

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la nature et de la vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master 2

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie

Intitulé :

La polyarthrite rhumatoïde et les immunosuppresseurs au cours de la pandémie de la COVID19 : facteurs de risques ou de protection ? (approche théorique).

Présenté et soutenu par : Touam Warda

le : 15/09/2021.

Kechoud Yasmine

Jury d'évaluation :

Président du jury : Ibtissem Louar

UFMC1 *grade*: MCA.

Rapporteur : Madame Moufida Benlatrèche

UFMC1 *grade* : MAA.

Examineurs : Madame Asma latreche

UFMC1 *grade* : MCB.

Année universitaire

2020-2021

Remerciements

Au nom d'ALLAH le plus puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience pour achever ce travail ; tout commence et finit par lui.

Hamdoulillah.

On souhaite remercier notre directrice de recherche Mme. Benlatreche qui a accepté d'encadrer notre travail, merci pour vos conseils et votre disponibilité.

On vous remercie pour votre soutien et bienveillance.

On souhaite également remercier les membres du jury, pour l'honneur que vous nous faite en acceptant l'évaluation de ce travail.

On remercie également tous nos professeurs qui nous ont accompagnées durant notre formation en immunologie, et qui ont su nous apprendre la valeur du savoir.

Enfin, on remercie toutes les personnes qui ont contribués à la réalisation de ce modeste travail de près ou de loin.

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

Mes parents,

Pour nous offrir tout ce qu'il y'a de mieux vous avez traversez la mer ;

A l'amour de ma mère, qui ferait tout pour que j'obtienne tout ce dont j'ai besoin.

A la gloire de mon père, qui a tout fait pour offrir le meilleur qu'il pouvait.

Merci pour votre éducation, soutien et tendresse, il n'y a aucun moyen que je puisse vous rembourser mais je suis pour toujours reconnaissante.

Mes frères,

Djalil, tu es mon plus grand exemple, merci de m'apprendre toutes les valeurs qui m'ont orienté vers le bon chemin.

Amine, mon ambianneur, merci pour ton affection, complicité et bonne humeur, j'en serai pour toujours reconnaissante.

Hakim, mon pilier, merci pour ton soutien sans faille et tes encouragements quand j'en ai le plus besoin, merci pour ta présence, protection et bienveillance.

Je vous adore.

Ma belle belle sœur,

Houda, merci pour tes conseils durant toutes ces années, ainsi que pour le choix de ce sujet ; à travers ce travail je te témoigne mon plus grand respect et amour.

Mes petits bouts de choux,

Rais, mon petit rayon de soleil, tes éclats de rire sont ma plus belle mélodie.

Alia, mon petit rayon de lune, ta douceur et ta joie sont inégalables.

Mes cousines adorées, mes sœurs de cœur,

Linda, merci pour ta présence, douceur et bienveillance infinie, ça me va toujours droit au cœur.

Lyna, merci pour tes encouragements, ton ambiance et ta joie de vivre contagieuse qui me fait toujours beaucoup de bien.

Nadia, mon exemple, tu as toujours été mon héroïne, je t'aime du plus profond de mon cœur.

Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

Mes amis,

Yasmine, mon amie binôme pour sa patience et dévouement, pour ta présence et bonne humeur continue, je serai toujours reconnaissante pour ton précieuse amitié.

Aya, Camille, Yousra, merci pour votre gentillesse et votre aide si précieuse durant la rédaction de ce travail.

Ainsi qu'au reste de mes amis, merci pour votre bonne humeur et les nombreux moments passés ensemble sur les bancs de la faculté et du tramway.

Warda Touam

Je dédie ce travail à

Mon très cher père :

Je lui dédie ce modeste écrit, tout en étant convaincue que c'est le fruit de ses efforts et de ses sacrifices.

Lui dont la personnalité a sans cesse suscité mon admiration a été mon premier maître, mon exemple et mon éclairer pour frayer mon chemin dans la vie.

Pour avoir donné à chacun de ses enfants une éducation et une situation digne de ce qu'il occupe. Qu'il trouve à travers ce modeste travail l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Ma très chère mère :

Je n'oublierai jamais tous les sacrifices qu'elle a consentis, pour faire de moi ce que je suis.

Elle qui n'a cessé de nous entourer de sa tendresse son dévouement infini, et qui a toujours su être à nos côtés aux moments difficiles pour nous encourager et nous soutenir. Que ce modeste travail puisse lui exprimer ma profonde reconnaissance, infinie gratitude et mon amour éternel.

Ma très chère sœur :

Pour son soutien moral, qu'elle trouve ici un faible témoignage de ma profonde affection et mes sincères sentiments.

Mon très cher frère :

Avec toute ma tendresse mon affection et mon amour je te dédis cet écrit en te souhaitant beaucoup de succès dans ta vie.

Ma très chère grand-mère :

Pour son aide morale, sa gentillesse, qu'elle soit assurée de toute ma reconnaissance et ma profonde affection.

A toi, Warda :

Pour toutes ces années inoubliables passées ensemble, pour ce qu'on n'a été l'un pour l'autre, pour tous ce qu'on a partagé comme peines et joies.

Je te dédis ce mémoire en gage de notre éternelle amitié.

A toutes mes amies :

Racha, Camille, Yousra ; avec toute mon amitié.

Et tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à réaliser ce travail.

Yasmine kechoud

Sommaire

Introduction :	1
Chapitre 1 : polyarthrite rhumatoïde	
1 Définition :	3
2 Épidémiologie :	3
3 Facteurs de risques :	4
3.1 Facteurs de risque génétiques :	4
3.2 Tabagisme	5
3.3 Pollution	5
3.4 Hormones	5
3.5 Infection	6
4 Physiologie des articulations :	6
4.1 Capsule articulaire :	7
4.2 Cartilage articulaire :	7
4.3 La membrane synoviale :	7
4.4 Le liquide synovial :	8
4.5 La bourse synoviale:	8
5 Physiopathologie :	8
5.1 Phase d'initiation :	8
5.2 Phase de recrutement et inflammation	8
<input type="checkbox"/> Rôle des cytokines	9
<input type="checkbox"/> Rôle des lymphocytes B	9
<input type="checkbox"/> Rôle des polynucléaires neutrophiles	9
5.3 Angiogenèse et formation du pannus inflammatoire :	10
5.4 Phase de destruction et de réparation :	10
6 Immunopathologie de la PR :	10
6.1 Initiation de la réponse immunitaire dans la périphérie	10
6.2 Développement de l'inflammation dans les articulations :	11
6.3 Destruction articulaire	32
7 Symptômes et aspects cliniques de la PR :	33
7.1 PR au début	33
7.2 PR à la phase d'état :	34
8 Diagnostic :	37
8.1 Examens Biologiques	39

8.2	Examen d'imagerie médicale :.....	41
8.3	Diagnostic Différentiel	43
9	Traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde :	46
9.1	Traitements Médicamenteux :	46
9.2	Traitement Non Médicamenteux : (W:11).....	54

Chapitre 2 : Covid-19

1	Description :	55
2	Épidémiologie :.....	56
3	Mode de transmission :.....	57
3.1	<i>Transmission respiratoires par gouttelettes et aérosols</i>	57
3.2	<i>Interaction avec surfaces et objets contaminés (fomites)</i>	58
4	Les facteurs de risques :	58
4.1	<i>L'âge</i>	58
4.2	<i>Le sexe masculin</i>	58
4.3	<i>Les comorbidités</i>	59
5	Cycle de réplication du SRAS-COV-2 :	60
5.1	<i>L'entrée du virus dans la cellule</i>	60
5.2	<i>Libération du génome viral</i>	61
5.3	<i>Expression des protéines structurales et accessoires</i>	63
5.4	<i>Maturation virale et bourgeonnement</i>	63
6	Les symptômes :	64
6.1	<i>Forme asymptomatique</i>	64
6.2	<i>Forme symptomatique</i>	64
7	Physiopathologie du COVID-19 :	67
7.1	<i>Phase asymptomatique</i>	67
7.2	<i>Invasion et infection des voies respiratoires supérieures</i>	68
7.3	<i>Infection des voies respiratoires inférieures et progression au syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA)</i> :.....	68
8	Immunopathologie du SARS-COV-2 :.....	69
8.1	<i>Réponse immunitaire innée</i>	69
8.2	<i>Réponse immunitaire adaptative</i>	73
9	Diagnostic:	Erreur ! Signet non défini.
9.1	RT-PCR	76
9.2	Test antigénique	76
9.3	Tests complémentaires :	76
10	Traitements du COVID-19 :	78
10.1	Antiviraux.....	78

10.2	Les antibiotiques	80
10.3	Les corticostéroïdes :	81
10.4	Les anticoagulants :	81
10.5	L'oxygénothérapie :	82
10.6	Thérapie ciblée:	84

Chapitre 3 : Relation entre PR, immunosuppresseurs et Covid-19

1	Immunosuppression :	86
2	Indication de la thérapeutique immunosuppressive	86
2.1	La transplantation d'organe	86
2.2	Prévention de la maladie hémolytique Rh-dépendant du nouveau né	86
2.3	Maladies auto-immunes.....	87
3	Effets indésirables généraux des immunosuppresseurs.....	87
4	Médicaments Immunosuppresseurs.....	87
4.1	Corticostéroïdes.....	87
4.2	Cyclosporine (Neoral, Sandimmune)	88
4.3	Tacrolimus (Prograf)	88
4.4	Mycophénolate (CellCept, Myfortic).....	88
4.5	Sirolimus (rapamycin, Rapamune)	88
4.6	Traitement par les anticorps.....	89
5	Immunosuppresseurs, PR et Covid-19.....	89
5.1	Exemple N°1: Étude Sieiro Santos <i>et al</i>	89
5.2	Exemple N°2: Étude Milena G <i>et al</i> (204)	90
5.3.	Exemple N°3: Étude Favalli <i>et al</i> (205).....	91
5.4.	Exemple N°4: Étude Kieran Murray <i>et al</i> (206).....	91
5.5.	Exemple N°5: Étude Kjeldsen <i>et al</i> (207)	92
5.6.	Exemple N°6: Étude David Simon <i>et al</i> (208) (W:20).....	93
5.7.	Exemple N°7: Étude Xabier Michelena <i>et al</i> (209).....	94
	Conclusion et perspectives	97
	Références	
	Résumés	

Liste des tableaux

<i>Tableau N° 1</i> : Manifestations articulaires lors de la PR	35
<i>Tableau N° 2</i> : Critères ACR/EULAR 2009 pour le diagnostic d'une PR débutante	38

Liste des figures

<i>Figure N°1</i> : Représentation de la position de l'épitope partagé sur le CMH II.	4
<i>Figure N°2</i> : Anatomie de l'articulation synoviale	7
<i>Figure N°3</i> : utilisation des NET dans la PR	12
<i>Figure N°4</i> : le rôle des plaquettes dans la polyarthrite rhumatoïde.	14
<i>Figure N°5</i> : Rôle des cellules endothéliales dans la destruction articulaire	15
<i>Figure N°6</i> : le processus d'activation du complément dans la PR	16
<i>Figure N°7</i> : Rôle pathologique du facteur rhumatoïde	18
<i>Figure N°8</i> : les rôles critiques des TH17 dans la PR	21
<i>Figure N°9</i> : phénotypes des cellules T CD4 dans la PR	22
<i>Figure N°10</i> : Représentation classique de l'activation de la voie JaK2/STAT3	24
<i>Figure N°11</i> : Représentation classique de l'activation de la voie JaK2/STAT3	25
<i>Figure N°12</i> : Interaction entre le TNF soluble (sTNF), le TNF membranaire (memTNF), et les récepteurs à TNF-RI.	27
<i>Figure N°13</i> : Voies de signalisation des récepteurs du TNF	28
<i>Figure N°14</i> : les principaux événements de signalisation en aval de l'activation du récepteur IL-17A.	30
<i>Figure N°15</i> : inflammataion et destruction de l'articulation	32
<i>Figure N°16</i> : articulations fréquemment touchées	33
<i>Figure N°17</i> : Représentation des os de la main droite en face palmaire	34
<i>Figure N°18</i> : Déformation des doigts de la main.	35
<i>Figure N°19</i> : Epanchement synovial du genou	35
<i>Figure N°20</i> : Atteinte du pied	35
<i>Figure N°21</i> : Sites de prédilection des nodules rhumatoïdes	36
<i>Figure N°22</i> : L'évaluation clinique de la PR selon le DAS28	39
<i>Figure N°23</i> : Représentation des différents types de facteurs rhumatoïdes	40
<i>Figure N°24</i> : spécificité des ACPA envers les différents antigènes	41

Figure N°25 : Radiographie de face d'une main atteinte de polyarthrite	42
Figure N°26 : L'aspect d'une articulation normale et les modifications observées dans le décours de la PR à l'échographie	43
Figure N°27 : Pharmacologie du méthotrexate	48
Figure N°28 : Mode d'action du Belatacept	51
Figure N°29 : Mode d'action du Rituximab	52
Figure N°30 : structure du SARS-COV-2	55
Figure N°31 : Pandémie de Covid-19 en Algérie	57
Figure N°32 : Schéma de l'entrée cellulaire du SARS-COV-2.	60
Figure N°33 : les deux grands ORF du génome, la position des TRS et les ARNm subgénomiques correspondants	62
Figure N°34 : le cycle de réplication du virus	63
Figure N°35 : manifestations extra pulmonaires de COVID19	66
Figure N°36 : SDRA dans les infections sévères au SRAS-CoV-2	68
Figure N°37 : Activation des Toll-Like Receptors	70
Figure N°38 : induction des NET par les neutrophiles par infection par le SRAS-COV-2	72
Figure N°39 : l'Immunopathologie du COVID-19	75
Figure N°40 : Implications Cliniques de l'Immunopathologie induite par le SRAS-COV-2	76
Figure N°41 : Radiographie du thorax chez un patient COVID-19	78
Figure N°42 : modèle typique du COVID-19 au scanner	79
Figure N°43 : Oxygénothérapie conventionnelle	84
Figure N°44 : Oxygénothérapie à haut débit par canules nasales	84
Figure N°45 : ventilation à pression positive	85

Liste des abréviations

- ACE2** : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2.
- ACR** : American College of Rheumatology.
- ACPA** : Anticorps anti Peptide Citrulliné.
- ADAM's** : Advanced Dynamic Aid Mechanism.
- ACS** : Syndrome Coronarien Aigu.
- Ag** : Antigène.
- AIS** : Syndrome Auto-Inflammatoire.
- AINS** : Anti Inflammatoire non Stéroïde.
- AJI** : Arthrite Juvenile Idiopathique.
- ARMM** : Anti rhumatismaux Modificateur de la maladie.
- ARN** : Acide Ribonucléique.
- AP-1** : Protéine Activatrice du facteur de transcription-1.
- AXSPA** : Spondyle Arthrite Axiale.
- BALF** : Liquide Broncho Alvéolaire.
- B DMARD** : Drug Modifying the Activity of the Rheumatic Disease.
- B reg** : Lymphocyte B Regulateur.
- CAM** : Complexe d'Attaque Membranaire.
- Cat B** : Cathepsine B.
- CCL2** : Chemokine Ligand 2.
- CLR** : Récepteur de type Lectine de type C.
- CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.
- Cs DMARD** : DMARD Synthétique chimique.
- COV-SRAS** : Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère.
- COVID19** : Coronavirus 2019.
- CPA** : Cellule Présentatrice d'Antigène.
- CRP** : Protéine C Réactive.
- CXCL10** : Ligand 10 de Chimiokine a motif C-X-C.
- CXCR2** : Chimiokine Receptor 2.
- DAMP** : Damage Associated Molecular Pattern.

DAS 28 : Disease Activity Score.

DC : Cellule Dendritique.

DD : Domaine de Dimèrisation.

DED : Death Effector Domain.

DMRAD : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs.

DMV : Visicule a Double Membrane.

DP : Doppler Puissance.

E : Enveloppe.

ELISSA : Enzyme Linked Immunoassay.

EULAR : European League Against Rheumatism.

FADD : Fas Associated Death Domain.

FAS : First Apoptosis Signal.

FGF-1and 2 : Fibroblast Growth factor 1 and 2.

FLS : Fibroblast Like Synoviocyte.

FR : Facteur Rhumatoide.

FiO2 : Fraction Inspireé d'Oxygène.

GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor.

GP130 : Glycoprotéine 130.

HBPM : Héparine de Bas Poid Moléculaire.

HCgp39 : Glycoprotéine 39 du Cartilage humain.

HE : Hémagglutinine Estérase.

HLA : Antigène Leucocytaire Humain.

IFN : Interféron.

Ig : Immunoglobuline.

IKK : I Kappa B Kinase.

IMC : Indice de Masse Corporelle.

IMID : Maladie Inflammatoire a Médiation Immunitaire.

IMC : Indice de Masse Corporelle.

IPP : Inter Phalangienne Proximale.

IPD : Inter phalangienne Distale.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

IRAK4 : IL-1 Associated Kinase 4.

IRA : lésion Rénale Aigu.

IL1Rcp : Protéine accessoire du Récepteur de IL1.

ILF : Follicule Lymphoïde Isolés.

IL1 : Interleukine 1.

IL-1R : Récepteur de l'Interleukine 1.

iTreg : T régulateur Inductible.

JAK-STAT : Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription.

JNK : Kinase N-terminal c-Jun.

LAAR : Ligne Anti Rhumatismale.

LBA : Lavage Broncho Alvéolaire.

LDH : Lactate Déshydrogénase.

LED : Lupus Erythémateux Disséminé.

LT : Lymphocyte T.

LB : Lymphocyte B.

MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase.

MASP : Sérine Protéase associé à la léctine.

MCP : Métacarpo-phalangienne.

MERS-COV : Syndrome Respiratoire Moyen-orient.

MEKK : Mitogen Extracellular Signal-Regulated Kinase.

MMP : Métallo Protéase Matricielle.

MPO : MyeloPérOxydase.

MIP1 : Protéine Inflammatoire des Macrophages.

MTP : Métatarso-Phalangienne.

My D88 : réponse primaire de Différenciation Myéloïde.

NET : Neutrophile Extra cellular Trap.

NEMO : Nuclear Factor Kappa B essential Modulator.

NEKB : Nuclear Factor Kappa B.

NFS : Numération de la Formule Sanguine.

N : Neuramidase.

NK : Naturel Killer.

NSP3 : multi-domaine Non Structurale Protéine 3.

nTreg : Treg naturels.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ORF1 : Open Reading Frame.

ORL : Stomatologie Ophtalmologie.

PAD : Peptidyl-Arginine Déaminase.

PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns.

PDGF : Platelet Derived Growth Factor.

PRR : Pattern Recognition Receptors.

PP1ab : Polyprotein 1ab.

PR : Polyarthrite Rhumatoïde.

RAAS : Système Rénine Angiotensine Aldostérone.

RANK : Récepteur Activateur du facteur Nucléaire Kappa B.

RANKL : Récepteur du Ligand du facteur Nucléaire Kappa B.

RBD : Domaine Récepteur-grippant.

RDRP : RNA Dépendent RNA Polymérase.

RIP1 : Receptor Interacting Protein.

RTC : Complexe de Réplication de Transcription.

ROS : Robot Operating System.

SARS-COV-2 : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère 2.

SAM : Syndrome d'Activation des Macrophage.

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu.

SE : Shared Epitope.

SEF : Expression Similaire au gène du facteur de croissance des Fibroblaste.

SGS : Gougerot Sjogren.

STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3.

S : proteine Spike.

TAK 1 : Kinase 1 Activé par le TGF-beta.

TCR : Récepteur de Cellule T.

TCZ : Tocilizumab.

TGF : Facteur de croissance Transformant.

Th : Lymphocyte T auxiliaire.

TIR : Trypsine Immunoréactive.

TLR : Toll Like Receptor.

TMPRSS2 : Transmembranaire Protéase Sérine 2.

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale.

TRAF2 : Facteur 2 associé au facteur de nécrose Tumorale-R.

TSLP : Thymic Stromal Lymphopoietin.

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

VSG : Vitesse de Sédimentation Globulaire.

INTRODUCTION

1 Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie systémique chronique auto-immune qui se manifeste par une inflammation des articulations synoviales, entraînant la destruction et la déformation des articulations. Elle a été décrite pour la première fois par Alfred Baring Garrod en 1800. (1)

Le diagnostic précoce reste difficile car il repose fortement sur les informations cliniques recueillies à partir des antécédents du patient et de l'examen physique soutenu par des tests sanguins et des analyses d'imagerie. (2)

La PR étant une maladie chronique, le traitement se concentre principalement sur le soulagement de la douleur, la prévention ou la limitation des lésions articulaires, l'amélioration de la fonction des articulations et l'optimisation de la qualité de vie, Les ARMM (anti rhumatismaux modificateurs de la maladie) ou DMRAD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) constituent la première ligne de traitement de la PR. Les ARMM fonctionnent en modulant divers aspects des réponses immunitaires et inflammatoires qui provoquent des manifestations cliniques de la PR. Ainsi, si ces traitements de base ne sont pas aussi efficaces, des thérapies biologiques plus spécifiques bDMARD (*Drug Modifying the Activity of the Rheumatic Disease*) sont administrées aux patients qui ne répondent pas au traitement conventionnel csDMARD (DMARD Synthétiques Chimiques) (3) Cependant, les effets secondaires importants des ARMM doivent être pris en considération, par exemple, il existe un risque accru d'infection tuberculeuse associé à l'utilisation des DMARD biologiques tels que le traitement anti-facteur de nécrose tumorale TNF. (4) Cependant, Une préoccupation existe quant à la vulnérabilité des patients qui ont été traités avec des médicaments immunosuppresseurs avant ou pendant cette pandémie.

Seraient-ils plus sensibles à l'infection par le SRAS-CoV-2 ?

Comment leur évolution clinique serait-elle modifiée par leur état immunodéprimé ?

Lorsque nous avons commencé notre étude, notre objectif a été d'essayer d'examiner les progrès récents de la compréhension de la pathogénèse de la PR, de ses traitements ainsi d'étudier les différences dans les manifestations et les résultats de l'infection à COVID entre ceux avec et sans maladie rhumatismale. Pour essayer de répondre aux questions citées ci-dessus.

D'après notre recherche dans les revues de la littérature scientifique, nous avons trouvé un nombre considérable d'études qui avaient le même objectif, répondre à la question : Immunosuppresseurs-facteurs de risques ou protecteurs dans le cas de PA au moment de la pandémie Cov-19.

Parmi ces études on a sélectionné sept études avec une taille échantillonnage plus au moins grande. Ces études ont abouti au même résultat :

La variabilité de fréquence de l'atteinte par le Cov-19 est un marqueur physiologique de l'effet des immunosuppresseurs lors de la présence d'une PA, postulé comme étant un des principaux mécanismes par lequel la prise des immunosuppresseurs pourrait occasionner des évènements protectrice lors d'une infection par le Cov-19. Il s'agit d'une constatation d'un état de fait qui prouve l'importance de poursuivre les travaux dans ce sens.

Chapitre I

Polyarthrites Rhumatoïdes

(PR)

1 Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PA) est une maladie inflammatoire multisystémique à médiation immunitaire qui affecte principalement les articulations synoviales. La maladie peut entraîner une inflammation, une destruction articulaire, une déformation et une invalidité, et peut également présenter des manifestations extra-articulaires. Dans la PR, l'arthrite est généralement bilatérale et symétrique, Les articulations de la main couramment impliquées sont les articulations métacarpo-phalangiennes, les articulations interphalangiennes proximales et les articulations du poignet. Les genoux, les chevilles, les coudes, les épaules, la colonne cervicale et les articulations temporo-mandibulaires sont d'autres articulations qui peuvent être affectées par la PR. (5)

2 Épidémiologie

D'une manière générale, les données actuelles concernant la prévalence de la PR sont fortement fluctuantes.(6). Dans une étude récente, Les taux d'incidence de la PR sont plus élevés dans le nord de l'Europe et en Amérique du Nord que dans le sud de l'Europe (effet fondateur), L'incidence est de 29 cas / 100 000 en Europe du Nord, 38/100 000 en Amérique du Nord et 16,5 / 100 000 en Europe du Sud.

En Amérique du Nord et en Europe du Nord, la PR affecte 0,4% à 1% de la population, en Europe du Sud, elle touche 0,3% à 0,7% de la population. (7)

La prévalence augmente avec l'âge, et est observée entre 30 et 50 ans (peut survenir à tout âge) avec un âge d'apparition plus tardif chez les hommes, car La maladie est plus répandue chez les femmes, Le ratio femme / homme est de 2-3: 1. (8)

En Algérie, la prévalence de la PR reste difficile à estimer, à cause du manque de registre et bases de données assez exhaustives, cependant, la ligue Algérienne anti rhumatismale (LAAR) a fait part que l'Algérie compte actuellement 100.000 cas de PR, soit une prévalence de 15 %. Sur une étude prospective de 2010 ; menée à Barika, à partir d'une population de 125253 sujets, 52504 adultes ont été recensés (dont 26258 hommes et 26146 femmes), la prévalence locale de la PR été de 0.13 % ce qui donne 0.15 % par extrapolation à la population générale. (9)

3 Facteurs de risques

L'étiologie de la polyarthrite rhumatoïde est multifactorielle. La combinaison d'un certain nombre de facteurs de risque génétiques, de facteurs environnementaux et d'une réponse immunitaire anormale constitue l'origine de la pathogénèse de la PR.

3.1 Facteurs de risque génétiques :

3.1.1 Gènes du système HLA :

Les gènes HLA DR sont localisés au niveau du bras court du chromosome 6 et constituent une région génique extrêmement polymorphe, codant pour des molécules hétéro dimères constituées d'une chaîne alpha et bêta responsables de la présentation d'antigènes aux lymphocytes T. (10)

Ainsi, le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde a été associé aux allèles HLA-DRB1: HLA-DRB1 * 01, HLA-DRB1 * 04 et HLA-DRB1 * 10. (7) Qui vont codés pour des séquences de cinq acides aminés conservés nommés l'épitope partagé (SE= Shared Epitope) dans la région hypervariable de leur chaîne bêta. (11) Cet épitope partagé aurait un rôle dans la promotion d'une réponse auto-immune par dérèglement de la fonction de reconnaissance antigénique ainsi qu'un mimétisme moléculaire avec certains peptides microbiens ce qui provoque des réactions inflammatoires accrues. (12)

Plusieurs études ont par ailleurs démontré que la présence des facteurs ACPA (Anticorps anti-peptides citrullinés) essentiels au diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde est associée à la possession de l'allèle HLA-DRB1. (W:1)

Plus récemment, il a été montré que la présence d'autres allèles HLA-DRB1 (e.g. HLA-DRB1*03, *07, *11 et *13) protège contre la PR dans différentes populations. (13)

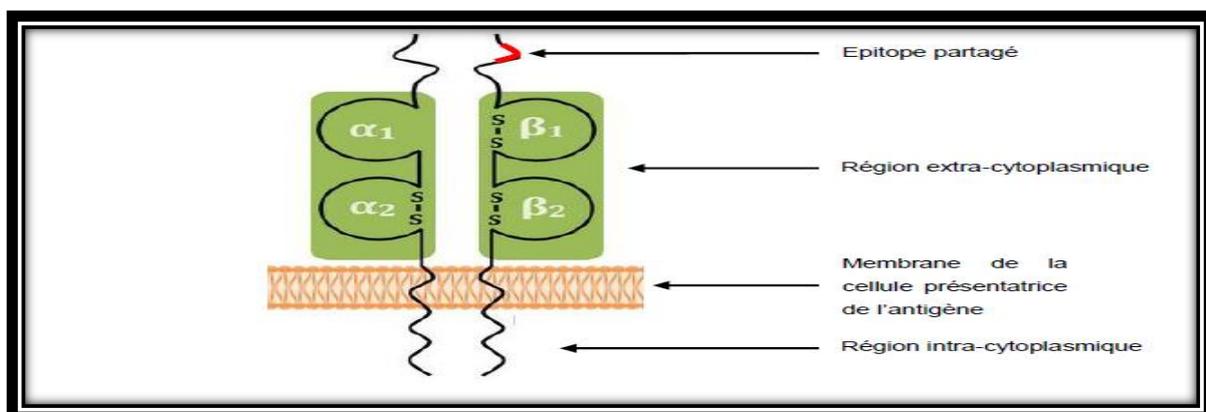


Figure.Nº 1 : Représentation de la position de l'épitope partagé sur le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. (W:2)

3.1.2 Gènes non associés au système HLA :

D'autres gènes non HLA ont été identifiés et associés à la susceptibilité à la PR, qui sont essentiellement impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire durant la PR, parmi eux on cite : (14)

- Les gènes impliqués dans la signalisation intracellulaire : NFkb, IRF5 et autres...
- Les gènes impliqués dans la stimulation, activation et différenciation des lymphocytes B et T : PTPN22, CTLA4, STAT4, BLK.
- Les gènes codant pour les cytokines et leurs récepteurs : IL2, IL4, IL6, IL1 bêta, IL1R, TNF alpha, TNFR.
- Les gènes codant pour les molécules impliquées dans la destruction articulaire : MMP (métalloprotéase matricielle) et RANK/RANKL.

3.2 Tabagisme

Le tabagisme est le facteur de risque le mieux étudié et le plus puissant pour la PR, la cigarette a été maintes fois associée à une susceptibilité accrue de développer une PR. (12) Le risque est d'autant plus prononcé que la personne fume beaucoup et depuis longtemps. Si l'épitope partagé est détecté dans le sang, fumer augmente le risque de développer la maladie d'environ vingt fois. Ces résultats confirment le rôle de l'épitope partagé qui interviendrait en favorisant la présentation antigénique des protéines citrullinées induites par le tabac, amplifiant ainsi la production d'anticorps anti protéines citrullinées, probablement pathogènes. (15)

3.3 Pollution

D'autres polluants inhalés semblent également jouer un rôle : ainsi, des chercheurs américains ont découvert que le fait de vivre à moins de 50 mètres d'une autoroute augmenterait le risque de PR d'environ 30%. Le risque peut être augmenté jusqu'à 62% pour des personnes non fumeuses. Travailler dans un milieu exposé aux poussières de silice augmente également le risque de la maladie. (16)

3.4 Hormones

Plusieurs observations suggèrent qu'il existe une association entre des facteurs hormonaux et la survenue de PR : la PR touche trois à quatre femmes pour un homme. Mais chez les femmes qui ont allaité pendant plus de 24 mois au total, le risque de PR semble être réduit de 50%. Par ailleurs, les patientes souffrant de PR décrivent typiquement une amélioration de leur maladie pendant le troisième trimestre de leur grossesse et des poussées d'arthrite dans la période du post-partum. Dans l'ensemble, ces constatations évoquent un rôle des facteurs hormonaux dans la survenue de la PR. (17)

3.5 Infection

En raison des pics saisonniers de PR, les scientifiques ont suspecté que des infections virales pourraient être un facteur déclenchant de la maladie. La perte de dents sur parodontite a été associée avec un doublement du risque de PR à dix ans. Globalement, les résultats des études scientifiques suggèrent qu'une infection par *P. gingivalis* chez des patients génétiquement prédisposés peut induire des phénomènes immunologiques qui favorisent la survenue d'une PR. De façon intéressante, *P. gingivalis* contient l'enzyme peptidyl-arginine déiminase (PAD), qui est impliquée dans la citrullination de protéines, ce qui pourrait représenter un mécanisme plausible à l'association observée. **(18)**

4 Physiologie des articulations

Une articulation est un point où deux os entrent en contact. Elles peuvent être classées histologiquement en fonction du type dominant de tissu conjonctif, qui dépend du mouvement

autorisé. Les trois articulations du corps sont soit :

Fibreuses : composées de tissu fibreux et qui constituent les synarthroses, qui sont des articulations immobiles (comme celles des os du crâne, ou articulation tibio- fibulaire)

- Cartilagineuses : composées de cartilage hyalin ou de fibrocartilage et constituent les amphiarthroses, qui sont légèrement mobiles (comme articulation sacro-iliaque, et celles liées au sternum).
- Synoviales : composées d'une capsule articulaire conjonctive fibreuse, ce type d'articulations constituent les diarthroses, qui sont librement mobiles (comme le coude, articulations métacarpo-phalangiennes, la hanche). **(19)**

Les articulations synoviales sont les plus majoritaires des articulations et ont le plus de fonctionnalité dans le corps, et conséquemment sont les plus touchées par la PR, plus précisément au niveau de la membrane synoviale. **(20)**

Structure des articulations synoviales

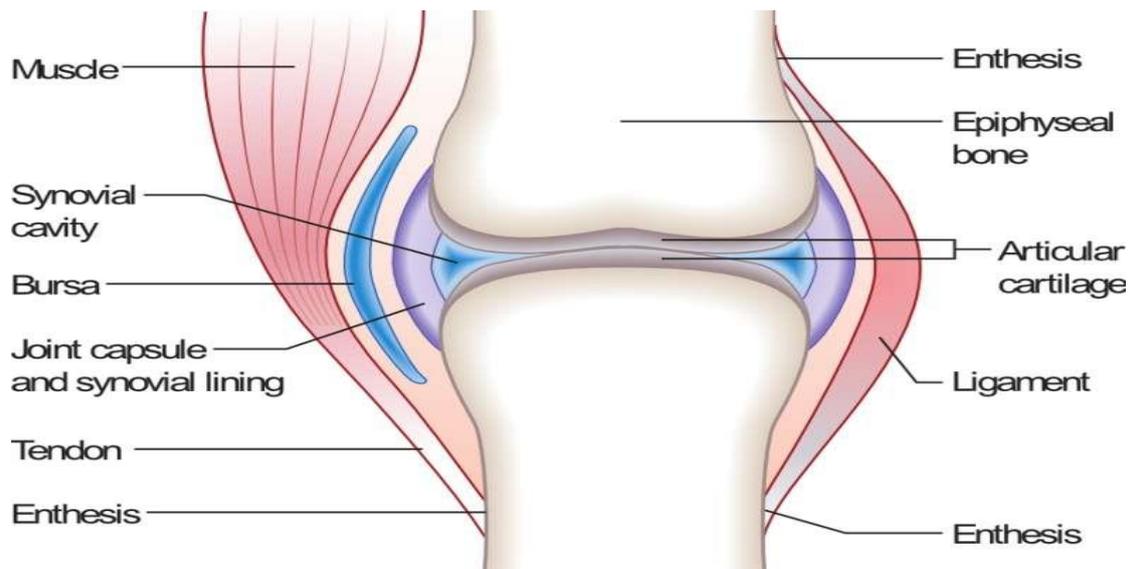


Figure.Nº 2: Anatomie de l'articulation synoviale (notions de base. Futurasanté.fr)

(Web : 3)

4.1 Capsule articulaire :

Est une enveloppe fibreuse qui est constituée de : (21)

- une membrane externe fibreuse procurant une certaine élasticité.
- une membrane interne synoviale richement vascularisée responsable de la sécrétion du liquide synovial.

4.2 Cartilage articulaire

C'est un cartilage hyalin, non vascularisé qui tapisse les surfaces osseuses et qui protège de la friction osseuse lors du mouvement, son épaisseur est proportionnelle à la pression qu'il supporte, (sa dégénérescence est responsable de l'arthrose).

4.3 La membrane synoviale

C'est un tissu conjonctif qui tapisse la face interne du cartilage articulaire, elle est formée de 2 couches de cellules :

- La couche intimale : formée d'un tissu conjonctif lâche très riche en capillaires, qui relie la membrane fibreuse de la capsule articulaire avec la couche sous-intimale synoviale.
- La couche sous-intimale ou bordante : qui est en contact avec la cavité articulaire, très vascularisée et riche en collagène de type 2, comporte 2 type de synoviocytes.

- synoviocytes de type A : dérivée de la lignée macrophagique, ils ont un rôle dans l'élimination des débris qui se trouvent dans le liquide synovial.
- synoviocytes de type B : cellules de type fibroblastes FLS (Fibroblaste like synoviocyte) qui ont rôle dans la production et la résorption du liquide synoviale. (22)

Les cellules synoviales maintiennent l'état d'équilibre de l'articulation en sécrétant de l'acide Hyaluronique et du lubrifiant pour la lubrification et la fonction des articulations, ainsi que le traitement des déchets. (23)

4.4 Le liquide synovial :

Est une substance aqueuse, due à sa richesse en acide Hyaluronique, sécrétée par la membrane synoviale, elle assure une lubrification des articulations, tout en procurant une source d'oxygène et de nutriments pour les chondrocytes du cartilage articulaire, et éliminant le dioxyde de carbone déchets métaboliques en ayant un rôle de filtre. (24)

4.5 La bourse synovial

C'est un petit sac rempli de liquide synovial, et bordé par la membrane synoviale, elle se trouve autour des articulations pour minimiser les frictions entre les os, les tendons et les muscles, en assurant une liberté de mouvement. (25)

5 Physiopathologie (Web : 4)

La polyarthrite rhumatoïde (comme mentionner ci-dessus) est une affection multifactorielle relevant de facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et immunologiques. La synovite inflammatoire est la lésion élémentaire responsable de la destruction articulaire. Elle est liée à des anomalies de l'immunité à médiation cellulaire, avec activation des lymphocytes T. Plusieurs phases caractérisent l'évolution de la synovite rhumatoïde : initiation, recrutement cellulaire et inflammation, prolifération synoviale, destruction de l'articulation et réparation. Elles peuvent être individualisées de manière schématique, mais sont en réalité très intriquées.

5.1 Phase d'initiation

Le mécanisme de déclenchement du processus pathologique reste inconnu. Le premier évènement pourrait être une réponse inflammatoire " non spécifique" à un stimulus en dehors de l'articulation.

