiques et macrophages) et B (fibroblastes). Encore mal connue, cette prolifération auto-entretenu pourrait être le résultat d'une activation de proto-oncogènes. On constate également une baisse de l'apoptose qui renforce la prolifération (**wilfried gerhard, 2014**)

- Formation du pannus

L'accumulation de synoviocytes (Macrophages, fibroblastes) et de quelques ostéoclastes sur le cartilage via des molécules d'adhésion constitue le pannus synovial. Les fibroblastes seraient les acteurs principaux des lésions cartilagineuses via la libération de métalloprotéases (collagénases, gélatinases) et les macrophages, quant à eux, faciliteraient la progression du pannus. (**wilfried gerhard, 2014**)

- Les Ostéoclastes

Les ostéoclastes sont le pivot de la dégradation osseuse. Leur activité est stimulée par l'IL-1, la prostaglandine, le TNF- α ou via le système RANK-RANK ligand.

Le RANK ligand est présent sur la membrane des LT activés, des macrophages ou des ostéoblastes. Le RANK, récepteur à ce ligand, est exprimé sur la surface des ostéoclastes et de ses précurseurs, ainsi que sur les cellules dendritiques (Figure N° 26).

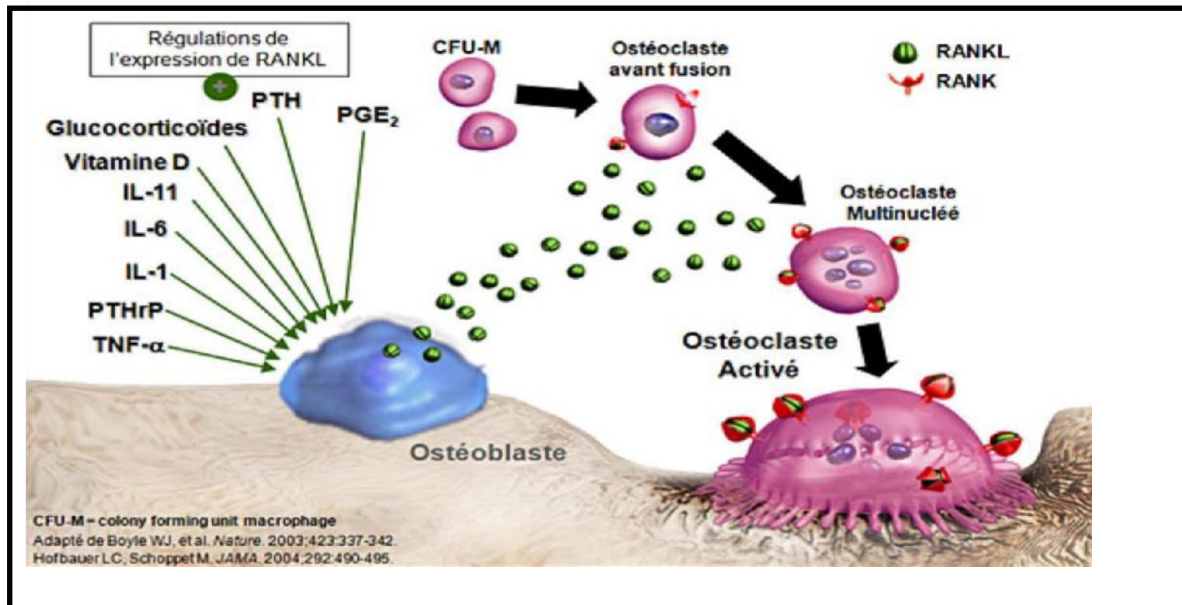


Figure 26 : Rôle du système rank-rank ligand dans la maturation des ostéoclastes (boyle, 2003)

L'ensemble complexe et exhaustif des mécanismes biologiques impliqués dans l'immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde rend compte des complications rencontrées à l'établissement de son traitement. Cependant, l'évolution des connaissances de ces différents systèmes permet de converger vers des cibles thérapeutiques d'intérêt. (wilfried gerhard, 2014).

- Les chondrocytes

Les chondrocytes sont des cellules constituant le cartilage, elles participent à la synthèse et au maintien de celui-ci, permettant son renouvellement. Dans le cadre d'une PR, ces cellules sont soumises à la sécrétion des IL-1 et des TNF- α qui provoque entre autres, la production de prostaglandine (PGE₂) et de collagénase (wilfried gerhard, 2014)

I.4. Phase de réparation

Si la PR tend à provoquer des inflammations et des érosions de l'articulation comme décrites précédemment, il faut également souligner les moyens mis en œuvre par l'organisme pour s'en protéger.

Pour contrer la lésion osseuse et cartilagineuse, la sécrétion de l'interleukine 10 et le procédé des TIMP (« Tissue Inhibitor of Métalloprotéase ») sont mis en place. Ces derniers bloquent la libération de métalloprotéases. Parallèlement, une synthèse de TGF- β (« Transforming Growth Factor »), un facteur de croissance, induit la synthèse de collagène et de protéoglycanes.

Bien qu'efficaces, ces mécanismes de défenses restent surpassés par l'ensemble des actions délétères décrites préalablement.

Chapitre 3 : Physiopathologie de la PR

Parallèlement aux phases d'inflammations et de destructions articulaires décrites ci-dessus, l'organisme tente naturellement de compenser ces altérations. Ainsi, sous l'influence de certains facteurs de croissance comme le TGF- β (« Transforming Growth Factor »), un essai de réparation articulaire se produit. Ce dernier induit localement la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les chondrocytes. De plus, l'IL-10 et le système des TIMP freinent les dégradations ostéo-cartilagineuses en inhibant la libération de métalloprotéases mais leurs effets sont généralement dépassés par les cascades d'évènements décrites précédemment. **(wilfried gerhard, 2014).**

Chapitre 04 :

**Aspect Diagnostique De La
Polyarthrite Rhumatoïde**

I- Généralités concernant le diagnostic de PR

Le diagnostic de la PR doit être le plus précoce possible. En effet, il est toujours important pour le patient et son entourage de pouvoir nommer précisément sa pathologie mais un diagnostic précoce présente aussi et surtout un intérêt majeur pour la prise en charge thérapeutique de la pathologie. L'inflammation étant réversible au début de la PR, la mise en place d'un traitement pendant cette « fenêtre d'opportunité thérapeutique » est déterminante pour prévenir et ralentir l'évolution de la maladie et les lésions ostéoarticulaires qui en découlent (**Baclé. M. 2012**).

Son diagnostic repose sur trois objectifs majeurs :

- ✓ Identifier un rhumatisme inflammatoire débutant susceptible de correspondre à une PR.
- ✓ Evincer un autre rhumatisme inflammatoire défini
- ✓ Rechercher la présence d'éléments évoquant l'évolution vers une PR destructive.

Contrairement à la PR en phase d'état avec ses déformations caractéristiques, le diagnostic de la phase initiale se révèle être plus compliqué. Le nombre important de modes d'entrée et de premiers symptômes rend le diagnostic différentiel plus difficile, sachant qu'il faut également prendre en compte l'existence de nombreux rhumatismes inflammatoires susceptibles d'évoquer une PR mais dont la rémission spontanée survient après quelques mois.

Devant une difficulté de diagnostic, le médecin peut être confronté à deux choix : L'instauration d'une prise en charge thérapeutique pénible et quelquefois inadéquate ou bien une attitude attentiste avec le risque préjudiciable en cas de réelle PR dont les atteintes articulaires auront débuté avant la mise en place du traitement.

I. Selon les recommandations de la haute autorité de santé (HAS 2007), tous les moyens nécessaires à l'établissement du diagnostic de PR débutante doivent être mis en œuvre et ce dans le but de prévenir son développement vers une forme agressive.

Le praticien se reposera essentiellement sur les examens cliniques, radiologiques et biologiques, mais il pourra être également aiguillé grâce à l'interrogatoire du patient, notamment sur ses antécédents et les circonstances de survenue des symptômes. (**Wilfried GERHARD, 2014**).

II- Tableau clinique

Comme évoqué précédemment, le tableau clinique de la PR en phase initiale est très variable. Ce dernier reste cependant le principal outil de référence pour que le praticien puisse poser son diagnostic. Pour rappel, les signes les plus fréquents sont les suivants :

- Douleurs inflammatoires à plusieurs articulations (arthralgies inflammatoires), avec gonflement douloureux des articulations (arthrites).
- Enraidissement au matin accompagné d'un dérouillage progressif.
- Atténuation de la douleur induite par l'exercice et réapparition au repos.
- Atteinte des articulations bilatérale et symétrique (articulations épargnées : sacro-iliaques, rachis dorsal et lombaire).

En accord avec les recommandations de l'HAS de 2007 (en cours de révision), les signes suivants doivent également être présents (HAS 2007) :

- La rigidité matinale doit être supérieure à 30 minutes.
- L'arthrite doit toucher au moins 3 articulations.
- La durée d'évolution des symptômes doit être supérieure à 6 semaines.
- Une arthrite de la main au niveau du poignet ou des articulations des métacarpes phalangiens et des inter-phalangiens proximaux.
- Une douleur ressentie à la pression des métatarses (pieds) et des phalanges.
- L'atteinte doit être symétrique.

La confirmation du diagnostic est généralement apportée, après quelques mois, par l'apparition des lésions destructrices articulaires spécifiques de la maladie. Il est à noter que

certaines PR débutent sans aucune altération articulaire et ne présentent qu'une initiation purement biologique (Wilfried GERHARD, 2014).

II.1. Examens biologiques sanguins

Dans un premier temps, il est souhaitable de demander une numération de la formule sanguine (NFS), une vitesse de sédimentation (VS) et un dosage de la protéine C réactive (CRP). (Musset L et Ghillani-Dalbin P, 2013).

La NFS pourra révéler dans près d'un tiers des cas une thrombocytose inflammatoire (Plaquettes > 500 000 /mm³) et plus rarement une anémie modérée d'origine inflammatoire, une leucocytose ou encore une leuconéutropénie (leucocytes <4000/mm³) s'intégrant alors dans le cadre d'un syndrome de Felty.

Dans 90% des cas, la VS est supérieure à 20mm à la 1ère heure et la CRP est supérieure à 10mg/ml.

Ces variations n'étant pas spécifiques de la PR, elles permettent ni d'affirmer ni d'infirmier le diagnostic.

En cas d'atteinte articulaire non pathognomonique de la PR ou dans un second temps pour écarter une arthrite septique, une hépatite ou une atteinte rénale, seront demandés une hémoculture, un bilan hépatique (transaminases) et un bilan rénal (dosage de créatinine avec une bandelette urinaire). (Himmi Y, 2017)

II.1.1. Examens sérologiques

Afin de confirmer la PR, des analyses immunologiques sont nécessaires :

❖ Facteur rhumatoïde

Le FR est produit dans l'articulation par les plasmocytes situés dans les follicules lymphoïdes de la synovite rhumatoïde. La plupart des patients présentant une PR ont un FR positif. Une méta-analyse portant sur 50 études montre que la sensibilité et la spécificité du FR IgM sont de 69% et 85% (Nishimura et al., 2007). Le FR peut-être négatif sans écarter le diagnostic, à fortiori au début de la maladie. C'est ce qui définit une PR "séropositive" ou "séronégative".

*Plusieurs tests peuvent mettre en évidence le FR

a/ **Le test d'agglutination de Latex** utilise des particules de latex sensibilisées par des IgG humaines qui induisent une réaction d'agglutination dans le sérum de patients PR (**Plotz et al., 1956**).

b/ **Le test de Waaler-Rose** utilise des globules rouges de mouton sensibilisés avec des IgG de lapin anti-IgG de mouton qui précipitent en présence de FR (**Valkenburg, 1963**). Des résultats contradictoires pour ces tests sont possibles : Latex positif, Waaler-Rose négatif; l'inverse est exceptionnel.

Ces tests sont moins utilisés en routine. Ils sont remplacés maintenant par 2 types de tests qui ont une bonne sensibilité et une meilleure spécificité : la néphélogéométrie laser et le test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) qui permet en plus de déterminer les différents isotypes IgG, IgA, IgM (**Charpin C, 2011**)

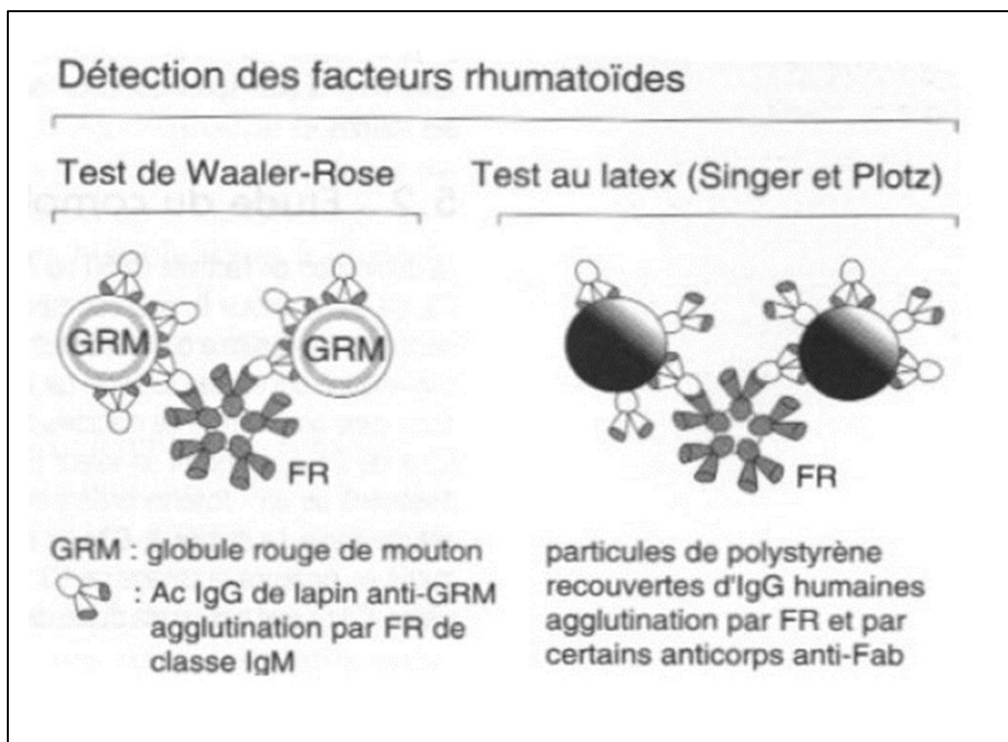


Figure 27: Détection des facteurs rhumatoïdes. (**Revillard M, 2001**)

La présence de FR est loin d'être synonyme de PR ; elle n'est ni indispensable ni suffisante pour affirmer le diagnostic. La spécificité du FR est de 89 % et sa sensibilité, assez faible, de 62 %. On trouve en effet du FR dans de nombreuses situations pathologiques (**Himmi Y, 2017**).