5.2 Phase de recrutement et inflammation

Le processus inflammatoire est généralement initié par des macrophages qui contribuent ensuite au recrutement non spécifique des lymphocytes T et polynucléaires sanguins, grâce à l'action de cytokines à activité chimiotactique et à l'augmentation, par le TNF α , de l'expression

des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales. Les macrophages interagissent in situ avec les lymphocytes T en leur présentant des peptides antigéniques associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Cette activation est ensuite amplifiée par les lymphocytes T CD4+, responsables d'activations cellulaires en cascade, de la production accrue de cytokines et de molécules effectrices, amplifiant l'inflammation locale et provoquant des destructions tissulaires.

➤ **Rôle des cytokines**

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle pathogène clé sur les processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage car il existe un déséquilibre entre les cytokines à action proinflammatoire, comme le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6, présentes en excès, et les cytokines à action anti-inflammatoire, représentées par l'IL-10, l'IL-4, l'IL-13, les récepteurs solubles du TNF α et l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (IL-1RA), qui sont présents en quantité insuffisante et ne peuvent bloquer l'action des premières. Des cytokines favorisant l'angiogenèse et la prolifération cellulaire sont également présentes dans la membrane synoviale : TGF β (Transforming Growth Factor β), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) et FGF-1 et 2 (Fibroblast Growth Factors 1 and 2). Cette angiogenèse est indispensable au recrutement des lymphocytes, macrophages et polynucléaires neutrophiles sanguins. Ces cytokines et leurs récepteurs sont des cibles thérapeutiques particulièrement importantes.

➤ **Rôle des lymphocytes B**

Des lymphocytes B sont activés localement par les lymphocytes T CD4+. Ils se multiplient et se différencient en plasmocytes qui produisent des immunoglobulines polyclonales. Ceux-ci participent au mécanisme lésionnel de la polyarthrite rhumatoïde.

➤ **Rôle des polynucléaires neutrophiles**

L'augmentation anormale du nombre des polynucléaires neutrophiles dans le liquide synovial des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, 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 locale. En réponse à l'ingestion de complexes immuns et à l'activation locale par les cytokines et chimiokines, les polynucléaires neutrophiles infiltrés dans la synoviale 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.

5.3 Angiogenèse et formation du pannus inflammatoire

L'angiogénèse fait qu'il y'a un infiltrat perivasculaire par des cellules myéloïdes, puis des lymphocytes dans l'articulation. On note également une hyperplasie des cellules synoviales. Le tissu synovial inflammatoire et prolifératif, ou "Pannus", tend à recouvrir le cartilage articulaire et serait le siège de la production d'enzymes, responsables de la destruction du cartilage et de l'os.

5.4 Phase de destruction et de réparation

La phase de destruction est suivie d'une phase de réparation, responsable de la fibrose articulaire, a lieu parallèlement à la phase de destruction, mais ne compense pas le processus de destruction. Elle fait participer des facteurs de croissance et le TGFβ.

6 Immunopathologie de la PR

Etant donné que la PR est d'origine inflammatoire et surtout immunitaire, le système immunitaire inné ou adaptatif a un rôle important dans la pathogénèse de la maladie, ce qui fait que divers cellules contribue différemment à cette pathogénèse.

6.1 Initiation de la réponse immunitaire dans la périphérie

Le point de départ de la réponse immunitaire dans la PR est initié dans la périphérie, notamment au niveau des surfaces muqueuses; trois sites ont été particulièrement associés : les poumons, la muqueuse buccale, tractus gastro-intestinal. **(26)** Prenons comme exemple les poumons, l'exposition au tabac, silice et autres polluants dans l'air pourrait induire des changements moléculaires dans les poumons en activant l'enzyme PAD (**P**eptidyl**a**rginine **d**eiminases) menant à la citrullination des peptides pulmonaires et qui en cas de susceptibilité HLA seront considérés comme non soi. **(27)** Ces peptides vont être captés par les cellules présentatrices d'antigène CPA à l'aide du récepteur TLR, et vont migrer vers les ganglions lymphatiques pour les présenter aux lymphocytes T; quant aux lymphocytes B ils reconnaissent l'Ag via ses récepteurs membranaires, quand ces derniers s'activent la réponse immunitaire s'initie. **(28)**

L'interaction entre la CPA/LT commence lorsque le récepteur TCR est stimulé par le complexe peptide/CMH, ceci est considéré comme le premier signal; le deuxième signal est l'interaction des molécules B7.1 et B7.2 des CPA avec la molécule CD28 activatrice des lymphocytes T CD4 ou T CD8. **(29)**

Dans le cas des LT4, des cytokines environnementales orientent la polarisation soit vers le phénotype TH1 ou TH2. Les TH2 présentent la molécule CD40L qui va se lier à son récepteur

CD40 au niveau des LB, menant à l'activation de ces derniers suite à la production de l'IL-4 (30). Cette série d'évènements mènent à la phase pré-PR qui comprend une génération précoce d'auto-anticorps comme les ACPA bien avant l'apparition des symptômes. (31)

La migration des lymphocytes vers la synoviale se fait par diapédèse, suite à des signaux produits par les cellules de l'immunité innée déjà installées, les cellules T et B forment ensuite des agrégats dans l'espace articulaire et peuvent former des centres germinatifs ectopiques auto-réactifs menant au développement de l'inflammation articulaire. (32)

6.2 Développement de l'inflammation dans les articulations

6.2.1 Infiltration des composants de l'immunité innée

Les cellules peuvent soit résider dans la synoviale, soit circuler dans le sang périphérique.

➤ Monocytes et macrophages

✓ *Les monocytes* : sont des cellules retrouvées dans le sang périphérique et qui migrent vers les tissus pour se transformer en macrophages sous l'effet de quelques cytokines comme l'IL-1, IL-4 et TGF bêta.

Il y'a un afflux continue de monocytes vers la synoviale pour maintenir l'inflammation en subissant une différenciation en macrophages de type M1 producteurs de cytokines pro-inflammatoires et des espèces réactives d'oxygènes. (33)

✓ *Les macrophages* : En temps normal se trouvent systématiquement dans la synoviale en garantissant un rôle anti-inflammatoire, cependant, dans une articulation enflammée, ils peuvent changer de phénotype et deviennent des macrophages producteurs de cytokines pro-inflammatoires et d'enzymes nocives, ils interviennent également dans le recrutement des lymphocytes, les lésions cartilagineuses, l'angiogenèse, prolifération des fibroblastes, l'érosion osseuse étant donnée qu'ils sont les précurseurs des ostéoclastes, conduisant ensuite à une destruction articulaire. (34)

➤ Neutrophiles

En plus des 2 mécanismes d'élimination des pathogènes par les neutrophiles : phagocytose et dégranulation, il existe un troisième mécanisme qui est la libération des NET (neutrophile extra cellular trap), il s'agit d'une libération des fibres d'ADN liés à des histones, qui vont pouvoir éliminer les pathogènes. (35)

Dans la PR, La formation de NET a été considérée comme la source d'auto-antigènes citrullinés et pourrait avoir initié l'auto-immunité (36). Les NET contiennent principalement des histones

H2B citrullinées qui sont présentes à des niveaux élevés dans le liquide synovial chez plus de 90% des patients atteints de PR étudiés. (37) Cette citrullination est à l'origine de la production des auto-anticorps (anti protéines citrullinées) ACPA qui vont à leurs tours pouvoir reconnaître d'autres protéines citrullinées et établir une inflammation, ainsi que déclencher la dégranulation des neutrophiles par FcγRn en libérant plusieurs sérines protéases (38). Ainsi que la MPO (myeloppéroxydase) l'enzyme cytotoxique la plus abondante dans les granules azurophiles, qui peut déclencher d'avantage la production des cytokines inflammatoires, et augmenter la prolifération des synoviocytes de types fibroblastes FLS conduisant à une hyperplasie de la membrane synoviale. La MPO est présente à des niveaux accrus dans le plasma, le liquide synovial et les tissus de la PR. (39)

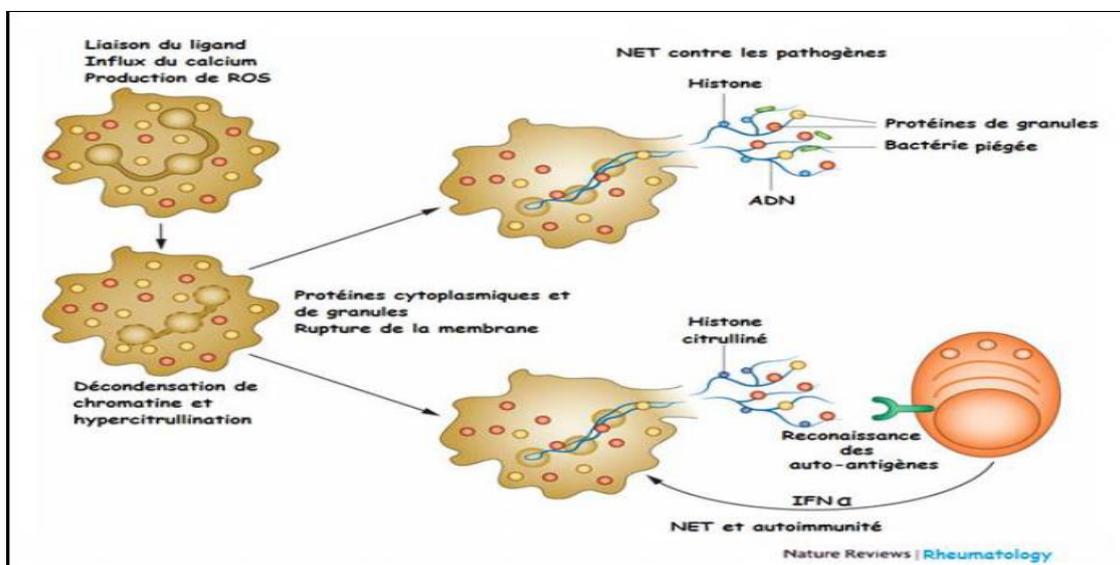


Figure.N° 3: utilisation des NET dans la PR. (thèse Nabil Bertmane) (W:5)

➤ Cellules NK

Les cellules NK dans le sang périphérique sont divisées en deux sous-ensembles principaux, selon la densité d'expression des molécules de surface CD56 et CD16 :

✓ Les cellules $CD56^{bright}/CD16^{-}$: sont corrélées avec une forte capacité de production de cytokines inflammatoires comme IFN gamma.

✓ Les cellules $CD56^{low}/CD16^{+}$: sont associées avec une forte capacité de cytolyse. (40)

Il a été constaté que les cellules NK $CD56^{+}$ étaient surexprimées dans les articulations synoviales enflammées, et produisent un taux plus élevé d'IFN gamma que les cellules NK du

sang périphérique (41). Menant à une sur-activation des macrophages qui a leurs tours vont produire plus de cytokines inflammatoires, maintenant ainsi un foyer inflammatoire continue.

Il a été également démontré que les cellules NK du liquide synoviale pourraient déclencher la différenciation des monocytes en ostéoclastes en favorisant l'érosion osseuse péri-articulaire. (42). Ce qui suggère l'importance des cellules NK dans la pathogenèse et la destruction articulaire.

➤ **Les mastocytes**

Les mastocytes se localisent généralement dans les tissus et contiennent des médiateurs préformés comme l'histamine, l'héparine et les protéases (43). Ils contiennent également des récepteurs IgE de haute affinité FcεR, et ils agissent comme les principales cellules immunitaires lors des réactions allergiques provoquant une libération immédiate des médiateurs préformés (44). Dans la PR, les tissus synoviaux des patients présentent une augmentation du nombre des mastocytes, exprimant à leur surface les récepteurs de type **FCγR**. (45) L'interaction des complexes immuns (ACPA / peptide citrulliné) avec ces récepteurs provoquent leur activation, dégranulation et libération de l'histamine menant à une vasodilatation et l'infiltration leucocytaire, ainsi qu'à l'expression des récepteurs activateurs du facteur nucléaire RANK au niveau des ostéoclastes favorisant ainsi l'érosion osseuse. (46)

➤ **Les Plaquettes**

Il a été démontré que les plaquettes sont directement impliquées dans l'inflammation synoviale via la production de prostacycline pro-inflammatoire. (47)

Il a été rapporté que l'adhésion plaquettaire aux leucocytes peut faciliter le roulement des leucocytes sur la paroi endothéliale, ainsi que le transfert des plaquettes vers l'espace articulaire et peuvent ainsi libérer localement de la sérotonine, qui aide à conduire à la perméabilité vasculaire continue, qui caractérise la microvascularisation de la synovie enflammée. (48) Comme il a été suggéré que l'activation des plaquettes peut se faire par les anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA), car une étude a montré que l'incubation de plaquettes de sujets sains avec du plasma dérivé de patients atteints de PR induit une activation plaquettaire (49)

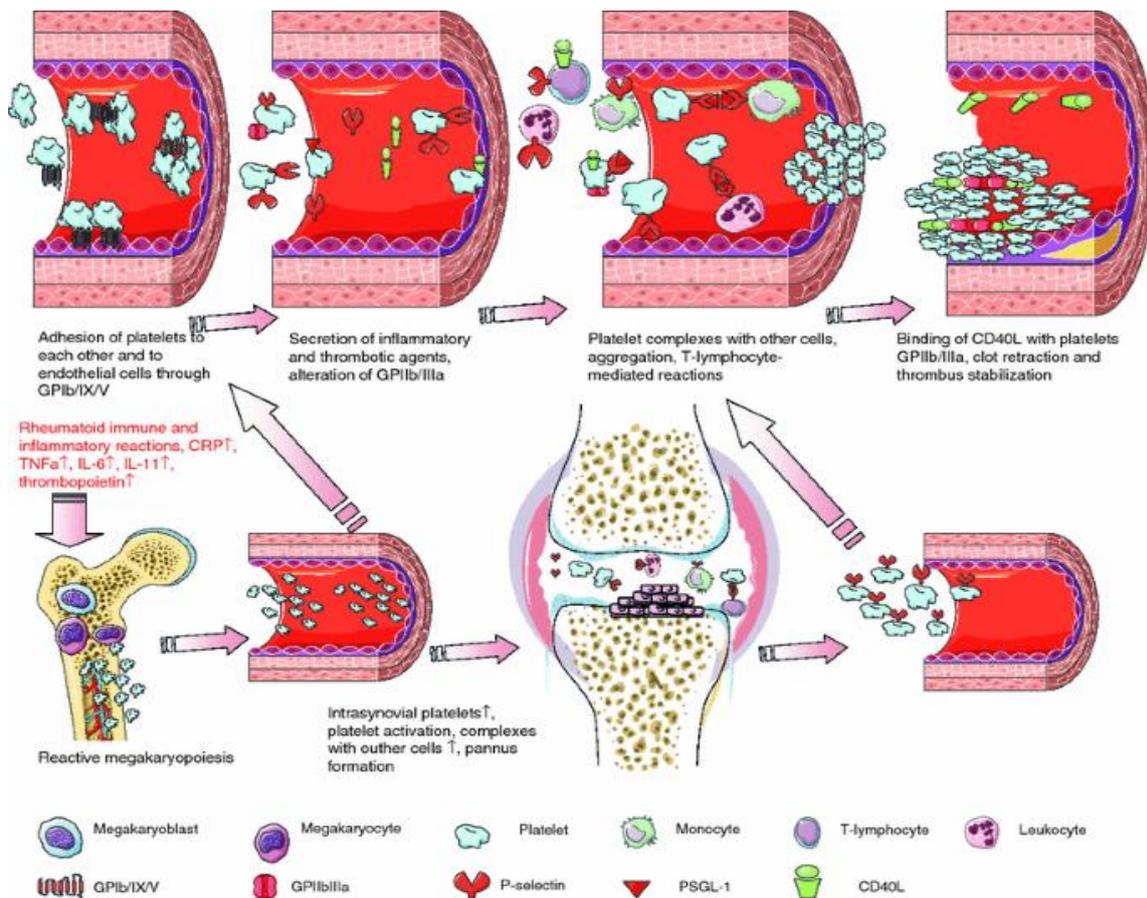


Figure N°4 : le rôle des plaquettes dans la polyarthrite rhumatoïde. (Source : Gasparyan et al. 2010) (W:6)

➤ Les cellules Endothéliales

Les cellules endothéliales participent activement au processus inflammatoire, dans la PR elles sont impliquées dans diverses activités, notamment : la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire des protéines plasmatiques ; l'angiogenèse ; l'expression des chimiokines et cytokines pro- inflammatoires tels que l'IL-6 et TNFalpha ; et la régulation de l'extravasation leucocytaire (50)

De plus, le VEGF joue également un rôle de coopération avec d'autres facteurs tels que le TGF-β, l'IL-6, l'IL-1, endocane, IL-17 et le TNF-α générés par les vaisseaux pour favoriser l'angiogenèse du pannus de la PR. (51)

Ce qui fait que la synoviale des patients atteints de PR a une apparence rose voire rouge en raison de l'augmentation du nombre de vaisseaux sanguins. (52)

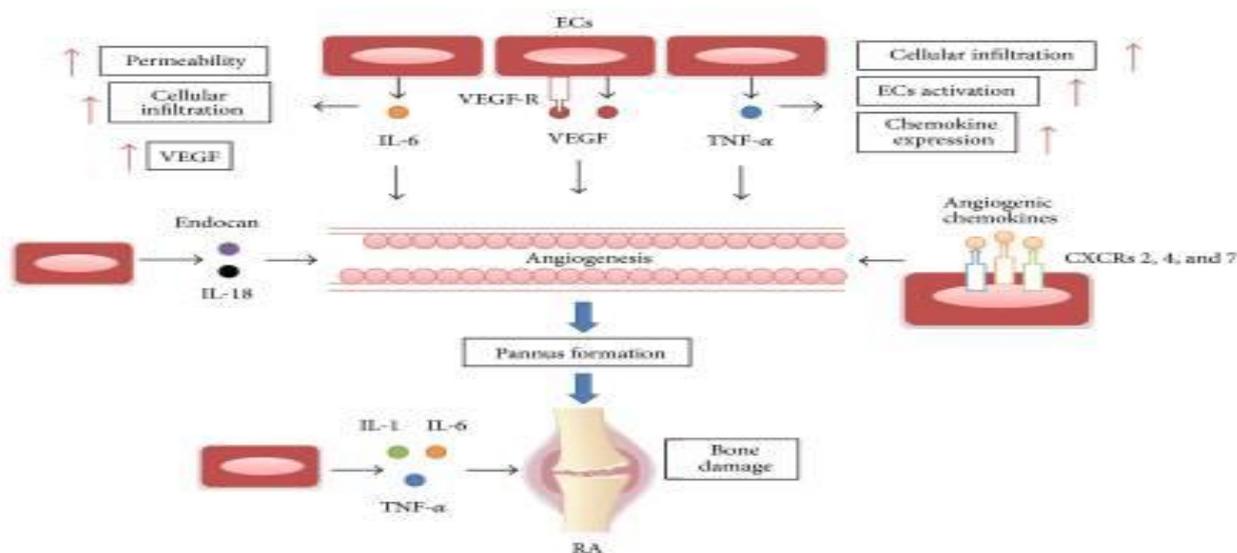


Figure N° 5: Rôle des cellules endothéliales dans la destruction articulaire (Source : XhuZhi Yang et al. 2016) (W:7)

➤ Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques en temps normal tachent à maintenir une tolérance immunitaire en éliminant les lymphocytes auto-réactifs, mais dans cette pathologie servent d'APC pour activer les lymphocytes T, reliant ainsi les réponses immunitaires innée et adaptative.

Les patients atteints de PR ont un nombre élevé de CD activées dans leurs tissus articulaires synoviaux par rapport à la circulation. Elles peuvent présenter des épitopes du cartilage comme la glycoprotéine 39 du cartilage humain (HCgp39), vimentine, collagène de type 2 et des épitopes du liquide synovial aux cellules T spécifiques de l'antigène associée à des molécules de CMH de classe 2, jouant ainsi un rôle indispensable dans l'initiation de l'inflammation articulaire et le maintien de l'environnement pro- inflammatoire dans la synovie. (53)

➤ Le système du complément

Le système du complément joue un rôle important dans l'immunité innée comme dans l'immunité adaptative, il peut être activé par 3 voies différentes : la voie classique, la voie alterne, et la voie des léctines.

La majorité des patients atteints de PR ont fait preuve de l'existence des auto-anticorps comme les anti- protéines citrullinées ou les facteurs rhumatoïdes dans leur liquide synovial, après stimulation et activation des lymphocytes B et T, Ces auto-anticorps interagissent avec des auto-antigènes au niveau des articulations, menant à une formation de complexes immuns et déclenchant la voie classique. (54)

✓ La voie classique

Le complexe auto-antigène / auto-anticorps est reconnu par C1q, qui est complexé avec deux autres facteurs C1r et C1s, Cette interaction active ensuite C2 et C4, conduisant à l'activation de C3, par la C3 convertase classique. (55)

Cette voie génère la formation des anaphylatoxines C3a et C5a qui agissent comme chimio-attractants pour les monocytes, neutrophiles, et macrophages au niveau de la synoviale. Ainsi le reste des protéines du complément C5b, C6, C7, C8, C9 contribuent à la formation du complexe d'attaque membranaire CAM menant aux lésions articulaires.

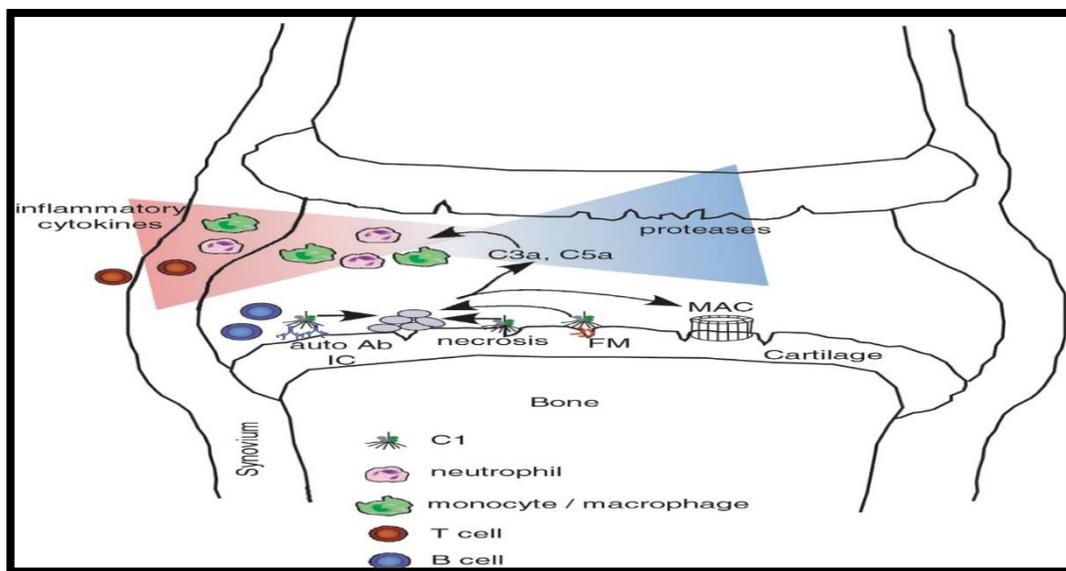


Figure.Nº6 : le processus d'activation du complément dans la PR. (Source : Marcin Okroj et al. Taylor & Francis Online. 2007) (Web:8)

6.2.2 Infiltration et activation des composantes de l'immunité adaptative

- *Notion de rupture de la tolérance centrale et périphérique*

La tolérance immunitaire consiste à ce que les composantes du système immunitaire adaptatif LB et LT ne répondent pas à un antigène donné, il existe deux sortes de tolérance immunitaires. La tolérance centrale : permet d'éliminer les lymphocytes auto-réactifs au niveau des organes lymphoïdes primaires qui sont la moelle osseuse et le thymus.

*La tolérance périphérique : permet d'éliminer les lymphocytes auto-réactifs qui se sont échappés vers la périphérie.

Ces deux processus sont fortement régulés par des mécanismes d'élimination spécifiques aux organes lymphoïdes primaires et secondaires.

Dans la PR ces mécanismes d'élimination sont défectueux, ce qui entraîne une production élevée de lymphocytes B et T auto-réactifs ainsi que leurs produits de sécrétion qui sont responsables de l'inflammation au niveau des articulations. (56)

➤ Lymphocytes B

Les rôles pathogènes des cellules B circulantes et localisées dans les tissus dans la PR peuvent se faire par plusieurs mécanismes qui incluent la production d'auto-anticorps, la présentation de l'antigène, la modulation des fonctions des LT, et finalement la production des cytokines pro-inflammatoires. (57)

→ La production des auto-anticorps

Il existe une panoplie d'auto-anticorps produits lors de la pathogénèse de la PR, mais les deux types d'auto-anticorps les plus étudiés sont les anticorps anti-protéines citrullinées ACPA, et les facteurs rhumatoïdes RF.

○ *Les ACPA*

Sont des auto-anticorps de classe IgG avec une prédominance de la sous-classe IgG1(58). Dirigés contre les protéines de l'articulation synoviale, Les peptides formant ces protéines subissent une citrullination, qui est une modification post-traductionnelle menant à la transformation de l'acide aminé arginine à un autre acide aminé la citrulline, Grâce à une enzyme spécifique appelée la peptidyl-arginine désaminase (PAD). (59)

Plusieurs protéines intra ou extracellulaire peuvent être hyper-citrullinées, et quelques-unes ont été trouvées dans le liquide synovial des patients atteints de PR, parmi : la vimentine, l' α -

énolase et le fibrinogène (60), Cela entraînera finalement la formation de complexes immuns, suivie d'une régulation à la hausse des cytokines pro-inflammatoires. (61)

○ *Les facteurs rhumatoïdes (RF)*

Les RF sont des auto-anticorps produits localement par les cellules B dans la synoviale enflammée et qui se lient directement à la partie Fc des immunoglobulines G, formant ainsi des complexes qui vont pouvoir se déposer au niveau des articulations. Le facteur rhumatoïde le plus couramment mentionné est de la classe IgM, bien que d'autres types d'immunoglobulines soient rarement trouvés, y compris IgG et IgA. (62)

Dans la PR, les RF peuvent induire la formation de complexes immuns au niveau des sites d'inflammation synoviale, entraînant l'activation du complément, dégranulation des mastocytes et l'infiltration leucocytaire (63).

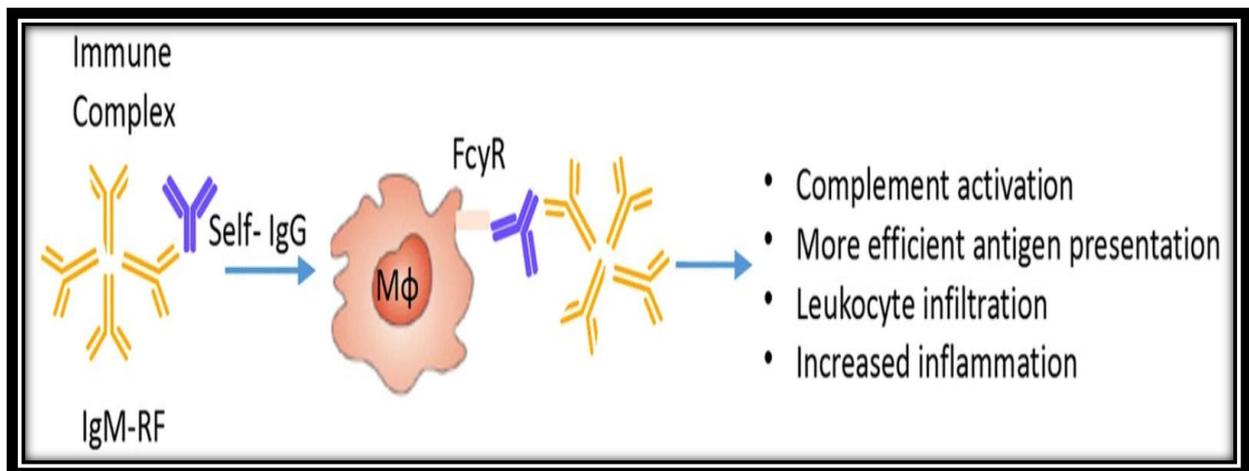


Figure N° 7 : Rôle pathologique du facteur rhumatoïde. (Sara.D.R et al. (2019)) (W:9)

→ Présentation de l'antigène et activation des LT

Les cellules B peuvent agir comme des cellules présentatrices d'antigène (APC) efficaces pour stimuler les cellules T et permettre un développement optimal de cellules T CD4 + mémoires, ainsi que l'activation antigénique des lymphocytes T CD8 + naïfs qui favorisent l'inflammation. Ces cellules B portent des récepteurs (BCR) réactifs aux peptides / protéines citrullinés. (64) Elles peuvent absorber des complexes immuns antigènes citrullinés / immunoglobulines via leurs récepteurs membranaires Ig, ensuite traitent et présentent les peptides de l'antigène et induisent ainsi l'activation des cellules T. (65)

→ Production des cytokines inflammatoires

Les cellules B dans la PR peuvent directement contribuer à la synthèse locale d'un large spectre de cytokines agissant sur d'autres types de cellules pathologiques, ces LB peuvent sécréter un taux considérable d'IL-1, IL-12, IL-23, et le TNF alpha au niveau du liquide synovial (66), ces cytokines stimulent ensuite l'activation d'autres cellules tel que les macrophages, chondrocytes, ostéoclastes qui produisent des MMP pour dégrader la matrice du cartilage articulaire conduisant à une résorption osseuse. Les cellules B représentent également une source majeure d'activateur du récepteur du ligand du facteur nucléaire kappa B (RANKL) dans l'environnement rhumatoïde, suggérant leur implication directe dans le processus d'ostéoclastogénèse. (67)

➤ **Lymphocytes B régulateurs**

Les cellules Breg représentent une petite proportion des cellules B du sang périphérique, et jouent un rôle important dans la suppression des réponses immunitaires pathologiques et la prévention des maladies auto-immunes. Elles suppriment les réponses inflammatoires, en maintenant ainsi la tolérance et l'homéostasie grâce à la production de différentes cytokines anti- inflammatoires telles que l'IL-10, IL-35 et le TGFbeta. (68)

Les Breg par la production de la cytokine immunosuppressive IL-10 inhibent la prolifération des cellules TH1 et TH17 et leur production des cytokines inflammatoires, et peuvent induire des cellules Treg via le TGFbeta, ils diminuent également l'activation des macrophages et des cellules dendritiques ainsi que la production du TNFalpha. (69) Malheureusement dans la PR, les LB régulateurs sont diminuées par rapport aux témoins sains, provoquant ainsi une dérégulation de la tolérance périphérique et une augmentation de l'inflammation.

➤ **Les lymphocytes T**

Les lymphocytes T sont le pivot de la réponse immunitaire adaptative, et les cellules T auto-réactives semblent avoir un rôle central dans la physiopathologie de la PR. ces LT peuvent être activés par différentes cellules présentatrices comme les cellules dendritiques, les macrophages et les LB. Et sous l'effet de divers cytokines peuvent se différencier soit en lymphocytes T CD4⁺ ou en lymphocytes T CD8⁺, ayant tous deux un rôle actif dans la PR.

→ T CD4⁺

Lors de l'activation des lymphocytes T CD4⁺, les cellules T interagissent avec l'antigène leucocytaire humain (HLA) ou majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) ainsi que les molécules Co-stimulantes telles que CD28 qui sont exprimés sur la surface des LT. Les T

CD4+ ainsi s'activent et se différencient en d'autres sous-populations effectrices qui vont permettre d'activer d'autres cellules immunitaires suite à leur sécrétion de diverses cytokines. Parmi les sous-populations ayant un rôle dans la PR on trouve :

○ TH1

Les cellules T naïves se différencient en TH1 sous l'effet de l'IL-12 et l'IFN γ , ces TH1 ont un rôle prépondérant dans l'immunité à médiation cellulaire en sécrétant des cytokines inflammatoires telles que l'IFN γ , l'IL-2 et le TNF α (70). Dans la PR, les TH1 ont un rôle dans l'activation des macrophages qui agissent comme des CPA pour présenter les peptides antigéniques aux cellules T, ainsi qu'une capacité accrue à produire des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α au niveau de l'articulation synoviale. Parallèlement, les TH1 peuvent empêcher la différenciation des T CD4 de se différencier en TH2 et interférer avec les cytokines anti-inflammatoires produites par ces dernières comme l'IL-4. Les TH1 fournissent également une aide aux cellules T CD8 suite à leur activation par l'IFN γ qui favorise l'inflammation. (71)

○ TH17

La polarisation des cellules TH0 en TH17 se fait généralement sous l'effet de différentes cytokines comme l'IL-6, IL-21, IL-23 et le TGF β . (72) Ces TH17 sont capables de produire principalement l'IL-17, le TNF α , l'IL-21, IL-22, et le GM-CSF, maintenant une homéostasie ainsi qu'un rôle important dans l'élimination des infections bactériennes et fongiques extracellulaires. (73)

Chez les patients atteints de PR, les cellules TH17 jouent un rôle majeur dans la pathogénèse, surtout au stade précoce de la maladie, car les cellules TH-17 peuvent : (74)

- Stimuler les macrophages pour la sécrétion d'autres cytokines inflammatoires contribuant à l'aggravation de l'inflammation synoviale et l'apparition du pannus inflammatoire.
- Stimuler les fibroblastes synoviaux à sécréter des métalloprotéases matricielles MMP qui vont contribuer à la destruction des tissus.
- Les cellules TH17 ainsi que les macrophages pourraient réguler la migration des cellules endothéliales et l'angiogenèse en sécrétant le facteur VEGF.
- Finalement, ils peuvent stimuler l'expression du RANKL sur les ostéoblastes et les fibroblastes synoviaux, ce dernier va pouvoir se lier sur le RANK au niveau des ostéoclastes menant à leur activation et une érosion osseuse.

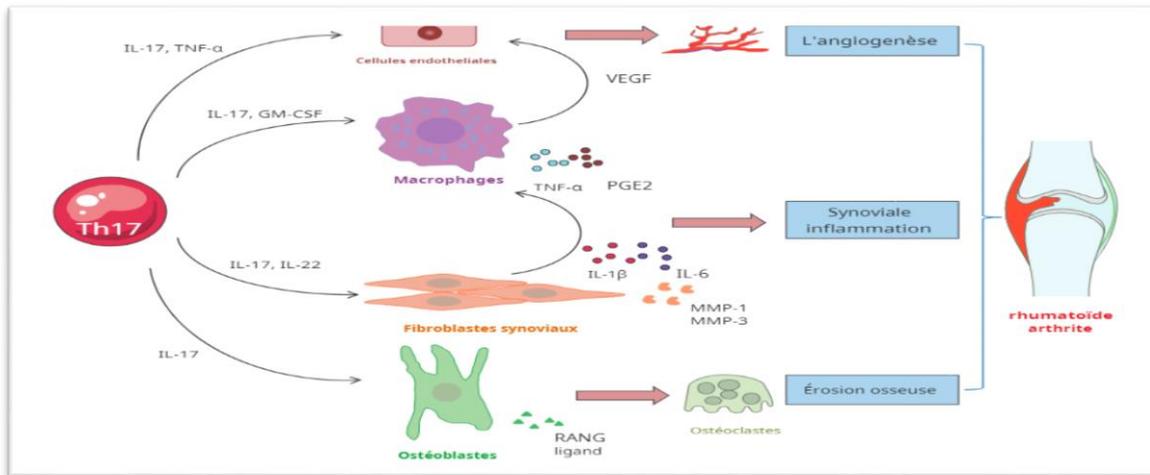


Figure N° 8 : les rôles critiques des TH17 dans la PR (Alluno. M et al. Médiat. Inflamm. 2015)

○ TH9

Les cellules Th9 se développent à partir de cellules T naïves en présence de facteur de croissance transformant (TGF)- β , d'IL-4 et de lymphopoïétine stromale thymique (TSLP). (75)

Dans la PR, il a été rapporté que l'IL-9 était surexprimé de manière significative dans le tissu synovial et corrélé avec le degré d'inflammation tissulaire, ils peuvent favoriser l'infiltration et l'activation des neutrophiles, stimulent la production des métalloprotéinases matricielles MMP favorisant ainsi la destruction tissulaire. (76)

○ TH22

Les cytokines TNFalpha et l'IL-6 permettent la différenciation des TH22, Ces derniers se différencient dans l'épiderme ou le tractus intestinal et produisent d'autres cytokines inflammatoires telles l'IL22, IL-23, IL-33. (77)

Dans la PR, les taux des TH22 sont élevés dans le sang périphérique et sont en corrélation avec l'activité de la maladie. L'IL-22 facilite la prolifération des fibroblastes synoviaux et favorise l'expression du RANKL sur ces derniers menant ainsi à la différenciation des ostéoclastes. (78)

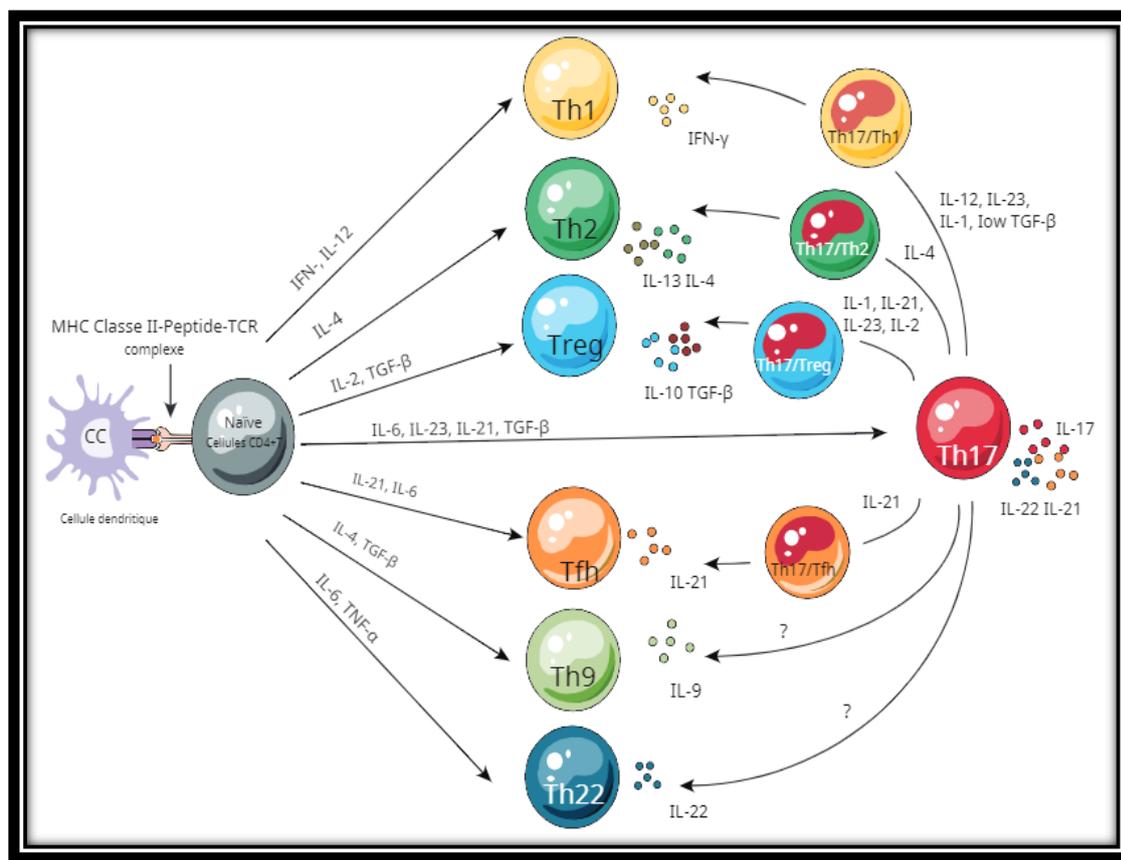


Figure N° 9 : phénotypes des cellules T CD4 dans la PR (Leung JM et al. Immunol muqueux. 2014)

o Les lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) (CD4+ / CD25+ / FOXP3+) ont la capacité d’inhiber la prolifération d’autres lymphocytes T ou d’induire leur apoptose, ils permettent une régulation du système immunitaire et ainsi un maintien de l’homéostasie .Ces Treg agissent en sécrétant des cytokines anti-inflammatoires telles que l’IL-10 ou le TGFβ et en tuant directement ou indirectement les lymphocytes ciblés. (79)

→ T CD8+

Tout comme les T CD4+, les cellules T CD8+ reconnaissent les peptides pathogènes présentés par le complexe du CMH de classe 1 à la surface des CPA, et peuvent être activées par les molécules de Co-stimulation, et sont connus sous le nom de cellules cytotoxiques en raison de leur capacité à induire la mort cellulaire via la libération de granules cytolytiques ainsi que le TNF alpha et L’IFN gamma. (80)

Dans la PR, les LT8 auto-réactifs reconnaissent les auto-antigènes de l'articulation synoviale et se multiplient localement et produisent des cytokines inflammatoires telles que le TNF, IL-17, IL-22 et des enzymes cytolitiques comme le granzyme B qui peuvent potentialiser la dégradation osseuse en stimulant les ostéoclastes. (81)

6.2.3 Les principales cytokines pro-inflammatoires dans la PR et leurs voies de signalisation :

Après l'infiltration des cellules de l'immunité innée et adaptative, une série de cytokines inflammatoires empirent la réaction inflammatoire de la PR, parmi ces quelques cytokines on peut citer :

→ *IL-6*

L'IL-6 est une glycoprotéine de 26 KDa dont le gène se trouve sur le chromosome 7, cette cytokine appartient au trio des cytokines pro-inflammatoire de l'immunité innée (IL-6, IL-1, TNFalpha) Et produite par différents types cellulaires comme les fibroblastes, les kératinocytes, cellules endothéliales vasculaire, macrophages, LT et LB après être stimulées par l'IL-1 et le TNF alpha. (82)

La concentration de l'IL-6 dans le sang et les liquides synoviaux des patients atteints de PR est élevée, elle a un rôle important dans la maturation des cellules B et donc la production des auto-anticorps, ainsi qu'à la stimulation directe des hépatocytes pour la production des protéines de la phase aigüe de l'inflammation comme la CRP. (83)

Il existe deux formes de récepteurs de l'IL-6, une forme membranaire et une autre soluble :

○ Récepteur membranaire

Ce récepteur fait partie de la famille des hématopoïétines et est composé d'une chaîne alpha (gp80) extracellulaire spécifique à l'IL-6 et de deux chaînes beta (gp130) transmembranaires responsables de la transduction du signal et contenant des résidus tyrosines dans le domaine cytosolique, le complexe IL-6/gp80/gp130 est capable d'activer la voie de signalisation STAT3, via les JAK qui sont des protéines cytoplasmiques possédant une activité Tyrosine Kinase. (84)

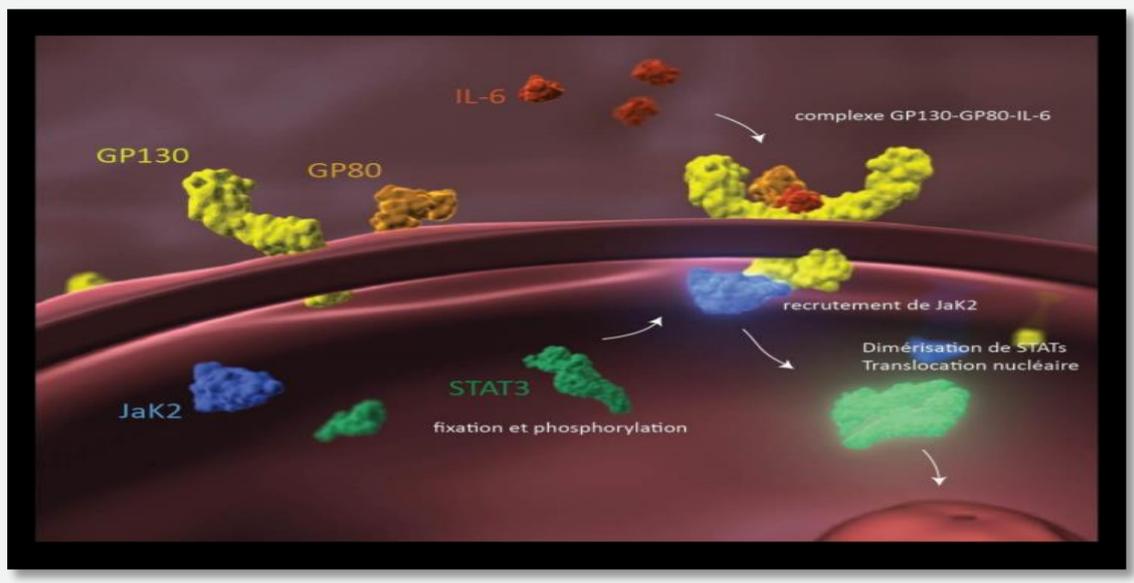


Figure N° 10 : Représentation classique de l'activation de la voie JAK2/STAT3. (Sanz et al. 2008)

La fixation de l'IL-6 sur son récepteur entraîne :

1. La dimérisation des deux chaînes bêta et recrutement des protéines JAK qui vont pouvoir phosphoryler le domaine cytosolique de la chaîne gp130 riche en tyrosine kinases.
2. Recrutement des facteurs de transcription STAT1 et STAT3, et leur phosphorylation par la protéine JAK sur les résidus tyrosines du domaine cytosolique.
3. Cette phosphorylation induit la dimérisation des STAT ce qui permet leur translocation dans le noyau, menant entre autre à la transcription des gènes codant des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, production d'immunoglobulines...

○ récepteurs solubles

La forme soluble du récepteur sIL-6R (gp80) est générée soit par épissage alternative, soit par protéolyse via les ADAM's, le récepteur soluble se lie à l'IL-6 et nécessitant alors la chaîne de transduction de signal gp130 ancrée sur une membrane afin de donner un effet biologique, c'est ce qu'on appelle la trans-signalisation. (85)

→ L'IL-1

L'IL-1 est un peptide d'environ 17 KDA sécrété par les cellules mononuclées principalement les monocytes, macrophages, lymphocytes et kératinocytes. Dans la famille de l'IL-1 il existe 11 structures différentes, les deux formes les plus étudiées sont : IL-1a et IL-1b. L'IL-1a et b sont codés par des gènes distinctes sur le chromosome 2, se lient au même récepteur IL-1R1 et ont des propriétés biologiques similaires.

Au cours de la PR, cette cytokine stimule la production du TNFalpha et les prostaglandines ce qui amplifie l'inflammation, ainsi que la production de métalloprotéases par les chondrocytes ce qui détruit le cartilage et la matrice extracellulaire, elle provoque aussi l'activation des ostéoclastes entraînant la destruction des os. (86)

Il existe 2 types de récepteurs de l'IL-1, IL-1R1 qui permet de transmettre un signal lors de la fixation de l'IL-1, et le récepteur IL-1R2 qui ne transmet aucun signal.

○ récepteur IL-1R1

L'IL-1R1 est une glycoprotéine transmembranaire de 90 KDa, exprimée par les lymphocytes T, cellules épithéliales et endothéliales, et nécessite une protéine accessoire IL-1RAcP pour la transduction du signal. (87)

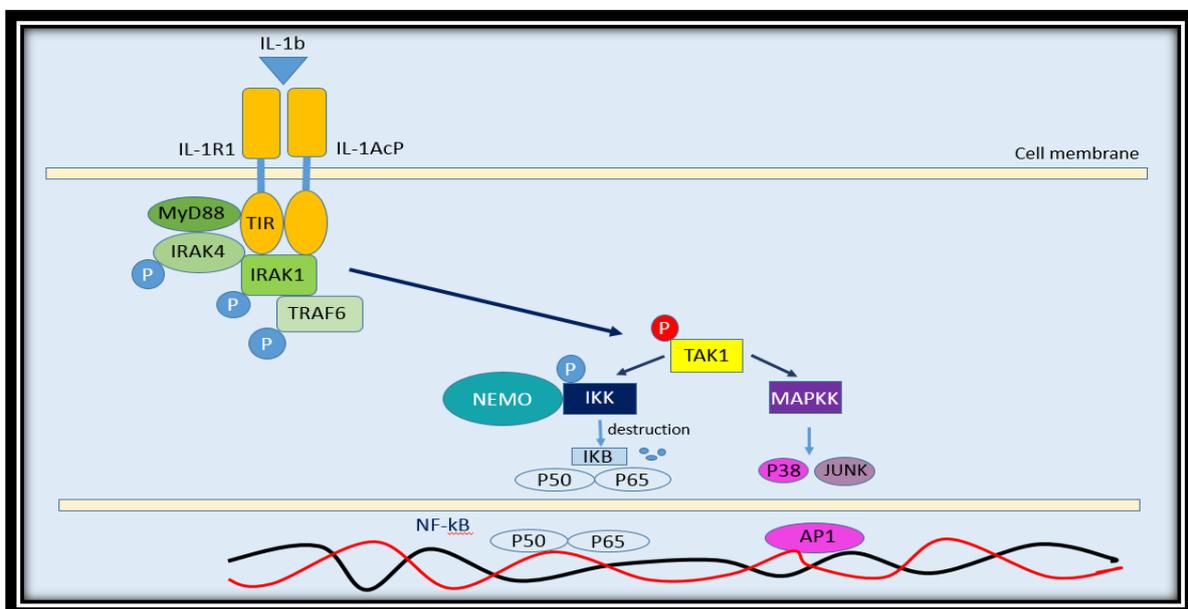


Figure.N°11 : Représentation classique de l'activation de la voie JaK2/STAT3

L'IL-1 peut faire son effet biologique que suite à une succession d'étapes :

- 1) Le ligand IL-1 se fixe sur le récepteur IL-1R1 avec sa protéine accessoire IL-1RAcP du côté extracellulaire, formant un complexe trimérique.
- 2) Dans ce complexe trimérique, les domaines de type Toll et IL-1R (TIR) sur les régions cytoplasmiques des récepteurs IL-1R1 et IL-1RAP se rapprochent, ce qui entraîne le recrutement de la protéine adaptatrice MyD88 suivie par le recrutement de l'IRAK4 (IL-1 associated-kinase-4) et IRAK1.
- 3) La MYD88 déclenche la phosphorylation des kinases associées au récepteur IL-1, IRAK4 et IRAK1, conduisant au recrutement et à la phosphorylation du facteur 6 associé au facteur de nécrose tumorale (TRAF6).

Le complexe précédent permet de recruter et phosphoryler la kinase TAK1 (la kinase 1 activée par le TGF- β). A partir de ce point, le signal peut se propager via deux voies différentes, soit la voie NF κ B ou bien MAPK.

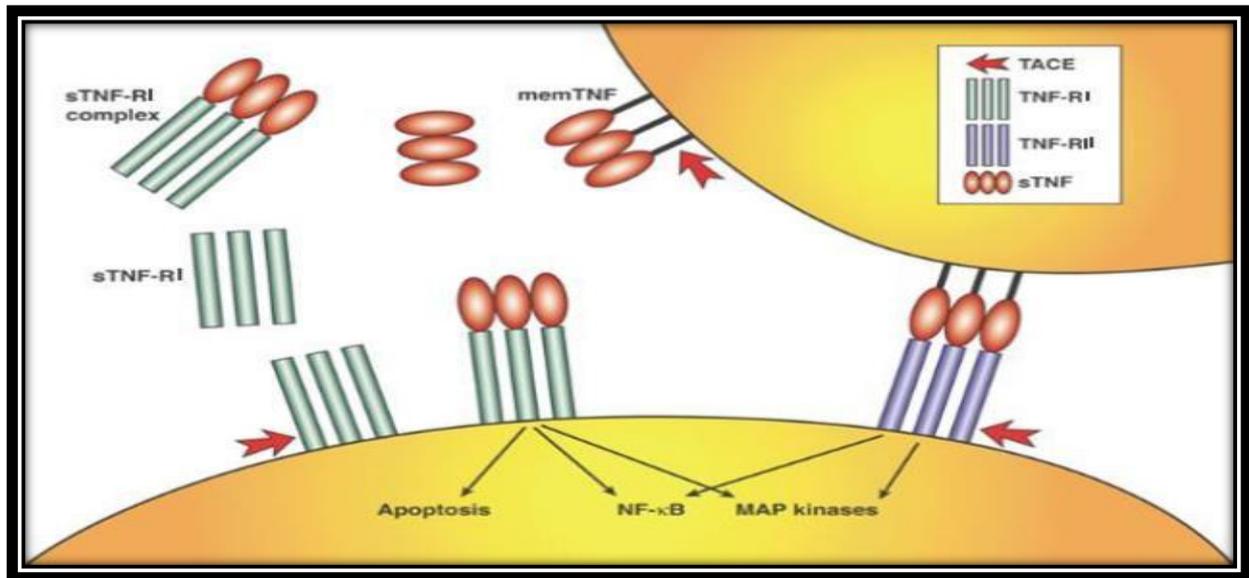
→ *TNF alpha* :

Le TNF- α est une glycoprotéine pro-inflammatoire dont le gène se trouve sur le chromosome 6 et est produite majoritairement par les macrophages et monocytes, NK, lymphocytes T, neutrophiles, ainsi que les cellules endothéliales et neurones. Ayant la capacité de provoquer une inflammation et supprimer la prolifération des cellules tumorales par apoptose. Elle est exprimée sous deux formes :

- La forme membranaire (mTNF α)
- la forme soluble (sTNF α)

Dans la PR, le TNF joue un rôle permissif dans la stimulation de la production d'autres cytokines inflammatoires comme l'IL-6 et l'IL-1 par les lymphocytes, ainsi que les métalloprotéases par les chondrocytes et les fibroblastes synoviaux. Comme il contribue à l'érosion osseuse médiée par les ostéoclastes dans l'articulation en déclenchant directement leur différenciation en stimulant l'expression de RANKL sur les fibroblastes synoviaux et les cellules T et B. **(88)**

Il existe deux récepteurs membranaires distincts de TNF α qui peuvent interagir soit avec la forme soluble ou membranaire du TNF:



Figure№ 12: Interaction entre le TNF soluble (sTNF), le TNF membranaire (memTNF), et les récepteurs à TNF-RI. (Bartok B et al., 2010).

○ TNF-RI

C'est une glycoprotéine transmembranaire de 55 KDA Exprimée sur la plupart des cellules de l'organisme, sa structure contient un domaine de mort (DD) intracellulaire et peut être activé soit par la forme forme membranaire mTNF ou la forme soluble sTNF. **(89)** C'est ce récepteur qui est le plus activé lors de la PR.

○ TNF-RII

Quant à ce récepteur de 75 KDA Il est exprimé essentiellement à la surface des cellules immunitaires et quelques autres cellules comme les endothéliales et les neurones, et contrairement au TNF-RI, le TNF-RII ne contient pas le (DD) dans son domaine cytoplasmique et est activé uniquement par la forme membranaire du TNF. **(90)**

Ainsi, les différents effets biologiques du TNF dépendent du récepteur activé.

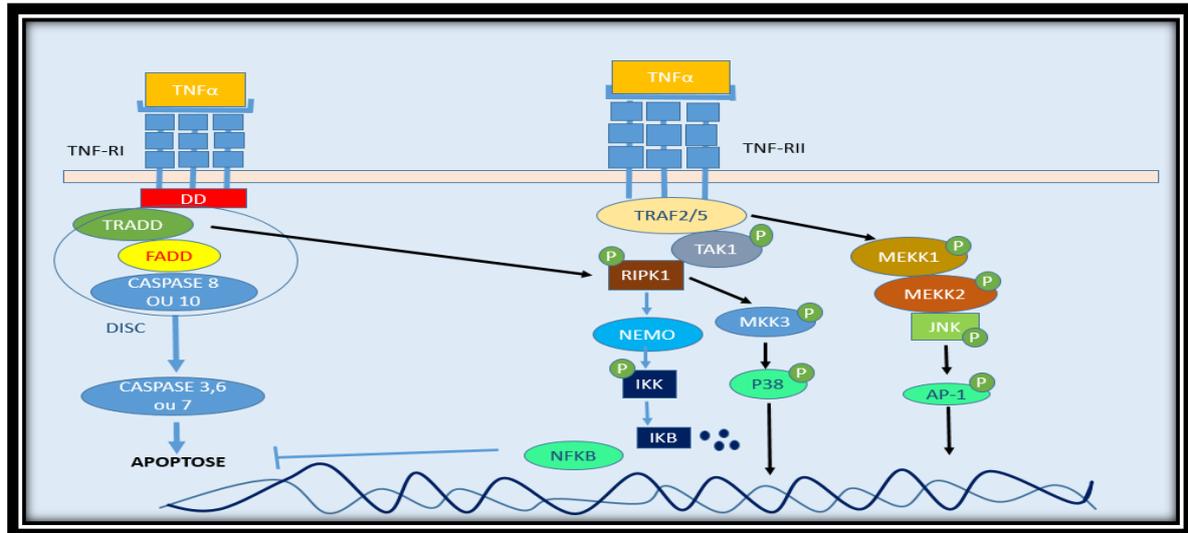


Figure N° 13 : Voies de signalisation des récepteurs du TNF.

▪ L'activation du TNF-RI :

La fixation du TNF sur le récepteur TNF-RI provoque l'activation de la voie extrinsèque de l'apoptose. Lorsque le ligand se fixe sur son récepteur, une série d'étapes se succèdent :

1. La trimérisation du récepteur du côté intracellulaire et formation de 3 domaines de mort (DD).
2. Recrutement de la protéine adaptatrice TRADD (TNF-R1 associated death domain) via son domaine (DD).
3. recrutement de FADD (FAS- associated death domain) via son domaine DD qui s'associe à la protéine TRADD.
4. Le FADD contient un domaine DED qui va permettre le recrutement et l'interaction avec la pro-caspase 8 ou 10 initiatrice possédant à leur tour un domaine DED, formant ainsi le complexe DISC (Death inducing signaling complexe).
5. Le complexe DISC va permettre le recrutement et l'activation des caspases effectrices 3, 6 ou 7, menant ainsi à l'activation de la voie extrinsèque de l'apoptose.

Le TNF-RI peut également activer les voies de survie cellulaire et de prolifération qui sont celles de NF-κB, AP-1 et la MAP-K si jamais il se lie au sTNF et qui sont en commun avec le récepteur TNF-RII.

▪ L'activation du TNF-RII

Vu l'absence du domaine de mort DD cytoplasmique, le TNF-RII mènent uniquement à l'activation des voies suivantes :

○ *Voie de NFκB*

La fixation du mTNF sur son récepteur TNF-RII provoque :

1. La trimérisation du domaine cytosolique du récepteur.
2. Recrutement et phosphorylation des facteurs associés au facteur de nécrose tumorale TRAF2 et TRAF5.
3. Ce qui permet le recrutement et la phosphorylation de la protéine adaptatrice RIP 1 (receptor interacting protein).
4. Recrutement et phosphorylation du TAK1 (TGF-β-activated kinase 1), ce dernier va activer la protéine NEMO qui à son tour active les protéines kinases IKK qui vont provoquer une phosphorylation inhibitrice du facteur nucléaire kappa-B (IκB) qui se dégrade suite à une ubiquitination.

Enfin la translocation nucléaire du facteur NFκB vers le noyau et liaison à l'ADN, NFκB régule l'expression des protéines associées à la survie/prolifération cellulaire, ainsi que la production des médiateurs de l'inflammation.

○ *Voie de P38 MAPK*

1. Activation du récepteur et recrutement de la protéine adaptatrice TRAF2 et 6.
2. Recrutement de la protéine RIPK1 qui a son tour recrute et phosphoryle la protéine MKK3.
3. Recrutement et phosphorylation du facteur P38 et translocation vers le noyau menant à une différenciation cellulaire.

○ *Voie de l'AP-1*

1. Activation du récepteur et recrutement des protéines adaptatrices TRAF2 et 6.
2. Recrutement et phosphorylation de la protéine MEKK1.
3. Recrutement et phosphorylation de la MEKK7.
4. Recrutement et phosphorylation du facteur JNK, qui a son tour phosphoryle et active le facteur AP-1 menant à une translocation nucléaire et expression des gènes de cytokines, différenciation et prolifération.

→ *IL-17*

La famille de l'IL-17 est composée de six membres : IL-17A, B, C, D, E et F. Parmi eux, l'IL17A est la plus active, c'est une glycoprotéine homodimère à liaison disulfure de 35 KDA. Son gène est situé sur le chromosome 6 et Il est principalement sécrété par les cellules TH17 et accessoirement par les macrophages, cellules dendritiques, NK et T CD8. (91) Dans la PR, l'IL-17 induit des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6 du cartilage, des synoviocytes, des macrophages et des cellules osseuses Et contribue à la déformation des articulations en induisant l'expression des metalloprotéinases qui dégradent la MEC de l'articulation. (92)

○ Récepteur de l'IL-17A

Son récepteur est une protéine transmembranaire et il est constitué de deux chaînes : une première chaîne IL-17RA, et une autre IL-17RC. (93)

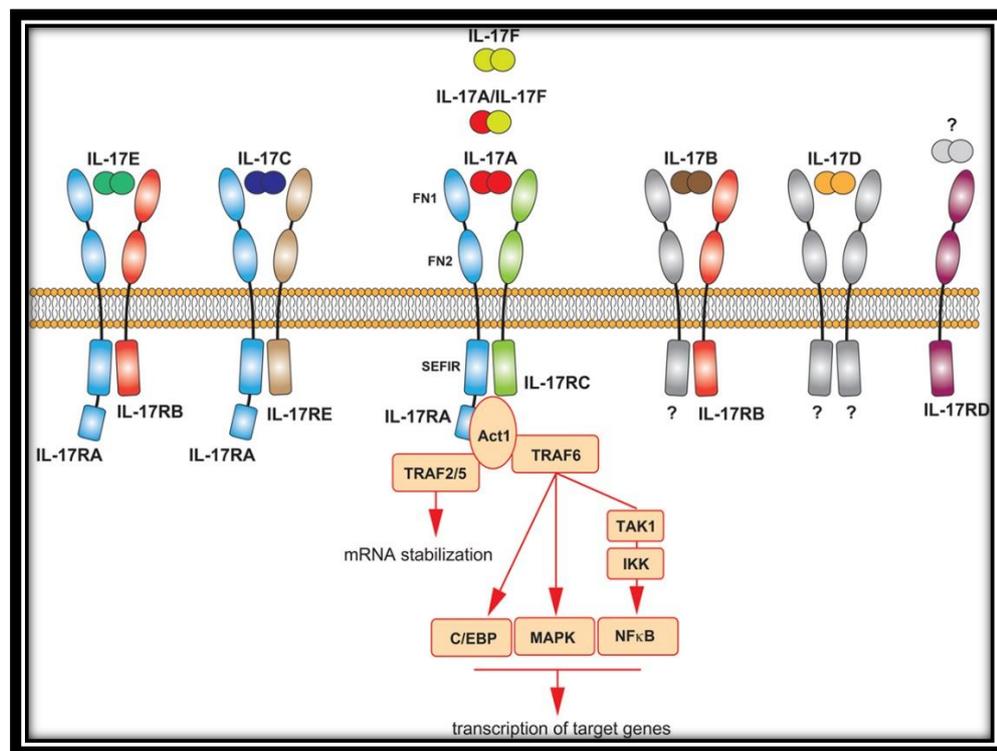


Figure.Nº 14 : les principaux événements de signalisation en aval de l'activation du récepteur IL-17A. (Gaffen SL. Nature Reviews Immunology.2009).

La fixation du ligand sur son récepteur provoque une série d'étapes.

1. Le recrutement de la protéine adaptatrice Act1 via son domaine SEFIR représente une caractéristique de la signalisation IL-17; ce dernier recrute le TRAF6 (facteur associé au facteur de nécrose tumorale-R), qui est un activateur critique en amont de la voie

NFKB. TRAF6 recrute la kinase TAK1 conduisant à l'activation de l'inhibiteur du complexe NFKB kinase (IKK) et ainsi à l'induction de la translocation NFKB.

2. Le TRAF6 est également requis pour l'activation des protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) comme l'AP-1.

→ RANKL (activateur du récepteur de ligand NF-KB) :

Le RANKL est une protéine transmembranaire de 20 KDA et formée de 317AA; son gène se situe sur le chromosome 13, et appartient à la superfamille des cytokines TNF. Son domaine trimérique peut être clivé par des enzymes telles que les métalloprotéinases matricielles et libéré dans l'environnement extracellulaire sous forme de RANKL soluble. Le RANKL lié à la membrane et le RANKL soluble se lient à leur récepteur RANK, mais le premier semble être plus significatif sur le plan fonctionnel. Ce ligand se trouve à la surface des cellules stromales, ostéoblastes, et les lymphocytes T et B, et peut être produit par ces mêmes cellules. Sa fonction principale est le remodelage et la réparation des os. (94)

Dans la PR, le RANKL est fortement exprimé dans le liquide et tissu synovial des patients atteints, il se lie à son récepteur RANK à la surface des précurseurs des ostéoclastes et des ostéoclastes matures, et entraînent leur différenciation et activation L'érosion et la destruction des os. (95)

6.2. Formation du pannus inflammatoire :

L'angiogenèse, l'infiltration des cellules myéloïdes et lymphoïdes ainsi que les cytokines pro-inflammatoires produites, provoquent l'activation des cellules FLS menant à l'épaississement de la membrane synoviale, formant ainsi le pannus inflammatoire qui est également causé par la migration/rétention des cellules infiltrées (mastocytes, lymphocytes, etc...).

Les FLS des patients atteints de PR sont résistants à l'apoptose, ce qui fait qu'ils présentent une certaine ressemblance avec les cellules néoplasiques métastatiques. Le pannus recouvre ensuite le cartilage articulaire et devient le siège de la production d'enzymes destructrices du cartilage et des os. Le pannus inflammatoire peut également induire l'accumulation du liquide synovial sécrété par la membrane. (96)

6.3 Destruction articulaire

6.3.1 La destruction cartilagineuse

La perte des éléments protecteurs de la synoviale tel que la réduction d'expression des glycoprotéines et lubricine altèrent les liaisons entre les protéines du cartilage. Les chondrocytes peuvent également sécréter des collagénases et des prostaglandines altérant ainsi les structures cartilagineuses.

Sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires synoviales (IL-1, TANF alpha, il-17) le cartilage sera privé progressivement de chondrocytes qui subissent le phénomène d'apoptose, ce qui forme des lacunes dans le cartilage et empêche son renouvellement. (97)

6.3.2 Érosion osseuse

Les ostéoclastes sont des cellules multinuclées spécialisées qui proviennent de cellules de la lignée monocytes-macrophages; ils se situent à l'interface entre l'os de l'articulation et le tissu synovial. L'activateur du récepteur de la voie du ligand NF- κ B (RANK)/(RANKL) régule la différenciation et la fonction des ostéoclastes, dans la PR, la voie RANK/RANKL est suractivée, entraînant un remodelage osseux dérégulé. Ce qui fait qu'après l'attachement aux protéines de la matrice osseuse, les ostéoclastes sécrètent des protéinases et créent un environnement acide local qui médie la destruction osseuse. (98)

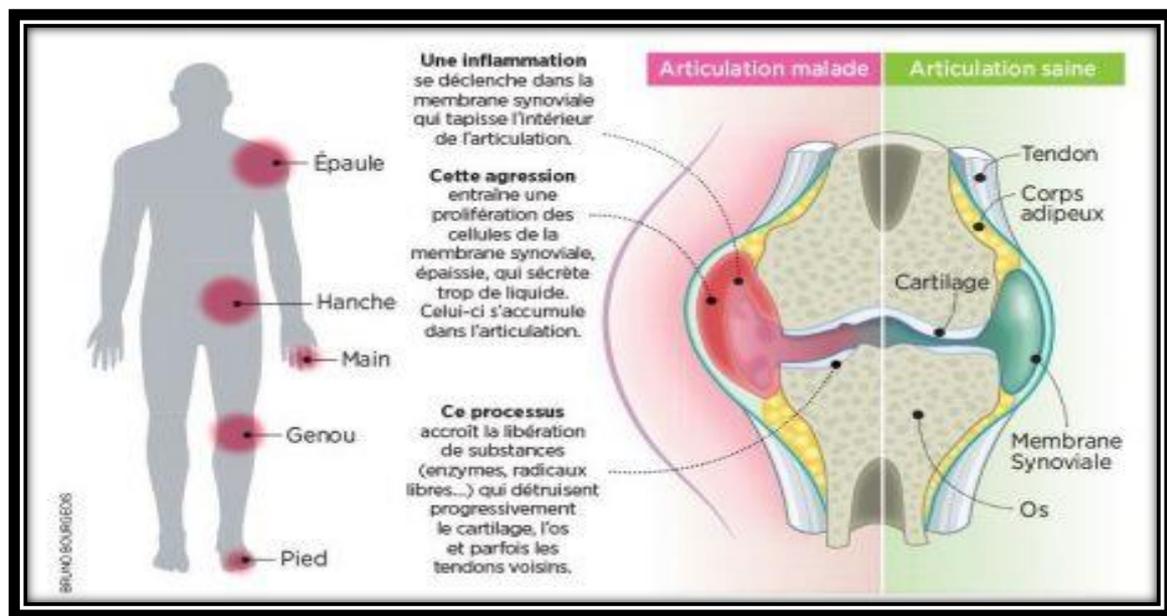


Figure N° 15 : inflammataion et destruction de l'articulation (Sougata et al. 2010)

7 Symptômes et aspects cliniques de la PR

La polyarthrite rhumatoïde affecte différentes articulations chez différentes personnes, et les symptômes varient d'une personne à l'autre dépendant de la gravité de l'inflammation et de l'évolution de la PR. L'inflammation affecte généralement les mêmes articulations des deux côtés du corps.

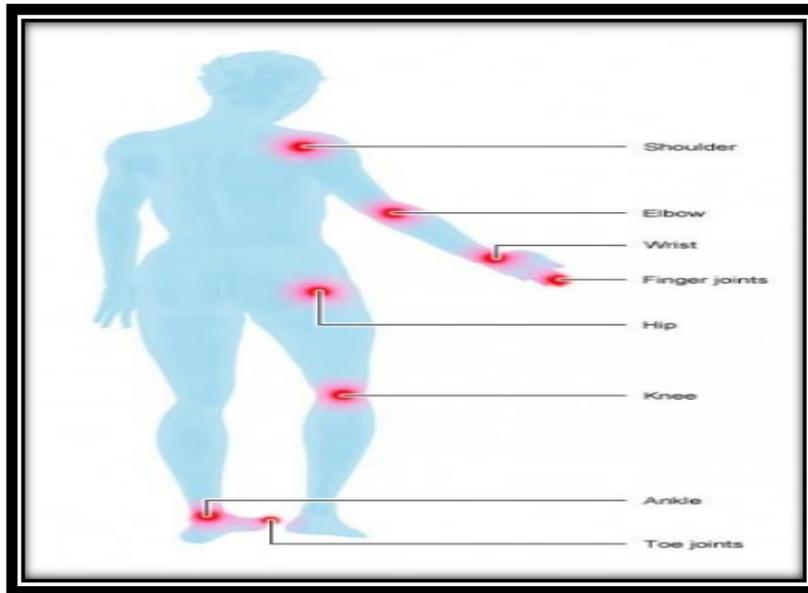


Figure.№ 16 : PR : articulations fréquemment touchées. InformedHealt.Org.2020.

(W:10)

7.1 PR au début

Parmi les symptômes typiques de la PR au début sont :

- Articulations enflées, chaudes et douloureuses.
- Raideur articulaire : les articulations ne redeviennent souples qu'après plus d'une heure.
- Fatigue et faiblesse : les articulations douloureuses et raides finissent souvent par ne pas être utilisées autant, ce qui peut affaiblir les muscles au fil du temps. (99)

Au début, les lésions sont douloureuses mais réversibles. Les phases inflammatoires évoluent par poussées successives. En l'absence de traitement adapté, les articulations sont déformées par ces poussées inflammatoires menant à la destruction du cartilage articulaire et des lésions tendineuses.

7.2 PR à la phase d'état

7.2.1 Manifestations articulaires

L'installation du rhumatisme inflammatoire réalise une atteinte bilatérale et symétrique et concerne surtout les petites articulations des mains, poignets et pieds. Les articulations de la main les plus lésées sont les métacarpo-phalangiennes (MCP) et métatarso-phalangiennes (MTP) ainsi que les articulations inter-phalangiennes proximales (IPP) sont plus souvent atteintes que les articulations inter phalangiennes distales (IPD). (100)

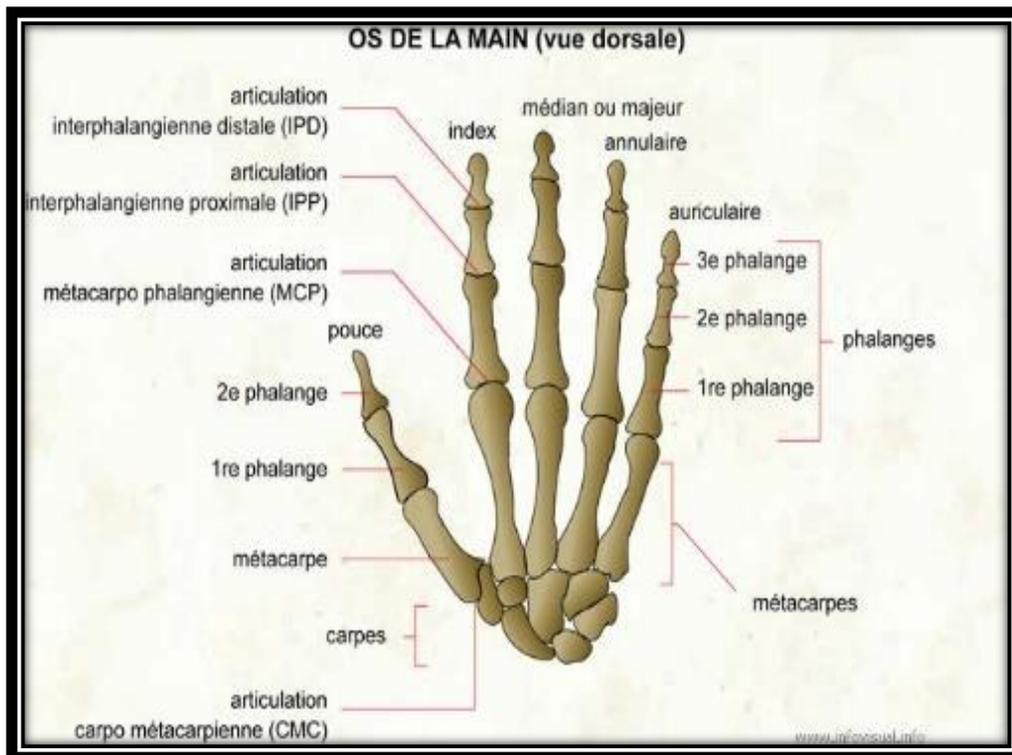


Figure N° 17: Représentation des os de la main droite en face palmaire (Michel T. 2015).

Plusieurs articulations peuvent être touchées dans la PR. On note particulièrement : les mains, les genoux, les pieds et le rachis qui sont décrits dans le tableau suivant.