❖ Les anticorps anti-protéines et peptides citrullinés (ACPA)

Ces auto-anticorps ont reçu successivement plusieurs appellations : *antipérinucléaires* (1964), *anti-kératine* (1979), *anti-filagrine* (1993), *anti-peptides cycliques citrullinés* (anti-CCP), ou *anti-peptides* ou *protéines citrullinées* (ACPA) (2000). (**Fabien N, et al., 2008**)

- Détection

Ces anticorps ont comme cible commune des épitopes citrullinés générés par la citrullination de différentes protéines fréquentes au cours de l'inflammation, d'où l'idée de produire un peptide de synthèse (dérivé de la filagrine humaine) qui soit citrulliné et cyclisé.

Les ACPA sont ainsi recherchés par des techniques immuno-enzymatiques de type Elisa qui permettent leur quantification. En l'absence de standardisation, les unités sont des unités arbitraires qui varient selon le réactif utilisé, mais ces chiffres permettent de différencier les patients avec un taux faible et ceux avec un taux élevé (supérieur à 3 fois la valeur seuil de positivité du test utilisé). (**Sebbag M et al., 2004**).

L'intérêt essentiel des marqueurs biologiques de la PR réside dans leur présence à un stade précoce de la maladie de façon à pouvoir traiter le plus tôt possible pour bloquer son évolution. Ainsi, des études se sont intéressées à la présence d'anti-CCP dans des PR de moins d'un an d'évolution et montrent une sensibilité entre **52 et 58 %**. La spécificité évaluée par rapport à des sujets sains est excellente, supérieure à **99 %**. (**Nicaise-Rolland P et al., 2003**).

❖ anticorps antinucléaires (AAN)

Ce sont des auto-anticorps dirigés contre des déterminants antigéniques du noyau mais aussi du cytoplasme des cellules de l'organisme. Ces anticorps sont successivement recherchés par une technique de dépistage (par immunofluorescence indirecte) puis identifiés à l'aide de tests spécifiques.

Leur recherche doit être systématique au cours de la PR au début, notamment pour éliminer une éventuelle maladie lupique. On trouve dans la PR des AAN dans 15 à 30 % des cas à un titre généralement assez faible.

Les anticorps anti-acide désoxyribonucléique (ADN) natif, caractéristiques de la maladie lupique, sont très rares au cours de la PR (moins de 5 % des cas par la méthode de Farr, plus fréquents par tests Elisa qui sont plus sensibles mais moins spécifiques aux titres faibles).

Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti ribonucléo-protéines [RNP], anti-SSA ou anti-SSB) sont rares dans la PR.

Les PR ayant des AAN s'accompagnent plus fréquemment de manifestations extra-articulaires (en particulier d'un syndrome de GougerotSjögren). Il n'y a pas de corrélation entre la présence d'AAN et la gravité des signes articulaires. (**Combe B et al., 2015**)

II.1.2. Typage HLA de classe 2

Le typage HLA classe I et II. Il n'est pas réalisé systématiquement mais il est utile pour le diagnostic et le pronostic de PR. En France, 75% des patients PR ont au moins un allèle de susceptibilité HLA-DR. Le risque et la sévérité les plus forts sont associés aux génotypes HLA-DRB1*04:01/04:04 et HLA-DRB1*04:01/04:01 (**Wordsworth et al., 1992**).

La présence d'autres allèles HLA est utile dans le diagnostic différentiel :

-l'allèle HLA-B27 oriente vers une spondylarthropathie : le risque relatif de développer une spondylarthropathie est de 20 (**Braun et al., 1998**).

-l'association HLA-B8/DR3 oriente vers un lupus (**Bishof et al., 1993**).

II.1.3. L'analyse du liquide synovial

L'exploration du liquide synovial est à faire chaque fois que possible. La ponction articulaire est un geste anodin riche en enseignement et qu'il ne faut donc pas hésiter à pratiquer. Le liquide synovial est de type inflammatoire (plus de 2000 leucocyte/mm³) constitué en majorité de polynucléaires. S'il est au contraire à prédominance lymphocytaire, cela oriente soit vers une arthrite d'origine virale (à priori de bon pronostic) soit vers une PR peu agressive. La ponction exploratrice permet l'étude bactériologique du liquide synovial, la recherche de microcristaux est éventuellement de facteur rhumatoïde. Cette dernière à un intérêt limité car, en règle, quand le facteur rhumatoïde est retrouvé dans le liquide synovial,

il est déjà présent dans le sang. L'étude du complément synovial et de ses fractions n'a pas d'intérêt pratique. (J Sany, 2003)

II.1.4. Diagnostic anatomo-pathologique

L'analyse de la membrane synoviale par biopsie peut être la seule façon d'apporter la cause d'une synovite chronique. Elle peut montrer des éléments caractéristiques : synoviale inflammatoire et hypertrophique avec infiltrats des LT et LB. Mais en tout début de maladie ces anomalies peuvent être absentes (Pobirci et al., 2011).

Le trocart de biopsie est introduit dans la cavité articulaire par arthroscopie sous anesthésie locale. En pratique la biopsie synoviale est rarement réalisée étant donnée la lourdeur du geste pour le patient.

Plusieurs caractéristiques histologiques peuvent orienter le diagnostic vers une PR dans le cadre d'une arthrite indifférenciée, mais aucun élément n'est discriminant (morphologie des vaisseaux, présence d'ACPA dans la synoviale). (Thevissen et al., 2011).

La biopsie synoviale est indiquée lorsque le diagnostic n'a pas été possible par les autres examens en particulier dans le cas d'une mono-arthrite chronique. Elle révèle le plus souvent une synovite villo-nodulaire ou une arthrite septique chronique (Bresnihan, 2003).

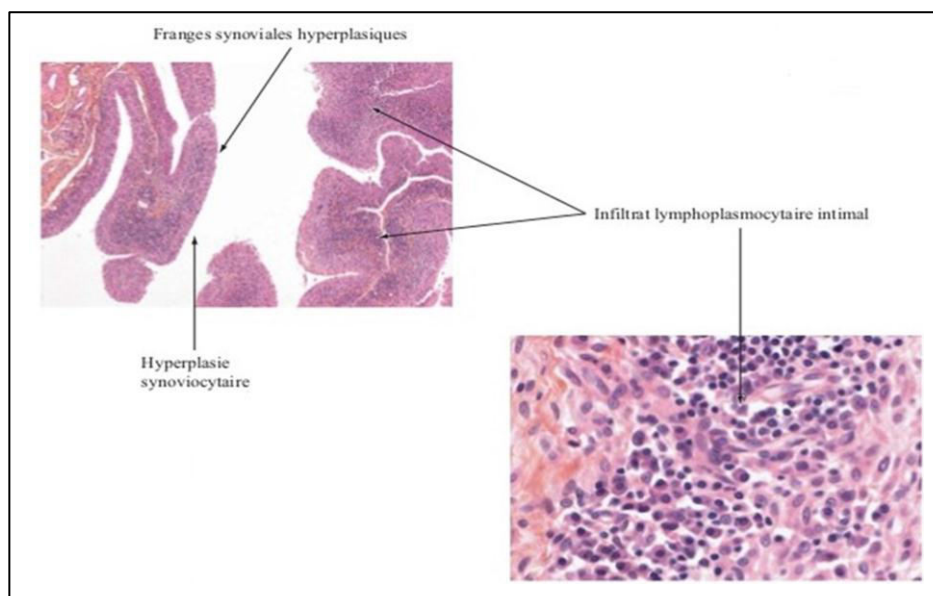


Figure 28 : Aspects histologiques de la synovite rhumatoïde (épaissement : 10×40)
(Combe B et al., 2015).

III. imagerie nécessaires

III .I. Un bilan radiographique

On réalise des radiographies standards des articulations atteintes, et des mains et poignets de face systématiquement. Les lésions radiologiques de PR sont érosions (lacunes osseuses) et les pincements articulaires (diminution de l'interligne). Ces anomalies sont le plus souvent localisées sur les mains, les poignets et les pieds (figure 29). Il faut plusieurs mois d'évolution avant de pouvoir les visualiser: dans les 4 premiers mois d'évolution 30% ont des anomalies radiologiques, 91% au bout de 3 ans (**Caruso et al., 1990**). Ensuite on observe des déformations avec subluxation, désaxation des articulations (**Brahee et al., 2003**).

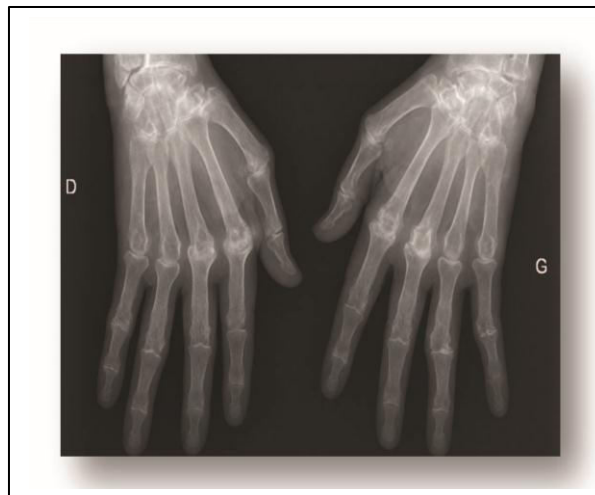


Figure 29 : Radiographie de mains de PR. Destruction des articulations métacarpo-phalangiennes et pincement des inter-phalangiennes proximales.

Les traitements de fond de la PR visent à prévenir ces lésions destructrices. Les examens d'imagerie sont donc plus utiles lors de la phase débutante de la PR.

L'IRM et l'échographie permettent de visualiser des anomalies précoces lorsque les radiographies sont normales (**Foley-Nolan et al, 1991**).

III.2. Echographie articulaire

L'intérêt de cette technique dans la PR est triple : pouvoir faire un diagnostic précoce, connaître l'activité de la maladie et assurer le suivi de la maladie sous traitement. A l'échelle

d'une population, il a été démontré que l'échographie permet de détecter plus de synovites que l'examen clinique et qu'elle permet de détecter plus d'érosions que la radiographie standard. (Himmi Y, 2017)

Dans l'étude de Wakefield (Zayat AS et al., 2015) comportant 100 PR, et comparant échographie et radiographie des métacarpo-phalangiennes de la main dominante, l'échographie détectait 3,5 fois plus d'érosions que la radiographie et la corrélation avec les érosions vues par IRM était excellente.

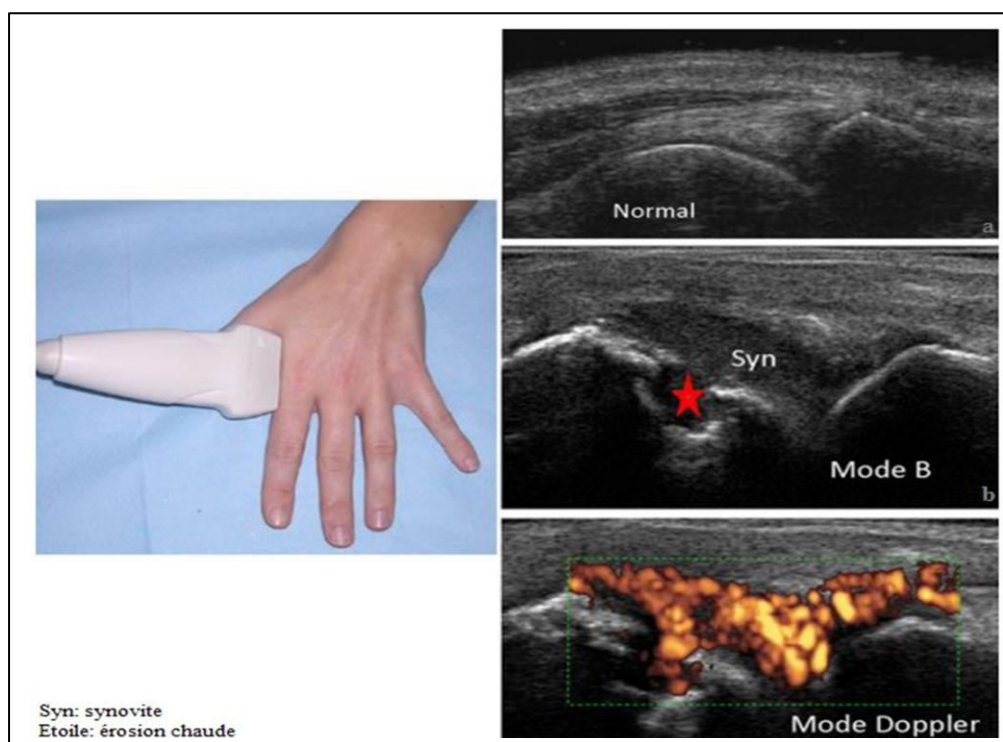


Figure 30 : Coupe longitudinale au bord radial de la 2^{ème} métacarpo-phalangienne: a) articulation normale ; b) présence d'une érosion contenant une synovite – doppler positif . (Etchepare F et Gandjbakhch F, 2010)

III.3. Imagerie par résonance magnétique IRM

L'IRM permet de visualiser de l'œdème osseux et les synovites puis des érosions, que ce soit aux mains ou aux pieds (McQueen et al., 2003). Ces anomalies peuvent être présentes

dès 3 mois d'évolution clinique (**Kosta et al., 2011**). Cependant en pratique cet examen est difficile d'accès en raison de son coût et du délai d'obtention.