Tableau N° 1 : Manifestation articulaires lors de la PR

<p>Au niveau des mains</p>	<p>L'inflammation des gaines synoviales, des tendons et des articulations provoque des déformations qui peuvent être très invalidantes. L'aspect en dos de chameau de la main et du poignet est dû à un volumineux pannus synovial des gaines des tendons extenseurs des doigts et des MCP dans leur ensemble.</p>	 <p>Figure N° 18 : Déformation des doigts de la main. Michelle. T. 2015</p>
<p>Au niveau du genou</p>	<p>Les déformations au niveau du genou peuvent être importantes et Pour soulager le patient il est parfois nécessaire de pratiquer une ponction évacuatrice du liquide.</p>	 <p>Figure N° 19 : Epanchement synovial du genou Michelle. T. 2015</p>
<p>Au niveau du pied</p>	<p>Il y'a de multiples déformations au niveau du pied. Certaines peuvent nécessiter le port d'orthèse pour soulager le patient.</p>	 <p>Figure N° 20: Atteinte du pied. Michelle. T. 2015</p>

7.2.2 Manifestations Extra Articulaire

Les manifestations extra articulaires (MEA) touchent environ 40 % des patients atteints de la PR, soit au début ou bien au cours de la maladie. Elles sont détectées fréquemment chez les femmes que chez les hommes, et peuvent apparaître à tous âges. **(101)**

La présence de ces manifestations rend la maladie plus sévère ; et les personnes atteintes de la PR avec des MEA doivent être surveillées et traitées intensément. On décrit :

- **Les nodules rhumatoïdes** : c'est la manifestation extra articulaire la plus fréquente des personnes atteintes de la PR, il s'agit de certaines tuméfactions sous-cutanées fermes, arrondies, mobiles et indolores siégeant la phase postérieure des avant-bras. Elles peuvent se développer aussi au niveau des poumons et provoquer des manifestations respiratoires spécifiques aiguës ou chroniques.

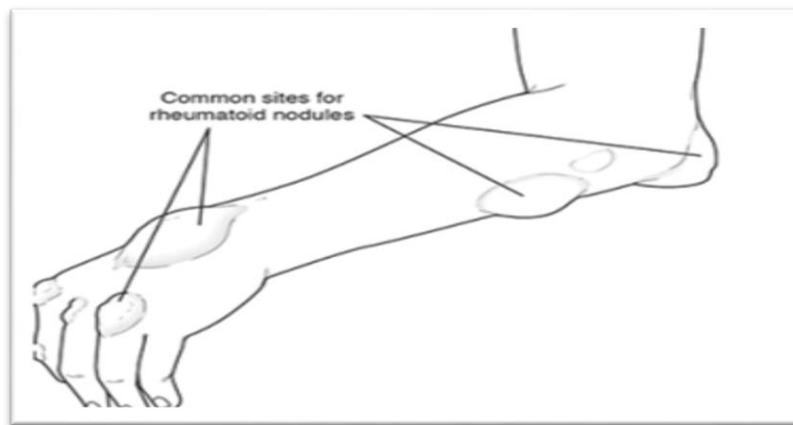


Figure №21: Sites de prédilection des nodules rhumatoïdes (Nabil. B. 2017)

- **Le syndrome sec ou syndrome de Gougerot Sjögren (SGS)** : plus exacte le SGS secondaire qui est associé à des maladies auto-immunes (PR, lupus). Il est dans ces formes secondaires moins graves que dans ces formes primaires et il s'agit généralement de :
 - **Xérostomie** : une sécheresse au niveau des glandes salivaires.
 - **Xérophtalmie** : une sensation de corps étranger et de sable intraoculaire, puis de photophobie et de brûlures ophtalmiques.
- **Les adénopathies**

Les adénopathies sont présentes dans 30 % des cas. Sont définies par l'augmentation pathologique du volume d'un ganglion lymphatique supérieure à 1 cm.

➤ **Les manifestations pleuro pulmonaires**

L'atteinte pulmonaire est l'atteinte extra articulaire la plus fréquente et la met le pronostic vital en jeu au décours de la PR.

➤ **Les nodules rhumatoïdes pulmonaires**

On estime que 20% de PR ont des nodules rhumatoïdes au niveau pulmonaire : le scanner est l'examen de choix pour les détecter.

➤ **Les vascularites**

La vascularite rhumatoïde survient généralement après plusieurs années d'évolution d'une PR (entre 15 à 20 ans), elle représente moins de 1 % des PR. elle s'agit d'une inflammation des artères de petit calibre et des artérioles en particulier à destination des muscles et des nerfs.

➤ **Les manifestations rénales**

Les atteintes rénales chez les patient souffrent de la PR sont rarement associés à la maladie elle-même mais sont plutôt majoritaire iatrogènes. Elles sont estimées entre 5 et 50%.

8 Diagnostic

Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR) doit être précoce car il conditionne l'instauration rapide d'un traitement de fond dans l'idéal dans les 3 à 6 mois après l'apparition des premiers symptômes, stoppant ou ralentissant ainsi l'évolution de la maladie et de prévenir les déformations articulaires. **(102)**

Le diagnostic d'une PR débutante est parfois difficile, car il s'effectue à l'aide d'une démarche diagnostique systématique aidée par des critères cliniques précis après élimination des diagnostics différentiels. Si le patient présente au moins quatre des sept critères défini par l'American College of Rheumatology "ACR" en 1987 il est considéré comme atteint d'une PR. Ces critères ont été revus en 2009 et le diagnostic de PR est posé si le score obtenu est supérieur ou égal à 6. (Tableau1).

Tableau N° 2 : Critères ACR/EULAR 2009 pour le diagnostic d'une PR débutante.

(Asma Benfarha. 2015)

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

L'évaluation clinique de la PR s'effectue à l'aide des critères de l'ACR ou de l'EULAR (European League Against Rheumatism) basés sur le score d'activité **DAS 28** (Disease Activity Score) évalué sur 28 articulations et calculé selon une formule mathématique précise.

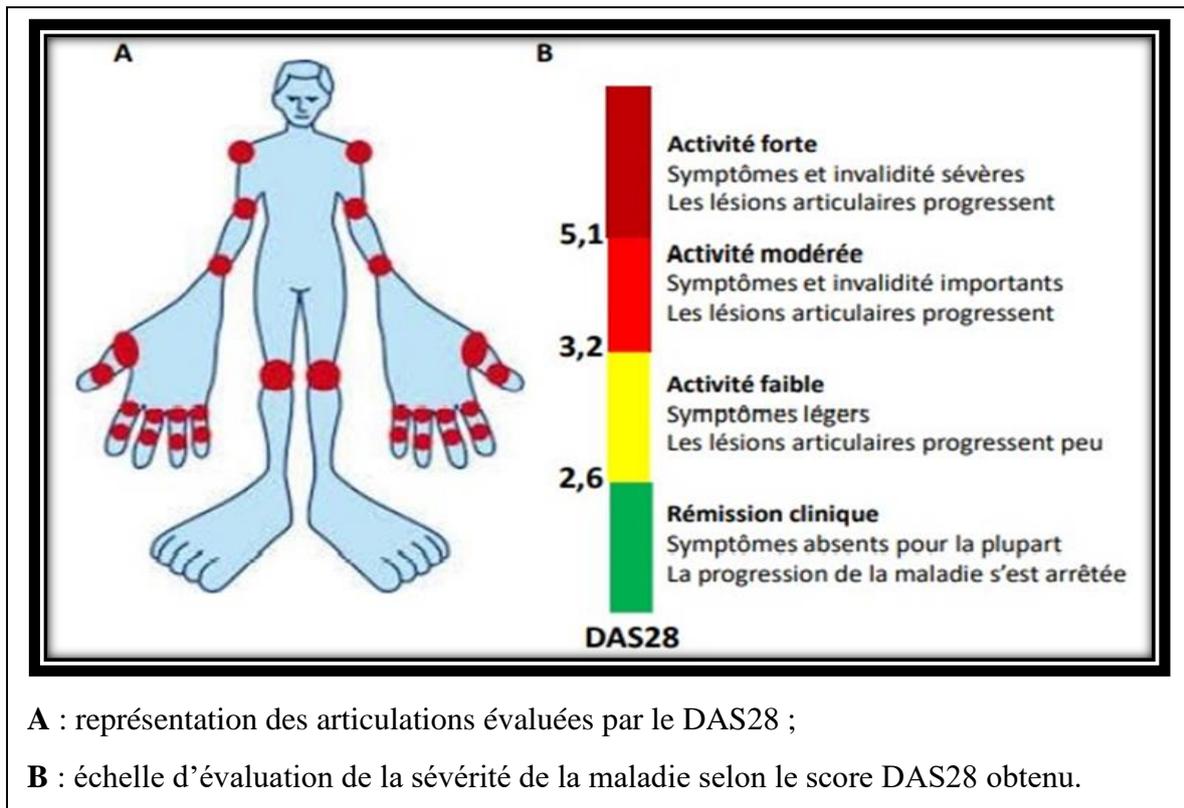


Figure N°22 : L'évaluation clinique de la PR selon le DAS28. (103)

8.1 Examens Biologiques

Les examens biologiques comprennent habituellement des tests de biologie générale, représentés principalement par les marqueurs de l'inflammation, et d'une autre la recherche des auto-anticorps nécessaire pour le diagnostic de la PR. (102)

8.1.1 Examens sanguins

✓ *VS et CRP*

Si la vitesse de sédimentation globulaire (VSG) à la première heure est élevée, ainsi que les taux sériques de protéines de la phase aiguë de l'inflammation (CRP), cela permettra de confirmer la sévérité de l'inflammation, ce qui suggère une plus forte activité de la maladie.

✓ *Recherche des auto-anticorps*

- *Les facteurs rhumatoïdes (FR)*

Le FR est une famille hétérogène d'auto-anticorps qui est essentiellement de nature immunoglobuline M (IgM) et dirigé contre le fragment constant (Fc) d'une IgG. On parle donc d'IgM anti-IgG.

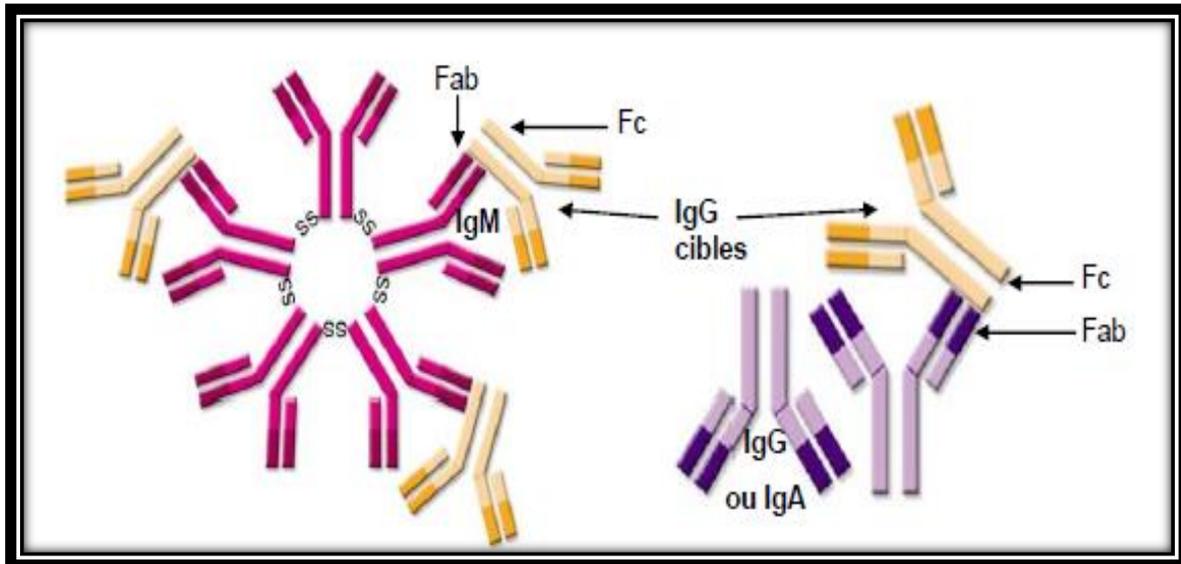


Figure N°23 : Représentation des différents types de facteurs rhumatoïdes.(Asma Benfarha, 2015).

La recherche des auto-anticorps anti fragment Fc des immunoglobulines (FR) se fera par différentes méthodes :

- ❖ Le test au latex qui repose sur l'agglutination des auto-anticorps sur du latex recouvert d'IgG.
- ❖ Le test de Waaler-Rose repose lui sur l'agglutination des globules rouges de mouton en présence d'auto-anticorps.
- ❖ Enfin le test ELISA recherchera le FR spécifique d'isotype IgG, IgA, IgM.
 - *Anticorps anti protéines citrulinées (ACPA)*

Les anticorps anti-CCP sont un groupe d'auto-anticorps détectés chez 70-90 % atteints de PR, et ont démontré une sensibilité comparable mais une plus grande spécificité que le RF pour le diagnostic de la PR, l'apparition des anti-CCP peut précéder des années la survenue des signes cliniques.

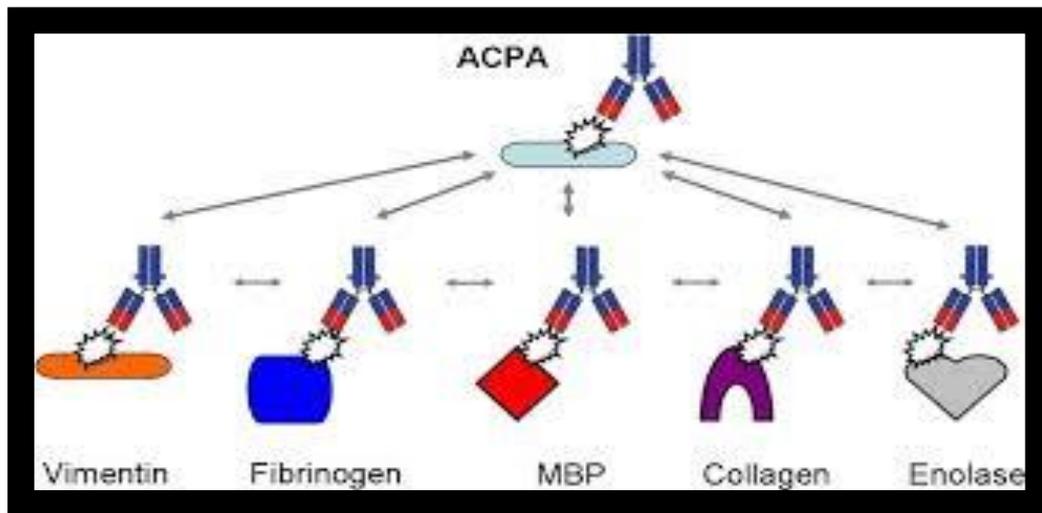


Figure.Nº 24 : spécificité des ACPA envers les différents antigènes. (LA Trouw et al. BMJ journals. 2012)

L'ELISA anti-CCP est le test le plus fréquemment utilisé pour les mettre en évidence, il utilise comme antigène des peptides synthétiques citrulinés cycliques, modifiés pour augmenter la reconnaissance par les auto-anticorps de plusieurs cibles antigéniques (collagène, alpha-énolase, fibrine...). (103)

8.1.2 Examen du liquide synovial

Tout épanchement intra-articulaire accessible doit être ponctionné pour une analyse bactériologique, cytologique et pour la recherche de microcristaux. La ponction soulage la douleur et l'analyse oriente le diagnostic. Il s'agit, au cours de la polyarthrite rhumatoïde, d'un liquide inflammatoire non spécifique, riche en cellules, à majorité de polynucléaires neutrophiles. Parfois, la formule est à prédominance lymphocytaire.

Le liquide synovial est de type inflammatoire s'il est riche en protéines et en cellules associant une majorité de cellules polynucléaires et une minorité de lymphocytes, L'analyse du liquide synovial permet surtout d'éliminer d'autres diagnostics tels que l'arthrite septique pour les formes de PR à début mono articulaire ou la crise de goutte.

8.2 Examen d'imagerie médicale

L'imagerie joue un rôle essentiel autant pour le diagnostic précoce que pour le suivi de la PR, la radiographie standard, ne dépiste que des lésions de structures tardives, est en revanche peu reconnaître des lésions débutantes. Il existe d'autres recours d'imagerie médicale comme l'échographie ostéo-articulaire et l'IRM qui sont plus spécifiques complémentaires aux

examens cliniques et biologiques pour étiqueter les rhumatismes indifférenciés débutants.
(104)

8.2.1 La radiographie

La recherche d'érosions au niveau de la jonction ostéo-chondrale d'une articulation en radiologie est un élément essentiel dans la démarche diagnostique d'une PR, et aussi d'éliminer d'autres pathologies.



Figure N° 25 : Radiographie de face d'une main atteinte de polyarthrite (Bencharif. 2014)

Cependant, si ces érosions sont très spécifiques de la PR, elles sont d'apparition tardive, c'est pourquoi d'autres examens plus sensibles à des stades précoces sont utilisés en complément de la radiographie lorsqu'elle est négative, on mentionne parmi eux l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

8.2.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Elle permet d'explorer le compartiment osseux et notamment les œdèmes et évaluent l'atteinte synoviale et ténosynoviale avec une grande précocité avant même les premiers signes radiographiques. De ce fait, l'IRM permet, dans un certain nombre de cas, de porter un

diagnostic plus précocement que ne le permettrait la radiographie standard et donc de traiter aussi plus précocement le patient.

8.2.3 Echographie ostéoarticulaire

L'échographie couplée au doppler puissance (DP) ou power doppler est un examen dont la sensibilité est parfaitement bien déterminée, elle permet de détecter une activité inflammatoire dans une synovite et des érosions pré-radiographiques, Cette technique est d'accès plus facile que l'IRM et est aussi sensible que l'IRM à la détection des synovites et des ténosynovites (inflammation des gaines synoviales entourant les tendons). Elle est aussi plus sensible que la radiographie conventionnelle pour détecter les érosions osseuses et cartilagineuses.

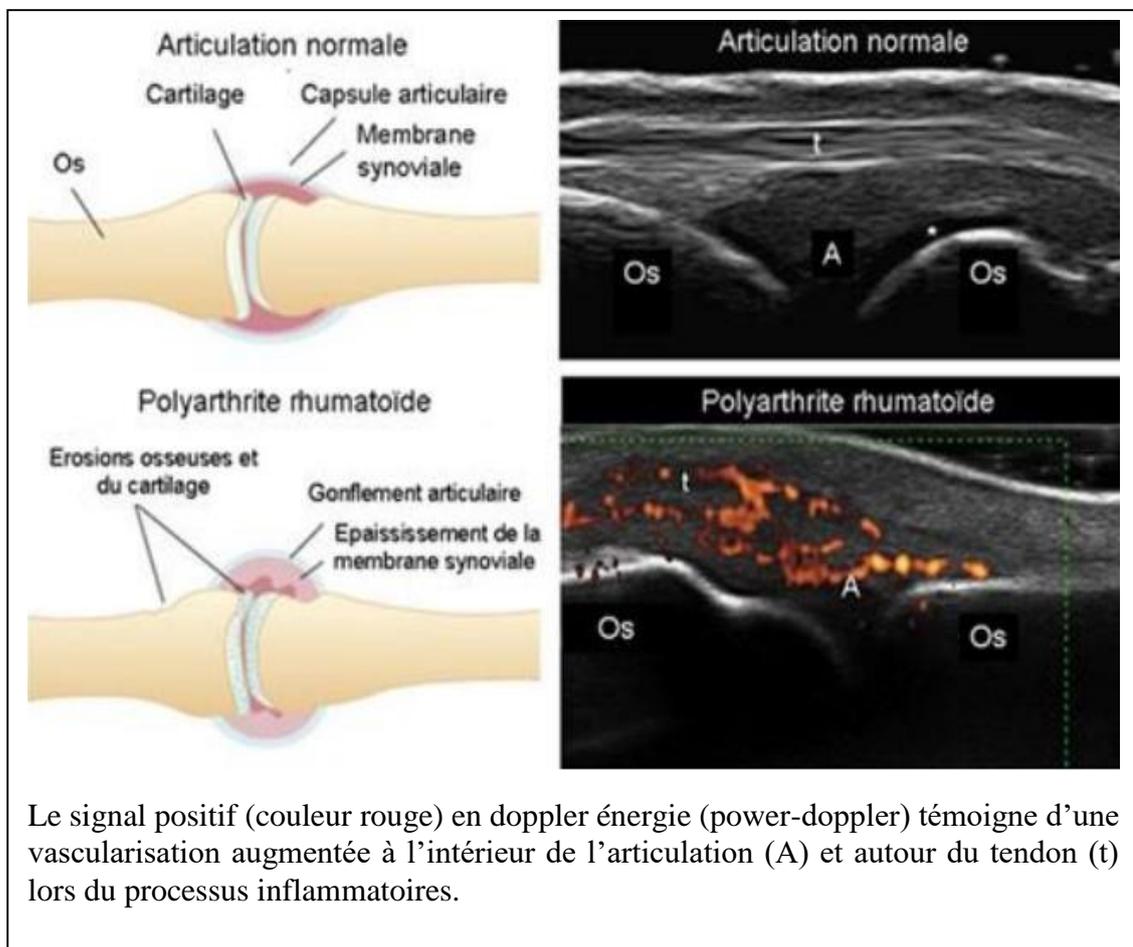


Figure.№ 26 : L'aspect d'une articulation normale et les modifications observées dans le décours de la PR à l'échographie. (Bencharif. 2014)

8.3 Diagnostic Différentiel (Web : 11)

Lorsque le diagnostic de polysynovite (gonflements articulaires) est certain, il faut alors savoir rechercher les signes des autres diagnostics potentiels (par l'interrogatoire et l'examen

clinique essentiellement). Pour confirmer le caractère "nu" de la polysynovite, il faut systématiquement éliminer une fièvre, une polyarthrite avec anomalies cardiologiques et une polyarthrite avec signes cutanés, digestifs, ophtalmologiques, neurologiques, Oto-Rhino-Laryngés, uronephrologiques ou axiaux.

8.3.1 Fièvre

L'existence d'une polyarthrite fébrile doit systématiquement faire discuter :

– *Une Étiologie Bactérienne* :

- endocardite d'Osler ;
- polyarthrite gonococcique ;
- polyarthrite septique à pyogène (le plus souvent dans un contexte d'immunodépression) ;
- maladie de Lyme ;
- rhumatisme streptococcique ou post-streptococcique ;

– *Une Étiologie virale* : parvovirus B19, rubéole, oreillons, rougeole, hépatite B ou C ou infection par Virus de l'Immunodéficience Humaine ;

– *Une Étiologie parasitaire* : rare ;

– *Une Étiologie microcristalline* : goutte et chondrocalcinose peuvent se manifester par une polyarthrite fébrile.

8.3.2 Polyarthrite avec anomalies cardiologiques

Il faut chercher :

– l'existence d'un souffle qui doit faire évoquer :

- l'endocardite d'Osler (bactérienne) à éliminer systématiquement surtout s'il existe une fièvre.
- le rhumatisme articulaire aigu (devenu rare actuellement) ;
- l'endocardite de Libman-Sachs (endocardite lupique) ;
- l'insuffisance aortique (manifestation extra-articulaire des spondylarthropathies, mais qui doit faire éliminer une endocardite) ;

– l'existence d'un bloc auriculoventriculaire sur l'ElectroCardioGramme :

- endocardite avec abcès septal ;
- maladie de Lyme ou maladie lupique ;

– une péricardite : lupus érythémateux disséminé, bien qu'il existe, au cours d'authentiques polyarthrites rhumatoïdes débutantes.

8.3.3 Polyarthrite avec signes cutanés

Il faut chercher :

- une porte d'entrée septique cutanée potentielle ;
- un érythème noueux, qui oriente vers un rhumatisme streptococcique, une enterocolopathie, une sarcoïdose, la lèpre ou la tuberculose ;
- un psoriasis ou une keratodermite : rhumatisme psoriasique.
- une vascularite : rare lors d'une polyarthrite rhumatoïde débutante ; sa présence à la phase précoce d'une polyarthrite doit faire rechercher d'autres maladies de type microangiopathies (micropolyangéite, périarterite noueuse, maladie de Wegener, etc.) ;
- des signes cutanés de la série lupique : masque lupique, lupus discoïde, etc. ;
- des signes de la série sclérodermique : telangiectasies, sclérodactylie, phénomène de Raynaud, etc.

8.3.4 Polyarthrite avec signes digestifs

- Une diarrhée glairo-sanglante : oriente vers une enterocolopathie inflammatoire.
- Une diarrhée simple : évoque une spondylarthropathie, une maladie de Whipple.
- Des douleurs abdominales associées à des poussées récurrentes articulaires : évoquent une fièvre périodique.
- Un syndrome ictérique oriente vers des hépatopathies aiguës ou chroniques autoimmunes.

8.3.5 Polyarthrite avec anomalies ophtalmologiques

Il faut rechercher systématiquement à l'interrogatoire et à l'examen clinique :

- une conjonctivite, qui évoque lorsqu'elle est aiguë un syndrome de Fiessinger-Leroy- Reiter ou s'il s'agit d'une kératoconjonctivite sèche, un syndrome de Gougerot-Sjögren ;
- une uveïte qui doit faire rechercher des signes de sarcoïdose, de maladie de Behçet ou de spondylarthropathie ;
- une sclérite : rencontrée plus fréquemment lors des vascularites de type Wegener et parfois au cours de la polyarthrite rhumatoïde (plus souvent anciennes).

8.3.6 Polyarthrite avec anomalies neurologiques

Des anomalies neurologiques de type convulsion sont évocatrices de lupus érythémateux disséminé ou de syndrome des antiphospholipides, de vascularite, de neuro- Behçet ou de syndrome de Gougerot-Sjögren.

8.3.7 Polyarthrite avec anomalies ORL

- L'atteinte des oreilles, si elle domine sur le cartilage, évoque une polychondrite atrophiante.
- Des lésions du nez peuvent être évocatrices : une perforation nasale évoque une maladie de Wegener, un nez en « pied de marmite » une polychondrite atrophiante.
- Une ulcération buccale évoque la maladie de Behçet (aphtose), un lupus ou une maladie de Crohn.

8.3.8 Polyarthrite avec anomalies uronéphrologiques

- Une uretrite évoque soit le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter soit une gonococcie.
- Des lithiases radiotransparentes peuvent se rencontrer en cas d'hyperuricémie.
- Une néphropathie doit être recherchée systématiquement par la bandelette urinaire : tubulo-interstitielle (goutte, sarcoidose ou maladie de Gougerot-Sjögren) ou glomérulaire (lors des connectivites, des vascularites et de la maladie lupique).

8.3.9 Polyarthrite avec signes axiaux

La présence d'une lombalgie inflammatoire ou de fessalgie doit faire évoquer une spondylarthropathie. On recherchera alors d'autres signes de spondylarthropathie.

9 Traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde nécessite une prise en charge pluridisciplinaire qui peut faire intervenir, outre le médecin généraliste et le rhumatologue, le chirurgien orthopédiste, le psychologue, l'assistante sociale, l'ergothérapeute, le kinésithérapeute, le médecin de rééducation fonctionnelle. Aussi l'information puis l'éducation du patient sont fondamentales et nécessaires à tous les stades de la maladie.

9.1 Traitements Médicamenteux

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a trois objectifs principaux : soulager les douleurs, stopper l'évolution de la maladie, afin de prévenir l'handicap.

→ **Prise en charge de première ligne**

10.1.1 Traitements symptomatiques d'action immédiate

Ces traitements d'action immédiate sont à visé symptomatique contre la douleur et l'inflammation, et sont surtout efficaces au début de la prise en charge.

9.1.1.1 Les antalgiques

Les plus utilisés sont ceux à base de paracétamol seul ou en association avec d'autres médicaments, comme :

Doliprane®, Dafalgan®, Efferalgan®

Le tramadol est également utilisé contre la douleur ; les effets indésirables sont moindres par rapport aux autres médicaments mais souvent insuffisants à eux seuls.

9.1.1.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS agissent en inhibant la cyclo-oxygénase pour empêcher la synthèse des prostaglandines, de la prostacycline et des thromboxanes.

L'aspirine est un anti-inflammatoire efficace pour la PR lorsqu'il est utilisé à fortes doses. C'est l'un des AINS les plus utilisés pour les douleurs articulaires.

Les effets secondaires de l'aspirine à fortes doses comprennent les acouphènes, la perte auditive et l'intolérance gastrique. Il existe d'autres AINS plus récents sur le marché comme :

Diclofénac VOLTARENE®

Ibuprofène BRUFEN®

Célécoxib CELEBREX®

Quelques effets indésirables peuvent également survenir majoritairement gastriques, cutanés, vasculaires ou rénaux.

La posologie est en fonction de chaque molécule, en prenant compte du poids, le sexe, l'âge et les comorbidités associées. **(105)**

9.1.1.3 Les anti-inflammatoires stéroïdiens : glucocorticoïdes

C'est des médicaments anti-inflammatoires plus puissants que les AINS faisant partie de la classe des immunosuppresseurs, Les deux molécules principalement utilisées sont :

Prédnisolone SOLUPRED®

Prédnisone CORTANCYL® Mais ils entraînent des effets secondaires plus importants, pour cette raison, ils ne sont indiqués que pendant une courte période à faibles doses lors d'exacerbations ou de poussées de PR.

La posologie usuelle est de 10 à 15 mg d'équivalent de prednisone par jour puis sera diminuée progressivement jusqu'à atteindre la dose minimale efficace.

Les injections intra-articulaires de corticoïdes peuvent être utilisées pour les symptômes locaux de l'inflammation, les plus utilisés sont La méthylprednisolone (Solumédrol®) et la bétaméthasone (Célèstène®) en voie parentérale **(102)**

Ils facilitent l'émergence des macrophages anti-inflammatoires M2 diminuant ainsi l'inflammation, ainsi que l'émigration des leucocytes vers les sites enflammés, Leurs effets secondaires comprennent l'amincissement des os, la prise de poids, l'hypertension, la dyslipidémie, le diabète et l'immunosuppression. (103)

→ **Prise en charge de deuxième ligne**

9.1.2 DMARD's synthétique conventionnels : csDMARD's

❖ Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX), constitue le traitement de première intention de la PR du fait de son profil favorable concernant à la fois son efficacité, sa sécurité, et sa tolérance.

Le MTX fait partie de la classe des médicaments anti-métaboliques, c'est un analogue de l'acide folique qui inhibe de manière compétitive la liaison de l'acide dihydrofolique (FH2) à son enzyme dihydrofolate réductase (DHFR) nécessaire à la conversion du (FH2) en acide folinique (FH4), en l'absence de ce dernier le métabolisme des purines et pyrimidines est altéré et la fabrication de l'ADN et l'ARN sera bloquée provoquant ainsi une action antimétabolique.

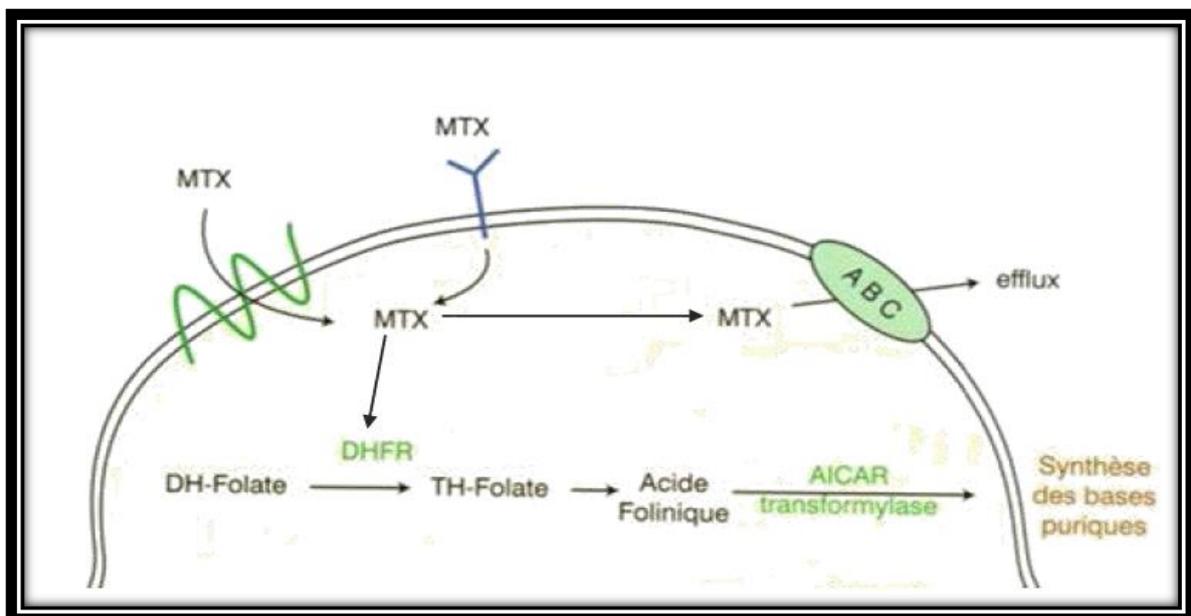


Figure N° 27 : Pharmacologie du méthotrexate. (Michel T. 2015).

Il a été également démontré qu'il participait au blocage de la production des espèces réactives de l'oxygène, la régulation négative de l'expression des molécules d'adhésion, la diminution des profils cytokiniques, la régulation négative des MMP, Inhibition de l'activation des macrophages, Diminution de la production d'immunoglobulines et de facteur rhumatoïde ainsi que l'Induction de l'apoptose des lymphocytes T activés.

Le MTX est généralement administré une fois par semaine à une dose comprise entre 7,5 et 25 mg chez les patients PR par voie orale ou sous-cutanée

Environ 40% des patients avec une PR précoce sont répondeurs au MTX en monothérapie, comme il peut aussi être prescrit en combinaison avec d'autres DMARDs, pour plus d'efficacité.

Vu son action immunosuppressive et hépatotoxique, ses effets indésirables incluent en outre une cirrhose, détérioration de la moelle osseuse, cytopénie, fibrose pulmonaire, aphtose buccales. **(106)**

Malgré sa bonne efficacité, 20 à 40% de patients n'obtiennent pas une efficacité suffisante au MTX, C'est pourquoi, il existe d'autres csDMARDs qui peuvent être introduits dans la thérapie, seul ou en combinaison.

❖ Léfélunomide

C'est un médicament oral immunosuppresseur; il agit en inhibant l'enzyme mitochondriale dihydro-orotate déshydrogénase essentielle à la synthèse *de novo* des pyrimidines nécessaire à la synthèse d'ADN et d'ARN, bloquant ainsi le cycle cellulaire, ce qui arrête la prolifération des lymphocytes activés et auto-immuns qui sont les acteurs principaux de la pathogénèse de la PR, favorisant ainsi les effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs

Dans la PR, il limite les dommages articulaires irréversibles, et prévient de la synovite empêchant donc la génération des symptômes systémiques de la maladie.

La dose recommandée pour le traitement de la PR est de 100 mg par jour pendant trois jours puis une dose d'entretien à la posologie de 10 à 20 mg par jour.

Parmi ses effets indésirables courants : la diarrhée, l'élévation des enzymes hépatiques, l'hypertension, l'éruption cutanée, nausée et douleur abdominale. **(107)**

❖ Sulfasalazine

C'est un immunosuppresseur qui une fois administré par voie orale sera convertie en acide 5-aminosalicylique (5-ASA) et qui est associé à du sulfapyridine (sulfamide) par les bactéries intestinales. Le (5-ASA) inhibe la production de l'acide arachidonique limitant ainsi l'effet inflammatoire, quant à la sulfapyridine à une activité antibactérienne.

La SSZ est utilisée dans la PR pour inhiber l'expression de cytokines inflammatoires, inhiber la migration des cellules inflammatoires, Ainsi qu'inhiber la formation des ostéoclastes,

La posologie de 2 à 3 g par jour doit être atteinte progressivement. Parmi les effets indésirables les plus fréquents de la SSZ sont des nausées, dyspepsie, atteintes cutanées (prurit, éruptions), des complications graves cutanéomuqueuses, hématologiques, hépatiques ou systémiques également sont possible(102)

❖ Hydroxychloroquine :

L'Hydroxychloroquine est un médicament antipaludique qui peut être utilisé comme un traitement à long terme dans la PR, sa fonction principale est l'altération de la fonction phago/lysosomale des phagocytes ce qui interfère avec l'interaction entre les cellules T auxiliaires et les macrophages présentateurs d'antigènes qui provoquent une inflammation des articulations et diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires, réduisant ainsi la réponse inflammatoire globale.

La posologie est de 400 à 600 mg par jour en 2 à 3 prises comme traitement d'attaque et de 200 à 400 mg par jour en 1 ou 2 prises comme traitement d'entretien.

Les effets indésirables courants sont principalement gastro-intestinaux, dermatologiques et ophtalmologiques, une dose élevée et une longue durée d'utilisation de l'hydroxychloroquine agissent comme des facteurs de risque de toxicité rétinienne (102)

9.1.3 DMARD's biologiques : b-DMRAD's:

Ces traitements sont rapidement efficaces pour retarder la progression des lésions articulaires causées par la PR, ils sont généralement utilisés en cas de non réponse ou une intolérance au traitement conventionnels. Ils peuvent avoir un effet inhibiteur soit sur les cytokines ou les cellules.

❖ Inhibiteurs des cytokines :

➤ Anti-TNF alpha :

Le traitement anti-TNF- α est le groupe le plus populaire dans le traitement des patients atteints de PR.

Les anti-TNF alpha sont soit des anticorps monoclonaux comme :

- L'infliximab INFLECTRA®, REMICADE®, REMSIMA® : administré par voie intraveineuse, une perfusion de 5mg/kg à S0, S2 et S6 puis une injection toutes les 6-8 semaines.
- Adalimumab HUMIRA® : administré par voie sous-cutanée, avec une injection de 40 mg toutes les deux semaines.
- Golimumab SIMPONI®: administré par voie sous-cutanée, avec une injection par mois.
- Certolizumab pegol CIMZIA® : administrée par voie sous-cutanée, avec une dose de charge (2 injections de 200mg aux semaines 0, 2 et 4) puis une dose d'entretien de 200mg (1 injection toutes les 2 semaines).

Soit une protéine recombinante formant un récepteur soluble qui se lie au TNF alpha comme :
(106)

- L'éta nercept ENBREL® : administré par voie sous-cutanée, avec une injection de 50 mg toutes les semaines.

Ces antagonistes du TNF alpha agissent en neutralisant l'activité de la cytokine et limitent l'inflammation locale, et la formation du pannus synovial responsable de la destruction articulaire causée lors de la PR.

Certains peuvent être administrés seuls, autres en association avec le MTX pour un effet plus favorable. Parmi les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions au site d'injection (douleur, gonflement, érythème), diminution de la résistance aux infections respiratoires, urinaires et cutanées, risque de développement de certains lymphomes et cancers cutanés. (102)

❖ **Inhibiteurs cellulaires :**

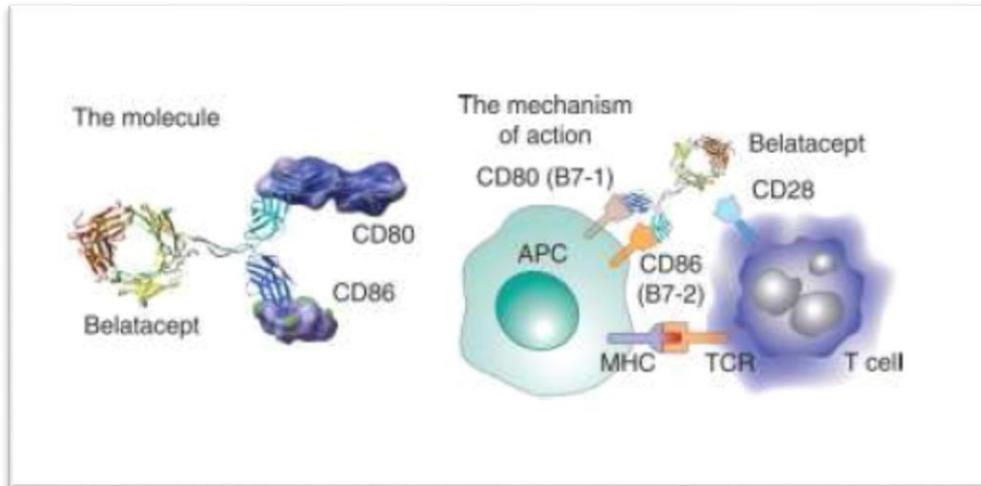
➤ **Inhibition des cellules T:**

○ **Abatacept:**

C'est une protéine de fusion soluble entièrement humaine qui se compose du domaine extracellulaire de CTLA-4 (antigène des lymphocytes T cytotoxiques 4) et un fragment de la portion FC de l'IgG1. Il joue un rôle de modulateur de la Co-stimulation des lymphocytes T, Comme la molécule naturelle CTLA4, l'abatacept interfère avec CD80/CD86 avec une plus grande avidité que CD28 bloquant ainsi le signal de Co-stimulation nécessaire à l'activation des lymphocytes T

Dans la PR, il est prescrit à la dose de 10mg/kg toutes les deux ou quatre semaines par voie intraveineuse, ou à la dose de 125mg par semaine par voie sous-cutanée.

Ses effets secondaires comprennent généralement des maux de tête, des nausées, risque d'infections et de survenue de lymphomes. (108)



Figure№ 28 : Mode d'action du Belatacept. (Aiang Guo et al.2018)

➤ Inhibiteurs des cellules B :

○ Rituximab :

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la glycoprotéine CD20 à la surface des cellules B du stade pré-B jusqu'au stade B mature, sa liaison au CD20 lui permet d'épuiser les sous-populations de lymphocytes B, la mort cellulaire est induite par divers mécanismes, notamment la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), la cytotoxicité à médiation par le complément (CDC) la phagocytose dépendante des anticorps (ADP) ce qui limite ainsi les rôles pathologiques des lymphocytes B dans la PR.

Dans la PR, il est prescrit à une dose de 1g en perfusion par voie intraveineuse, suivie d'une seconde dose deux semaines plus tard.

Parmi les effets secondaires rapportés : des réactions cutanéomuqueuses, une hypogammaglobulinémie, neutropénie, risque d'infections, douleurs thoraciques, hypertension. (109)

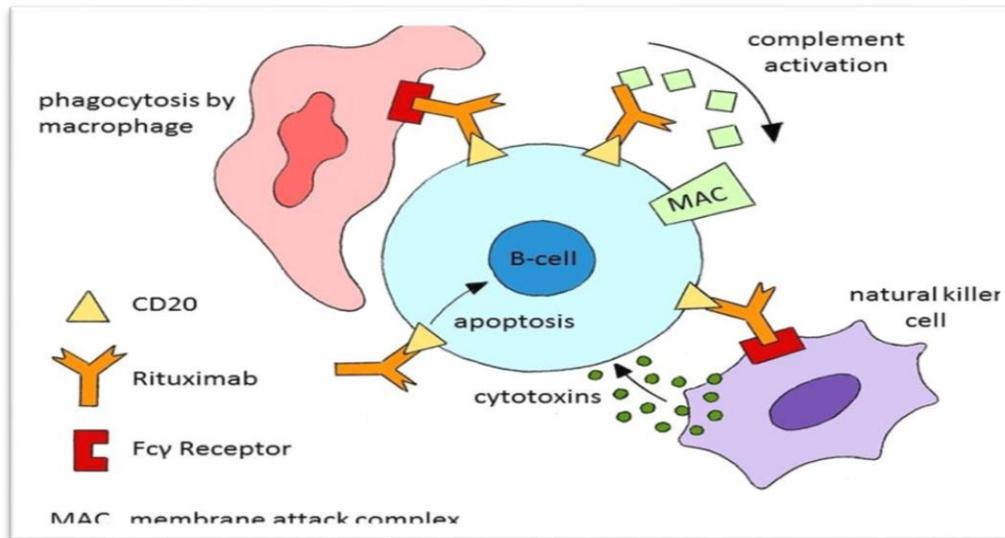


Figure N° 29 : Mode d'action du Rituximab. (Giang guo et al.2018)

9.1.4 DMARD's synthétiques ciblés : tsDMRAD's :

❖ Inhibiteurs de la voie de signalisation JAK:

Les Janus Kinases sont des enzymes essentielles dans les voies de signalisation des récepteurs de cytokines et facteurs de croissance membranaires. Il existe quatre isoformes différents de JAK chez l'homme (JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2) qui fonctionnent par paires pour transmettre des signaux intracellulaires.

Les inhibiteurs synthétiques ciblés de JAK appelés les jakinibs réduisent l'inflammation en se liant directement aux JAK intracellulaires et en modulant leur activité catalytique intracellulaire perturbant ainsi la signalisation médiée par les récepteurs de plusieurs cytokines inflammatoires. (110)

IL existe plusieurs jakinibs approuvés et utilisés dans la PR et qui peuvent être administrés seuls ou en association avec le MTX, on mentionne :

- **Tofacitinib Xeljanz®:**

C'est un inhibiteur JAK oral à petite molécule, il inhibe préférentiellement la JAK-1 et 3.

La dose recommandée est de 5mg deux fois par jour, Les effets secondaires indésirables les plus courants sont liés aux risques d'infection, aux troubles hématologiques et hépatiques et un risque accrue de cancérogénicité. (109)

- **Baricitinib Olumiant® :**

Le Baricitinib est un médicament moléculaire administré par voie orale qui inhibe JAK-1 et -2 et qui a une activité modérée sur la tyrosine kinase 2 (TYK2).

La dose recommandée est de 4mg une fois par jour. **(102)**

Parmi les principaux effets indésirables retrouvés suite au traitement sont : l'augmentation du risque d'infections opportunistes et sévères, une anémie, une leucopénie, une réactivité augmentée à la tuberculose et des troubles gastro-intestinaux. **(111)**

Ces inhibiteurs synthétiques ciblés sont usuellement indiqués en cas d'échec ou d'intolérance à un ou plusieurs traitements de fond utilisés pour la PR.

9.2 Traitement Non Médicamenteux : (Web : 11)

9.2.1 Rééducation

À distance des poussées, le renforcement musculaire se fait en technique isométrique (économie articulaire) : il vise à récupérer les amplitudes articulaires. Le maintien du mouvement est bénéfique. Dans la polyarthrite rhumatoïde évoluée, une attention particulière sera accordée aux préventions des déformations et à l'adaptation du geste, des ustensiles et du domicile par l'ergothérapie.

9.2.2 Traitement chirurgical

Il vise surtout à soulager les malades. Cependant, à un stade précoce, il permet par ailleurs de prévenir les destructions articulaires (synovectomie). Il peut faire appel à plusieurs techniques :

– la synovectomie orthoscopique ou chirurgicale est indiquée en cas de synovite

Persistante malgré le traitement médical général et local ;

– l'arthroplastie (le plus souvent totale) permet d'apporter l'indolence et de rendre la fonction à une articulation détruite, telle que la hanche, le genou ou l'épaule ;

– l'arthrodèse orthoscopique ou chirurgicale permet d'apporter l'indolence et la stabilité à une articulation détruite lorsqu'une arthroplastie est difficilement réalisable (poignet, cheville, arrière-pied).

9.2.3 Aide psychosociale

Une prise en charge psychosociale doit être proposée au malade. De même, les associations de malades peuvent jouer un rôle bénéfique important.

Chapitre II

Covid-19

1 Description

Il existe une vaste famille de virus appartenant aux coronavirus, toutefois seulement six (229E, NL63, OC43, HKU1, COV-SRAS et COV-MERS) qui provoquent des infections graves aux niveaux des voies respiratoires chez l'homme. **(112)** Les trois virus les plus dangereux pour l'homme et qui ont provoqué des infections respiratoires graves et même mortelles sont :

- Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (COV-SRAS) signalé en novembre 2002.
- Le coronavirus du syndrome respiratoire Moyen-Orient (MERS-CoV) signalé en septembre.
- un nouveau coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère-2 (SARS-CoV-2) est apparu et a causé une maladie infectieuse appelée maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Le COVID-19 a été apparu pour la première fois dans la ville chinoise de Wuhan en décembre 2019 et a été déclarée par l'OMS comme une pandémie mondiale le 11 mars 2020. Le SARS Cov2 appartient à la famille des coronavirus. **(113)** Ce sont des virus à ARN qui sont dérivés de quatre sous-groupes :
 - ✓ Alpha coronavirus.
 - ✓ Bêta coronavirus.
 - ✓ Gamma coronavirus.
 - ✓ Délta coronavirus.

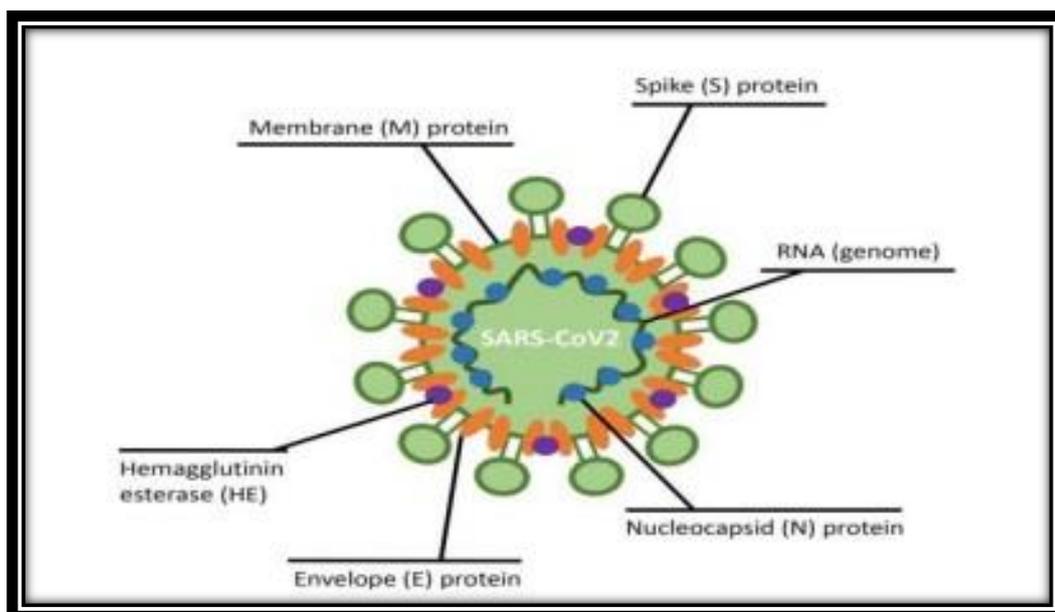


Figure N°30 : structure du SARS-COV-2 (LAI. CC. 2020)

Le SARS-Cov2 est un beta coronavirus enveloppé doté d'un ARN monocaténaire positivement polarisé de 30 kb et de 29,9 ko de longueur du génome. Le microscope électronique montre l'aspect en couronne qui est dû à la présence sur de protéines de surface en forme de spicules. Le tiers du génome code pour les protéines de structure du virus dont quatre glycoprotéines de membrane. **(114)**

- ✓ La protéine Spike (S).
- ✓ L'Hémagglutinine-Estérase (HE).
- ✓ Les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E).
- ✓ La protéine de capsid (N).

Les deux tiers restant du génome code pour des protéines non structurales nécessaires à la réplication du virus.

2 Épidémiologie

➤ À l'échelle mondiale

Cette maladie émergente hautement infectieuse s'est propagée dans 223 pays avec plus de 178 millions de cas confirmés et plus de 3.8 millions de décès signalés dans le monde. **(115)** Les États-Unis ont connu le plus grand nombre d'infections au SRAS-COV-2 et de décès lié au COVID-19, suivi du Brésil et de l'Inde. **(116)** Le 22 Juin 2021 sur la base de la mise à jour épidémiologique hebdomadaire de l'OMS, il a été signalé que la variante alpha s'est étendue à 170 pays, la variante bêta a été signalée dans 119 pays, la variante gamma a été détectée dans 71 pays et la variante delta s'est propagée à 85 pays à travers le monde, ainsi l'estimation actuelle de l'OMS du taux mondial de létalité pour COVID-19 est de 2,2%. **(117)**

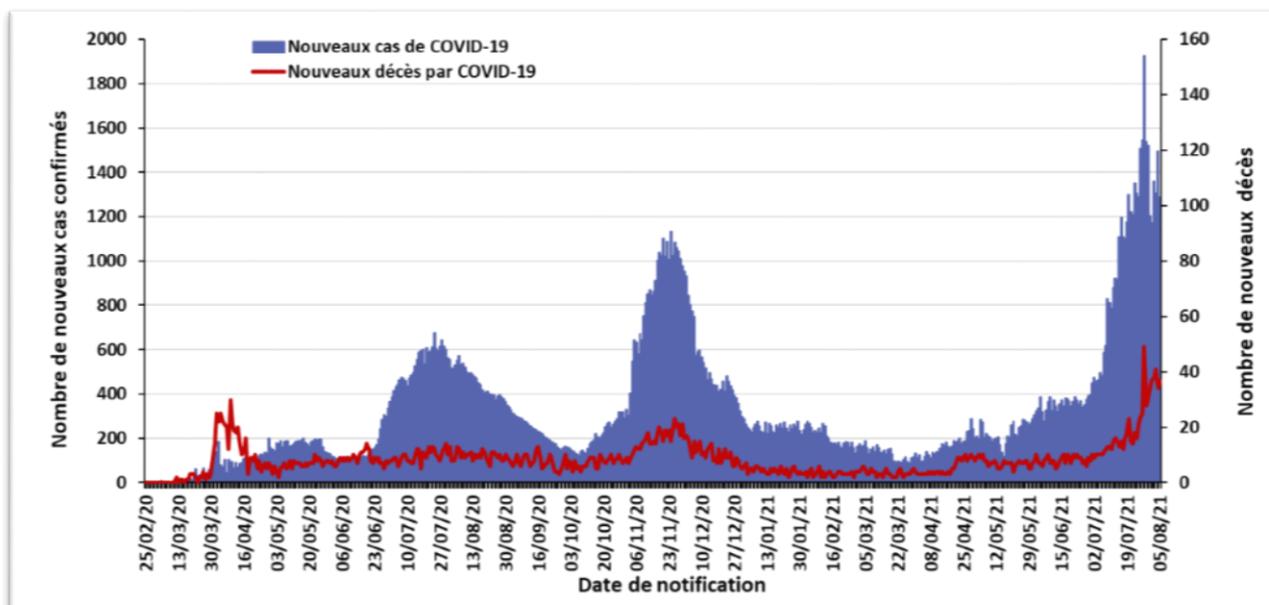
➤ En Algérie

Après le premier cas signalé dans la wilaya d'Ouargla, une véritable épidémie a débuté dans la wilaya de Blida le 1 Mars 2020; après, plusieurs wilayas ont été signalés comme Sétif, Constantine, Bordj Bou Arreridj, Bejaia, et Oran, d'autres départements sont apparus en Juin/Juillet 2020 notamment Biskra et El Oued. **(Web:12)** Les wilayas de Saida, Relizane et Chlef dans la région de l'Ouest, et Illizi, Tamanrasset et Tindouf dans le sud ont été les moins touchés. **(118)**

Février 2021 a marqué la fin de la première vague avec 5753 nouveaux cas et 92 décès; ce qui porte le nombre total de cas à 113000 et 2985 décès. **(119)** Mars 2021 a marqué le début de la deuxième vague avec un total de 122 311 cas dont 3261 décès. **(Web:13)**

La troisième vague a débuté vers Mai 2021 avec une prédominance de la variante delta qui représente 71 % des virus en circulation et dont l'activité est en forte progression. **(Web:14)**.

Durant le mois de juillet, l'Algérie dépasse son record avec 1350 nouveaux cas signalés le 23 juillet 2021, atteignant un total de 159 563 cas recensés dans le pays.



Figure№31 : Pandémie de Covid-19 en Algérie. (Web:15)

3 Mode de transmission

Il existe de multiples modes de transmission du SRAS-COV-2, notamment la transmission respiratoire par gouttelettes et aérosols, et l'interaction avec des surfaces contaminées (fomites).

3.1 Transmission respiratoires par gouttelettes et aérosols

La transmission du virus se fait principalement par les gouttelettes respiratoires générées par la bouche de la personne atteinte, et qui peuvent atterrir sur le nez, la bouche et les yeux d'autres personnes provoquant ainsi la contamination. **(120)** Étant donné que le temps d'incubation du virus est entre 2 et 14 jours, les personnes infectées ne présentent pas de symptômes et ignorent leur infection, ce qui les rend des porteurs actifs pour la transmission à d'autres, Sachant qu'un sujet infecté peut contaminer à son tour entre 2 à 4 autres personnes se trouvant dans le même endroit. **(121)**

Bien que les grosses gouttelettes respiratoires ($> 5 \mu\text{m}$) aient tendance à tomber de l'air assez rapidement, les aérosols contenant des particules plus petites ($< 5 \mu\text{m}$) peuvent rester en

suspension pendant une période prolongée (≥ 2 h) et parcourir de plus grandes distances grâce à de simples mécanismes de diffusion et de convection. (122)

3.2 Interaction avec surfaces et objets contaminés (fomites)

La transmission par contact du SRAS-COV-2 peut se faire à partir de surfaces et d'objets contaminés ou il peut rester viable pendant plusieurs heures voire jours pour provoquer une infection. (123) Le SRAS-COV-2 peut survivre 2 à 9 jours sur des objets et des surfaces tel que le plastique (≥ 4 jours), le métal (5 jours), le bois (4 à 5 jours), les blouses (2 jours), du papier (1 à 5 jours) et du verre (4 jours), les rendant ainsi des vecteurs passifs. (124) Ainsi le contact direct avec ces fomites hébergeant le SRAS-CoV-2 et le contact ultérieur avec la muqueuse respiratoire ou oculaire sont impliqués dans la transmission du virus.

4 Les facteurs de risques

L'épidémie de coronavirus est devenue une crise sanitaire mondiale, ainsi plusieurs facteurs de risque contribuent à la survenue de ce dernier, parmi :

4.1 L'âge

Les personnes âgées sont plus susceptibles d'avoir des maladies chroniques, ainsi en raison de leur faible immunité, les aînés atteints de maladies chroniques sont plus à risque à diverses infections bactériennes et virales telles que : la grippe, la pneumonie bactérienne, Si ils sont atteint du COVID-19 cela les rends exposés à des complications plus graves comme le développement d'une défaillance d'organes progressive menant même à la mort dans les cas les plus graves. (125)

4.2 Le sexe masculin

Le sexe joue un rôle important dans la réaction aux maladies infectieuses, les résultats de la mortalité indiquent que les hommes recensent plus de décès que les femmes dans presque tous les pays du monde.

Les femmes sont moins sensibles aux infections virales que les hommes ; en raison de la protection du chromosome X et la présence des hormones sexuelles qui joue un rôle anti-inflammatoire important dans l'immunité inné et adaptative. (126)

Il a été également démontré que les hormones masculines comme les androgènes augmentent l'expression de la protéase TMPRSS2, ce qui fait une pénétration virale plus accentuée chez les hommes. (127)

4.3 *Les comorbidités*

L'hypertension, les maladies cardiovasculaires, le diabète et les maladies respiratoires sont des facteurs de risques de progression de la maladie ; parmi :

✓ *Le diabète*

Chez les diabétiques, la réponse immunitaire est compromise aux infections virales, l'augmentation du taux de sucre dans le sang affecte probablement la chimiotaxie des neutrophiles et la phagocytose, améliorant ainsi l'affinité de liaison virale et l'entrée et diminuant la clairance virale ; De plus, l'hyperglycémie a des effets significatifs sur les protéines en induisant une glycosylation et en modifiant la composition des compléments, cette glycosylation rend les cellules sensibles à l'inflammation et aux dommages viraux. **(128)**

✓ *l'obésité*

L'élévation de l'indice de masse corporelle (IMC) et le degré d'accumulation de tissu adipeux viscéral est associée à un pronostic défavorable chez les patients atteints de COVID-19.

L'accumulation du tissu adipeux fait que les adipocytes deviennent hypertrophiés et apoptotiques, ce qui attirent les macrophages et d'autres cellules pour former des tissus adipeux inflammatoires favorisant l'inflammation systémique. **(129)**

L'obésité peut également avoir un impact principal sur la fonction du poumon par différentes façons menant à des dysfonctionnements respiratoires comme l'hypoxémie, une hypercapnie et même de se progresser vers une insuffisance respiratoire. **(130)**

✓ *Hypertension artérielle et maladies cardiovasculaires*

Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire préexistante et/ou d'hypertension sont plus à risque de développer une maladie plus grave.

L'hypertension peut entraîner un certain nombre de changements physiopathologiques dans le système cardiovasculaire tels que l'hypertrophie ventriculaire gauche ou la fibrose, cela peut rendre le cœur hypertendu particulièrement sensible au SRAS-CoV-2. **(131)**

✓ *Maladies respiratoires chroniques*

La cause principale de décès chez les patients atteints de COVID-19 est l'insuffisance respiratoire due à la pneumonie, donc on peut s'attendre à ce que la COVID-19 soit plus fréquente et plus grave chez les personnes atteintes d'une maladie pulmonaire chronique

comme la maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO), l'asthme et les maladies pleurales. (132)

5 Cycle de réplication du SRAS-COV-2

L'infection par le SRAS-COV-2 se fait via plusieurs étapes successives, citer ci-dessous :

5.1 *L'entrée du virus dans la cellule*

La pénétration du virus dans la cellule est dépendante de quelques molécules virales et cellulaires. La protéine S (Spike) est une glycoprotéine de fusion homotrimérique formée de deux sous-unités, une sous-unité S1 exposée à la surface contient le domaine de liaison au récepteur (RBD), et une sous-unité S2 transmembranaire contenant le peptide de fusion qui médie la fusion des membranes cellulaire et virale. (133)

Une autre molécule clef est l'ACE2 a été identifié comme le récepteur de surface cellulaire fonctionnel qui se lie à la protéine S et permet la pénétration du virus à l'intérieur de la cellule hôte. (134)

Outre la liaison au récepteur, le clivage protéolytique des protéines S par des protéases dérivées de la cellule hôte est essentiel pour permettre la fusion. Les protéines S peuvent être clivées par une ou plusieurs protéases de l'hôte sur un site de clivage efficace à la frontière S1-S2 , notamment la furine, la trypsine, les cathepsines B (CatB) et cathepsines L (CatL), mais Il a été démontré que le SRAS-CoV-2 utilisait la protéase à sérine de surface cellulaire TMPRSS2 pour l'amorçage et l'entrée plutôt que les autres protéases (135) Car l'inhibition de TMPRSS2 seule était suffisante pour empêcher l'entrée du SARS-CoV-2 dans les lignées cellulaires pulmonaires et les cellules pulmonaires primaires (136)

La TMPRSS2 est exprimée dans les voies respiratoires humaines et donc contribue fortement à la pathogenèse du SRAS-CoV-2.

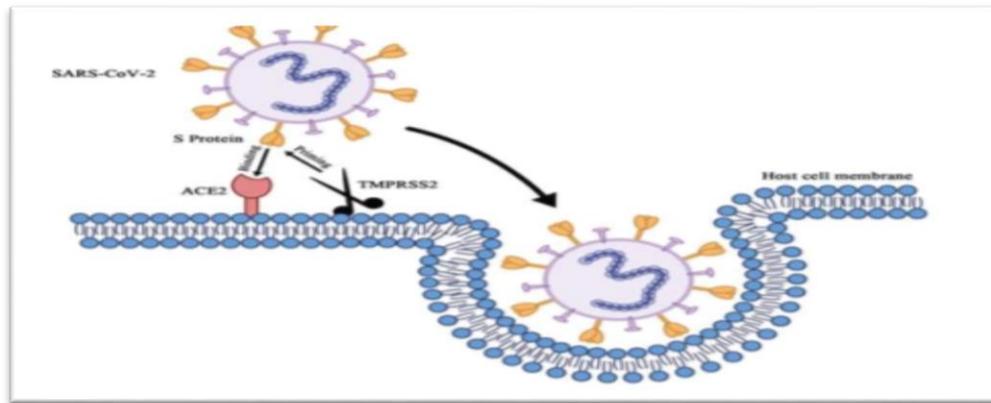


Figure.№ 32 : Schéma de l'entrée cellulaire du SARS-COV-2. (134)

Donc en résumé, les étapes d'entrée du virus dans la cellule hôte sont :

- ✓ La particule S se lie spécifiquement au récepteur membranaire ACE2.
- ✓ La protéase membranaire TMPRSS2 clive la protéine S au niveau d'un site spécifique entre les deux sous-unités S1 et S2.
- ✓ formation d'un endosome menant à la fusion des deux membranes cellulaire et virale et menant à l'absorption de la capsid du virus.

5.2 Libération du génome viral

La libération du génome du virus dans le cytoplasme de la cellule hôte lors de l'entrée marque le début d'un programme complexe d'expression génique virale, qui est fortement régulé selon plusieurs étapes :

✓ Traduction de l'ARN viral

Etant donné que l'ARN viral est un ARN simple brin (+/sens), une fois libéré dans le cytoplasme il va être considéré comme un ARNm et va être directement traduit via la machinerie cellulaire, la traduction des gènes ORF1a et ORF1b de l'ARN génomique produit deux polypeptides pp1a et pp1ab respectivement. (Figure34) (137) Ces deux polypeptides vont subir un clivage protéolytique par 2 protéases à cystéine produisant alors des protéines non structurales parmi : Nsp3; Nsp3, Nsp4; formant ainsi le complexe de réplication et de transcription viral (RTC) ou autrement dit complexe réplicase-polymérase. Une autre enzyme virale RDRP (RNA Dependent RNA Polymerase) et ses cofacteurs Nsp7, Nsp8 qui font également partie de ce complexe. (138)

✓ Synthèse du nouvel ARN viral

- L'ARN (+) du génome viral après avoir subi une traduction primaire, va ensuite subir une réplication qui va être initiée par la synthèse de copies génomiques de sens (-) (anti-sens), qui se fait grâce au complexe RTC et principalement l'enzyme RDRP qui a un rôle crucial soit lors de la réplication ou la transcription virale. **(139)** L'ARN (-) produit peut :
 - Etre répliqué une deuxième fois en un ARN (+), ce dernier va être encapsulé dans la capsid virale et utilisé comme matériel génétique du nouveau virion.
 - Subir une transcription discontinue, c'est-à-dire lors de la transcription, le complexe RTC interrompt la transcription suite à la rencontre de séquences régulatrices de la transcription (TRS), ce qui fait l'obtention de plusieurs petits fragments d'ARN (-) subgénomiques ayant différentes longueurs, ces derniers seront ensuite utilisés comme matrices pour synthétiser un ensemble d'ARNm subgénomiques à sens positif.

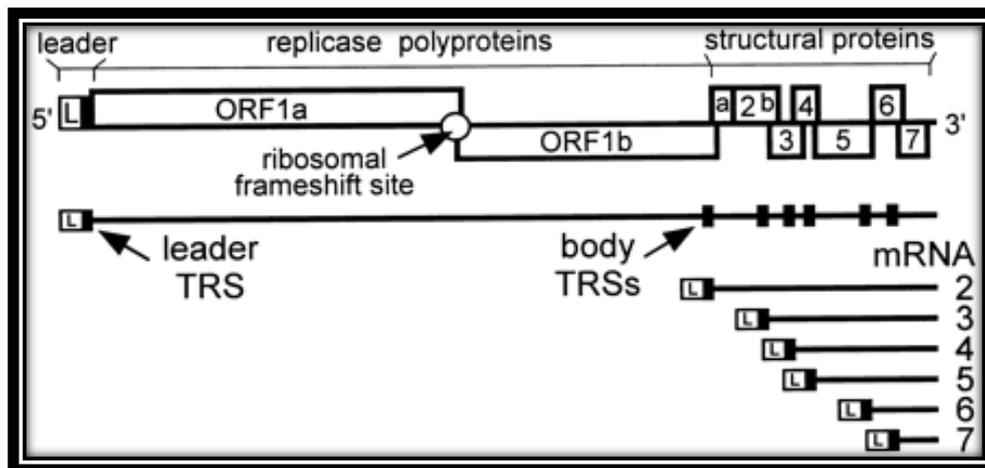


Figure N° 33 : les deux grands ORF du génome, la position des TRS et les ARNm subgénomiques correspondants. (Web : 15)

Il a été suggéré que ces deux étapes (réplication et transcription) se font dans des vésicules à double membrane (DMV) dérivées du réticulum endoplasmique rugueux, du fait de contenir des ribosomes, notamment les petites protéines non structurales Nsp3, 5, 8 sont ancrées sur les faces internes des membranes de ces vésicules. Fait intéressant est que ces vésicules à doubles membranes agissent comme des échafaudages structurelles pour les complexes RTC viraux, ce qui leur fournit une protection contre les réponses innées antivirales de l'hôte du fait de l'absence de reconnaissance des PAMP's viraux par les PRR intracellulaires. **(140)**

5.3 Expression des protéines structurales et accessoires

Les ARNm subgénomiques (+) seront traduits en protéines structurales (la protéine S, la protéine d'enveloppe E, la protéine membranaire M et la protéine de nucléocapside N) et accessoires. L'expression de la protéine N (nucléocapside) a lieu dans le cytoplasme, contrairement aux protéines M, E et S qui se fait dans le réticulum endoplasmique rugueux pour subir toutes les modifications post-traductionnelles. (141)

5.4 Maturation virale et bourgeonnement

Les glycoprotéines d'enveloppe nouvellement formées sont insérées dans les membranes RER ou Golgi; L'ARN génomique et les protéines de la nucléocapside se combinent pour former des nucléocapsides, et les particules virales bourgeonnent dans le compartiment intermédiaire ER-Golgi(ERGIQUE). Les vésicules contenant des virions fusionnent ensuite avec la membrane plasmique pour libérer le virus après avoir subi d'autres modifications post-traductionnelles. À la fin, les virions sont sécrétés par exocytose de la cellule infectée pour aller infecter d'autres cellules. (142)

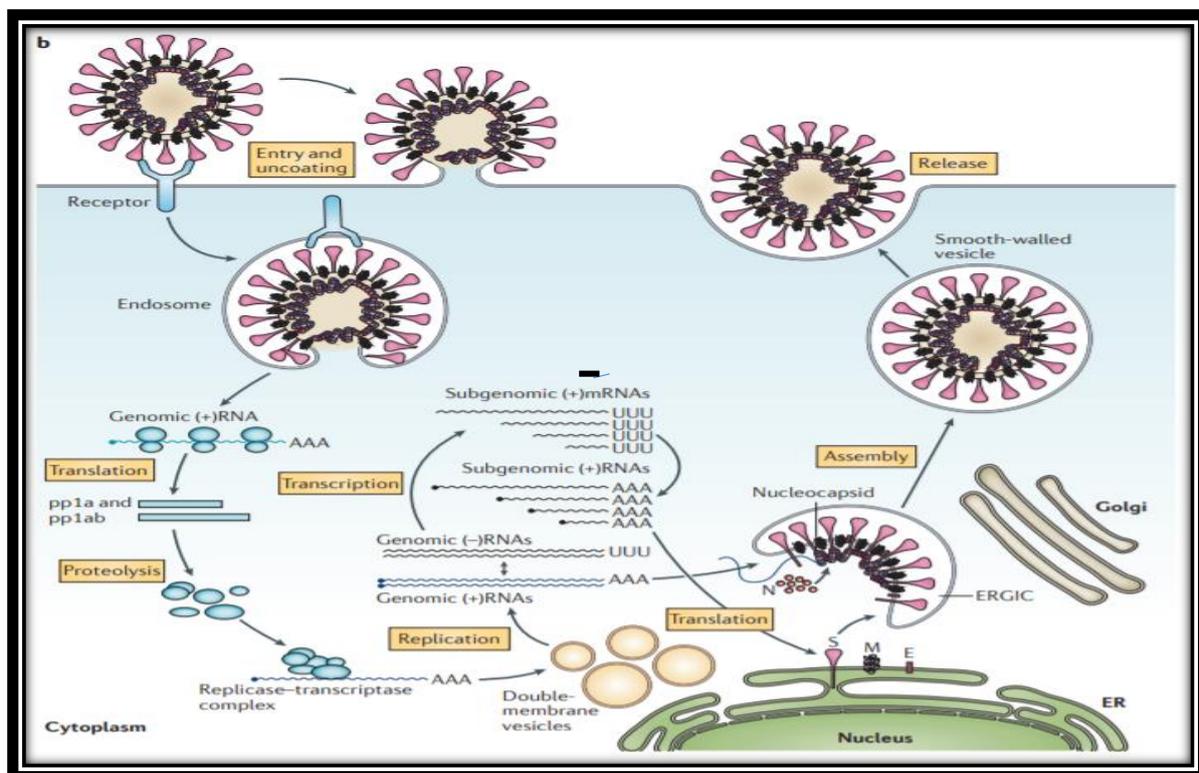


Figure N°34 : le cycle de réplication du virus. (143)

6 Les symptômes

La COVID-19 est une maladie infectieuse hautement virulente, parmi ses formes cliniques on note :

6.1 *Forme asymptomatique*

Il se peut que des personnes ayant un test sars-CoV-2 positif n'aient aucun symptôme clinique compatible avec la COVID-19, ainsi l'organisation mondiale de la santé estime que 17,9% à 33,3% des patients infectés resteront asymptomatiques. (144)

6.2 *Forme symptomatique*

Les symptômes les plus courantes chez les patients atteints du COVID-19 :

- La toux retrouvée chez 57 à 82 % des cas.
- La dyspnée retrouvée chez 18 à 57 % des cas.
- Les douleurs pharyngées (5 à 17 %)
- La rhinite (5 %).

D'autres manifestations peuvent avoir lieu notamment :

- La fièvre notée chez 77 % à 98 % des patients.
- La fatigue (29 à 69 %)
- Les myalgies (11 à 44 %)
- Les céphalées (6 à 8 %)

En plus, le virus peut soit se localiser uniquement au niveau des poumons, engendrer ainsi des manifestations pulmonaires, ou bien affecter d'autres organes en provoquant des manifestations extra-pulmonaires. (145)

✓ *Manifestations respiratoires :*

Les signes respiratoires pouvant se développer chez la plupart des patients atteints de COVID-19 et qui peuvent être de simples symptômes respiratoires comme la toux et/ou syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). (146)

✓ *Les manifestations extra respiratoires :*

Bien que le SRAS-COV-2 est un virus qui affecte principalement les voies respiratoires, il peut aussi toucher d'autres organes et participe au dysfonctionnement de ces derniers.

✓ *Les manifestations digestives (gastro-intestinales) :*

Les symptômes digestif touchent un grand nombre des patients a diffèrent degré, ça se manifestent par : une anorexie, une diarrhée, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales, car au cours de l'infection par le virus, l'atteinte digestive est expliquée par le fait que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains, vu que l'ACE2 est fortement exprimé dans le tractus gastro-intestinal, l'intestin grêle et le gros intestin. Ce virus se propage facilement dans le tractus gastro-intestinal et cela explique les symptômes gastro-intestinaux dans l'infection par le COVID19. **(147)**

✓ *Les manifestations ORL :*

Les anosmies (perte totale ou partielle de l'odorat) et dysgueusie (perte totale ou partielle du goût) sont les premiers symptômes qui apparaissent dans l'infection par le SARS-Cov-2 ; car ce virus affecte le bulbe olfactif responsable du gout et de l'odorat. Ces troubles olfactifs peuvent apparaitre en premier temps dans 11.8 % des cas ou simultanément avec les autres symptômes ORL dans 22.8 % des cas. **(148)**

✓ *Les manifestations cardiovasculaires :*

L'atteinte cardiaque au cours de la COVID-19 est occasionnée par différents mécanismes directs et indirects : **(149)**

○ Atteinte myocardique directe : une atteinte myocardique directe se fait par l'expression de récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 par les cardiomyocytes ce qui fait l'infection directe de ces dernières.

○ Atteinte myocardique indirecte par infarctus : suite à l'hyper inflammation et la tempêtes cytokiniques qui peuvent provoquer un risque d'infarctus.

L'atteinte cardiaque constitue 59 % des décès associé au SARS-Cov-2.