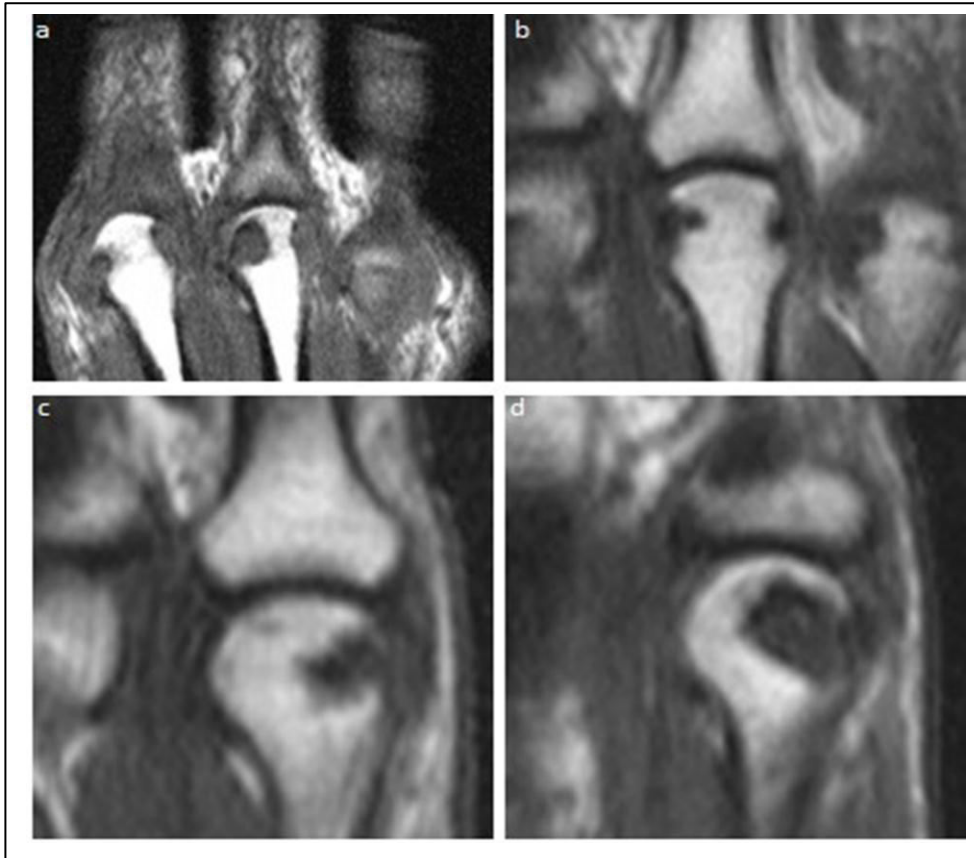


Figure 31 : IRM pondérées en T1 en coupe coronale montrant des érosions des têtes des phalanges en hyposignal bien limité para-articulaire avec rupture de la corticale(a) Les images (b-c-d) montrent l'évolution des érosions. (**Cyteval C, 2010**).

Chapitre 05 :

Traitements De La

Polyarthrite Rhumatoïde

I. Traitements médicamenteux généraux

Ils comportent d'une part des thérapeutiques à visée symptomatique (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdes), d'autre part des traitements dits de fond aussi appelée disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) susceptibles de freiner l'évolution de la maladie notamment la progression des lésions radiographiques. (Himmi Y, 2017)

I.1. Traitements symptomatiques

Le traitement symptomatique de la PR repose sur l'utilisation d'antalgiques, d'anti-inflammatoire non stéroïdien (ou AINS) et de glucocorticoïdes. Ces traitements symptomatiques sont tous d'action rapide à l'inverse des traitements de fond mais ils ne présentent aucune spécificité vis-à-vis de la PR. (Baclé M, 2012)

I.2. Traitement de fond

Visant à contrôler les manifestations inflammatoires cliniques de la maladie et à freiner son évolution destructrice, l'efficacité de ces traitements, dits de fond, est en général retardée (un à trois mois), rémanente (reprise d'activité après l'arrêt du traitement), et malheureusement inconstante. Ils doivent donc être constamment adaptés à l'activité inflammatoire et à la sévérité de la maladie. Parmi ces traitements, on retrouve (Hayder M, 2011)

I.2.1. Méthotrexate (MTX)

Il constitue le traitement de référence «Gold Standard» de la PR du fait de son efficacité, de sa relative bonne tolérance et de son coût modéré (Gaujoux-Viala C et al., 2014). Les mécanismes d'action sont multiples, le MTX diminue le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles ainsi que l'activation des macrophages. In vitro, le MTX a un effet immunodépresseur modéré sur la synthèse d'IgM et du facteur rhumatoïde de type IgM ainsi que sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes T.

Le MTX s'accumule dans les cellules sous forme de 7OH MTX et de polyglutamates et peut y persister longtemps (hépatocytes, cellules intestinales). Ceci explique les effets toxiques retardés même après arrêt du traitement. L'excrétion du MTX est principalement rénale (Mounach A et al., 2012).

Chapitre 05 : traitements de la polyarthrite rhumatoïde

La posologie recommandée est de 0,3 mg/Kg/semaine per os (Novatrex comprimé 2,5 mg) ou en intramusculaire (Méthotrexate, Ledertrexate). Une supplémentation d'au moins 5 mg/semaine d'acide folique à distance de la prise de MTX est recommandée (**Visser K, Van der Heijde D, 2009**).

50 à 60% des patients répondent au MTX. L'efficacité apparaît en 4 à 6 semaines et l'arrêt du MTX s'accompagne d'un rebond précoce 4 semaines plus tard (**Berthelot JM et Combe B, 2002**).

Le bilan nécessaire avant de démarrer le traitement par MTX comprend le dosage des transaminases, les sérologies des hépatites virales B, C et A, une NFS avec le taux des plaquettes, l'albuminémie et la créatinémie. Une radiographie pulmonaire est nécessaire. L'EFR et la mesure DLCO sont utiles comme élément de référence chez les sujets ayant des antécédents ou des symptômes respiratoires (**Bardin T et Orcel P, 2011**).

I.2.1. Léflunomide (LEF)

C'est le plus récent des traitements de fond chimiques conventionnels de la PR. Pour son métabolisme, la demi-vie du métabolite actif est de 15 à 18 jours, avec une élimination hépatique et rénale. La posologie usuelle est de 20 mg/j par voie orale (**Jaimes-Hernandez J et al., 2012**).

Après l'administration quotidienne de 10 à 25 mg de léflunomide (Arava), cette concentration est atteinte en deux à trois mois (Combe B et al, 2016).

L'efficacité du LEF dans la PR a été démontrée dans plusieurs grandes études contrôlées versus placebo (**Scott DL et al., 2001**). Particulièrement actif sur les LT CD4+ auto-réactifs, il possède des propriétés anti-inflammatoires et anti-destructrices qui permettent un ralentissement des signes radiologiques de la PR (**Smolen JS et al., 2004**).

Une étude a démontré que le léflunomide renforce l'efficacité des biothérapies et représente tant en monothérapie qu'en association la meilleure alternative au MTX (**Kalden JR et al., 2005**).

I.2.1. Sulfasalazine (SZP)

Le mécanisme d'action est mal connu. La SZP pourrait agir localement sur le tube digestif (induit une diminution des IgA sécrétoires). In vitro, elle inhibe l'activité des Natural-killers et aurait une action probable sur la synthèse des Igs et des radicaux libres ainsi qu'une diminution du chimiotactisme des polynucléaires (**Mounach A et al., 2012**).

Chapitre 05 : traitements de la polyarthrite rhumatoïde

La posologie recommandée est progressive : un comprimé de 500 mg par jour pendant une semaine, deux comprimés par jour la deuxième semaine, trois comprimés par jour la troisième semaine, quatre comprimés (2g) par jour ensuite. Il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à 3 g par jour en cas d'efficacité insuffisante et de bonne tolérance. L'effet de la sulfasalazine apparaît à partir du 3ème et 4ème mois (**Combe B, 2006**).

L'efficacité clinique de la sulfasalazine dans le traitement de la PR a été démontrée par des études contre placebo ainsi que des essais comparatifs avec le MTX et le léflunomide (**Scott DL et al., 2001**).

I.3. Biothérapies (traitements ciblés)

Depuis une quinzaine d'année, l'amélioration des connaissances des mécanismes immunopathologiques impliqués dans la PR a permis le développement de drogues ciblées ou biothérapies. Ces immunothérapies sélectives ont constitué l'avancée thérapeutique la plus marquante des dernières années dans la prise en charge de la PR. L'efficacité des biothérapies est telle qu'ils ont permis de réviser l'objectif de la prise en charge de la PR. Aujourd'hui, pour bon nombre de patient, il devient légitime d'espérer atteindre une rémission au moins partielle de la pathologie. Les biothérapies ciblent soit les médiateurs de l'inflammation (cytokines) soit les cellules impliquées dans la physiopathologie de la PR. Nous pourrions ainsi distinguer celles ciblant (**Baclé M, 2012**)

- le TNF- α : infliximab, adalimumab, certolizumab et etanercept.
- l'IL-1 : anakinra.
- l'IL-6 : tocilizumab.
- les lymphocytes T : abatacept.
- les lymphocytes B : rituximab.

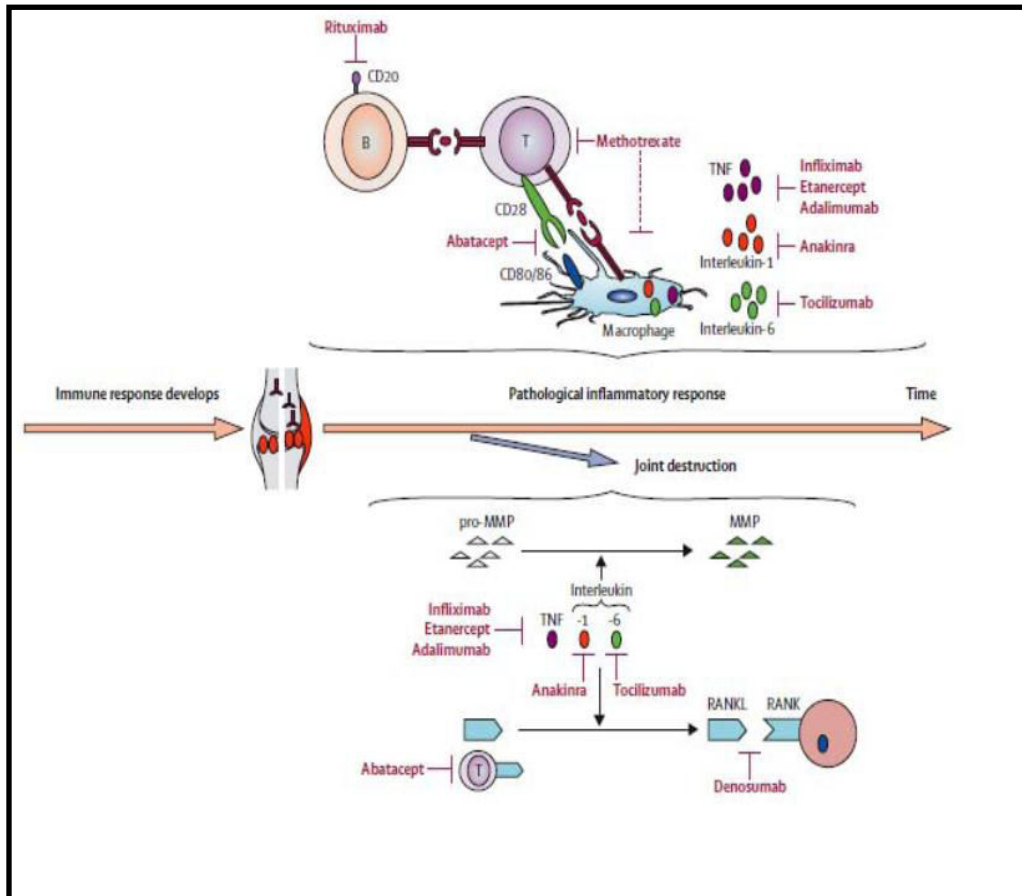


Figure 32 : Mode d'action des différents traitements de la PR (Hayder M, 2011)

II. Traitements médicamenteux locaux

Des ponctions articulaires évacuatrices, en particulier sur les grosses articulations, doivent être effectuées chaque fois que nécessaire. Des infiltrations péri-articulaires de corticoïdes sont parfois réalisées mais on se méfie du risque de rupture tendineuse (Combe B et al., 2016).

Une infiltration de corticoïde intra-articulaire peut être proposée en cas de synovite persistante en dépit du traitement général. Des produits retard sont préférés, en particulier l'hexacétonide de triamcinolone (Hexatrione). Si la synovite récidive après une à trois infiltrations locales de corticoïdes, on peut avoir recours à une synoviorthèse (Combe B, 2006).

Patients Et Méthodes

I. Patients et méthode:

I.1. Objectif du travail :

Il s'agit d'une étude rétrospective faite sur dossiers des malades qui présentent une PR diagnostiqués et traités au service de rhumatologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine sur une période de deux mois (de 02 Mars à 02 Mai 2019).

Les sources des différentes données recueillies sur les dossiers des patients étaient les observations médicales dans le service, les résultats des examens et les fiches de suivi sur une période de neuf ans (01 janvier 2010 au 22 mai 2019).

I.2. Les patients :

La population de l'étude a été recrutée parmi les patients suivis au sein du service de rhumatologie du l'hôpital militaire de Constantine l'HMRUC, Au cours de leur prise en charge, ces patients ont entre autres, bénéficié d'une réalisation du bilan standard pour l'observation des différent constantes biologiques et l'évaluation de l'état générale.

I.3. Les paramètres analysés

Les paramètres analysés dans notre étude ont été les suivants :

***Paramètres épidémiologiques**

-Sexe.

-Age.

-Antécédents médicale (ACDS M) et chirurgicale (ACDS CH).

-Année.

-Région.

***Paramètres biologiques :**

-bilan standard (FNS, VS, créatinine, glycémie,)

-CRP (marqueur d'inflammation).

-Facteur rhumatoïde

- technique ELISA pour la recherche des auto-anticorps :

* AC-Anti peptide citrulliné

* AC –Anti nucléaire

Les histogrammes de ces paramètres se fait par Microsoft Excel.

II. Méthodologie biologique

II.1. Prélèvement

Le sérum fraîchement prélevé par centrifugation du sang coagulé. Le sérum peut être stocké à 2-8°C pendant au maximum 72heures. Pour une coservation prolongée, congeler le spécimen à 20°C au maximum 6 mois.

II.2. Principe de vitesse de sédimentation

Ce principe s'agit de remplir le sang anticoagulé des tubes de diamètres calibrés appelé tube de wastergreen. La VS est la hauteur de la colonne de plasma dépourvue de globules rouges après un temps donné.

❖ Mode opératoire de vitesse de sédimentation

Le tube de Westergreen est une pipette de dimensions standardisées : longueur totale 300 mm, diamètre inférieur à 2,5 mm. Cette pipette est graduée de 0 à 200 mm de haut en bas. Elle est en matière plastique et à usage unique. Un support est généralement adapté aux pipettes, il permet de les maintenir strictement verticales.

On aspire le sang, bien homogénéisé, dans la pipette de Westergreen jusqu'au trait 0 en tirant sur la languette présente dans la pipette ; et les placer sur le support.

II.3. Principe de test d'agglutination

a/ Pour la protéine C réactif: Les particules de CRP-Latex sont recouvertes d'anticorps anti-CRP humain. Le réactif CRP-Latex est standardisé pour détecter des taux de CRP dans le sérum aux environ de 6 mg/l, taux considéré comme étant la plus petite concentration ayant une signification clinique.

Le mélange du réactif latex avec le sérum contenant CRP conduit à une réaction antigène-anticorps qui se traduit par une agglutination facilement visible dans les deux (2) minutes.

La présence ou l'absence d'agglutination visible indique la présence ou l'absence de CRP dans le spécimen.

❖ La méthode de ce test :

Le dosage de la CRP est pratiqué sur un prélèvement de sang sur tube sec.