D'autres manifestations cardiaques par le SARS-Cov-2 peuvent surgir comme : le syndrome coronarien aigu (ACS), les arythmies cardiaques, les cardiomyopathies, et le choc cardiogénique. **(150)**

✓ *Les manifestations neurologiques*

Parmi les manifestations neurologiques chez le patient atteint de COVID-19 sont : les céphalées, vertige, myalgie, ainsi que des cas d'encéphalopathie, d'encéphalite, d'accident vasculaire cérébral, et de crises d'épilepsie. Les voies possibles par lesquelles le SRAS-CoV-2 peut envahir le système nerveux central est l'infection des cellules épithéliales olfactives et même le nerf olfactif d'où la perte de goût et d'odorat. **(151)**

✓ *Les manifestations rénales :*

La lésion rénale aiguë (IRA) est la manifestation extra pulmonaire la plus fréquente qui touche les patients atteints de COVID-19 et représente un risque accru de mortalité, car le SRAS-COV-2 pourrait affecter les tissus tubulaires, glomérulaires et vasculaires rénaux, entraînant des affections telles qu'une lésion tubulaire aiguë, ou une glomérulopathie effondrée. **(152)** Parmi les manifestations cliniques rénales qui peuvent surgir sont : la protéinurie, l'hématurie, les anomalies électrolytiques telles que l'hyperkaliémie, l'hyponatrémie, les troubles de l'équilibre acido-basique tels que l'acidose métabolique. **(153)**

✓ *Manifestations hématologiques :*

La thrombocytopénie, la leucopénie, lymphopénie, des taux élevés du lactate déshydrogénase (LDH) de la protéine C réactive (CRP) des D- dimères sont des anomalies courantes chez la plupart des patients. Une hypercoagulabilité est également très courante au cours de la maladie qui est probablement attribué à la réponse inflammatoire induite par les cytokines conduisant à l'activation des plaquettes, une expression accrue du facteur tissulaire et le facteur VIII qui entraîne la génération de thrombine et la formation de caillots de fibrine, Ce qui peut causer une embolie pulmonaire qui est la manifestation thrombotique la plus courante du COVID-19. **(154)**

✓ *Les manifestations hépatiques*

Un dysfonctionnement hépatique survient plus fréquemment chez les patients atteints d'une maladie COVID-19 sévère due à la cytotoxicité directe de la réplication virale du SRAS-COV-2 dans le foie via le récepteur ACE2 ou à des lésions hépatiques à médiation immunitaire dues à la grave réponse inflammatoire. **(155)**

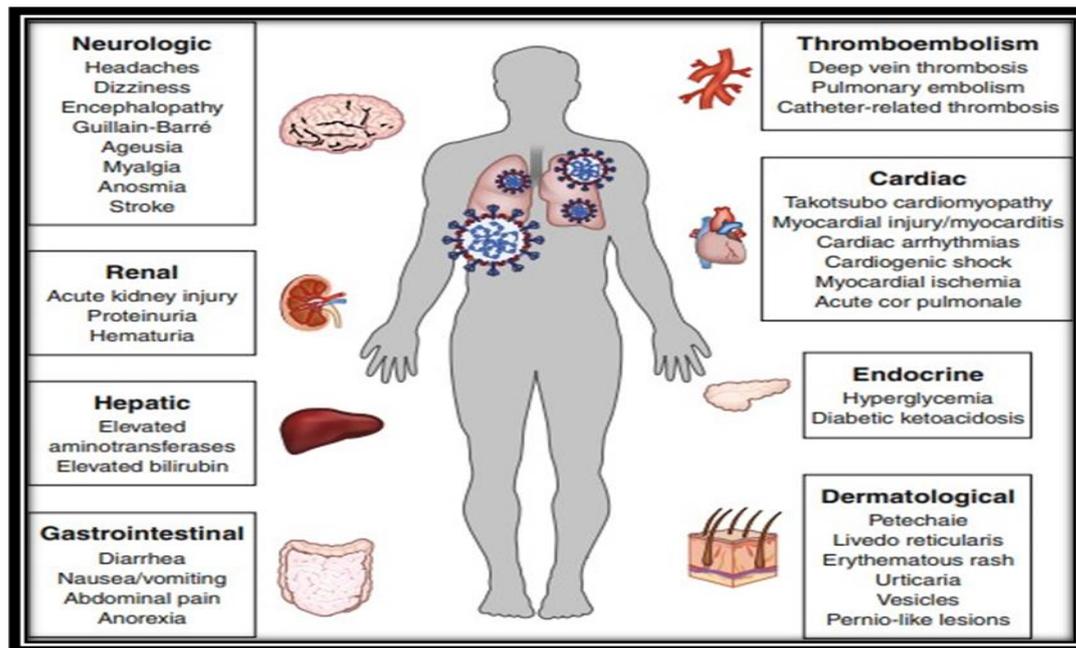


Figure №35 : manifestations extra pulmonaires de COVID19. (Gupta et al. 2020)

7 Physiopathologie du COVID-19

Selon ce qui a été constaté lors de la pandémie, la COVID-19 est une maladie qui s'attaque particulièrement au système respiratoire, dont les poumons. Anatomiquement, l'appareil respiratoire est formé de conduits qui permettent le passage de l'air vers les poumons, divisés en :

- **Voies respiratoires supérieures**

Les voies respiratoires supérieures sont extra thoraciques et se composent du nez (fosses nasales), la bouche et le pharynx.

- **Voies respiratoires inférieures**

Les voies respiratoires inférieures sont intra thoraciques et se composent d'une zone de conduction : larynx, trachée, bronches, bronchioles ; et d'une zone d'échange : conduits, sacs alvéolaires et alvéoles pulmonaires. (156)

7.1 Phase asymptomatique

Le virus qui est reçu via les aérosols respiratoires se lie aux cellules épithéliales nasales dans les voies respiratoires supérieures, le récepteur viral ACE-2 est fortement exprimé dans ces cellules.

Le SARS-COV-2 subit une réplication et une propagation locale, cette étape dure quelques jours et la réponse immunitaire générée au cours de cette phase est limitée, et malgré l'absence des symptômes, l'individu est hautement contagieux et le virus peut être détecté par écouvillonnage nasal. **(157)**

7.2 Invasion et infection des voies respiratoires supérieures

Au cours des prochains jours, il y a migration du SRAS-COV-2 de l'épithélium nasal vers les voies respiratoires supérieures via les voies aériennes conductrices, ce qui fait l'infection des cellules épithéliales de ces voies, la maladie se manifeste par des symptômes de fièvre, malaise et toux sèche ; et à ce stade la réponse immunitaire est plus robuste, Les cellules épithéliales infectées par le virus sont une source majeure d'interférons bêta et lambda. **(158)**

7.3 Infection des voies respiratoires inférieures et progression au syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) :

Environ 20% des patients infectés progressent vers ce stade de la maladie ou les symptômes s'aggravent, le virus atteint maintenant les unités d'échange gazeux du poumon et infecte majoritairement les alvéoles pulmonaires type 2 via le récepteur hôte ACE-2 et commence à se répliquer pour produire davantage de nucléocapsides virales, mes cellules subissent ainsi une apoptose et meurent, ce qui fait l'absence du surfactant pulmonaire normalement produit par ces cellules. Le SRAS-COV-2 peut infecter également les pneumocytes de type 1 qui sont responsable des échanges gazeux, ce qui empêche l'oxygène de traverser les alvéoles proprement. Les cellules hôtes infectées déclenchent ainsi une réponse immunitaire locale ce qui provoque des lésions pulmonaires diffuses aboutissant éventuellement au syndrome de détresse respiratoire aigu. **(159)**

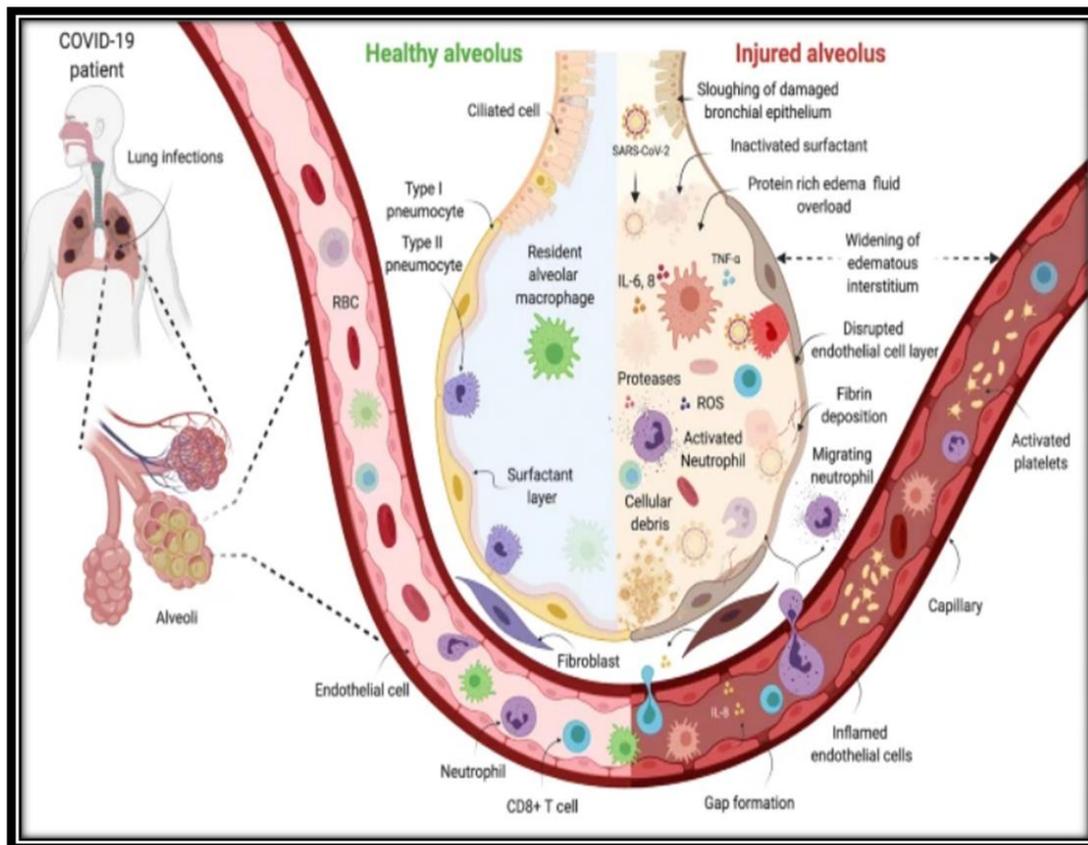


Figure.№36 : SDRA dans les infections sévères au SRAS-CoV-2. (Wei H et al. 2020)

8 Immunopathologie du SARS-COV-2

Environ 80% des personnes infectées par le SRAS-CoV-2 semblent se rétablir normalement sans traitements antiviraux indiquant qu'une réponse immunitaire adéquate de l'hôte contre le virus peut être suffisante pour guérir l'infection virale, En revanche, les 20 % restants des patients développent des formes sévères de la maladie, ce qui suggère qu'une réponse immunitaire inadéquate peut prédisposer aux complications résultante. (160)

8.1 Réponse immunitaire innée

Le système immunitaire inné fournit la première ligne de défense immunologique contre l'infection par le SRAS-CoV-2, Les cellules impliquées dans l'immunité innée comprennent principalement les cellules dendritiques, les macrophages, les neutrophiles et les cellules tueuses naturelles (NK). (161)

8.1.1 Récepteurs de l'immunité innée

Les cellules immunitaires innées sont activées lorsqu'elles reconnaissent les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) et les motifs moléculaires associés aux

dommages (DAMP) à l'aide des récepteurs de reconnaissance de motifs présents sur leurs surfaces (PRR).

Les PRR comprennent les récepteurs de type Toll (TLR), le récepteur de type NOD (NLR), le récepteur de type RIG-1 (RLR), et les récepteurs de type lectine de type C (CLR). Parmi, ceux qui sont des récepteurs transmembranaires et ceux qui résident dans des compartiments intracellulaires. Prenons par exemple les récepteurs (TLR) qui peuvent reconnaître des PAMP de surface ou reconnaître l'ARN viral par les TLR endosomales, sachant que les TLR 1-2-4-5-6 sont exprimés à la surface des cellules, et les TLR 3-7-8-9-10 sont exprimés au niveau cytoplasmique. (162)

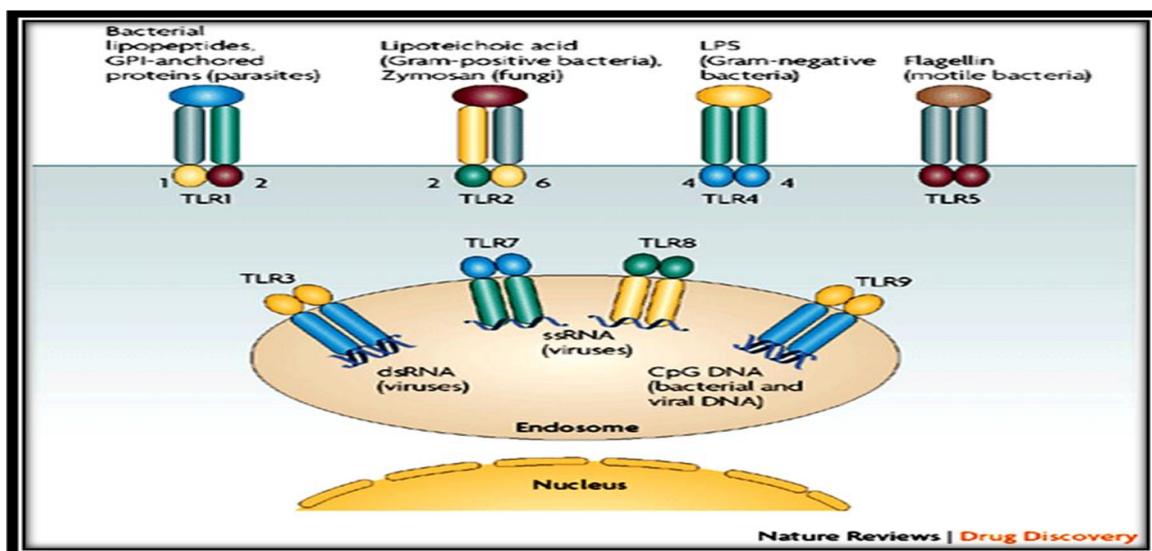


Figure.N°37: activation des Toll-Like Receptors. (Asha B et al. 2021)

La reconnaissance du SRAS-COV-2 par les PRR, plus précisément TLR 7/8, et même le RIG-1 stimule la production d'interférons de type 1 et 3, les interférons sont normalement sécrétés et induisent l'expression de gènes stimulés par les IFN via la voie de signalisation JAK-STAT conduisant à l'activation de la réponse antivirale ; mais plusieurs protéines codées par le SRAS-COV-2 à savoir nsp1, 7, 15 et les ORF3b, ORF 6 s'opposent à diverses étapes de signalisation ce qui fait l'échappement à la réponse immunitaire antivirale. (163)

8.1.2 Dérèglement des composantes de l'immunité innée dans le COVID-19

➤ Monocytes et macrophages

Il a été détecté que le nombre de monocytes circulatoires été augmenté chez les patients COVID-19. De même, en plus des macrophages alvéolaires, un nombre accru de

macrophages dérivés de monocytes a également été observé dans le liquide broncho-alvéolaire (BALF) chez les patients sévères. De plus, Les macrophages sont connus pour jouer un rôle important dans l'induction des cytokines inflammatoires, les patients infectés par COVID-19 gravement malades présentaient des niveaux accrus de macrophages inflammatoires exprimant CCL2, CCL3, CCL20, CXCL1, CXCL3, CXCL10, IL-8, IL-1 β et TNF- α , Ce qui favorise le recrutement de plus de monocytes et neutrophiles vers les poumons provoquant une infection pulmonaire. **(158)** Ainsi la sécrétion de l'interféron de type 3 par ces cellules immunitaires pourrait être retardée ou supprimée menant à une clairance virale moins rapide. **(164)**

➤ Les cellules dendritiques

Il a été observé une déplétion des cellules dendritiques chez les patients COVID-19 sévères, Cela dépend peut être du fait que les CD expriment à leurs surfaces le récepteur ACE2, ce qui fait leur infection directe par le SRAS-COV-2. **(165)** Il a été également rapporté que l'infection des CD par le SRAS-CoV-2 entraînait la suppression de l'expression du CMH-I sur les CD, affectant ainsi son mécanisme de présentation de l'antigène viral. Encore, l'activation et la migration retardées des CD du site d'infection, vers les ganglions lymphatiques ont également été observées, ce qui peut expliquer la clairance virale lente observée chez les patients COVID-19. **(166)** En plus, les CD peuvent exprimer des ligands de mort comme le ligand lié au TNF (TRAIL), ce qui peut favoriser l'apoptose des lymphocytes T lors des interactions. L'épuisement des CD chez les patients COVID-19 est responsable de l'activité altérée de l'IFN- α observée chez ces patients car ce sont les principaux producteurs d'IFN- α . **(164)**

Finalement, les CD peuvent également contribuer à la production des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-6, MCP-1, CCR3, CCR5) menant à l'aggravation de l'inflammation locale.

➤ Les cellules NK

La carence en cellules NK fait que le SRAS-COV-2 peut échapper au système immunitaire, il a été révélé que les patients COVID-19 ont des niveaux de cellules NK réduits dans le liquide broncho-alvéolaire par rapport à leurs homologues sains. **(167)** Les cellules NK des patients infectés par COVID-19 expriment fortement NKG2A, qui est un récepteur inhibiteur au niveau de la cellule, comme elles expriment de faibles niveaux de TNF- α , IL-2, granzyme B et IFN- γ , ce qui suggère en outre qu'elles sont fonctionnellement épuisées au niveau du site d'infection. Il est également rapporté que le SRAS-CoV-2 inhibe la cytotoxicité des cellules NK d'une

manière dépendante de l'IL-6, car les patients COVID-19 possédant des niveaux plus élevés de cytokine IL-6 régulent négativement la cytotoxicité des cellules NK en réduisant la sécrétion de perforine et de granzyme au niveau du site d'infection. (168) Finalement, les cellules NK n'expriment pas à leur surface le récepteur ACE2, ainsi le SRAS-COV-2 n'infecte pas directement les NK mais réduit leurs capacité en diminuant leur cytotoxicité et en induisant leurs épuisement. (169)

➤ Les neutrophiles

Les neutrophiles ont un rôle majeur dans la pathogénèse de COVID-19, il a été observé que la majorité des patients COVID-19 présentaient une neutrophilie. L'un des mécanismes par lesquels les neutrophiles éradiquent le virus est la formation de pièges extracellulaires à neutrophiles (NET : Neutrophil Extracellular Traps). La formation de NET peut également stimuler la thrombose en activant les plaquettes et en induisant la coagulation ce qui favorise diverses maladies cardiovasculaires comme l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus du myocarde. (170)

Il a été constaté que des niveaux accrus d'IL-1 β par les monocytes dans la circulation et l'expression du récepteur CXCR2 sur les neutrophiles induisent l'accumulation de ces derniers dans les poumons. Ainsi, L'infiltration des neutrophiles favorise la gravité de la maladie en induisant la production de chimiokines et de cytokines telles que IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β , des substances cytotoxiques telles que les ROS, les protéases et les leucotriènes qui entraînent en outre divers troubles respiratoires tels que les lésions pulmonaires aiguës et le SDRA. (171)

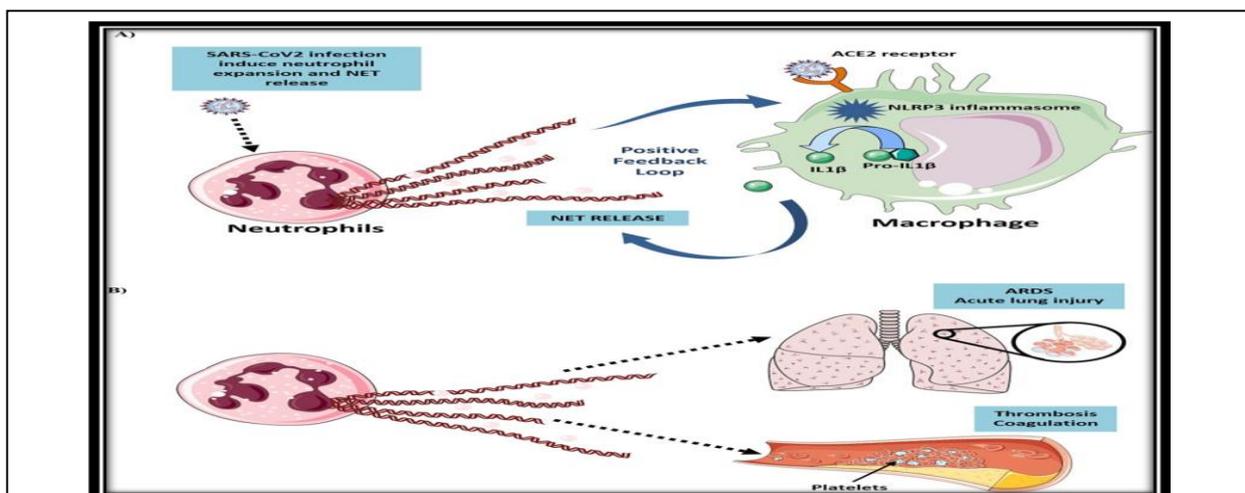


Figure N° 38: induction des NET par les neutrophiles par infection par le SRAS-COV-2. (Asha.B et al. 2021).

➤ **Activation du complément**

Les protéines du complément font partie de l'immunité innée. Des niveaux significativement élevés de composants du complément C5a, C5b, C6, C7, C8, C9 ont été observés dans le plasma de patients COVID-19 sévères. Il a été observé que la protéine N du SARS-CoV-2 se lie à la sérine protéase 2 associée à la lectine (MASP)-2 qui est un initiateur enzymatique de la voie de la lectine du complément, cette activation engendre une activation anormale du complément et des lésions pulmonaires, tandis que le blocage de cette interaction a supprimé l'activation du complément et a réduit en outre l'inflammation. (172)

8.2 Réponse immunitaire adaptative

L'échec des réponses immunitaires innées à éliminer le virus conduit à l'activation du système immunitaire adaptatif, mais ce dernier peut également présenter quelques dérèglements lors de l'infection par le SRAS-COV-2.

8.2.1 Dérèglement des composantes de l'immunité adaptative dans le COVID-19

La lymphopénie est une caractéristique clé des patients atteints de COVID-19, en particulier dans les cas graves, ce qui favorise la survenue de surinfections microbiennes lors de l'infection par le SRAS-COV-2.

➤ **Lymphocytes T CD4+**

La déficience de ces cellules entrave la clairance virale ce qui favorise davantage l'inflammation pulmonaire. Diverses raisons sont responsables de l'épuisement des cellules T chez les patients COVID-19.

L'équilibre entre les lymphocytes T CD4⁺ naïfs et mémoire est altéré chez les patients critiques COVID-19 avec une expansion du sous-ensemble de lymphocytes T CD4⁺ naïfs et un pourcentage de cellules mémoire réduit. (173) La majorité des cellules T CD4⁺ restantes sont induites à devenir des Th1 qui produisent du GM-CSF et d'autres cytokines pro-inflammatoires, ces cellules Th1 vont s'accumuler dans la circulation pulmonaire et provoquent des lésions. (174) Au sein des cellules T CD4⁺ les cellules Th0 peuvent se polariser en Th17, Ces derniers vont pouvoir sécréter plus de cytokines pro-inflammatoires menant ainsi à l'aggravation de la maladie. Par ailleurs, les sujets infectés par le SRAS-CoV-2 présentaient un nombre plus faible de cellules T régulatrices (Treg), ce qui peut favoriser une pneumonie mortelle. (175)

➤ *Lymphocytes T CD8⁺*

Les cellules CD8⁺ T présentent le potentiel de tuer directement les cellules cibles infectées par le virus, mais une réduction des cellules T CD8⁺ a également été observée. Les T CD8⁺ peuvent également ne pas être activés proprement à cause de la suppression de l'expression du CMH-I sur les cellules dendritiques, affectant ainsi son activation par les cellules présentatrices. Le nombre de lymphocytes TCD8 diminue considérablement mais les cellules restantes sécrètent des perforines, granzyme B, l'IFN- γ , du TNF- α ce qui cause plus de lésions pulmonaires. Sachant que L'infiltration de ces lymphocytes peut également être responsable de leur réduction dans le sang périphérique. (175)

➤ *Lymphocytes B*

Les populations de cellules B se sont avérées plus faibles chez les patients atteints de COVID-19 sévère que chez les individus témoins, Ce qui peut expliquer la réponse en anticorps retardée mais présente lors de l'infection par le SRAS-CoV-2, Les anticorps neutralisants comprennent principalement des anticorps IgG et IgM et commencent à apparaître 7 à 14 jours après le début de la maladie, sachant que la sécrétion des IgM précède celles des IgG. (176) La plupart de ces anticorps sont produits contre la région RBD de la protéine S et de la protéine de nucléocapside N. (177)

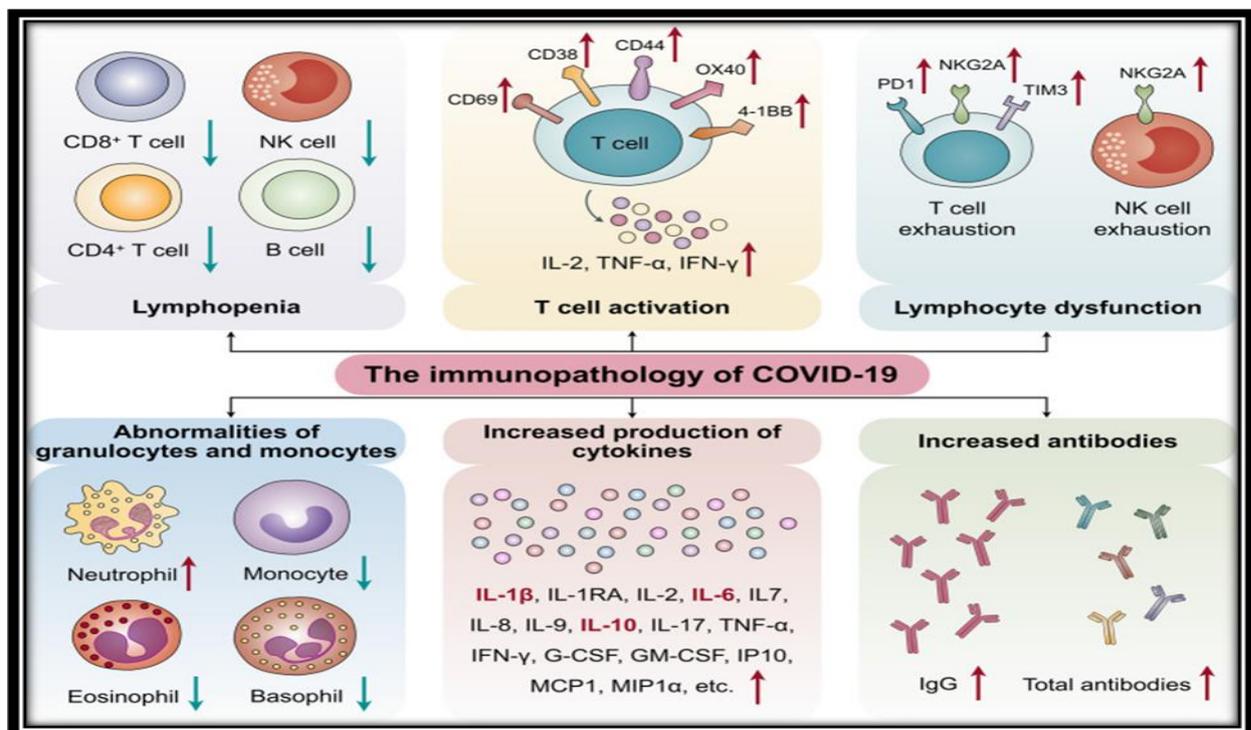


Figure №39 : l'Immunopathologie du COVID-19. (Li, Yang et al. 2020).

➤ *La tempête de cytokines*

Le système immunitaire dérégulé entraîne le développement d'une tempête cytokinique qui favorise l'inflammation pulmonaire, les patients COVID-19 sévères ont des niveaux accrus de cytokines telles que l'IFN- γ , l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-12, le facteur de croissance transformant β (TGF- β), les chimiokines. (172) Ils ont également montré des niveaux accrus d'IL-2, IL-7, IL-10, facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF), protéine inflammatoire des macrophages 1- α (MIP1- α), facteur de nécrose tumorale- (TNF- α) et MCP-1 (173) Cette tempête de cytokines induit un afflux incontrôlé de cellules immunitaires, en particulier les monocytes et les neutrophiles dans les poumons, ces dernières sécrètent à leur tour diverses cytokines et chimiokines inflammatoires ainsi que des substances toxiques telles que les protéases et les ROS, ce qui augmente encore la gravité de la maladie en provoquant des lésions pulmonaires menant au SDRA et peut être une défaillance de plusieurs organes conduisant finalement à la mort. (178)

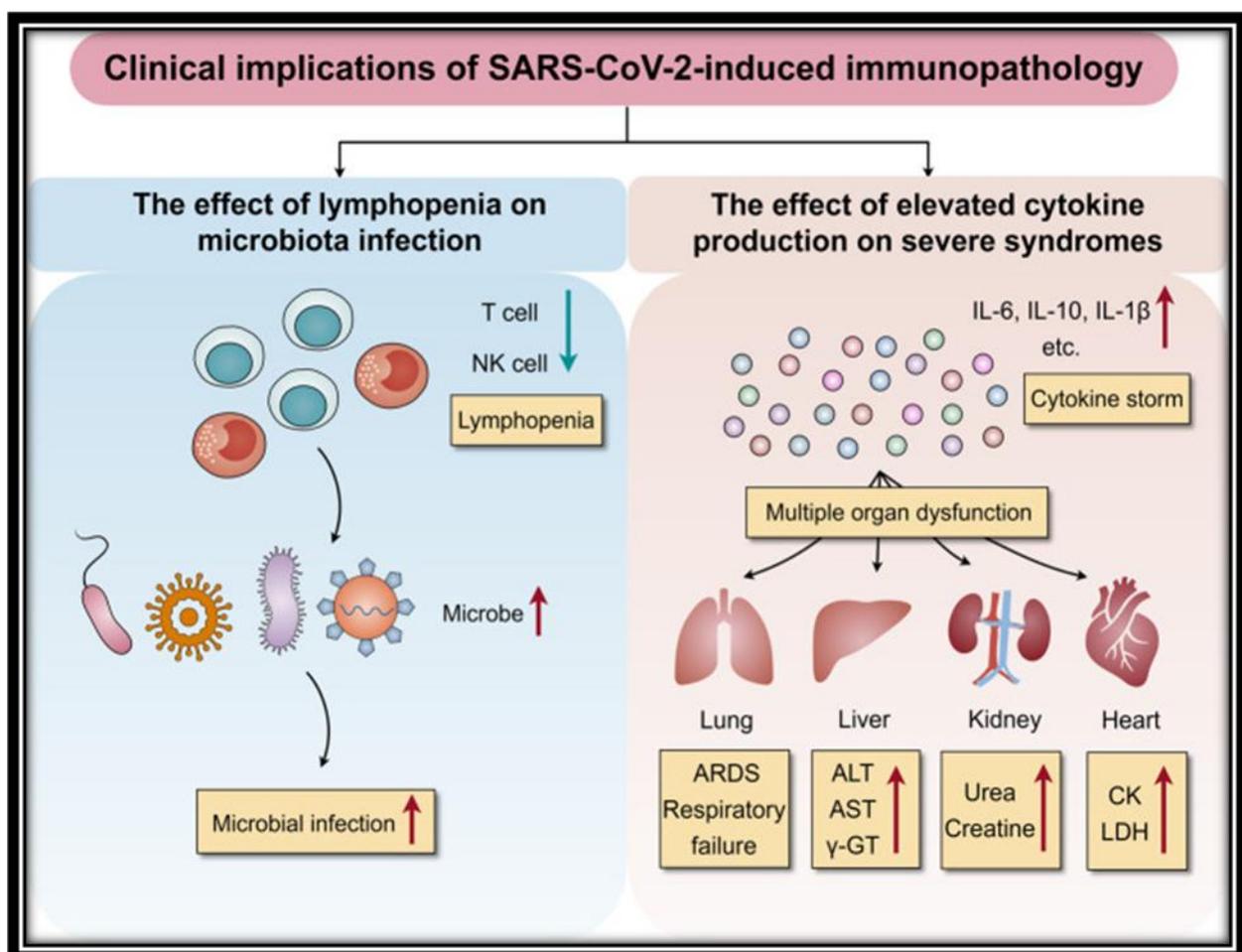


Figure N°40 : Implications Cliniques de l'Immunopathologie induite par le SRAS-COV-2. (Li Yang et al. 2020.)

9 Diagnostic (Web: 16)

9.1 RT-PCR

Les tests PCR en temps réel permettent la détection qualitative de l'acide nucléique du SRAS-COV-2 à partir d'échantillons obtenus à partir d'écouvillons nasopharyngés, oropharyngés, lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou salive. Parmi les gènes ciblés on trouve le gène RdRp (ARN polymérase dépendante de l'ARN), les gènes des protéines structurales E (enveloppe virale) et N (nucléocapside virale) et le gène ORF1ab.

La sensibilité du test est estimée à environ 70 % et sa spécificité est à 95 % tous dépend de la méthode de prélèvement et la manipulation.

9.2 Test antigénique

Comme les tests de RT-PCR, ces tests antigéniques détectent les protéines spécifiques du Sars-CoV-2 à partir de prélèvements nasopharyngés ou des prélèvements des voies respiratoires basses, Toutefois, ils peuvent avoir une faible performance en cas de faible charge virale.

9.3 Tests complémentaires

✓ Test sérologique

Ce test est réalisé sur des prélèvements de sang et permet la détection des anticorps spécifiques produits par l'organisme et dirigés contre le Sars-CoV-2 par dosage immunoenzymatique (ELISA) ou immunodosages par chimiluminescence (CLIA). Il a été démontré que les IgM anti-protéine de la nucléocapside sont détectés dans un délai médian de 5 jours après l'apparition des premiers symptômes dans 92,7 % des cas, alors que les IgG sont détectées dans un délai médian de 14 jours et dans 77,9 % des cas.

✓ Bilan biologique

-*Numération de la formule sanguine (NFS)* : peut montrer une augmentation des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes

-*Bilan biochimique* : peut révéler une hypoalbuminémie, hyperferritinémie, élévation des transaminases, augmentation de la bilirubine et de LDH.

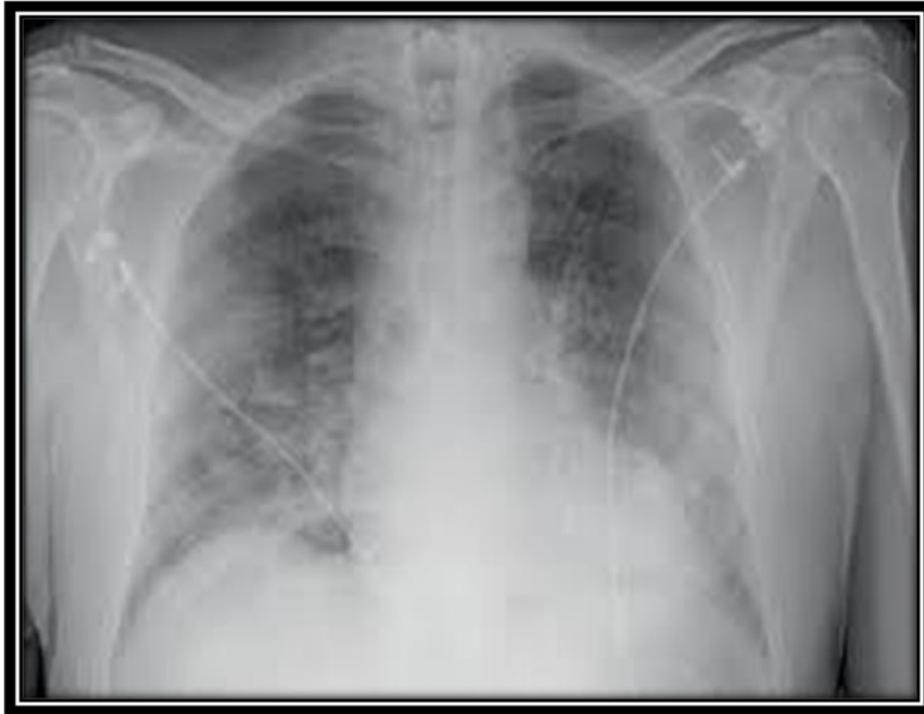
✓ Bilan de Crase (de coagulation)

Peut montrer des D-dimères augmentés.

✓ Imagerie médicale

- *Radiographie pulmonaire :*

La sensibilité conventionnelle aux rayons X du thorax est inférieure à environ 50 %, Le suivi par radiographie n'est pas nécessaire à moins que la maladie ne progresse. Les lésions pulmonaires se manifestaient principalement par des opacités interstitielles ou alvéolaires et étaient fréquemment bilatérales ou périphériques.



FigureN°41 : Radiographie du thorax chez un patient COVID-19. (W:18)

- *Tomodensitométrie (scanner) :*

Elle est utile pour diagnostiquer les patients symptomatiques atteints de pneumonie liée au COVID-19 et au stade précoce de la maladie. Les résultats prédominants du scanner chez les patients COVID-19 sont une opacité en verre dépoli prédominante bilatérale, périphérique et basale qui caractérisent les premiers stades de la maladie ou une consolidation qui caractérise l'étape finale. La sensibilité du scanner est élevée (98%) avec une faible spécificité, il peut aider mais ne peut pas remplacer les méthodes moléculaires pour le diagnostic.