La technique se fait sur simple plaque par la disposition d'un goutte calibrée (50ul) de sérum plus une goutte de réactif en mélangeant pendant deux minutes puis lire les résultats :

S'il n'y a pas d'agglutination  CRP négative.

S'il y a agglutination  CRP positive.

Lorsque la CRP est positive, le seuil de positivité est égal à 6 mg, on pousse des dilutions à demi : 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 etc... sur plaque là où la réaction s'arrête on multiplie le dénominateur de la dilution par 6 mg pour obtenir le titre par exemple : $1/8=8*6=48$ mg.

b/ Pour le facteur rhumatoïde: c'est la même méthode que la CRP, la seule différence est dans la valeur normale : (< 8 ul/l).

II.4. principe du test ELISA :

L'antigène utilisé est un peptide cyclique synthétique ayant de grande sensibilité et spécificité dans la détection d'anticorps chez les patients de PR. Cet antigène est fixé à la surface des puits des plaques de micro-titration. Des contrôles prédilués et des échantillons de patients dilués sont ajoutés dans des puits distincts afin de permettre à tous les anticorps IgG CCP présents de se lier à l'antigène immobilisé. Les molécules non liées aux antigènes

sont éliminées par lavage. Un conjugué enzymatique anti-IgG humaine est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les auto-anticorps du patient. Après une étape d'incubation, le conjugué non fixé est éliminé par lavage. L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène suivie d'une étape de mesure de l'intensité de la coloration ainsi développée. Les résultats peuvent être évalués par comparaison entre la couleur du puits d'échantillon et celle des puits de contrôle.

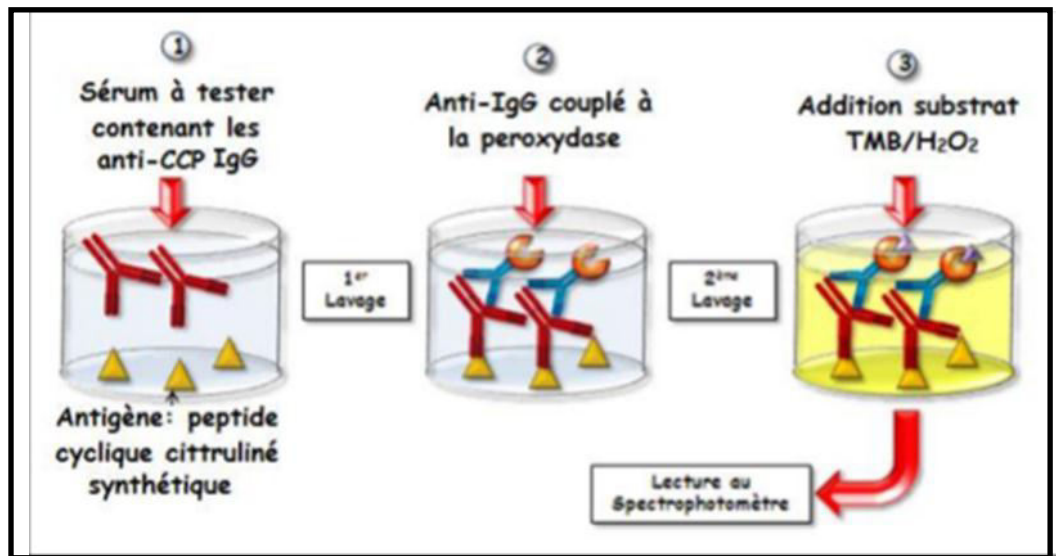


Figure 33: Dosage des anti-CCP3 par la technique ELISA (Nabil. B.R. 2017)

❖ La méthode de préparation du test :

- Porter tous les réactifs et échantillons à la température ambiante (20-26°C) et bien les mélanger avant de les utiliser.
- Diluer la totalité de la solution de lavage (25ml) avec 975ml d'eau distillée (1/40). La solution de tampon diluée reste stable une semaine à 2-8°C. si la totalité de la plaque de microtitration n'est pas utilisée en une seule fois, un plus petit volume de tampon sera suffisant, par exemple pour traiter 16 puits, diluer 2 ml de tampon concentré dans 78 ml d'eau distillée.
- Préparer les sérums des patients en les diluants au 1/101 dans le diluant d'échantillon (5 ul dans 500 ul). Les sérums doivent être utilisés dans les 8 heures qui suivent leur dilution. Ne pas diluer les contrôles ELISA fortement positif, faiblement positif en CCP3 IgG ni le contrôle négatif.

- La détermination de la présence ou de l'absence de la CCP3 IgG en unités arbitraires nécessitent deux puits pour chacun des trois contrôles et un ou deux puits pour chacun des sérums de patients. Il est recommandé de tester les échantillons en double.
- Les résultats quantitatifs peuvent être obtenus par l'utilisation d'une courbe d'étalonnage à 5 points.

➤ **Exécution du test**

- Distribuer 100 ul de chacun des contrôles ELISA fortement, faiblement positifs en CCP3 IgG, des calibrateurs de B à E si souhaité et négatif pré-dilués et de sérums des dilués patients dans les puits. Recouvrir les barrettes et laisser incuber pendant 30 minutes à température ambiante. Le temps d'incubation commence après l'ajout du dernier échantillon.
- Lavage : aspirer le contenu de tous les puits. Ajouter 200-300 ul de tampon dilué dans tous les puits et l'aspirer ensuite complètement. Répéter cette opération deux fois supplémentaires pour un total de trois lavages. Après le dernier lavage, retourner la plaque en la tapotant sur papier absorbant, pour enlever tout liquide de lavage résiduel. Pour l'aspiration, maintenir la même séquence que celle utilisée lors de la distribution des échantillons.
- Distribuer 100 ul de conjugué HRP CCP3 IgG dans chaque puits. Le conjugué doit être prélevé du flacon dans les conditions aseptiques. Prélever en une seule fois la quantité de conjugué nécessaire à la réalisation de la série. Recouvrir les barrettes et incuber pendant 30 minutes à température ambiante.
- Lavage : répéter la procédure décrite à l'étape 2.
- Distribuer 100 ul de chromogène TMB dans chaque puits et laisser incuber à l'obscurité 30 minutes à température ambiante.
- Ajouter 100 ul de solution d'arrêt HRP dans chaque puits. Maintenir la même séquence et le même timing lors de l'addition de la solution d'arrêt que ceux utilisés lors de la distribution du chromogène TMB. Tapoter délicatement les plaques pour bien mélanger le contenu des puits.

Patients et méthodes

- Lire la densité optique (D.O) de chaque puits à 450nm dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction. Pour une lecture bichromatique, la longueur d'onde de référence peut être 620nm.

Résultat Et Discussion

Résultat et discussion

I. Aspect épidémiologiques :

Sur 9 années nous avons collecté 30 patients, au total atteintes par PR. Selon les registres de réception au niveau de service médecine interne (rhumatologie) (HMRUC).

I.1. Répartition des cas selon le sexe :

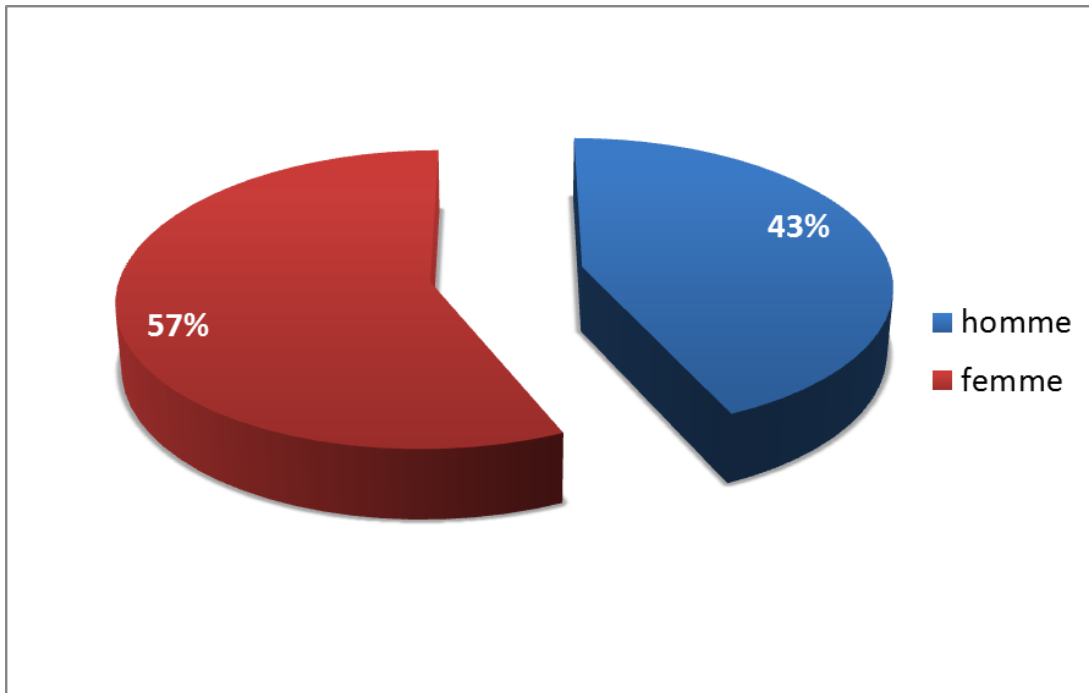


Figure 34 : Répartition de la PR selon le sexe.

Au moment d'analyse initiale des registres des années 2010 à 2019, La population d'étude, comprend 13 hommes et 17 femmes, On observe une prédominance féminine, avec un taux de 57% , soit une sex-ratio femme/homme est de 1.30.

Ces résultats sont très proches de ceux cités dans l'étude de **N Akasbi et al (2013)** il a montré que, en Maroc, la PR touche en majorité le sexe féminin avec un sexe ratio de 5 F/1H, et en France **PILLON. (2013)** établit la prévalence de la maladie 75 % sont des femmes.

En Espagne, la prévalence de la pathologie est estimée à 0,5% de la population adulte avec un ratio de 4 femmes pour 1 homme (**L. Carmona et al., 2002**)

Résultat et discussion

I.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge :

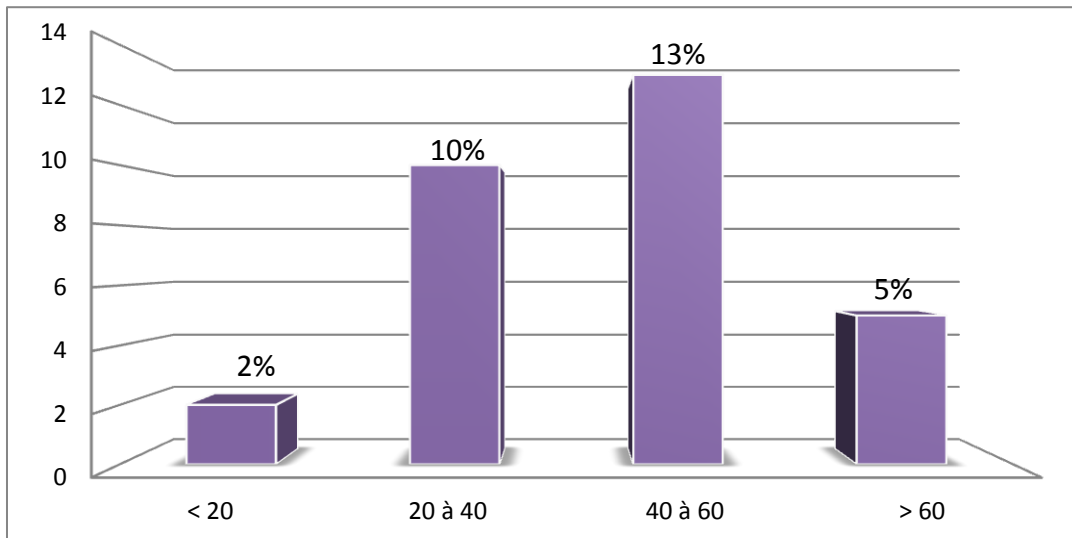


Figure 35 : Répartition des patients selon tranche d'âge.

Au moment du diagnostic initial des patients étudiés pour les 2 sexes est varié entre 18 et 78 ans, on constate que le pic de fréquence se situe donc dans la tranche d'âge [40-60], ce qui correspond à 43,33% des cas, Cela indique que l'âge moyen de survenue de la PR dans cette échantillonnage, été comprise entre 40 et 60 ans. Ce qui signifie que la PR est une maladie qui touche l'adulte. Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par et **Nessrine Akasbi et al (2013)**, qui a trouvé que le pourcentage élevée des atteintes de la PR concerne la tranche d'âge 40-60 ans et en Espagne L'incidence est la plus haute entre 40 et 60 ans et les femmes sont 3 fois plus touchées que les hommes (**Carbonell et al., 2008**).

Résultat et discussion

I.3. Répartition des patients selon les Antécédent personnels et familiaux :

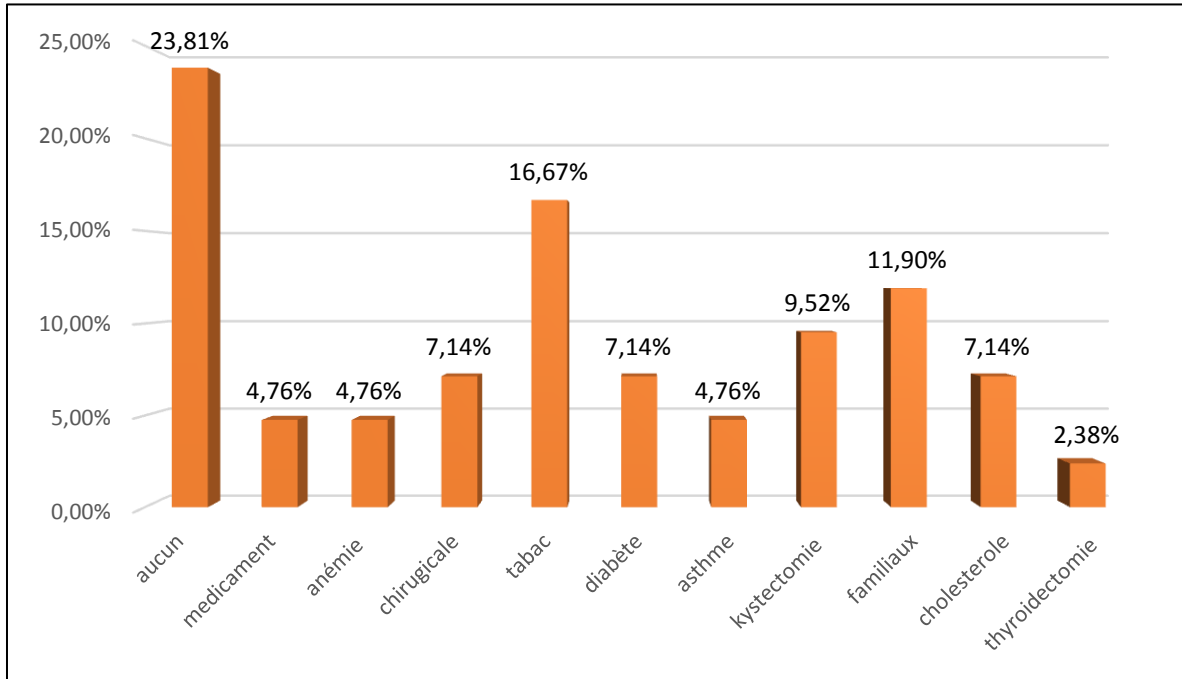


Figure 36 : Répartition des patients selon les antécédents.