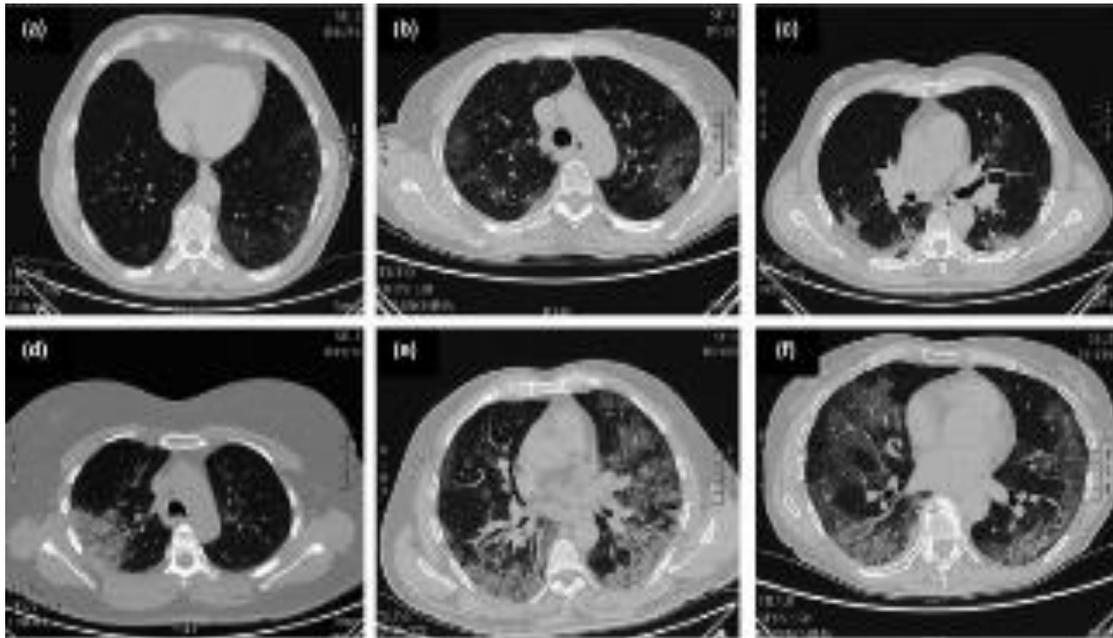


Figure N°42 : modèle typique du COVID-19 au scanner. (175)

10 Traitements du COVID-19

Actuellement, il n'existe pas de médicament thérapeutique spécifique pour traiter le COVID-19, autre que la réutilisation des médicaments déjà existants pour soulager les symptômes et prévenir les complications du COVID-19.

10.1 Antiviraux

✓ *Le Remdesivir :*

Le Remdesivir a été développé pour la première fois pendant le pic de l'épidémie de virus Ébola en 2016, et s'est avéré avoir un rôle dans le traitement du COVID-19. C'est un analogue de l'adénosine qui s'incorpore dans le génome viral et provoque la terminaison prématurée des chaînes ARN virales naissantes. (179) Le Remdesivir est généralement administré pendant 10 jours; une dose de charge de 200 mg le jour 1, suivi d'une dose quotidienne de 100 mg IV pendant les neuf jours suivants. Parmi ses effets secondaires, des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), hypotension, transpiration, frissons. (180)

✓ *Lopinavir/Ritonavir :*

Le Lopinavir/Ritonavir est utilisé comme thérapie combinée antirétrovirale pour gérer les patients VIH séropositifs, cette thérapie inhibe la protéase du VIH (3CL) qui est la principale protéase trouvée dans les coronavirus. Le SRAS-COV-2 contient également cette protéase

3CL et qui peut être clivée par cette thérapie combinée, ce qui inhibe la réplication. La dose adéquate est 400mg/ deux fois par jour par voie orale pendant 10 jours. Parmi les effets indésirables on note des effets mineurs comme des nausées ou vomissements ou bien majeurs comme une pancréatite ou une hépatotoxicité. **(181)**

✓ *Favipiravir* :

Son activité antivirale est de cibler sélectivement le domaine catalytique de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp), interrompant ainsi le processus d'incorporation des nucléotides lors de la réplication de l'ARN viral. Le dérèglement de la réplication de l'ARN viral entraîne une augmentation du nombre et de la fréquence des mutations de transition, ce qui induit une mutagenèse destructrice dans l'ARN viral. **(182)** Les résultats cliniques préliminaires indiquent que le Favipiravir montre une amélioration significativement plus importante de l'imagerie thoracique chez les patients COVID-19, une clairance virale plus rapide, et moins d'événements indésirables.

La dose recommandée est de 600mg par voie orale, deux fois par jours pendant 14 jours. Parmi ses effets indésirables : Neutropénien diarrhée et une Hyperuricémie (augmentation de l'acide urique dans le sang. **(183)**

✓ *Chloroquine (Aralen) et Hydroxychloroquine (plaquenil)* :

Ils sont indiqués pour le traitement des maladies inflammatoires telles que le lupus érythémateux disséminé (LED) et la polyarthrite rhumatoïde (PR), ainsi que pour la prévention et le traitement du paludisme. **(184)** Ces agents agissent en diminuant l'acidité dans les endosomes, inhibant la fusion virale et l'entrée subséquente à l'intérieur de la cellule, ainsi qu'une perturbation de la synthèse des protéines virales. La chloroquine peut inhiber l'entrée du SRAS-CoV-2 et empêcher la fusion virus-cellule en interférant avec le récepteur ACE2 et sa liaison avec la protéine de pointe, suggérant que le traitement à la chloroquine pourrait être plus efficace au stade précoce de l'infection, avant que le SRAS-COV-2 réduise l'expression et l'activité de l'ACE2. **(185)**

La posologie de l'Hydroxychloroquine est de 400mg deux fois par jour pendant le premier jour, suivi de 200mg deux fois par jour pendant 5 à 10 jours par voie orale. Celle de la chloroquine est de 500mg par voie orale deux fois par jour pendant 5 à 10 jours. Les effets indésirables sont principalement cardiaques, notamment un allongement de l'intervalle QT, une torsade de pointes et une arythmie. **(186)**

✓ *Les interférons*

Les interférons de type 1 (IFN-1) sont un groupe de cytokines antivirales et immunomodulatrices non spécifiques, Ils sont constitués des sous-types α et β , ϵ , ω , κ , cependant l'IFN α et IFN β ont été suggérés comme candidats en pharmacothérapie COVID-19. Les interférons se lient à leurs récepteurs d'interféron-alpha/bêta (FNARI) sur la membrane cellulaire, et phosphorylent STAT1 et STAT2 ainsi que d'autres facteurs de transcription, les STAT1/STAT2 effectuent à leur tour une translocation vers le noyau, où ils activent les gènes stimulés par l'interféron (ISG), ces gènes activés entraînent des effets immunomodulateurs et interfèrent avec la réplication virale. **(187)**

L'IFN β a été suggéré comme le sous-type d'IFN-1 le plus approprié pour traiter le COVID-19 aux premiers stades de l'infection. Les directives recommandées pour le traitement du SRAS-CoV-2 en Chine incluent l'administration d'unités 5M d'interféron α via un inhalateur en association avec de la Ribavirine orale deux fois par jour. Parmi les effets indésirables est la manifestation de symptômes pseudo-grippaux tels que les maux de tête, fatigue et faiblesse, frissons et fièvre. **(188)**

10.2 Les antibiotiques

Les antibiotiques sont utilisés en premier lieu pour éviter la survenue de surinfections bactériennes lors du COVID-19, mais en plus de leurs activités antibactériennes certains antibiotiques possèdent des activités antivirales considérables contribuant ainsi à l'élimination du virus, l'antibiotique le plus utilisé contre le COVID-19 est :

✓ *L'azythromycine (zitromax)*

C'est un antibiotique de la classe des macrolides, il est principalement utilisé pour traiter les infections locales et systémiques, y compris les infections de la peau, des yeux et des voies respiratoires. Dans la gestion du COVID-19, l'azythromycine est utilisée soit seule ou en association avec l'Hydroxychloroquine, comme il est recommandé de l'utiliser au stade précoce de la maladie, surtout avant l'apparition de complications. Il a été proposé que l'azythromycine puisse avoir une action intracellulaire, il peut ainsi inhiber l'acidification de l'endosome pendant la réplication virale en s'accumulant dans les vésicules endosomales et augmentant le niveau de PH, donc il empêche l'acidification de la vésicule qui est nécessaire pour la réplication virale.

De plus, L'azythromycine réduit la production de cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines-8 (IL-8), l'IL-6, le facteur nécrotique tumoral alpha (TNF- α), les

métalloprotéinases matricielles (MMP), le stress oxydatif et module les fonctions T-helper. (189)

La dose recommandée est de 500mg le premier jour puis 250mg/jour pendant 5 jours supplémentaires. Parmi ses effets secondaires des troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée, des troubles cardiaques et une hépatotoxiques. (186)

10.3 Les corticostéroïdes :

En particulier la méthylprednisolone ou la dexaméthazone, ont été suggérés comme agents essentiels dans le traitement COVID-19 en raison de leur impact anti-inflammatoire et immunosuppresseur rapide, ils ont le potentiel d'empêcher une réponse cytokinique prolongée et peuvent accélérer la résolution de l'inflammation pulmonaire et systémique. Il a été prouvé que l'administration précoce de ces corticoïdes était capable de réduire le temps de ventilation mécanique et de réduire le taux de mortalité global chez les patients atteints de SDRA modéré à sévère. (190) Cependant, l'administration précoce de corticostéroïdes à forte dose et pendant une longue période peut être potentiellement nocive en entraînant un retard de la clairance virale ou des surinfections bactériennes graves. (191) Le schéma posologique de la méthylprednisolone devrait être faible à modéré c'est-à-dire entre 40 à 80 mg IV par jour pendant 3 à 6 jours. Pour la dexaméthazone est de 6 mg par jour par voie orale pendant 10 jours. (192) Parmi les effets indésirables des corticoïdes utilisés à court terme sont l'hypercholestérolémie, l'hyperglycémie, une hypertension, une hypokaliémie, une augmentation de l'appétit et des changements d'humeurs. (193)

10.4 Les anticoagulants :

Les patients présentant un risque accru de décès par COVID-19 ont des signes de coagulation intravasculaire disséminée fréquemment observés. Sachant que l'activation du système de coagulation est connue pour être pro-inflammatoire ce qui pourrait entraîner une augmentation supplémentaire de l'inflammation. L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est considérée comme une stratégie thérapeutique pour l'hypercoagulabilité induite par le SRAS-COV-2. En plus de son rôle d'anticoagulant, l'héparine a des propriétés anti-inflammatoires car il a été associée à des concentrations sériques d'IL-6, d'IL-1, et de TNF plus faibles. Il peut également inhiber l'attachement viral via des changements de conformation du récepteur de surface SARS-CoV-2. Le traitement de l'hypercoagulabilité ainsi que la dose dépend de la mesure de plusieurs critères comme les D-dimères, le fibrinogène, le temps de Quick, la dénumération

plaquettaire et de l'indice de masse corporelle (IMC) chez tous les patients COVID-19. La dose de l'HBPM a été suggérée entre (4000-6000 UI q24h) chaque 12 heures sous-cutanée chez les patients COVID-19 hospitalisés grave à titre thérapeutique ou modérés à titre prophylactique. En cas de résultat négatif, une désescalade vers l'énoxaparine (lovénox) sous-cutanée 40 mg deux fois par jour est recommandée. Les effets indésirables sont principalement hématologiques comme des vomissements sanglants, saignement inhabituel du nez ou gencives, ainsi qu'une pâleur. **(194)**

10.5 L'oxygénothérapie :

L'oxygénothérapie est recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme traitement de première intention pour le traiter la détresse respiratoire et l'hypoxie induites par le COVID-19, les méthodes d'administration varient et doivent être déterminées en fonction de la gravité de la maladie. Il existe différents types d'oxygénothérapie utilisés, parmi :

✓ *L'oxygénothérapie conventionnelle (à faible débit)*

Les patients COVID-19 présentant une insuffisance respiratoire nécessitent une supplémentation en oxygène à faible débit (5 à 6 L/min) via une canule nasale ou un masque pour maintenir la saturation en oxygène (SpO₂) entre 92 et 96%, S'il n'y a pas d'amélioration clinique de la saturation en oxygène, des traitements non invasifs tels que la canule nasale à haut débit (HFNC) ou la ventilation à pression positive non invasive (NIPPV) sont recommandés. **(195)**



Figure N°43 : Oxygénothérapie conventionnelle (Huis. Ds et al. 2015)

✓ ***Oxygénothérapie à haut débit non invasive :***

○ **Canules nasales à haut débit :**

Les débits des canules nasales atteignent jusqu'à 60 L/min, procurant ainsi un taux d'oxygène supplémentaire aux patients, elle pourrait ainsi améliorer le pronostic des patients par rapport à l'oxygénothérapie conventionnelle. L'objectif du traitement doit être le maintien d'une saturation en oxygène > 90 %. (196)

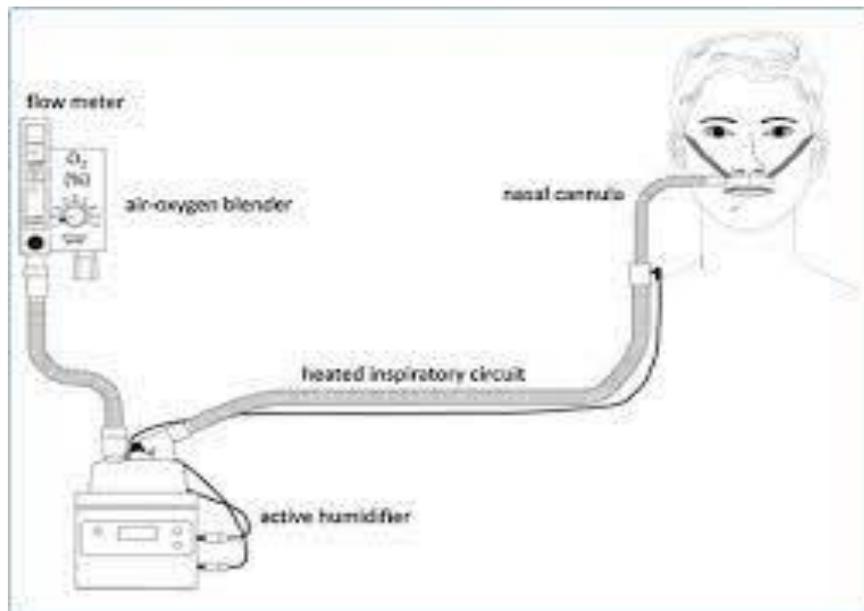


Figure N°44 : Oxygénothérapie à haut débit par canules nasales (196)

○ ***Ventilation à pression positive non invasive :***

Ces appareils peuvent fournir jusqu'à 100 % de la fraction inspirée d'oxygène (FiO_2) et il est utilisé avec succès chez des patients atteints de COVID-19 et peut aider à éviter la ventilation mécanique invasive. (197)



Figure N°45 : ventilation à pression positive. (196)

✓ *Ventilation mécanique invasive (Intubation endotrachéale):*

On fait recours à Une ventilation mécanique par sonde endotrachéale en dernier lieu chez les patients présentant une insuffisance respiratoire franche ou un dysfonctionnement de plusieurs organes. (198)

10.6 Thérapie ciblée

Chez les patients COVID-19 hospitalisés, les niveaux de cytokines sont élevés telles que l'IL-1, IL-6 et TNF alpha, ce qui fait l'apparition rapide de la tempête de cytokines, Cependant des agents immunomodulateurs ciblent directement les cytokines clés et peuvent aider à soulager les symptômes d'hyperinflammation dans les cas graves. (199)

✓ *Anti-IL-6 (Tocilizumab) :*

Le TCZ a été également approuvé pour le traitement du syndrome de libération de cytokines (SRC) consistant en une réponse inflammatoire systémique causée par la libération massive de cytokines pro-inflammatoires Ce qui en fait une option thérapeutique possible les patients COVID-19 gravement malades qui présentent des lésions pulmonaires étendues et des taux élevés d'IL-6. La dose a été recommandée à 400mg dilués avec une injection de chlorure de sodium à 0,9% dans 100 ml pendant 1 heure, si la première dose n'est pas efficace, la même dose peut être administrée après 12 heures. Parmi ses effets indésirables : l'anaphylaxie, ou des surinfections actives comme la tuberculose. (200)

✓ *Anti-IL-1 (Anakinra) :*

L'anti-IL-1 est une autre option thérapeutique pour traiter les patients souffrant de COVID-19 sévère, Cela peut suggérer un rôle dans la lutte contre les symptômes de la l'orage cytokinique. Dans une étude de cohorte sur des patients atteints de COVID-19 sévère, l'Anakinra été bien tolérée et a à la fois améliorer les marqueurs cliniques et biologique et a diminuer le besoin de ventilation mécanique invasive en unité de soins intensifs. Chez ces patients sévères, la dose est recommandée à 100mg toutes les 6 heures (dose quotidienne totale : 400mg) pendant 15 jours en intraveineuse. **(201)**

✓ *Anti-TNF α :*

Les thérapies anti-TNF α , telles que l'Adalimumab ou l'Infliximab peuvent avoir un bénéfice anti-inflammatoire possible dans COVID-19. L'anti-TNF α peut également induire une régulation négative de l'expression et de l'excrétion de l'ACE2. **(202)** La dose recommandée pour l'Infliximab est de 5mg/kg par voie intraveineuse. Parmi les effets secondaires de la thérapie anti-TNF α est l'augmentation du risque de surinfections bactériennes ou fongiques. **(203)**

Chapitre III
La Relation PA,
Immunosuppresseurs et
Cov-19

1 Immunosuppression

L'immunosuppression est recherchée principalement dans trois indications : (**Web : 18**)

- a) la transplantation d'organe ; b) les maladies auto-immunes ; c) la maladie hémolytique rhésus-dépendant du nouveau né.

Les principes généraux suivants gouvernent l'obtention d'une bonne efficacité clinique immunosuppressive.

1. La réponse primaire peut-être plus facilement et plus efficacement contrôlée que la réponse secondaire. Une fois la mémoire immunologique établie à l'égard de l'antigène, la thérapeutique immunosuppressive est en générale d'une efficacité modeste.
2. Les agents immunosuppresseurs ne produisent pas les mêmes effets sur toutes les réponses immunes. Les doses nécessaires pour bloquer la réponse à un antigène donné peuvent être différentes pour un autre antigène.
3. L'inhibition de la réponse immune est plus facilement obtenue si la thérapeutique immunosuppressive est débutée avant l'exposition à l'immunogène.

2 Indication de la thérapeutique immunosuppressive (web : 18)

2.1 La transplantation d'organe

Les progrès dans la transplantation d'organe sont très largement liés au développement de traitements efficaces prévenant le rejet de greffe. Initialement, les produits anti-mitotiques non spécifiques ont été utilisés, azathioprine (antimétabolique) et cyclophosphamide (alkylan), associés à la corticothérapie (prednisone). L'immunosuppression obtenue par cette association expose aux effets secondaires, incluant des infections opportunistes majorées par la présence de corticoïdes. L'introduction de la cyclosporine et plus récemment du tacrolimus a permis d'obtenir une meilleure tolérance du traitement immunosuppresseur ainsi qu'une plus grande efficacité de la prévention du rejet de greffe.

2.2 Prévention de la maladie hémolytique Rh-dépendant du nouveau-né

Les mères rhésus négatif "antigène RhD⁻" développent une réponse anticorps anti-D à la suite d'une première exposition antigénique lors d'une grossesse avec un enfant Rh⁺, généralement au moment de l'accouchement (ou avortement ou contact sanguin). Les grossesses ultérieures seront alors à risque de voir se développer une érythroblastose fœtal par transfert des anticorps anti-D au fœtus durant le troisième trimestre. Les immunoglobulines anti-Rh(D) sont capables

de bloquer le montage de la réponse immune lorsqu'elles sont administrées chez la mère rhésus négative lors de la première exposition à l'antigène D. Les Igs anti-D humaines, données dans les 72h suivant l'accouchement (ou avortement), suppriment la réponse immune à une exposition ultérieure à l'antigène (deuxième grossesse). Cette thérapeutique a permis de prévenir avec succès la maladie hémolytique Rh dépendant du nouveau né même dans le cas de grossesses multiples.

2.3 Maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont dues à la reconnaissance par le système immunitaire d'une protéine endogène en tant que protéine étrangère. La conséquence est la destruction des cellules exprimant la protéine conduisant à des lésions tissulaires et des troubles fonctionnels. L'efficacité des thérapeutiques immunosuppressives dans les maladies auto-immunes est très variable, en générale moins satisfaisante que pour la transplantation d'organe. L'avènement de nouveaux traitements tels que les produits visant à inhiber l'activité TNF impliquée dans l'inflammation a modifié le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn (anti-TNF- : etanercept et infliximab).

3 Effets indésirables généraux des immunosuppresseurs

La conséquence première de l'immunosuppression est la baisse des défenses immunes à l'égard des infections, virales, bactériennes, mycosiques ou parasitaires. Les patients immunodéprimés seront exposés à des infections de toutes sortes. Une autre conséquence est la baisse du contrôle des néoplasmes par le système immunitaire et la survenue fréquente de lymphomes. **(Web:19)**

4 Médicaments Immunosuppresseurs

Les traitements immunosuppresseurs sont des traitements qui limitent l'action du système immunitaire. Ils sont utilisés lorsque le système immunitaire ne fonctionne pas correctement (maladies auto-immunes) ou dans le but de le mettre au repos (chez les personnes transplantées, pour prévenir le rejet de la greffe). Ils sont classés en quatre classes : (a) les anticalcineurines ; (b) corticoïdes ; (c) les inhibiteurs de mTOR ; (d) acide mécophénolique ; (e) des anticorps ciblés. **(Web:19)**

4.1 Corticostéroïdes

On les appelle communément stéroïdes. La méthylprednisone est le médicament le plus souvent utilisé chez les greffés d'organes, surtout dans la période suivant immédiatement la chirurgie, et pour traiter les épisodes de rejet. On donne d'abord des doses élevées de ces

médicaments, qui seront ensuite réduites graduellement au cours de quelques semaines ou mois. Les stéroïdes sont utilisés pour des périodes plus longues dans certains cas comme lors de la PR.

4.2 Cyclosporine (Neoral, Sandimmune)

Ce médicament appartient à la classe des inhibiteurs de la calcineurine. La cyclosporine réussit très bien à supprimer le système immunitaire et est parfois utilisée avec de la méthylprednisone. La cyclosporine peut toutefois causer certains effets secondaires, dont les suivants :

- rougeur du visage.
- pousse de poils sur le visage, les bras et le corps.
- tremblements légers de la main qui s'atténue au fil du temps ou grâce à la réduction de la dose.
- enflure des gencives et sensibilité de la bouche à la chaleur et au froid.
- Hypertension.
- prédiabète et diabète.
- changements dans la santé des reins.

4.3 Tacrolimus (Prograf)

Ce médicament appartient aussi à la classe des inhibiteurs de la calcineurine que l'on prescrit aux greffés d'organes. Il peut causer des maux de tête et des effets secondaires qui ressemblent à ceux de la cyclosporine. Cependant, le tacrolimus ne cause pas d'enflure des gencives ou de pilosité anormale.

4.4 Mycophénolate (CellCept, Myfortic)

Puissant agent immunosuppresseur, ce médicament affaiblit la capacité des cellules T de répondre à la stimulation causée par les tissus greffés. Il peut causer des maux de tête et des effets gastro-intestinaux — diarrhée et nausée, etc. — qui sont d'ordinaire légers.

4.5 Sirolimus (rapamycin, Rapamune)

L'action de ce médicament consiste à bloquer la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères). Et sont efficaces en inhibant la prolifération cellulaire, mais sont susceptibles de provoquer des effets secondaires différents, tels que le ralentissement de la guérison des plaies et une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides dans le sang.

4.6 Traitement par les anticorps

Il existe certains anticorps (protéines) que le clinicien peut administrer par perfusion aux receveurs d'organes pour supprimer le système immunitaire. Certains traitements fondés sur les anticorps, comme la thymoglobuline, s'attaquent aux cellules T de l'organisme. D'autres thérapies sont mieux ciblées et visent des récepteurs ou molécules particuliers présents à la surface des cellules.

5 Immunosuppresseurs, PR et Covid-19

À partir d'un nombre des exemples des études d'une taille échantillonnale plus ou moins grande, tirés de la littérature scientifique récente, les lignes qui suivent mettent en évidence certaines considérations méthodologiques en lien avec l'interprétation et la synthèse des résultats de ces différentes études. Plus précisément, ces considérations sont mises en évidence par la critique des publications, dans laquelle les auteurs ont systématiquement revu et analysé leurs résultats d'études épidémiologiques portant sur l'association entre l'exposition aux immunosuppresseurs lors de la présence d'une maladie rhumatismale comme la PR et la variabilité de fréquence de l'atteinte par le Cov-19.

5.1 Exemple N°1: Étude Sieiro Santos *et al.*

Pour connaître les déterminants de la gravité du COVID-19 chez les patients présentant une maladie rhumatismale sous-jacente, Sieiro Santos et ses collaborateurs ont mené une étude observationnelle prospective du 1^{er} mars jusqu'au 1^{er} juin 2020 dans un hôpital à Léon en Espagne. Au cours de cette période, 3711 patients atteints de COVID-19 ont été admis dans l'hôpital dont 38 (10%) avaient une maladie rhumatismale ou musculo-squelettique, parmi ces 38 patients 53% étaient des femmes, avec un âge moyen de 75,3 ans [IQR 68-83] (IQR : écart interquartile aussi appelé étendue interquartile ou EI ; en anglais, interquartile range ou IQR; est une mesure de dispersion qui s'obtient en faisant la différence entre le troisième et le premier quartile : $EI = Q_3 - Q_1$. L'EI est un estimateur statistique robuste). La durée médiane de séjour était de 11 jours. Au total, 10 patients (atteints de maladie rhumatismale) sont décédés (26%) au cours de leur hospitalisation, sachant que les patients décédés étaient plus âgés que ceux qui ont survécus et plus susceptibles d'avoir :

- Une hypertension artérielle [9=90% VS 14=50% patients].
- Dyslipidémie (9=90% VS 12=43%).
- Diabète (9=90% VS 6=28%).
- Maladie pulmonaire interstitielles (6=60% VS 6=21%).

- Maladie cardiovasculaire (8=80% VS 11=39%).
- Indice modéré/sévère d'activité de la maladie rhumatismale (6=60% VS 7=25%).

Ils ont également constaté que les patients rhumatismaux et décédés de COVID-19 avaient des marqueurs d'hyper inflammation élevés par rapport aux survivants :

- Protéine C réactive (181 VS 107,4)
- Lactate déshydrogénase (641,8 VS 361)
- Ferritine sérique (1026 VS 861,3)
- D-dimères (12019,8 VS 1544,3)

Aucune différence de sexe, d'anomalies radiologiques, maladie rhumatologiques, de traitements de fond ou de symptômes avant l'admission n'a été trouvée entre les 2 groupes, mais plutôt les facteurs de risque suivants étaient associés à la mortalité : activité de la maladie rhumatismale ($p=0.003$), dyslipidémie ($p=0.01$), maladie cardiovasculaire ($p=0.02$) et maladie pulmonaire interstitielle ($p=0.02$), l'âge, l'hypertension et le diabète étaient prédictifs significatifs en analyse univariées mais pas en multivariée. D'après ces résultats ils ont conclu ainsi que tout comme la population générale, les comorbidités, l'activité de la maladie rhumatismale et les bilans dont les résultats ont été "non usuelles" sont significativement associés à la mortalité contrairement à l'utilisation antérieure de médicaments rhumatismaux.

5.2 Exemple N°2: Étude Milena G *et al* (204)

Afin d'examiner les facteurs cliniques associés à l'hospitalisation COVID-19 chez les personnes atteintes de maladies rhumatismales, Milena G *et al*. Ont tiré un échantillon de personnes atteintes de maladies rhumatismales et de COVID-19 qui ont été recensées dans le registre de la COVID-19 Global Rheumatology Alliance du 24 mars jusqu'au 20 avril 2020.

Au total 600 cas provenant de 40 pays ont été inclus, 277 patients (46%) ont été hospitalisés et 55 (9%) sont décédés. Dans les modèles ajustés à plusieurs variables :

- une dose de prednisone $\geq 10\text{mg/jour}$ était associée à un risque plus élevé d'hospitalisation (OR 2,05, IC à 95% 1,06 à 3,96).
- tandis que l'utilisation des ARMM seuls ou en association avec des produits biologiques/inhibiteurs de Janus Kinase n'été pas associée à une hospitalisation (OR : 1,23, IC à 95 % 0,70 à 2,17 et RC 0,74, IC à 95% 0,37 à 1,46 respectivement).
- l'utilisation d'inhibiteurs de facteur de nécrose tumorale anti-TNF à été associée à une probabilité réduite d'hospitalisation (OR : 0,40, IC à 95% 0,19 à 0,81).

- L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'était également pas associée au statut d'hospitalisation (RC 0,64, IC à 95% 0,39 à 1,06).

Ils ont ainsi constaté que seulement une exposition aux glucocorticoïdes plus de 10mg/jour est associée à une probabilité plus élevée à l'hospitalisation chez les patients atteints de maladies rhumatismales, ni une exposition aux AINS ou DMARD synthétiques ou DMARD biologiques n'a été associée à une augmentation des risques d'hospitalisation.

5.3. Exemple N°3: Étude Favalli *et al* (205)

Pour décrire l'incidence et la gravité du COVID-19 chez les patients atteints de maladies rhumatismales traités avec des médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) synthétiques ou biologiques ciblés par rapport à ceux de la population générale, Favalli et ses collaborateurs, ont fait une étude transversale sur des patients atteints de maladies rhumatismales en Lombardie du 25 février au 10 avril 2020.

L'enquête a été menée auprès de 955 patients (531 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 203 patients atteints de rhumatisme psoriasique, 181 patients atteints de spondylarthrite et 40 patients atteints de maladies du tissu conjonctif, de vascularites ou de maladies auto-inflammatoires). Ces patients avaient un âge moyen de 53,7 ans et 67,4 % étaient des femmes. Le taux de réponse à l'enquête était de 98,05 % et l'incidence des cas confirmés de COVID-19 était presque similaire à celle de la population générale (0,62 % contre 0,66 % ; $P=0,92$), Aucun des patients n'a eu de complications graves ou n'a nécessité de traitement en soins intensifs, et presque tous ont poursuivi le traitement avec des médicaments de synthèse ciblés ou des DMARD biologiques (93,2 %).

Ce qui fait que l'incidence et la gravité du COVID-19 chez les patients traités avec des médicaments synthétiques ciblés ou des DMARD biologiques n'étaient pas significativement différentes de celles de la population générale de la même région.

5.4. Exemple N°4 : Étude Kieran Murray *et al* (206)

Afin de déterminer le taux d'infection par le SRAS-COV-2 chez des patients irlandais atteints de maladie musculo-squelettique rhumatoïde et leurs adhésions aux médicaments ARMM, Kieran M et ses collaborateurs ont menés une enquête en ligne via le site Web d'Arthritis Ireland et les canaux de médias sociaux. Au total il y'avait 1381 répondants avec 74,8% sur des médicaments immunosuppresseurs, des symptômes de COVID-19 ont été signalés par 3,7% des répondants dont 0,46% ont été testés positifs, ce qui correspondait à la population irlandaise générale. La fréquence des symptômes de COVID-19 était plus élevée pour les

répondants atteints de spondylarthropathie sans médicaments (rapport de cotes (OR) 2,06, (IC à 95% : 1,14 ; 3,70) et plus faible chez ceux qui prenaient des médicaments immunosuppresseurs (OR 0,48, IC à 95% : 0,27 ; 0,88), et chez ceux qui ont suivis avec rigueur les directives médicales (OR 0,48, IC à 95% : 0,25 ; 0,89). L'adhésion aux médicaments ARMM a été signalée dans 84,1% des cas. Il est important de noter que les taux d'adhésion étaient plus élevés parmi ceux qui ont suivis les mises à jour des recommandations, et inversement plus faible chez ceux présentant des symptômes de COVID-19.

Ils ont conclu ainsi que le taux de positivité au COVID-19 chez les patients atteints de maladies musculo-squelettiques rhumatismales ne diffère pas de la population générale, et les patients prenant des médicaments immunosuppresseurs présentaient des symptômes de COVID-19 plus faibles que ceux qui ne prenaient pas.

- Le concept de spondylarthropathie regroupe des rhumatismes inflammatoires chroniques qui partagent certaines de leurs manifestations cliniques ainsi qu'un terrain génétique commun. En font partie la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites associées aux entérocolopathies inflammatoires et les spondylarthropathies indifférenciées.
- adhésion thérapeutique, ou adhésion au traitement, adherence en anglais, peut se définir comme l'approbation réfléchie de l'individu à prendre en charge sa maladie, et donc comme l'acceptation du traitement par le patient et sa participation active et volontaire à un comportement acceptable pour obtenir un résultat.

5.5. Exemple №5 : Étude Kjeldsen *et al* (207)

Afin de voir si les patients hospitalisés atteints de COVID-19 et présentant en même temps des maladies inflammatoires chroniques avaient des résultats pires que les patients hospitalisés avec COVID-19 uniquement au Danemark, Kjeldsen et ses collaborateurs ont utilisés des registres nationaux danois pour établir une cohorte de patients hospitalisés atteints de COVID-19 et de maladies inflammatoires de l'intestin (MICI), de polyarthrite rhumatoïde (PR), de spondylarthropathie (SpA) ou de rhumatisme psoriasique (PsA) (exposé) et une cohorte témoin (Groupe Contrôles : ne présentant aucune pathologie inflammatoire citée en amont, c'est-à-dire : non exposées) entre le 1er mars et le 31 octobre 2020.

132 patients atteints de COVID-19 et de maladies inflammatoires chroniques (PR, SpA ou PsA) et 2811 non exposés ont été admis à l'hôpital avec COVID-19. Il n'y avait aucune différence entre les personnes exposées et non exposées concernant la durée du séjour à

l'hôpital (6,8 jours contre 5,5 jours), le besoin de ventilation mécanique (7,6 % contre 9,4 %), L'OR ajusté pour les décès à l'hôpital était de 0,71 (IC à 95 % 0,42 à 1,22), le décès après 14 jours de 0,70 (IC à 95 % de 0,42 à 1,16) et le décès après 30 jours de 0,68 (IC à 95 % de 0,41 à 1,13).

Ils ont conclu que les patients hospitalisés atteints de COVID-19 et de maladies inflammatoires chroniques n'ont pas eu d'augmentation statistiquement significative de la durée de séjour à l'hôpital, et ont eu le même besoin de ventilation mécanique. La mortalité était similaire chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 et de maladies inflammatoires chroniques, par rapport aux patients hospitalisés avec COVID-19 uniquement.

5.6. Exemple N°6: Étude David Simon *et al* (208) (Web:20)

Pour voir la prévalence de la séroconversion SRAS-COV-2 chez les patients atteints de maladies inflammatoires à médiation immunitaire et recevant des inhibiteurs de cytokines, David Simon et ses collaborateurs ont réalisé une cohorte pour analyser la prévalence des anticorps IgG chez ces patients en Allemagne.

L'étude a été faite sur un total de 2049 personnes, quatre groupes de patients ont été inclus :

- un groupe de cas de patients présentant des IMID (maladies inflammatoires à médiation immunitaire) recevant un blocage continu des cytokines pour leur maladie sous-jacente ($N = 534$) dont 53,4% femmes avec un âge moyen de $[48,9 \pm 15,7]$ et 43,7% de comorbidités.
- Un groupe de patients présentant des IMID mais ne recevant aucune inhibition des cytokines ($N = 259$) dont 58,7% femmes avec un âge moyen de $[55,3 \pm 16,1]$ et 40,6% de comorbidités.
- Un groupe de professionnels de santé (HC= Health care) qui sont sains mais qui sont en contact avec ces patients ($N = 285$) dont 66,3% femmes avec un âge moyen de $[40,3 \pm 12,7]$ et 9,5% de comorbidités.
- Un groupe de pompiers sains n'ayant aucune relation avec les patients IMID (NHC= Non Health care) ($N=971$) dont 28,2% femmes avec un âge moyen de $[43,2 \pm 14,3]$ et 25% de comorbidités.

Comme résultats ils ont eu :

- ✓ De manière inattendue, la prévalence des IgG anti-SRAS-COV2 dans le groupe IMID sous traitements anti-cytokines a été de 0,75% (IC 95% 0,20-1,92 %).

- ✓ La prévalence ajustée en fonction de l'âge, du sexe et de la date d'échantillonnage des IgG anti-SRAS-CoV-2 était significativement plus élevée dans le groupe de professionnels de santé HC avec prévalence de 4,21 %, (IC à 95 % de 2,18 à 7,35 %).
- ✓ les patients IMID ne recevant aucun blocage des cytokines avaient une prévalence de 3,09% (IC à 95 % 1,33–6,09 %) similaire au groupe de professionnels de santé HC.
- ✓ Les IgG anti-SRAS-COV-2 ont été trouvée dans 2,27 % (IC à 95 % 1,42 à 3,43 %) du groupe des patients sains NHC.

Ces données suggèrent que les patients atteints d'IMID recevant des inhibiteurs de cytokines peuvent ne pas présenter un risque accru mais moins élevé d'infection par le SRAS-CoV-2 par rapport à la communauté générale et aux patients IMID ne recevant pas de tels médicaments. Les auteurs ont conclu donc, que leur résultat concorde avec les travaux qui ont montré que les patients IMID traités avec des inhibiteurs de cytokines présentent une sensibilité réduite à l'infection par le SRAS-CoV-2 et au COVID-19,

5.7. Exemple N°7: Étude Xabier Michelena et al (209)

Afin d'étudier l'incidence du COVID-19 dans une cohorte de patients adultes et pédiatriques atteints de maladies rhumatismales recevant des ARMM biologiques et synthétiques ciblés, Xabier Michelena et son équipe ont menés une étude transversale comprenant une enquête téléphonique et consultation des dossiers de santé électroniques de ces patients dans un hôpital à Barcelone en Espagne depuis le début de la pandémie 2020.