Après analysé les fiches d'observation des patients et fait des calculs :

On note que 10 patients, avaient aucun antécédent, et des patients présentaient des ACDS médicaux personnelle : chirurgicales, suivi par le diabète, asthme kystectomie thyroïdectomie...,

Et Pour les antécédents familiaux, on a enregistré la présence du rhumatisme, asthme, PR chronique.

On observe les pic des ACDs : chirurgicale, diabète et cholestérol (7,14%) et kystectomie (9,52%), et les ACDs familiales (11,90 %), le tabac (16,67%).

Résultat et discussion

I.4. La répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe :

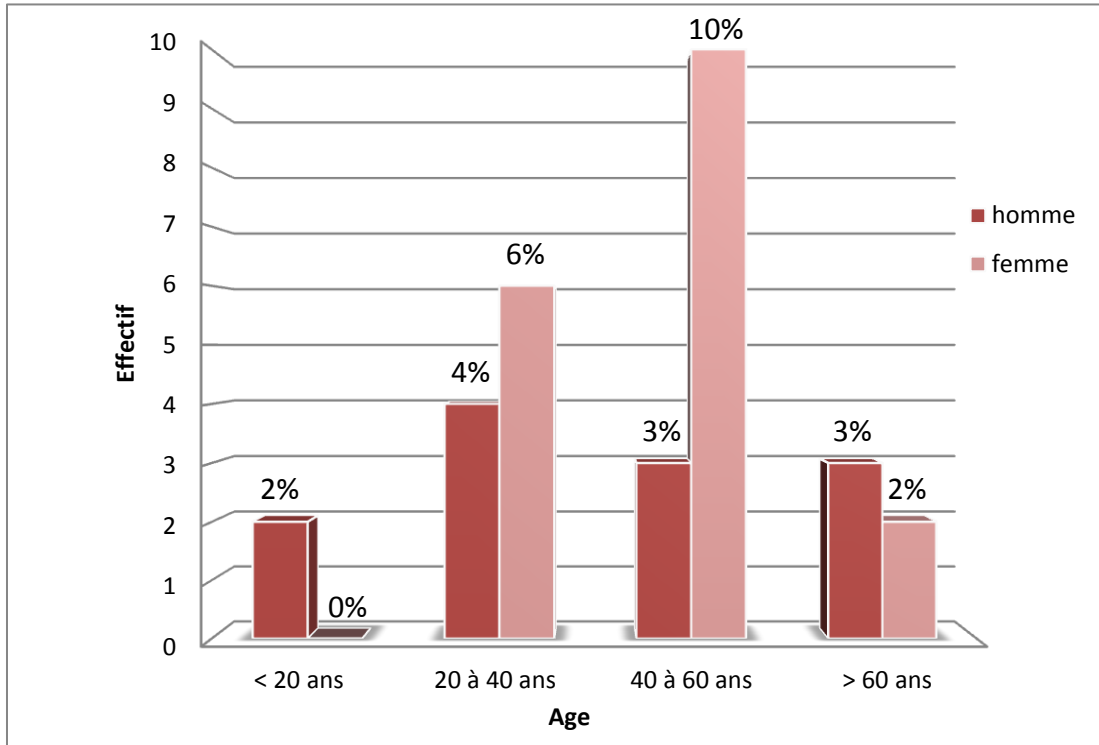


Figure 37 : la répartition de la PR selon tranche d'âge et le sexe.

La distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge montre une haute prévalence entre 40-60 ans, avec une prédominance féminine.

Au-dessous de l'âge de 20 ans, le risque de survenue de la PR est nulle chez la femme, contrairement chez l'homme, le risque commence dès le début de l'âge de puberté.

De 20 à 40 ans, on observe l'augmentation de l'atteinte par PR, avec une prédominance féminine.

Au-dessus de 60 ans, on observe une diminution de l'atteinte par PR, avec une prédominance masculine.

Nos résultats sont identiques à ceux de l'étude de (J. Sany 2003) que la pathologie se déclare généralement entre 45 et 55 ans pour les femmes et entre 55 et 65 ans pour les hommes bien qu'il existe de rares formes juvéniles.

Résultat et discussion

I.5. L'incidence de la PR au cour des années :

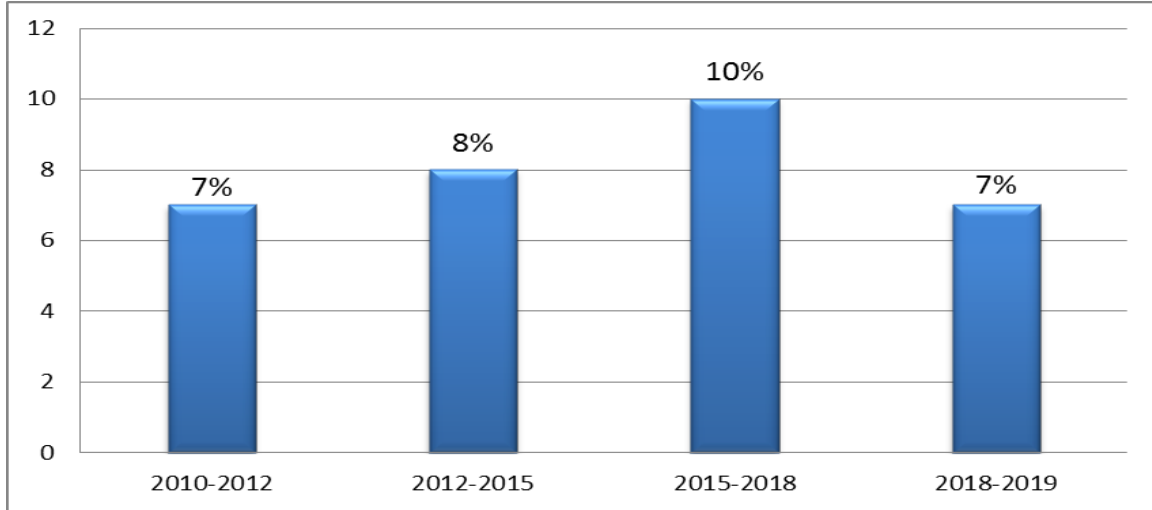


Figure 38: L'incidence de la PR au cour de neuf années.

Ce que l'on observe dans l'analyse des données de 9 ans précédent, la PR est en augmentation successive.

La distribution au cours de ces années montre une haute prévalence entre 2015-2018.

I.6. La Répartition des patients selon les régions

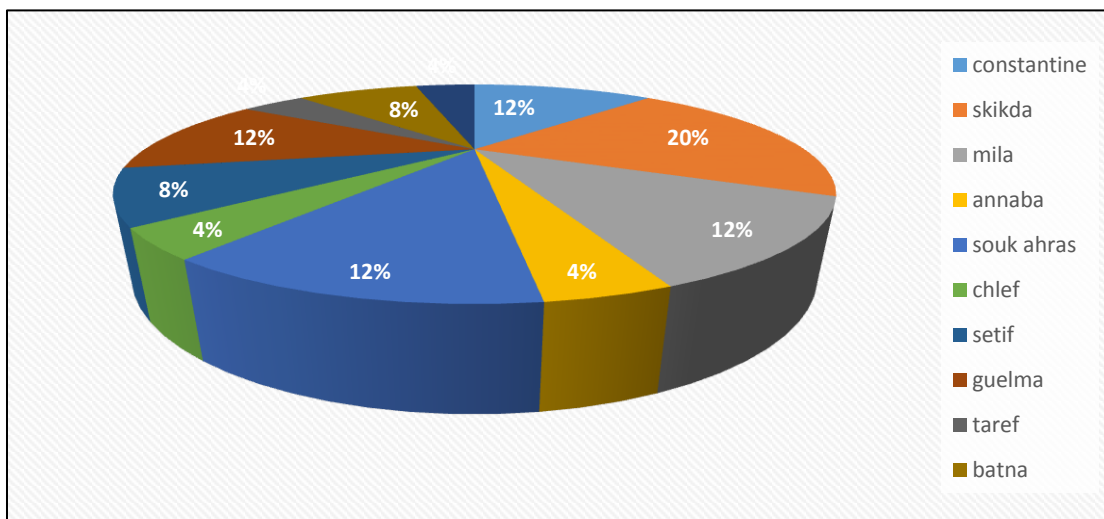


Figure 39 : Répartition des patients selon les régions.

Résultat et discussion

A partir des dossiers médicaux des patients atteints d'une PR, les chiffres enregistrés indiquent que la région de Skikda a le taux le plus élevé par rapport aux autres régions soit 20%, suivi par willaya de Constantine, Souk Ahras, Mila et Guelma 12%, et les autres régions avec 8 et 4%.

II. Paramètres biologiques :

II.1. bilan standard (FNS, VS, créatinine, glycémie).

II.1.1. La numération formule sanguine (FNS) :

➤ Globules blancs :

C'est l'ensemble des PN (Éosinophiles, basophile, neutrophiles), monocytes et des lymphocytes, elle est en ordre de 4,5 à 11 .10³ / ul, au totale.

On note que, (n= 3) des patients avaient une hyperleucocytose avec le nombre des GB> 11 .10³/ ul .tandis que aucun patient souffre par une leucopénie, selon les valeurs de GB.

➤ Les lymphocytes :

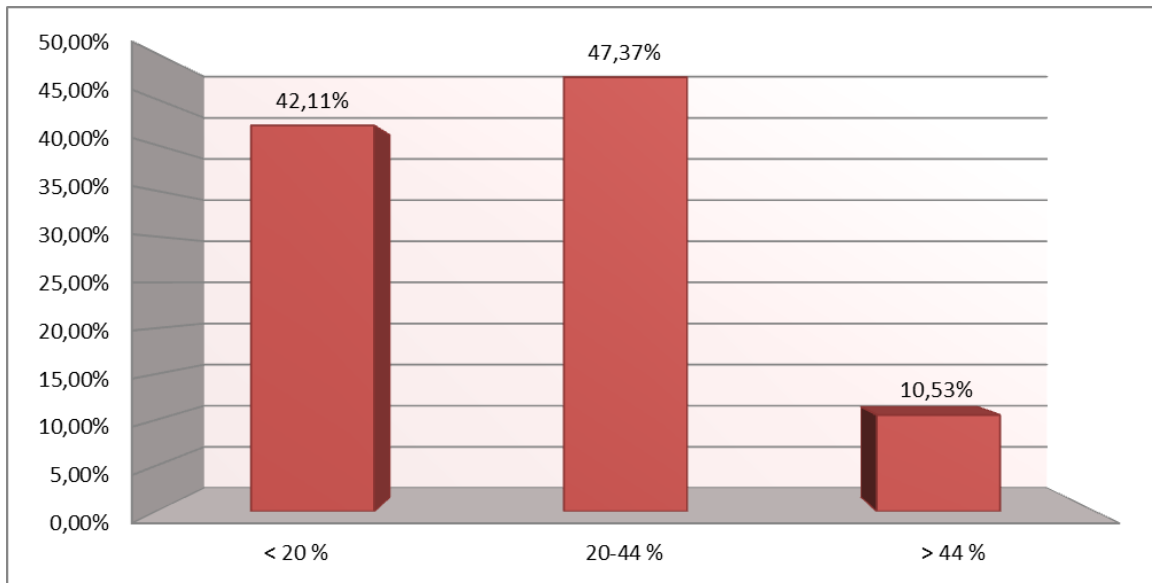


Figure 40 : La répartition des patients selon l'intervalle des lymphocytes.

Le pourcentage des lymphocytes été en ordre de: 20 - 44%.

Résultat et discussion

Parmi les patients, celles ayant de lymphopénie (n=8) soit 42,11%, tandis que (n=2) des patient avait une augmentation légère de nombre des lymphocytes, soit 10,53% des cas .et le reste (n=9), soit 47,37% des patients, ont un taux normale des lymphocytes.

L'effectif le plus abondant et dans les patients, qui ont des valeurs normales, suivi par des patients souffrent par lymphopénie, Tandis que un très faible effectif (n=2), soit 10,53% des cas avec un nombre élevé des lymphocytes, selon les données.

II.I.4.1.2. Vitesse de sédimentation (VS)

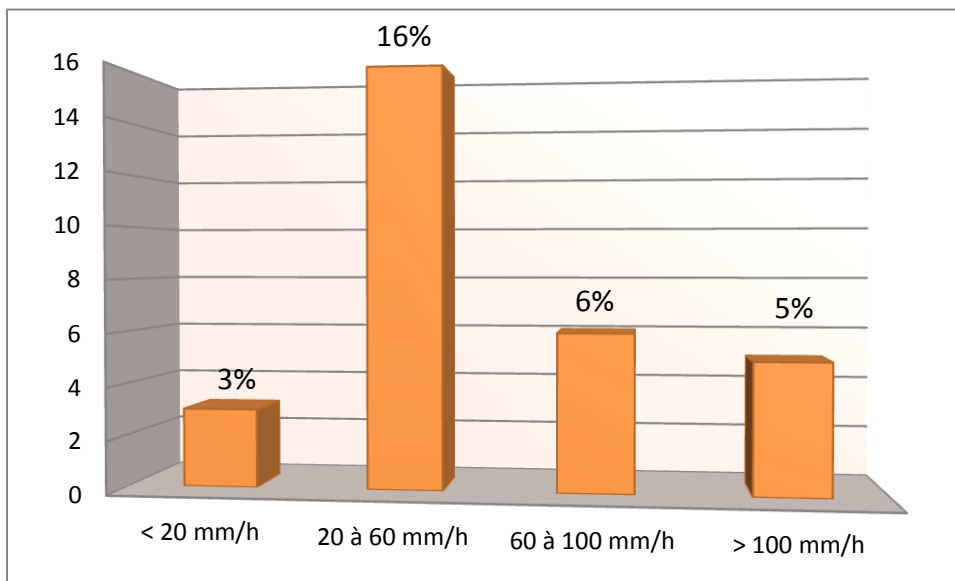


Figure 41 : le taux de la VS.

D'après les résultats portés dans la figure 41, on constate que (n=27) patients portent des taux de VS accéléré (> 20 mm/h) et (n=3) patients apporte un taux de VS (< 20 mm/h) normal.

II.I.4.1.1.3. Glycémie

Test de la glycémie été mesuré chez 23 patients, sachant que (n=3) des cas sont diabétique, et (n=20) des patients avec un taux de glycémie normale.

Tableau 02: Résultat de glycémie.

Résultat et discussion

Témoins	Extrêmes
Glycémie : 0,65-1,10 g/L	0,73 à 2,14 g/L

II.I.4.1.1.1.4. Bilan rénale :

Le bilan rénal a été réalisé chez 21 patients, grâce à cette bilan, on évaluer le fonctionnement des reins, on mesurer le Créatinine.

Le bilan rénal est sans anomalie, un dysfonctionnement rénal est absent, chez notre échantillon.

Tableau 03: Résultat de la créatinine.

Témoins	Extrêmes
Créatinine : 5-12 mg/L	5,2-11,4 mg/L

II.2. La protéine C réactif (CRP).

Est une protéine unie par le foie, La CRP est souvent prescrite chez les patients présentant des maladies inflammatoires, telles que maladies auto-immunes... pour évaluer l'activité de l'inflammation et pour surveiller l'efficacité du traitement, la CRP est considérée comme un bon marqueur de l'infection et de l'inflammation.

La CRP s'effectué sur 27 patients atteints par la PR, les résultats été montré sous forme d'histogramme.

Résultat et discussion

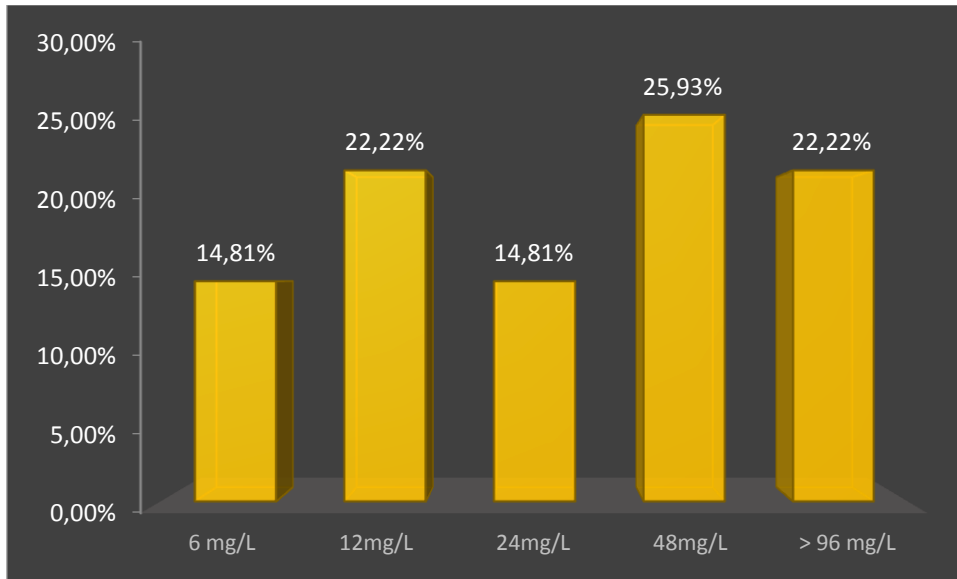


Figure 42 : La répartition des patients selon le taux de CRP.

On observe que la plupart des patients ont une concentration élevée de CRP dans le sang est en faveur d'une infection ou d'une inflammation aiguë.

La VS et la CRP constituent 2 marqueurs importants du syndrome inflammatoire dans la PR, qui peuvent augmenter conjointement, mais aussi avoir une valeur dissociée (**Pizzuti P et Kuntz D.1998**).

II.3. Facteur rhumatoïde

Les facteurs rhumatoïdes représentent (avec les marqueurs de l'inflammation et les anti-CCP) le marqueur biologique de choix pour diagnostique de la PR. Malheureusement ils sont peu sensibles (50% des PR débutantes et 25% des PR anciennes sont séronégatives) et peu spécifiques.

Le FR s'est effectué sur 20 patients atteints par la PR, les résultats ont été montrés sous forme d'histogramme :

Résultat et discussion

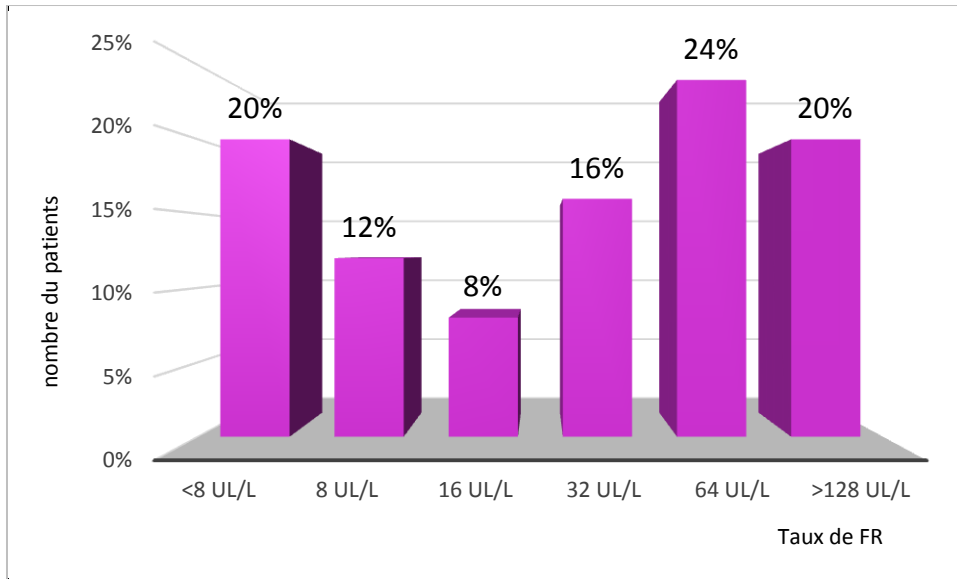


Figure 43: Variation des facteurs rhumatoïdes.

On observe que la plupart des patients ont une concentration élevée de FR dans le sang est en faveur de nombreuses pathologies rhumatologiques ou infectieuses.

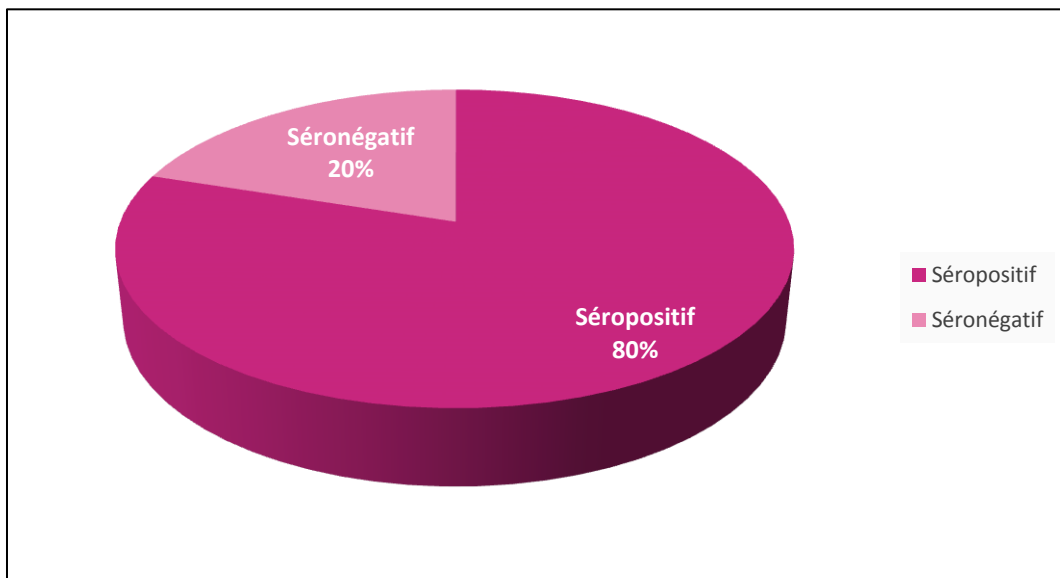


Figure 44 : Répartition des patients selon le dosage des FR.

La figure montre que 80% des patients portant un séropositif et 20 % un séronégative.

Selon l'étude de **Song et kang, (2010)** le FR est présent chez 60% à 80% des patients atteinte de PR, avec un délai d'apparition relativement variable ainsi que chez 10%

Résultat et discussion

des individus sains ces auto anticorps n'est ni indispensable ni suffisant pour affirmer le diagnostic de PR. Sa spécificité est 75% à 85% et sa sensibilité est de 70% à 80%. La spécificité du FR varie en fonction du contexte clinique : forte en présence d'une polyarthrite, faible en son absence. La présence du FR observe dans de nombreuses situations pathologiques. (Y.W. Song et kang, 2010).

Et Nielsen et al., (2012) confirme que même si les FR ne sont pas spécifiques de la PR, leur recherche et quantification restent utiles pour la prise en charge d'un rhumatisme inflammatoire car elles constituent un indice de mauvais pronostic.

II.4. AC-Anti peptide citrulliné

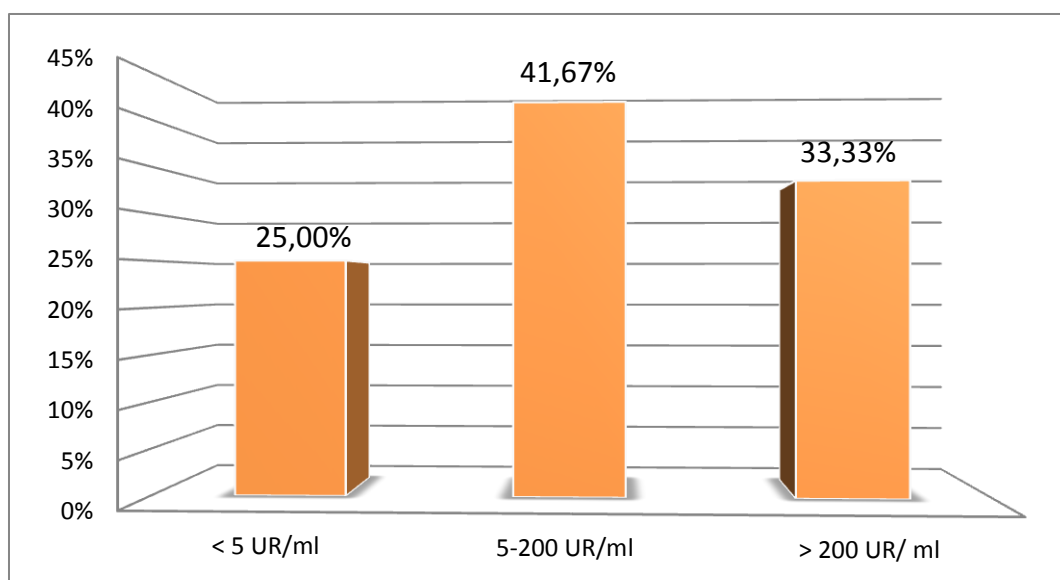


Figure 45 : Variation des anticorps anti-CCP.

Résultat et discussion

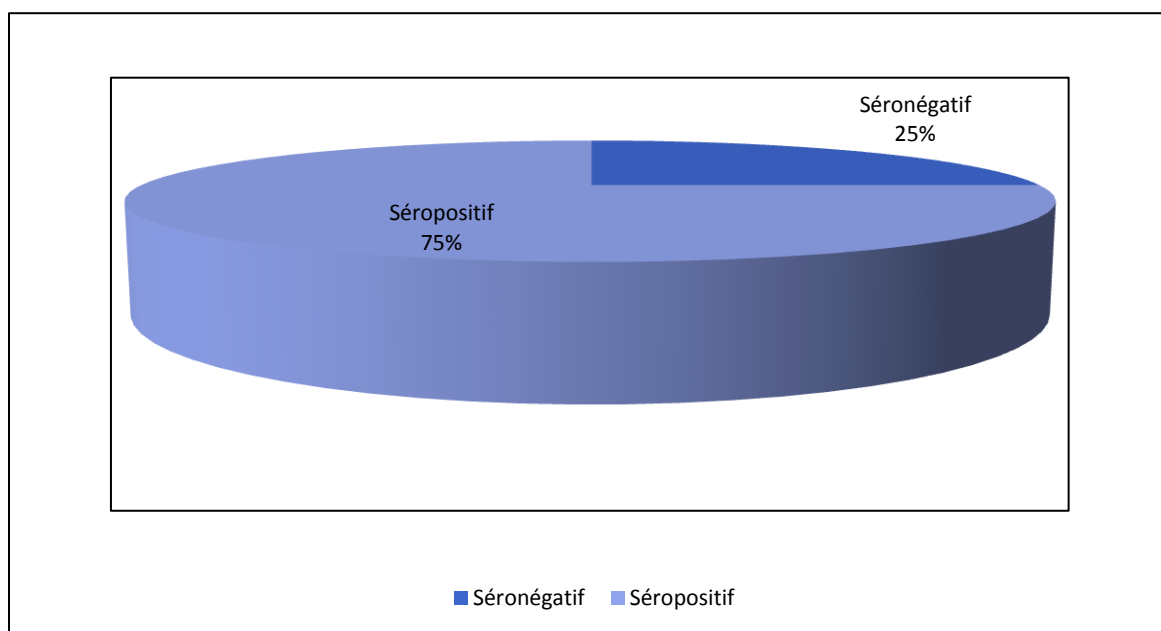


Figure 46: Répartition des patients selon le dosage des anticorps anti-CCP.

D'après la figure 45 et 46 on observe la présence des anti-CCP dans le plasma de la majorité des patients.

Selon **Song et Kang (2010)** Les anti-CCP sont détectés chez 70-90% des patients atteints de PR. Ils possèdent une spécificité très élevée pour la PR 90-95% et sont rarement observés dans d'autres maladies ou chez individus sains.

La valeur diagnostique des ACPA varie en fonction de leur taux, du stade et/ou de la durée d'évolution de la maladie, des populations témoins étudiées, du seuil de positivité choisi et des méthodes de détection utilisées (tableau 04).

Résultat et discussion

Tableau 04: sensibilité et spécificité des anti-CCP en fonction du stade de la maladie (Aletha et al. 2010, Avouac et al. 2006, Auerland et al. 2005).

Phase	Sensibilité%	Spécificité%
Phase initiale (pré-PR)	34	98
phase d'état <6 mois	58	94
phase d'état <6 mois	88	93

II.5. AC-Anti-nucléaire

Malheureusement, Pour cet anticorps, on n'a pas fait le test durant les deux mois de stage car le réactif utilisé n'été pas disponible et dans les dossiers des malades, nous allons trouver toujours négatif.

Selon **Musset et al., (2013)** les ANN sont positifs dans 40 à 50 % des cas de PR. il n'existe pas des ANN spécifiques de la PR et la présence des ANN ne constitue pas un critère diagnostique de PR. Néanmoins, leur mise en évidence chez un patient porteur d'une polyarthrite encore inclassée peut orienter vers un diagnostic de maladie auto-immune, donc de PR. Dans ce cas, la recherche d'anticorps anti ADN natif est en général négative.

CONCLUSION GENERAL

Conclusion General

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

Notre étude nous a permis d'étudier cinq biomarqueurs nécessaires pour la PR (anti-CCP ; facteurs rhumatoïdes ; protéine C réactive ; anticorps anti-nucléaire qui ont toujours absents et vitesse de sédimentation) et d'autres analyses complémentaires qui sont : FNS, glycémie, créatinine ; utiles principalement pour le diagnostic de l'arthrite rhumatoïde. Il s'agit d'en décrire les méthodes de détection (Elisa; agglutination de latex; teste de vitesse de sédimentation) pour chaque paramètre respectivement. L'interprétation des résultats, sert pour le diagnostic et le suivi de la maladie.

Cette étude est portée sur une population de 30 patients du service de Rhumatologie de l'hôpital militaire de Constantine. Cette population est répartie comme suit : 13 hommes soit (43%) et 17 femmes soit (57%) ; avec un sexe ratio (F/H) de 1.30. L'âge de ces patients est compris entre 18 et 78ans, avec une moyenne de 48 ans. Une proportion de 43.33 % des malades possède un âge de 40 à 60 ans.

Les résultats obtenus montrent que le FR et l'anti-CCP qui sont souvent utilisés comme biomarqueurs de la destruction articulaire. Leur dosage est efficace pour le diagnostic positif de la PR, mais il doit être associé à d'autres dosages biologiques tels que la CRP, AAN et le test de vitesse de sédimentation.

L'étude de CRP et VS permet d'estimer des patients portant un taux de CRP et VS élevé chez les deux sexes. Ces résultats indiquent la présence d'une inflammation.

Cette étude confirme que la détermination d'un bilan immunologique, tel que l'anticorps anti-CCP et FR, est utile et plus fiable qu'une détermination d'un bilan inflammatoire en utilisant la CRP, la VS pour l'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde.

Références

1. **Akasbi. N., Tahiri. L., Houssaini. G.S. et Harzy. T.** (2013). Les facteurs associés à l'infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde.
2. **Aletaha Daniel., Tuhina Neogi., Alan J. Silman., Julia Funovits., David T., Felson Clifton O., Bingham Neal S., Birnbaum. et al.** (2010). Rheumatoid arthritis classification criteria: An American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative Initiative. *Arthritis and rheumatism* : 61 (6): 264-68
3. **Asma benfareha.** (2018). Polyarthrite rhumatoïde de la physiopathologie à la thérapie : pp: 25, 30.
4. **Avouac Jerome., Georges Uzan., andré kahan., Catherine boileau. et Yannick allanore.** (2008). Endothelial progenitor cells and rheumatic disorders .joint, bone, spine revue du Rhumatisme: 75 (2): 131- 37
5. **Baclé Marc.** (2012). La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine : pp : 27, 107.
6. **Bardin. T. et Orcel. P.** (2011). Traité de thérapeutique rhumatologique.
7. **Benhamou. M. et Fautrel. B.** (2009). Biothérapies et rhumatismes inflammatoires. *Médecine Thérapeutique*: (3)-188-96.
8. **Berek. C. and Kim. H.J.** (1997). B-cell activation and development within chronically inflamed synovium in rheumatoid and reactive arthritis. *Semin Immunol* : 9, 261-268.
9. **Berthelot. JM. et Combe. B.** 2002. Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. *Revu Rhum*:72-83.
10. **Bishof. N.A., Welch. T.R., Beischel. L.S., Carson. D. and Donnelly. P.A.** (1993). DP polymorphism in HLA-A1,-B8,-DR3 extended haplotypes associated with membranoproliferative glomerulonephritis and systemic lupus erythematosus. *Pediatric Nephrology. Berlin, Germany*: 7, 243-246.

11. **Boilard. E. et al.** (2010). Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science*: 327, 580-583.
12. **Bondeson. J., Wainwright. S.D., Lauder. S., Amos. N. and Hughes. C.E.** (2006). The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*: 8, R187.
13. **Boyle. W.J.** (2003). RANK Ligand: médiateur essentiel de la formation, fonction et survie des ostéoclastes. *Nature*: 423 337-342.
14. **Brahee. D.D., Pierre-Jerome. C. and Kettner. N.W.** (2003). Clinical and radiological manifestations of the rheumatoid wrist. A comprehensive review. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*: 26, 323-329.
15. **Braun. J., Bollow. M., Remlinger. G., Eggens. U., Rudwaleit. M., Distler. A. and Sieper. J.** (1998). Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis and Rheumatism*: 41, 58-67.
16. **Bresnihan. B.** (2003). Are synovial biopsies of diagnostic value? *Arthritis Research & Therapy*: 5, 271-278.
17. **Bromley. M., Fisher. W.D. and Woolley. D.E.** (1984). Mast cells at sites of cartilage erosion in the rheumatoid joint. *Ann Rheum Dis*: 43, 76-79.
18. **C.J Menkès. Y., Allanore. J-S., Giraudet - Le Quintrec. P., Hilliquin. H., Judet. A., Kahan. X. et Puéchal. R.** (2004). Tubiana. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Consulter prescrire. Masson, Paris.
19. **Carbonell. J., Cobo. T., Balsa. A., Descalzo. M.Á. and Carmona. L.** (2008). The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology*: 47, 1088
20. **Carmona. L., Villaverde. V., Hernandez- Garcia. C., Ballina. J., Gabriel. R. and Laffon. A.** (2002). The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology Oxford, England*: 41, (1), pp: 88-95.

21. **Carmona. L., Villaverde. V., Hernandez-Garcia. C., Ballina. J., Gabriel. R. and Laffon A.** (2002). The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology Oxford, England*: 41, (1): p: 88-95.
22. **Caruso. I., Santandrea. S., Sarzi Puttini. P., Boccassini. L., Montrone. F., Cazzola. M., Azzolini. V. and Segre. D.** (1990). Clinical, laboratory and radiographic features in early rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*: 17, 1263-1267.
23. **Cascao. R., Rosario. H.S., Souto-Carneiro. M.M. and Fonseca. J.E.** (2010). Neutrophils in rheumatoid arthritis: More than simple final effectors. *Autoimmun Rev*: 9, 531-535.
24. **Charpin. C.** (2011). Nouveaux auto-anticorps dans la polyarthrite rhumatoïde. Thèse de doctorat spécialité immunologie de l'université Aix Marseille: pp : 25
25. **Christian. M., Pascal. C., Emmanuelle. D., Philippe. G., Jean Francis. M. et Alain. S.** *Rhumatologie* : 978-2-294-74315-3 : pp : 171-179.
26. **Cohan. V.L. et al.** (1989). Dexamethasone does not inhibit the release of mediators from human mast cells residing in airway, intestine, or skin. *Am Rev Respir Dis*: 140, 951-954.
27. **Combe. B.** (2006). Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. *EMC - Appareil locomoteur* : 14-220-A-20.
28. **Combe. B.** (2007). Early Rheumatoid Arthritis: Strategies for prevention and management. *Best Prat Res Clin Rheumatol*: 21:27-42.
29. **Combe. B.** (2007). Polyarthrite rhumatoïde: diagnostics et aspect clinique. *Encyclopédie médico-chirurgicale* : 14-220-A-10
30. **Combe. B., Lukas. C. et Morel. J.** (2016). Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: stratégies thérapeutiques. . *EMC - Appareil locomoteur* : 11 Article 14-220-A-20 :1-23.
31. **Combe. B., Lukas. S. et Morel. J.** (2015). Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: épidémiologie, clinique et diagnostic. *EMC - Appareil locomoteur* : 10:3.
32. **Crisp. A.J.** (1984). Mast cells in rheumatoid arthritis. *J R Soc Med*: 77, 450-451.

33. **Cyteval. C.** (2010). MR imaging of the hands in rheumatoid arthritis. *Journal de radiologie*; 91(1 Pt 2):111-9.
34. **De Vita. S., Zaja. F., Sacco. S. et al.** (2002). Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis Rheum*: 46: 2029-33.
35. **Del Rincon. I.D., Williams. K., Stern. M.P., Freeman. G.L. and Escalante. A.** (2001). High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*: 44, 2737-2745.
36. **Dorner. T. et Burmester. GR.** (2003). The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol*: 15: 246-52.
37. **Eklund. K.K.** (2007). Mast cells in the pathogenesis of rheumatic diseases and as potential targets for anti-rheumatic therapy. *Immunol Rev* 217: 38-52.
38. **Etchepare. F. et Gandjbakhch. F.** (2010). Nouvelles imageries de la PR échographie et IRM: critères et interprétation. *Revue du rhum monographe*: 36-42.
39. **Fabien. N., Goetz. J., Sordet. C., Humbel. RL. and Sibia. J.** (2008). New autoantibodies in rheumatoid arthritis: anti-citrullinated protein or peptide autoantibodies and the others. *Presse medicale. Paris, France* 1983: 37(12):1756-66.
40. **Foley-Nolan. D., Stack. J.P., Ryan. M., Redmond. U., Barry. C., Ennis. J. and Coughlan. R.J.** (1991). Magnetic resonance imaging in the assessment of rheumatoid arthritis--a comparison with plain film radiographs. *British Journal of Rheumatology*: 30, 101-106
41. **François P et Yves M.** (2013). Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.
42. **Fujikawa. Y., Sabokbar. A., Neale. S. and Athanasou N.A.** (1996). Human osteoclast formation and bone resorption by monocytes and synovial macrophages in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*: 55, 816-822.

43. **Gabriel. S.E., Crowson C.S., Fallon. W.M.O.** (1999). The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester. Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum*: 42, (3), pp: 415-420.
44. **Gasparyan. A.Y., Stavropoulos-Kalinoglou. A., Mikhailidis. D.P., Douglas. K.M. and Kitas. G.D.** (2011). Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. *Rheumatol Int*: 31, 153-164.
45. **Gaujoux-Viala. C., Nam. J., Ramiro. S., Landewe. R., Buch. MH., Smolen. JS. et al.** (2014). Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*: 73(3):510-5.
46. **Goldblatt. F. and Isenberg. DA.** (2005). New therapies for rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental immunology*:140(2):195-204.
47. **Grisar. J. et al.** (2001). Phenotypic characteristics of human monocytes undergoing transendothelial migration. *Arthritis Res*: 3, 127-132.
48. **Guillemin. F., Briançon. S., Klein. J.M., Sauleau. E. and Pourel. J.** (1994). Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand J Rheumatol*: 23, (5), 264-268.
49. **Guillemin. F., Saraux. A., Guggenbuhl. P., Roux. C.H., Fardellone. P., Le Bihan. E., Cantagrel. A., Chary-Valckenaere. L., Euller-Ziegler. L., Flipo. R.M., Juvin. R., Behier. J.M., Fautrel. B. and Masson. C.J. Coste.** (2005). Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*: 64, (10): pp: 1427-1430.
50. **Hayder. M.** (2011). Utilisation d'un Dendrimère Phosphoré comme une Nouvelle Approche Thérapeutique de la Polyarthrite Rhumatoïde. Doctorat de l'université de Toulouse : pp : 26, 28-29.
51. **Hayem. G.** (2012). La polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Praticien*: 8; monographie.
52. **Hendi. R.** (2015). Evaluation à long terme d'une démarche éducative de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

53. **Himmi. Y.** (2017). La polyarthrite rhumatoïde : actualités diagnostiques et thérapeutiques. Thèse du doctorat en pharmacie : pp : 49, 52, 61, 81
54. **Husson. M.C. et al.** (2003). Polyarthrite rhumatoïde: stratégie thérapeutique. Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament): XXIV, 5.
55. **Jaimes-Hernandez. J., Melendez-Mercado. CI., Mendoza-Fuentes. A., Aranda-Pereira. P. et Castaneda-Hernandez. G.** (2012). Efficacy of leflunomide 100mg weekly compared to low dose methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Double blind, randomized clinical trial. *Reumatologia clinica*: 8(5):243-9.
56. **Juurikivi. A. et al.** (2005). Inhibition of c-kit tyrosine kinase by imatinib mesylate induces apoptosis in mast cells in rheumatoid synovia: a potential approach to the treatment of arthritis. *Ann Rheum Dis*: 64, 1126-1131.
57. **Kalden. JR., Antoni. C., Alvaro-Gracia. JM., Combe. B., Emery. P., Kremer. JM. et al.** (2005). Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*: 32(8):1620-31.
58. **Kawanaka. N. et al.** (2002). CD14+, CD16+ blood monocytes and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*: 46, 2578-2586.
59. **Khan. S., Greenberg. J.D. and Bhardwaj. N.** (2009). Dendritic cells as targets for therapy in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*: 5, 566-571.
60. **Kosta. P.E., Voulgari. P.V., Zikou. A.K., Drosos. A.A. and Argyropoulou. M.I.** (2011). The usefulness of magnetic resonance imaging of the hand and wrist in very early rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*: 13, R84.
61. **Leadbetter. EA., Rifkin. IR., Hohlbaum. AM. et al.** (2002). Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature*: 416:603-7.
62. **Lee. D.M. et al.** (2002). Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science*: 297, 1689-1692.

63. **Ma. Y. and Pope. R.M.** (2005). The role of macrophages in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des*: 11, 569-580.
64. **Masek. F.** (2004). La polyarthrite rhumatoïde et sa prise en charge médicamenteuse: l'essor des biothérapies. Université de Nantes Faculté de pharmacie.
65. **McInnes. I. et Georg S.** (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England journal of medicine*: 365(23): 2205-19.
66. **McQueen. F.M., Benton. N., Perry. D., Crabbe. J., Robinson. E., Yeoman. S., McLean. L. and Stewart. N.** (2003). Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*: 1814-1827: pp: 48.
67. **Menkès. C.J., Allanore. Y., Giraudet-Le Quintrec. J-S., Hilliquin. P., Judet H. et Kahan A.** (2004). La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Paris: Elsevier Masson.
68. **Michel. F. et Louise. M.** (2007). Principes d'anatomie et de physiologie : 978-2-8041-5379-3: pp : 138-139.
69. **Morel. J., Miossec. P. et Combe. B.** (2004). Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Encyclopédie Médico-chirurgicale Paris* : 218-30.
70. **Mounach. A., Ghozani. I., Rezqi. A. et El Maghraoui. A.** (2012). Symptomatic and disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rev Mar Rhum*: pp: 4-7.
71. **Mueller. R.B. et al.** (2007). MHC class II expression on myeloid cells inversely correlates with disease progression in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 46, 931-933.
72. **Musset L.P. et Ghillani-Dalbin.** (2013). Diagnostic and predictive value of laboratory testing in rheumatoid arthritis. *Immuno-analyse, biologie spécialisée* volume 28, Issues 5-6, October-december: pp: 281-286

73. **Musset. L. et Ghillani-Dalbin. P.** (2013). Diagnostic and predictive value of laboratory testing in rheumatoid arthritis.
74. **Nabil. B.R.** (2017). Aspect immunogénétique de la polyarthrite rhumatoïde en Algérie. Thèse du doctorat en sciences médicales. pp : 149.
75. **Nicaise-Rolland. P., Delaunay. C., Meyer. O. et Labarre. C.** (2003). Les anticorps anti-peptide cycliques citrullinés : intérêt dans la polyarthrite rhumatoïde.
76. **Nielsen Surne. F., Stig E Bojesen., Peter Schnoher., Borge .G Nordestgaard.** (2012). Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *BMJ*: 345:e5244
77. **Nishimura. K., Sugiyama. D., Kogata. Y., Tsuji. G., Nakazawa. T., Kawano. S., Saigo. K., Morinobu. A., Koshiba. M., Kuntz. K.M., Kamae. I. and Kumagai. S.** (2007). Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine*: pp: 146, 797-808.
78. **Okamoto. H. and Nakano. K.** (1990). Regulation of interleukin-1 synthesis by histamine produced by mouse peritoneal macrophages per se. *Immunology*: pp: 69, 162-165.
79. **Okayama. Y., Kirshenbaum. A.S. and Metcalfe. D.D.** (2000). Expression of a functional high-affinity IgG receptor, Fc gamma RI, on human mast cells: Up-regulation by IFN-gamma. *J Immunol*: pp: 164, 4332-4339.
80. **Pizzuti. P. et Kuntz. D.** (1998). Vitesse de sédimentation globulaire et/ou C réactive protéine en pratique rhumatologique. In : De Sèze S, rycKeWaert a, KaHn mf et al. *L'Actualité Rhumatologique*. Paris : Expansion Scientifique Française : pp : 267-79
81. **Plotz. C.M. and Singer. J.M.** (1956). The latex fixation test. I. Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. *The American Journal of Medicine*: pp: 21, 888-892.
82. **Pobirci. O., Bogdan. F., Pobirci. D.D., Roşca. E. and Petcu. C.A.** (2011). The study of synovitis with articular inflammatory liquid, through clinical-statistical, histological

- and immunohistochemical methods. Romanian Journal of Morphology and Embryology. Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie : pp : 52, 333-338.
83. **Radideau. E., Bah. S., Dupont. C. et Hilliquin. P.** (2010). Polyarthrite rhumatoïde (1ère partie) : nouvelles biothérapies ciblant les cellules du système immunitaire, rituximab et abatacept. Dossier du CNHIM (cent e national hospitalie d'in o mation su le médicament). Editorial 2010, XXXI, 5.
84. **Reparon-Schuijt. CC., Van Esch. WJ., Van Kooten. C. et al.** (2001). Presence of a population of CD20+, CD38- B lymphocytes with defective proliferative responsiveness in the synovial compartment of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum: pp: 44: 2029-37.
85. **Revillard. M.** (2001). Immunologie 4e edition De Boeck université : pp : 25.
86. **Sany. J.** (2003). Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Conception actuelle. John Libbey Eurotext. Montrouge: 20742004378: pp: 3-4, 11, 46, 68-74, 297.
87. **Sattar. N., McCarey. D.W., Capell. H. and McInnes. I.B.** (2003). Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation 108, 2957-2963.
88. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, van de Putte LB, Larsen A, Kvien TK, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. Annals of the rheumatic diseases. (2001);60(10):913-23.
89. **Scott. DL., Smolen. JS., Kalden. JR., Van de Putte. LB., Larsen. A., Kvien. TK. et al.** (2001). Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. Annals of the rheumatic diseases: pp: 60(10):913-23.
90. **Sebbag. M., Chapuy-Regaud. S., Auger. I., Petit-Teixeira. E., Clavel. C., Nogueira L. et al.** (2004). Clinical and pathophysiological significance of the autoimmune response to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. Joint, bone, spine: revue du rhumatisme: pp: 71(6):493-502.

91. **Smolen. J.S. and Steiner. G.** (2003). Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2, 473-488.
92. **Smolen. JS., Emery. P., Kalden. JR., Van Riel PL., Dougados. M., Strand CV. et al.** (2004). The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *The Journal of rheumatology Supplement*: pp: 71:13-20.
93. **Song. Y.W. et E.H Kang.** (2010). Autoantibodies in Rheumatoid arthritis : Rheumatoid Factors and Anticitrullinated Protein Antibodies. *QJM*: 103(3): 139-46
94. **Symmons. D., Turner G., Web. R., Asten. P., Barrett. E., Lunt. M., Scott. D. and Silman. A.** (2002). The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford, England)*: 41, (7): pp: 793-800.
95. **Thevissen. K., Vercoutere. W., Bombardier. C. and Landewé. R.B.M.** (2011). Diagnostic and prognostic value of synovial biopsy in adult undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a systematic review. *The Journal of Rheumatology. Supplement*: pp: 87, 45-47.
96. **Toussiroot E., Roudier J.** (2007). Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr virus: an update. *Jt Bone Spine Rev Rhum. Oct*: 74(5):418-26
97. **Valkenburg Dans.** (1963). *The epidemiology of chronic rheumatism.* Oxford: Blackwel: pp 330
98. **Van Boekel MA., Vossenaar ER., van den Hoogen FH et al.** (2002). Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res*; 4:87-93.
99. **Visser K, Van der Heijde D.** (2009). Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Annals of the rheumatic diseases.*
100. **Wilfried gerhard.** (2014). *la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert.* thèse de docteur en pharmacie : pp : 42-43

Références

101. **Wolfe. F., Freundlich. B. and Straus. W.L.** (2003). Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*: 30, 36-40.
102. **Wordsworth. P., Pile. K.D., Buckely. J.D., Lanchbury. J.S., Ollier, B., Lathrop. M. and Bell, J.I.** (1992). HLA heterozygosity contributes to susceptibility to rheumatoid arthritis. *American journal of human genetics*: 51- 585.
103. **Xavier chevalier., René-marc Flipo., Philippe goupille., Thierry schaefferbeke. and jean sibilis.** (2002). *Rhumatologie*: 2-294-00462-0. pp: 188-189.
104. **Zayat. AS., Ellegaard. K., Conaghan. P., Terslev. L., Hensor. EM. and Freeston. JE.** (2015). The specificity of ultrasound-detected bone erosions for rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*: 74(5):897- 903.
105. **Zhang Y., Ramos B.F. and Jakschik, B.A.** (1991). Augmentation of reverse arthus reaction by mast cells in mice. *J Clin Invest*: 88, 841-846

Annexes

Perspective :

- ✓ Pas de traitements qui guérissent la polyarthrite mais qui soulage les douleurs.
- ✓ La recherche avance et l'espoir de mettre à bout de souffle cette maladie est inévitable.
- ✓ Il peut s'agir de thérapeutique modulant les cytokines des biothérapies dirigées contre le lymphocyte ou de biothérapie modulant l'interaction intercellulaire LT LB ou CPA.

Résumé :

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

Notre étude rétrospective inclue 30 patients admis au service de rhumatologie à l'hôpital militaire régional universitaire Constantine (HMRUC) durant une période de neuf (9) ans (2010-2019)

Cette étude consiste à la mise en évidence un bilan de la polyarthrite rhumatoïde par l'évaluation d'un ensemble de marqueurs biologiques. Pour cela on a dosé les anticorps anti-CCP (anti-CCP), les facteurs rhumatoïdes (FR), la protéine C réactive (CRP), et la vitesse de sédimentation (VS) et aussi la formule de numération sanguine FNS, Glycémie plus la créatinine Ce travail repose sur l'étude rétrospective de 30 patients de 18 à 78 ans avec une moyenne de 48 ans ; avec une proportion de 43,33 % des patients d'un âge compris de 40-60 ans. Ces patients sont distribués comme suite: 13 hommes, soit 43% et 17 femmes, soit 57 % avec un sexe ratio (F/H) de 1,30. Le dosage des biomarqueurs précédemment cités révèle que la CRP est trop élevée chez la plupart des patients. De même 60% des patients présente un taux de VS accélérée (28-128 mm/ heure) par rapport à la normale (0-20 mm /heure). Pour le dosage des anticorps anti-CCP ont obtenu des taux élevés chez la majorité des patients (75%). Cette étude a également démontré que plus de 80% des atteints de PR possèdent des facteurs rhumatoïde positifs.

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde, facteurs rhumatoïde, anticorps anti-CCP, protéine C réactive, vitesse de sédimentation.

Abstract :

RA is a condition with two aspects: it is first of all chronic inflammatory rheumatism evolving by thrusts, likely to cause deformation and articular destructions of very variable gravity. Rheumatoid arthritis is characterized by the development of inflammation of the synovial membrane (the membrane lining the joint), called rheumatoid synovitis.

Our retrospective study included 30 patients admitted to the Rheumatology department at Constantine university military regional hospital (HMRUC) for a period of nine (9) years (2010-2019).

this study consists in demonstrating a report of rheumatoid arthritis by evaluating a set of biological markers. For this purpose anti-ccp antibodies (anti-ccp), rheumatoid factors (RF), reactive protein C (CRP), and sedimentation rate (VS) and also the FNS blood count formula, blood glucose plus were assayed creatinine this work is based on the retrospective study of 30 patients aged 18 to 78 years with an average of 48 years; with a proportion of 43.33% of patients aged between 40 and 60 years old. These patients are distributed as follows: 13 men, 43% and 17 women, or 57% with a sex ratio (F/H) of 1.30. The above-mentioned biomarker assay reveals that CRP is too high in most patients. Similarly, 60% of the patients presented an accelerated level of VS (28-128mm/hour) by contribution to normal (0-20mm/hour) for the determination of the anti-ccp antibodies obtained high rates in the majority patients (75%). This study also showed that more than 80% of RA patients have positive rheumatoid factors.

Key words: rheumatoid arthritis, anti-ccp, C - reactive protein, sedimentation rate.

الملخص:

يتميز مرض التهاب المفاصل الروماتويدي بمظهرين : اولا وقبل كل شيء هو التهاب روماتيزم مزمن يتطور بفعل الزخم ,ومن المحتمل ان يسبب تشوهات وتدمير مفصلي ذو خطورة شديدة التغير .

يتميز التهاب المفاصل الروماتويدي بتطور التهاب الغشاء الزليلي (غشاء مبطن للمفصل) ويسمى بالتهاب الغشاء الروماتويدي .

دراستنا كانت بأثر رجعي شملت 30 مريضا تم قبولهم بقسم الروماتيزم بالمستشفى العسكري الجهوي بقسنطينة للمدة عشرة سنوات للفترة الممتدة بين (2010/2019), شملت هذه الدراسة عرض تقرير عن التهاب المفاصل الروماتويدي من خلال قياس مجموعة من المؤشرات البيولوجية , لهذا الغرض تم قياس الاجسام المضادة ل ANTI CCP عوامل الروماتويد RF والبروتين التفاعلي CRP وسرعة الترسيب VS وكذا عد عناصر الدم وقياس نسبة السكر و الكرياتينين في الدم.

اعتمدنا خلال هذا العمل على دراسة رجعية شملت 30 مريض تتراوح اعمارهم بين 18 و78 سنة بمتوسط عمر 48 سنة مع نسبة 43.33% من المرضى التي كانت اعمارهم تتراوح بين 40 و60 سنة , يتوزع مجموع هؤلاء المرضى على النحو التالي 13 رجل بنسبة 43% و17 امرأة اي بنسبة 57% مع نسبة الجنس 1,30 .

كشفت الاختبارات البيولوجية المذكورة سابقا بان نسبة ال CRP مرتفعة للغاية لدى معظم المرضى , وبالمقابل 60% من المرضى اظهروا سرعة كبيرة في مؤشر سرعة الترسيب VS (28 – 128 مم / الساعة) مقارنة بالقيم الطبيعية (0- 20 مم/سا) , كما بينت دراستنا هذه بان الأجسام المضادة من النوع ANTI CCP التي تم الحصول عليها كانت بمعدلات عالية جدا لذا معظم المرضى (75%) , اظهرت هذه الدراسة ايضا ان اكثر من 80% من مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي لديهم عوامل الروماتيزم اجابية FR

الكلمات المفاتيح : التهاب المفاصل الروماتويدي ، عوامل الروماتويد ، أجسام مضادة لـ CCP ، بروتين سي التفاعلي ، سرعة الترسيب

Année universitaire : 2018/2019

**Présenté par : BOULARES Bouchra
SEMIN ERAS Hamida
GUENIFI Asma**

Etude rétrospective épidémiologique et physiopathologique. de la polyarthrite rhumatoïde Réalisé à HMRU de Constantine

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en IMMUNOLOGIE Moléculaire et Cellulaire.

Résumé

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

Notre étude rétrospective inclue 30 patients admis au service de rhumatologie à l'hôpital militaire régional universitaire Constantine (HMRUC) durant une période de neuf (9) ans (2010-2019)

Cette étude consiste à la mise en évidence un bilan de la polyarthrite rhumatoïde par l'évaluation d'un ensemble de marqueurs biologiques. Pour cela on a dosé les anticorps anti-CCP (anti-CCP), les facteurs rhumatoïdes (FR), la protéine C réactive (CRP), et la vitesse de sédimentation (VS) et aussi la formule de numération sanguine FNS, Glycémie plus la créatinine Ce travail repose sur l'étude rétrospective de 30 patients de 18 à 78 ans avec une moyenne de 48 ans ; avec une proportion de 43,33 % des patients d'un âge compris de 40-60 ans. Ces patients sont distribués comme suite: 13 hommes, soit 43% et 17 femmes, soit 57 % avec un sexe ratio (F/H) de 1,30. Le dosage des biomarqueurs précédemment cités révèle que la CRP est trop élevée chez la plupart des patients. De même 60% des patients présente un taux de VS accélérée (28-128 mm/ heure) par rapport à la normale (0-20 mm /heure). Pour le dosage des anticorps anti-CCP ont obtenu des taux élevés chez la majorité des patients (75%). Cette étude a également démontré que plus de 80% des atteints de PR possèdent des facteurs rhumatoïde positifs.

Mots clés : Polyarthrite Rhumatoïde, facteurs rhumatoïde, anticorps anti-CCP, protéine C réactive, vitesse de sédimentation.

Laboratoire de recherche : service de médecine interne rhumatologie à l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine Abdelaali Ben Baatouche (HMRUC)

Jury d'évaluation :

Président : Dr. MESSAOUDI Saber (MAA – UFM Constantine 1).
Encadreur : Dr. CHETOUM Aziez (MCA – UFM Constantine 1).
Examineur : Dr. MECHATI Chahinez (MAA – UFM Constantine 1).

Date de soutenance : 18/07/2019