959 patients adultes et pédiatriques ont été inclus, tous les patients présentés le diagnostic clinique suivant : polyarthrite rhumatoïde (PR), spondyle arthrite axiale (axSpA), arthrite juvénile idiopathique (AJI), et syndromes auto-inflammatoires (AIS), et recevaient l'un des traitements suivants : Anti-TNF alpha, inhibiteurs de l'IL-6 (tocilizumab et Sarilumab), inhibiteur de l'IL-1 (Anakinra), inhibiteur de l'IL-17, CTLA4-Ig (Abatacept), et inhibiteur de JAK ; ils présentaient également d'autres comorbidités (obésité, HTA, diabète).

Parmi les 959 patients, 95 ont été classés comme cas suspects dont 11 par la suite ont été confirmés comme ayant un test PCR SRAS-COV-2 positif, sachant qu'aucun cas confirmé n'a été identifié dans la cohorte pédiatrique.

Les patients avaient un âge médian de 45 ans (IQR 30-63), avec une prévalence masculine de 54,6% ; les symptômes les plus fréquents étaient la fièvre (82%), suivi par une toux persistante (73%) et un malaise (55%).

- 6 patients avaient des résultats radiographiques de pneumonie à l'admission, mais se sont tous rétablis après un séjour médian de 9,5 jours (IQR 5-20) à l'exception d'un seul qui a nécessité des soins intensifs en unité, celui avec le plus de comorbidités.
- 5 patients n'ont pas nécessité une admission, ainsi les ARMM ont été maintenus dans 4 d'entre eux avec une récupération ultérieure réussie et aucune poussée de la maladie.

Ainsi le taux d'incidence de COVID-19 de la cohorte des patients rhumatismaux étaient très similaires à ceux de la population générale (0,48% VS 0,58%) respectivement.

D'une autre part, il y'avais une différence significative dans les proportions des ARMM entre les cas suspects et non suspects ; les patients traités par CTLA4-Ig et anti-IL-6 étaient moins susceptibles d'être classés comme cas suspects, les cas suspects étaient moins traités par l'abatacept et les inhibiteurs de l'IL-6. ($p=0,002$).

Cette étude fournit ainsi des preuves supplémentaires que les patients rhumatismaux sous thérapies immunosuppressives ne courent pas un risque plus élevé d'infection au COVID-19 ou une issue plus grave de la maladie par rapport à la population générale.

D'après ces exemples cités ci-dessus, on peut conclure que lors de la présence de PA, la variabilité de fréquence de l'atteinte par le Cov-19 est un marqueur physiologique de l'effet des immunosuppresseurs ; cet effet qui est postulé comme étant un des principaux mécanismes par lequel la prise des immunosuppresseurs dans le cas de PA, pourrait occasionner des évènements protecteurs lors d'une infection par le Cov-19. Il s'agit d'une constatation d'un état de fait qui prouve l'importance de poursuivre les travaux dans ce sens.

*CONCLUSION
ET PERSPECTIVES*

Conclusion et perspectives :

La réponse immune est un phénomène complexe, imparfaitement élucidé, dont la finalité est la défense de l'organisme. Chez l'Homme, elle met en jeu principalement deux mécanismes : l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité à médiation humorale (production d'anticorps). Ces deux types de réponse ont un haut niveau de spécificité à l'égard des épitopes antigéniques exprimés sur les composants moléculaires des agents infectieux, des tissus hétérologues (greffes), des cellules transformées (cancers), voir de façon pathologique sur des cellules autologues (auto-immunité).

Plusieurs types cellulaires concourent à la réponse immune qui interagissent entre eux dans des cascades d'activation successives et incluant des boucles de rétrocontrôles négatifs. Plusieurs facteurs solubles, les cytokines, sont secrétés par les cellules immunitaires aux différentes étapes de la cascade, permettant d'initier et/ou de réguler la coopération cellulaire. Les cytokines présentent des propriétés de facteur de croissance et/ou d'activation cellulaire stimulant la prolifération, ou la maturation, ou l'activation/inactivation ; chacune d'elle possède en général des actions multiples qui sont en fonction du type cellulaire exposé, et agissent en synergie. La séquence d'événements conduisant à une réponse immune comporte schématiquement trois étapes :

- (I) la présentation de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigène (APCs : macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B activés) incluant la dégradation de la protéine antigénique, l'association des fragments peptidiques résultants avec les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe-II (MHC-II), expression sur la membrane des APCs du complexe MHC-II-antigène
- (II) l'interaction des lymphocytes T-CD4 (helper) avec l'antigène associé aux MHC-II,
- (III) activation et amplification des cellules T-cytotoxique (CD4, CD8) et/ou plasmocytes. En outre, les CD8 réagissent spécifiquement à l'association MHC-I-antigène, et les cellules B sont porteuses de récepteurs immunoglobuline capables de reconnaître les épitopes des protéines antigéniques complètes.

La rencontre initiale avec l'antigène donne lieu à la réponse primaire qui se développe en une à deux semaine comportant la génération de cellules mémoires B et T ; Celles ci éliciteront lors d'une rencontre ultérieure avec l'antigène une réponse secondaire permettant un contrôle rapide en 1 à 3 jours du stimulus antigénique.

Parmi les maladies rhumatismales, la polyarthrite rhumatoïde est certainement l'une de celles qui a fait l'objet du plus grand nombre de progrès scientifiques au cours des vingt dernières années. Ces progrès ont commencé au cours des années 1980 par une meilleure connaissance des mécanismes à l'origine de la maladie. Ensuite, le développement de traitements ciblés a apporté une amélioration de la qualité de vie des patients que l'on n'aurait pas pu imaginer il y a deux décennies.

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde repose sur la prescription de médicaments (par voie orale ou en injections), la réadaptation fonctionnelle et les appareillages, ainsi que, parfois, la chirurgie. La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde doit être multidisciplinaire. En fonction de chaque patient, de son évolution et de la sévérité de sa maladie, elle fait appel, autour du rhumatologue, à différents acteurs médicaux et paramédicaux : médecin généraliste, médecin de rééducation fonctionnelle, chirurgien orthopédiste, psychiatre ou psychologue, kinésithérapeute, etc.

Les objectifs du traitement contre la polyarthrite rhumatoïde sont de soulager la douleur, de réduire l'intensité des symptômes, de stabiliser les lésions existantes et de prévenir l'apparition de nouvelles lésions, d'améliorer la qualité de vie et, si possible, d'induire une rémission (c'est-à-dire l'absence de symptômes, l'absence de signes d'inflammation et l'arrêt de la progression des dommages au niveau des articulations). En pratique médicale, deux types de traitements médicamenteux sont prescrits contre la polyarthrite rhumatoïde : les traitements d'action immédiate visant à réduire rapidement les symptômes (traitements de crise) et les traitements destinés à prévenir la progression de la polyarthrite rhumatoïde sur le long terme (traitements de fond). Les traitements de fond sont des médicaments qui modulent l'immunité et qui visent à freiner l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde, ils sont connus dans la pratique pharmacologique sous le terme : immunosuppresseurs.

Le traitement est adapté à chaque personne et associe différents moyens thérapeutiques. Le médecin peut moduler le traitement selon la sévérité des symptômes observés, selon le terrain particulier au patient (par exemple, l'existence d'une autre maladie chronique ou d'une allergie à un type de médicament), selon l'efficacité des traitements prescrits jusque-là, mais également selon le type d'activité du patient (patient encore en activité ou patient retraité, patient citadin ou patient rural, etc.).

Selon les données de littérature scientifique, la conséquence première de l'immunosuppression est la baisse des défenses immunes à l'égard des infections, virales, bactériennes, mycosiques ou parasitaires. Les patients immunodéprimés seront exposés à des infections de toutes sortes incluant des agents généralement non pathogènes (infections opportunistes). Une autre conséquence est la baisse du contrôle des néoplasmes par le système immunitaire et la survenue fréquente de lymphomes. Donc l'immunosuppression est une arme à double tranchant, du fait que les agents immunosuppresseurs soient utilisés dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques, ils peuvent causer des compromis importants dont un risque accru d'infection.

Cependant, à l'air de la pandémie de COVID-19, de nombreuses expériences cliniques semblent apaiser les inquiétudes selon lesquelles les immunosuppresseurs pourraient augmenter le risque d'infection par le SRAS-COV-2 et développer la forme grave de la maladie. De même, les lignes directrices de l'OMS recommandent la poursuite du traitement immunosuppresseurs chez les personnes en besoin à l'exception peut-être d'une corticothérapie à forte dose.

Comme il est nécessaire de poursuivre les recherches pour confirmer ces résultats et permettre l'obtention de lignes directrices plus affinées pour une meilleure gestion des patients immunodéprimés pendant cette pandémie.

Ainsi il est crucial de savoir que, la mise en commun des résultats requiert notamment que les mesures d'association découlant de différents designs d'étude puissent être exprimées de manière uniforme pour pouvoir trancher.

*RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES*

1. **Cai Q et al.** Maladie d'Alzheimer et polyarthrite rhumatoïde: une étude de randomisation mendélienne. *Front Neurosci.* 2018; 12 : 627.
2. **Raza K et coll.** Retards dans l'évaluation des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde: variations à travers l'Europe. *Ann. Rhume. Dis.* 2011; 70 : 1822–1825.
3. **Semerano L et al.** Développements avec des inhibiteurs expérimentaux de Janus kinase pour la polyarthrite rhumatoïde. *Avis d'expert. Enquête. Drogues.* 2016; 25 : 1355–1359.
4. **Navarra SV et al.** MU patients à risque en Asie. *Int. J. Rheum. Dis.* 2014; 17 : 291-298.
5. **Carbone F, et al.** Athérosclérose dans la polyarthrite rhumatoïde: promoteurs et opposants. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020 Fév; 58 (1): 1-14.
6. **Minichiello. E et al.** Incidence, prévalence et sévérité de la polyarthrite rhumatoïde au XXI^e siècle', *Revue du Rhumatisme Monographie.* Elsevier Masson. M.C (2017). 84(4), pp. 303–310.
7. **Bao YK et al.** Prévalence élevée de maladies auto-immunes comorbides chez les adultes atteints de diabète de type 1 d'après la base de données HealthFacts. *J Diabetes.* 2019 Avr; 11 (4): 273-279.
8. **Tuncer T, et al.** *Arch Rheumatol.* 2018 Jun; 33 (2): 128-136.
9. **Slimani s, Ladjouz.** A prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Algeria: a prospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2014. 53. (3). Pp: 571-3.
10. **Viatte, S. And Barton, A.** (2017) 'Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response.' *Seminars in immunopathology.* Springer, 39(4), pp. 395–408.
11. **Klodziński Ł, Wisłowska M.** Comorbidités dans l'arthrite rhumatismale. *Reumatologia.* 2018; 56 (4): 228-233.
12. **Du Teil Espina M, et al.** Parlez à votre intestin: l'axe du microbiome oral-intestin et son rôle immunomodulateur dans l'étiologie de la polyarthrite rhumatoïde. *FEMS Microbiol Rev.* 2019 janvier 01; 43 (1): 1-18.
13. **Catrina AI, et al.** Mechanisms involved in triggering. Rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2016. 269(1):162-74.
14. **Angelotti, F. et al.** 'Oneyear in review 2017: Pathogenesis of rheumatoid arthritis', *Clinical and Experimental Rheumatology.* (2017). Pp: 368–378.
15. **Ruysen- Witrand et al.** New Insights into the Genetics of Immune responses in Rheumatoid Arthritis. *Tissue Antigens.* (2012). 80 (2). 105-18.
16. **Sugiyama D, et al.** Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:70-81.

17. **Pedersen M** *et al.* Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: A nation-wide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1446-53.
18. **Hart JE** *et al.* Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1065-9.
19. **Bhatia SS** *et al.* Rheumatoid factor seropositivity is inversely associated with oral contraceptive use in women without rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:267-9.
20. **Hoovestol RA, Mikuls TR.** Environmental exposures and rheumatoid arthritis risk. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13:431-9.
21. **Cope PJ** *et al.* Modèles d'arthrose: le bon, le mauvais et le prometteur. *Cartilage d'arthrose*. 2019 Fév; 27 (2): 230-239.
22. **Tu C** *et al.* Un examen approfondi concernant les adipokines dans la pathogenèse et la progression de l'arthrose. *Cytokine*. 2019 Jan; 113 : 1-12.
23. **Vincent D** *et al.* (2019). Toute l'UE 5 - Anatomie - Cours + QCM, Organisation des appareils et des systèmes - Aspects morphologiques et fonctionnels. Elsevier Masson. 2^{ème} ed.
24. **Junqueira LC** *et al.* *Histologia básica*. 9a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. 135 p.
25. **Filer, A. et coll.** Survie différentielle des sous-ensembles de leucocytes médiée par les fibroblastes synoviaux, de la moelle osseuse et de la peau: survie spécifique au site ou dépendante de l'activation des cellules T et des neutrophiles. *Arthritis Rheum.* **54**. 2096-2108 (2006).
26. **Chandran Suja.V. Barakat A.I.** « A Mathematical Model for the Sounds Produced by Knuckle Cracking », *Scientific Reports*. Mars 2018. vol. 8, no 1.p. 4600.
27. **Hirji, et al.** "Imagerie des bourses" . *Journal of Clinical Imaging Science*. 2 mai 2011. **1** : 22.
28. **Gary Firestein** *et al.* Immunopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde. *Immunité*. 21 février 2017 ; 46(2) : 183-196.
29. **Vassallo R** *et al.* L'immunité cellulaire et humorale dans l'arthrite est profondément influencée par l'interaction entre les effets de la fumée de cigarette et les gènes HLA-DR et DQ de l'hôte. *Clin Immunol*. 2014 ; 152 (1-2):25-35.
30. **Catrina AI** *et al.* Poumons, articulations et immunité contre les protéines citrullinées dans la polyarthrite rhumatoïde. *Nat Rev Rheumatol*. novembre 2014 ; 10 (11) : 645-53.
31. **Bour-Jordan H** *et al.* Contrôle intrinsèque et extrinsèque de la tolérance des lymphocytes T périphériques par des molécules de costimulation de la famille CD28/B7. *Immunol Rév.* 2011 mai ; 241 (1) : 180-205.
32. **McInnes IB, Schett G.** La pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde. *Le journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre*. 2011 ; 365 (23) : 2205–2219.
33. **Gary Firestein, et Iain B McInnes.** Immunopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde. *Immunité*. 21 février 2017 ; 46(2) : 183-196.

34. **Akemura S et al.** Néogenèse lymphoïde dans la synovite rhumatoïde. *J Immunol.* 2001; 167 (2): 1072–1080.
35. **Yoon BR et al.** Functional Phenotype of Synovial Monocytes Modulating Inflammatory T-Cell Responses in Rheumatoid Arthritis (RA). *PLOS ONE.* 17 Octobre 2014; 9(10):e109775.
36. **Kinne RW et al.** *Arthritis Res.* 2000; 2 (3): 189-202.
37. **Mantovani A et al.** Neutrophiles dans l'activation et la régulation de l'immunité innée et adaptative..*Nat Rev Immunol.* 25 juillet 2011; 11 (8): 519-31.
38. **Corsiero E et al.** NETosis comme source d'auto-antigènes dans la polyarthrite rhumatoïde. *Front Immunol.* 2016; 7 : 485.
39. **Sohn DH et al.** Inflammation des articulations locales et citrullination des histones dans un modèle murin de la transition de l'auto-immunité préclinique à l'arthrite inflammatoire. *Arthrite Rheumatol.* 2015; 67 (11): 2877-2887.
40. **Fossati G et al.** Rôle différentiel du récepteur IIB des neutrophiles Fcgamma (CD16) dans la phagocytose, la destruction bactérienne et les réponses aux complexes immuns. *Arthritis Rheum.* 2002 mai; 46 (5): 1351-61.
41. **Odobasic D et al.** La myéloperoxydase endogène est un médiateur de l'inflammation et des lésions articulaires dans l'arthrite expérimentale..*Arthrite Rheumatol.* 2014 Apr; 66 (4): 907-17.
42. **Poli, A. et coll.** Cellules NK (Natural Killer) CD56bright: un sous-ensemble important de cellules NK. *Immunology* **126**, 458–465 (2009).
43. **Aramaki T et al.** A significantly impaired natural killer cell activity due to a low activity on a per-cell basis in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2009; 19(3):245-52.
44. **Soderstrom, K et al.** Les cellules tueuses naturelles déclenchent l'ostéoclastogenèse et la destruction osseuse dans l'arthrite. *Proc Natl Acad Sci USA* 107. 13028-13033 (2010).
45. **Dahlin JS, Hallgren J.** Progéniteurs des mastocytes : origine, développement et migration vers les tissus. *Mol Immunol.* 2015 ; 63 :9-17.
46. **Amin K.** Le rôle des mastocytes dans l'inflammation allergique. *Respir Med.* 2012 ; 106 :9-14.
47. **Ramirez J et al.** Caractérisation immunopathologique de la synovite définie par échographie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en rémission clinique. *Arthrite Res Ther.* 2016 ; 18 : 74.
48. **Kim KW et al.** L'histamine et le récepteur de l'histamine H4 favorisent l'ostéoclastogenèse dans la polyarthrite rhumatoïde. *Sci Rep.* 2017 ; 7 : 1197.
49. **Boilard E et al.** Les plaquettes amplifient l'inflammation dans l'arthrite via la production de microparticules dépendant du collagène. *La science.* 2010; 327 : 580-583.
50. **Cloutier N et al.** Les plaquettes peuvent améliorer la perméabilité vasculaire. *Du sang.* 2012; 120 : 1334–1343.
51. **Habets KL et al.** Les anticorps anti-protéine citrullinée contribuent à l'activation plaquettaire dans la polyarthrite rhumatoïde. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17 : 209.

52. **Pober JS, Sessa WC.** Évolution des fonctions des cellules endothéliales dans l'inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2007; **7** (10): 803–815.
53. **Lee G.-H et al.** Expression dépendante du facteur d'activation des cellules B du facteur de croissance endothéliale vasculaire dans les synoviocytes humains MH7A stimulés par le facteur de nécrose tumorale α . *Immunopharmacologie internationale*. 2013; **17** (1): 142-147.
54. **Konisti S et al.** EM Hypoxia — un régulateur clé de l'angiogenèse et de l'inflammation dans la polyarthrite rhumatoïde. *Nature Reviews Rheumatologie*. 2012; **8** (3): 153-162.
55. La fonction des cellules dendritiques myéloïdes dans la polyarthrite rhumatoïde. **Yu MB, Langridge WHR.** *Rheumatol Int*. 2017 Jul; **37** (7): 1043-1051.
56. **Trouw, L. A et al.** Beyond citrullination: other post-translational protein modifications in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. **13**, 331–339 (2017)
57. **Ding Z, et al.** Les IgM activant le complément améliorent la réponse immunitaire humorale mais pas celle des lymphocytes T chez la souris. *PLoS One*. 2013; **8** (11).
58. **Burmester GR et al.** Cellules émergentes et cibles cytokines dans la polyarthrite rhumatoïde. *Nature Reviews Rheumatologie*. 2014; **10** (2): 77–88.
59. **Shen P., Fillatreau S.** Fonctions indépendantes des anticorps des cellules B: un focus sur les cytokines. *Nature Reviews Immunology*. 2015; **15** (7): 441–451.
60. **Nimmerjahn F, Ravetch JV.** Modulation des réponses immunitaires médiée par les anticorps. *Immunol Rev*. (2010) **236** : 265–75.
61. **Khandpur R et al.** Les TNE sont une source d'auto-antigènes citrullinés et stimulent les réponses inflammatoires dans la polyarthrite rhumatoïde. *Sci Transl Med*. 2013; **5** : 178.
62. **Wang F et al.** Identification des peptides citrullinés dans le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde à l'aide de LC-MALDI-TOF / TOF. *Clin Rheumatol*. 2016; **35** : 2185-2194.
63. **Valesini G et al.** Citrullination et auto-immunité. *Autoimmun Rev*. 2015; **14** (6): 490–7.
64. **Ingegnoli F et al.** Facteurs rhumatoïdes: applications cliniques. *Marqueurs Dis*. 2013; **35** (6): 727–34.
65. **Song YW, Kang EH.** Auto-anticorps dans la polyarthrite rhumatoïde: facteurs rhumatoïdes et anticorps anti-protéiniques anticitrullinés. *QJM*. 2010; **103** (3): 139–46.
66. **Kerkman PF et al.** Identification et caractérisation des cellules B spécifiques de l'antigène citrulliné dans le sang périphérique de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde . *Ann Rheum Dis* . 2016 ; **75** (6) : 1170 – 1176.
67. **Amara K et al.** Les anticorps IgG monoclonaux générés à partir de cellules B dérivées des articulations de patients atteints de PR ont un fort biais en faveur de la reconnaissance d'auto-antigène citrulliné. *Journal de médecine expérimentale*. 2013; **210** (3): 445–455.
68. **Yeo L et al.** Le profilage de l'ARNm des cytokines identifie les cellules B comme une source majeure de RANKL dans la polyarthrite rhumatoïde. *Annales des maladies rhumatismales*. 2011; **70** (11): 2022-2028

69. **Mateen S et al.** Comprendre le rôle des cytokines dans la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde. *Clin. Chim. Acta.* 2016; 455 : 161-171.
70. **Rosser EC, Mauri C.** Cellules B régulatrices: origine, phénotype et fonction. *Immunité.* 2015; 42 (4): 607–612.
71. **Moore TC et al.** Exigence des cellules B pour des réponses régulatrices robustes des cellules T à l'infection par le rétrovirus Friend. *MBio.* 2017; **8** : 4.
72. **Meednu N et al.** Production de RANKL par les cellules B mémoire : un lien entre B cellules et l'érosion osseuse dans la polyarthrite rhumatoïde. *Arthrite Rheumatol.* 2016 ; 68 :805-816.
73. **Borst J et al.** CD4(+) T aide à l'immunologie et à l'immunothérapie du cancer. *Nat Rev Immunol.* (2018) 18 :635–47.
74. **Gaffen SL et al.** L'axe immunitaire IL-23-IL-17 : des mécanismes aux tests thérapeutiques. *Nat Rev Immunol.* (2014) 14 :585-600.
75. **Ip B et al.** Les cytokines Th17 différencient l'obésité du diabète de type 2 associé à l'obésité et favorisent la production de TNFalpha. *Obésité (Silver Spring).* 2016;24:102-112.
76. **Alunno A et al.** Immunorégulation altérée dans la polyarthrite rhumatoïde : le rôle de la régulation T et les cellules Th17 pro-inflammatoires et implications thérapeutiques. *Médiat. Inflamm.* 2015 ; 2015 :751793.
77. **Kaplan MH et al.** Le développement et la fonction *in vivo* des cellules T helper 9. *Nat Rev Immunol* 2015 ; **15** : 295 – 307.
78. **Chowdhury K et al.** Synovial IL-9 facilite la survie, la fonction et la différenciation des neutrophiles des cellules Th17 dans la polyarthrite rhumatoïde. *Arthrite Rés. Là.* 2018 ; 20 : 18.
79. **Yeste A et al.** L'IL-21 induit la production d'IL-22 dans les cellules T CD4⁺. *Nat Commun.* (2014) 5:3753.
80. **Leung JM et al.** Les cellules CD4⁺ productrices d'IL-22 sont épuisées dans les tissus de colite activement enflammés. *Immunol muqueux.* (2014) 7 : 124-33.
81. **Cooles, F.A.H., Isaacs, J.D., and Anderson, A.E.** (2013). Treg cells in rheumatoid arthritis: an update. *Curr. Rheumatol. Rep.* 15, 352.
82. **Wherry EJ,** différenciation des cellules T CD8 Ahmed R. Memory au cours d'une infection virale. *J Virol* juin 2004;78(11):5535-45
83. **Carvalho H et al.** MM Profils des cellules CD8⁺ T chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et leur relation avec l'activité de la maladie. *Arthrite Rheumatol.* 67, 363-371 (2015).
84. **Lauro Velazquez-Salinas et al.** « The Role of Interleukin 6 During Viral Infections », *Frontiers in Microbiology*, vol. 10. 2019.
85. **Rose-John S et al.** (2006) La biologie de l'interleukine-6 est coordonnée par des récepteurs liés à la membrane et solubles : rôle dans l'inflammation et le cancer. *J Leukoc Biol* 80 : 227–236.

86. **Sanz, E** *et al.* 2008 Minimal role for STAT1 in interleukin-6 signaling and actions in the murine brain. *Glia* 56(2):190-9.
87. **Chalaris, A** *et al.* (2011). Le récepteur soluble de l'interleukine 6 : génération et rôle dans l'inflammation et le cancer. *Journal européen de biologie cellulaire*, 90 (6-7), 484-494.
88. **Cecilia** *et al.* The interleukine-1 family: back to the future. *Immunity Review*. 39 (6). 2013.
89. **Brikos C** *et al.* Analyse par spectrométrie de masse du complexe de signalisation du récepteur endogène de type I de l'interleukine-1 (IL-1) formé après que la liaison IL-1 identifie IL-1RAcP, MyD88, et IRAK-4 comme composants stables. *Mol Cell Protéomique*. 2007 ; 6 :1551-1559.
90. **Bartok B, Firestein GS.** Synoviocytes de type fibroblaste : cellules effectrices clés dans la polyarthrite rhumatoïde. *Immunol Rev* 2010 ; **233** : 233 – 55.
91. **Naude PJ** *et al.* Tumor necrosis factor receptor cross-talk. *FEBS J* (2011) 278:888–98.
92. **Faustman, D.; Davis, M.** TNF Receptor 2 Pathway: Drug Target for Autoimmune Diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010, 9, 482.
93. **Korn T** *et al.* Cellules IL-17 et Th17. *Annu Rev Immunol*. 2009 ; **27** : 485-517
94. **Shen F, Gaffen S.** Relations structure-fonction dans le récepteur IL-17: implications pour la transduction du signal et la thérapie. *Cytokine*. 2008 ; **41** :92-104.
95. **Gaffen SL.** Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9:556-67.
96. **Asano Tatsuo** *et al.* Soluble RANKL est physiologiquement dispensable mais accélère la métastase tumorale à l'os. *Métabolisme naturel*. 2019 ; 1 (9) : 868-875.
97. **Boyle WJ** *et al.* (2003) Différenciation et activation des ostéoclastes. *Nature* 423 : 337-342.
98. **Kontny E** *et al.* Dans : Wiland P, éditeur. *Reumatologia 2010/2011 – maintenant à la mode*. Poznan : Termmedia ; 2011. p. 15-31.
99. **Michaël Toubia.** La polyarthrite rhumatoïde : traitements immunomodulateurs et stratégies vaccinales associées. *Sciences pharmaceutiques*. 2015.
100. **Sougata Karmakar** *et al.* Dommages osseux dans la polyarthrite rhumatoïde - Aperçus mécanistes et approches de la prévention. *Rheum Dis Clin Amérique du Nord*. 2010 mai ; 36(2) : 385-404.
101. **Bernatsky S** *et al.* Soins optimaux pour la polyarthrite rhumatoïde: une étude de groupe de discussion. *Clin Rheumatol*. 2010 ; 29 :645-57.
102. **NABIL BERAMTANERAAF.** Thèse : Aspects Immunogénétiques de la polyarthrite rhumatoïde en Algérie, 2017.
103. **Asmaa BENFREHA** | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2018.
104. **Marie-astrid Boutet.** thèse : expression et intérêt thérapeutique de l'interleukine 38 dans la PR, 2016.
105. **Haidar Nadrian** *et al.* Development of a Rheumatoid. *Arthritis. Health Pro.ot Perspect*. 2011. 1 (2). : 118-129.
106. **Bencharif I,** *et al.* *Batna J Med Sci* 2014; 1)1(18-21).

107. **Jacqueline Bullock et al.** Polyarthrite rhumatoïde : un bref aperçu du traitement. *Med Princ Pract.* mars 2019 ; 27(6) : 501–507.
108. **Brown, PM et al.** Mécanisme d'action du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde et recherche de biomarqueurs. *Nat. Rév. Rheumatol.* 12. 731-742 (2016).
109. **Smolen, J. S. et al.** (2017) 'EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update.', *Annals of the rheumatic diseases*, 76(6), pp. 960–977.
110. **Qiang Guo et al.** polyarthrite rhumatoïde : mécanismes pathologiques et thérapies pharmacologiques modernes. *Nature.* 6. (15). 2018.
111. **Qiang Guo et al.** polyarthrite rhumatoïde : mécanismes pathologiques et thérapies pharmacologiques modernes. *Nature.* 6. (15). 2018.
112. **Hodge JA et al.** Le mécanisme d'action du tofacitinib - un inhibiteur oral de Janus kinase pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 ; 34 :318-328.
113. **Schwartz, D. M. et al.** (2017) 'JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases', *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(1), pp. 78–78.
114. **Su S et al.** Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Tendances Microbiol.* 2016;6:490–502.
115. **Lai CC et al.** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55:105924.
116. **Wu F et al.** Un nouveau coronavirus associé à une maladie respiratoire humaine en Chine. *La nature.* 2020; 579:265-269.
117. **Marco Cascella et al.** Caractéristiques, évaluations et traitement du coronavirus (COVID-19). Treasure Island (FL) : [StatPearls Publishing](#) NCBI. 2021.
118. **Ahmad FB et al.** Données provisoires de mortalité - États-Unis, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 avril 09; 70 (14) : 519-522.
119. **Radwan GN.** Épidémiologie du SRAS-CoV-2 en Égypte. *East Mediterr Health J.* 2020; 26 :768-773.
120. « Bulletin d'information n° 59 : sur la pandémie de la maladie à Coronavirus (COVID-19) » sur *CACM*, 2 mars 2021, p. 3.
121. **Holland M et al.** COVID-19 Équipement de protection individuelle (EPI) pour le médecin urgentiste. *Vis J Emerg Med.* Avr 2020 ; 19() :100740.
122. **Nanshan Chen et al.** Caractéristiques épidémiologiques et cliniques de 99 cas de pneumonie à nouveau coronavirus 2019 à Wuhan, Chine : une étude descriptive. *Lancette.* 15 février 2020; 395 (10223): 507-513.

123. **Guo ZD et al.** Distribution en aérosol et en surface du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère dans les services hospitaliers, Wuhan, Chine, 2020. *Emerg Infect Dis.* juillet 2020 ; 26(7) :1583-1591.
124. **Van Doremalen N et al.** Aérosol et stabilité de surface du SARS-CoV-2 par rapport au SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 16 avril 2020 ; 382(16):1564-1567.
125. **Fathizadeh H et al.** Politiques de protection et de désinfection contre le SRAS-CoV-2 (COVID-19). *Infez Med.* 2020 Avant impression 1 juin ; 28(2):185-191.
126. **Kontis V et al.** Regional contributions of six preventable risk factors to achieving the 25 × 25 non-communicable disease mortality reduction target: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2015; 3:e746-e757. **Richardson CR et al.** Advances in rehabilitation for chronic diseases: improving health outcomes and function. *BMJ.* 2019; 365:l2191.
127. **Gal-Oz S T et al.** ImmGen report: sexual dimorphism in the immune system transcriptome. [J] *Nat Commun.* 2019; 10(1):4295.
128. **Lucas JM et al.** The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Discov.* 2014; 4:1310–1325.
129. **Zohair Jamil Gazzaz.** Diabète et COVID-19. *Ouvrez la vie Sci.* 2021 ; 16(1) : 297-302.
130. **Sameer Mohammad et al.** Obésité et COVID-19 : qu'est-ce qui rend l'hôte obèse si vulnérable ? Vieillesse immunitaire. 2021 ; 18 : 1.
131. **Stefan N et al.** Obésité et altération de la santé métabolique chez les patients atteints de COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 ; 16 (7) : 341-342.
132. **Spoory Kulkarni et al.** Renin Angiotensin Aldostérone Syst. 2020 avril-juin ; 21(2) : 1470320320927851.
133. **Ebru Çakır Edis.** Maladies pulmonaires chroniques et COVID-19. *Turk Thorac J.* 2020 sept.; 21(5) : 345-349.
134. **Letko M et al.** Évaluation fonctionnelle de l'entrée des cellules et de l'utilisation des récepteurs pour le SRAS-CoV-2 et d'autres bêtacoronavirus de la lignée B. *Nat Microbiol.* Avr 2020 ; 5(4):562-569.
135. **Zhou P et al.** Une épidémie de pneumonie associée à un nouveau coronavirus d'origine probable de chauve-souris. *La nature.* 2020 ; **579** :270-273.
136. **Ou X et al.** Caractérisation de la glycoprotéine de pointe du SARS-CoV-2 à l'entrée du virus et de sa réactivité immunitaire croisée avec le SARS-CoV. *Nat. Commun.* 2020 ; 11 :1620.
137. **Hoffmann M et al.** L'entrée des cellules SARS-CoV-2 dépend d'ACE2 et TMPRSS2 et est bloquée par un inhibiteur de protéase cliniquement prouvé. *Cellule.* 2020 ; 181 : 271-280.
138. **Derkaoui K. D et al.** *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences.* 2021.

139. **Philip V'kovski et al.** Biologie et réplication du coronavirus : implication pour le SRAS-COV-2. *Nat Rev Microbiol.* 28 octobre 2020 : 1-16.
140. **DeWilde A.H et al.** Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2018; 419:1–42.
141. **Snijder EJ et al.** Les protéines non structurales dirigeant la synthèse et le traitement de l'ARN du coronavirus. *Av. Virus Res.* 2016 ; 96 :59–126.
142. **Wolff, G et al.** Vésicules à double membrane comme plateformes pour la réplication virale. *Tendances Microbiol.* (2020). 28, 1022-1033.
143. **Iqbal, H. M. N.; Bilal, M.** The Emergence of Novel-Coronavirus and Its Replication Cycle – An Overview. *J. Pure Appl. Microbiol.* 2020, 14, 13–16.
144. **Masters, PS & Perlman, S.** in *Fields Virology* (eds Knipe, DM & Howley, PM) 825-858 (Wolters Kluwer, 2013).
145. **De Wit et al.** *Nature.* 2016.
146. **Nishiura H et al.** Estimation du ratio asymptomatique des nouvelles infections à coronavirus (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020 mai ; 94 :154-155.
147. **Guan WJ et al.** Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
148. **YOUSEF ALIMOHAMADI et al.** Déterminer les symptômes cliniques les plus courants chez les patients COVID-19 : une revue systématique et une méta-analyse. *J Préc Med Hyg.* 2020 sept. ; 61(3) : 304–312.
149. **Tian Y et al.** Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51(9):843-851.
150. **Sodqi M et al.** *Batna J Med Sci* 2020; 7:S9-S13.
151. **Gupta A et al.** Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul; 26(7):1017-1032.
152. **Zubair AS et al.** Neuropathogénèse et manifestations neurologiques des coronavirus à l'ère de la maladie à coronavirus 2019 : une revue. *JAMA Neurol.* 1er août 2020 ; 77 (8) : 1018-1027.
153. **Sharma P et al .** Lésion rénale associée au COVID-19 : une série de cas de résultats de biopsie rénale . *J Am Soc Néphrol* 2020; 31 : 1948-1958.
154. **Abou-Ismaïl MY et al.** L'état hypercoagulable dans COVID-19 : incidence, physiopathologie et gestion. *Thromb Res.* octobre 2020 ; 194 :101-115.
155. **Kucharski AJ et al.** Dynamique précoce de transmission et de contrôle de COVID-19 : une étude de modélisation mathématique. *Lancet Infect Dis.* 2020 ; 20 :553-558.
156. **Ahmed-Nusrath A et al.** Voies nasales pour l'intubation nasale : une comparaison de trois tubes endotrachéaux. *Frère J Anaesth.* 2008 ; 100 :269–74.

157. **Anant Parasher.** COVID-19 : compréhension actuelle de sa physiopathologie, de sa présentation clinique, et de son traitement. *BMJ journals.* V : 97. N : 1147.
158. **Hancock AS et al.** L'analyse du transcriptome des cellules épithéliales alvéolaires de type 2 infectées et témoins au cours d'une infection par le virus de la grippe A révèle une régulation in vivo de la voie Wnt. *J Virol* 2018 ; 92 : 1325-18.
159. **Wei H et al.** (2020) Intervention de tempête de cytokines dans les premiers stades de la pneumonie COVID-19. Facteur de croissance des cytokines *Rev* 53:38-42.
160. **Yukihiro Shimizu.** Comprendre l'immunopathogénèse du COVID-19 : son implication pour la stratégie thérapeutique. *Cas du monde J Clin.* 6 décembre 2020 ; 8(23) : 5835-5843.
161. **Rupesh K. S et al.** COVID-19 : immunologie, immunopathogénèse et thérapies potentielles. *Int Rev Immunol.* 2021 : 1–36.
162. **Liao M et al.** Le paysage des cellules immunitaires bronchoalvéolaires pulmonaires dans COVID-19 révélé par le séquençage de l'ARN unicellulaire. *Médecine de la nature* 2020;26:842-844.
163. **Asha Bhardwaj et al.** thérapies potentielles. *Int Rev Immunol.* 2021 : 1–36.
164. **Brufsky A et al.** Désossage : amino-bisphosphonates comme immunostimulants et perturbateurs endosomaux des cellules dendritiques dans l'infection par le SRAS-CoV-2. *J Transl Med.* 2020 ; 18 (1):261.
165. **Brufsky A et al.** Désossage : amino-bisphosphonates comme immunostimulants et perturbateurs endosomaux des cellules dendritiques dans l'infection par le SRAS-CoV-2. *J Transl Med.* 2020 ; 18 (1):261.
166. **Wilk A et al.** Un atlas unicellulaire de la réponse immunitaire périphérique au COVID-19 sévère. *Médecine de la nature* 2020;26(7):1070-1076.
167. **Zheng M et al.** Épuisement fonctionnel des lymphocytes antiviraux chez les patients COVID-19. *Cell Mol Immunol.* 2020 ; 17 (5) : 533–535.
168. **ravaglini KJ et al.** Un atlas cellulaire moléculaire du poumon humain à partir du séquençage d'ARN monocellulaire. *Nature.* 2020;587:619-625.
169. **Laridan E et al.** Pièges extracellulaires de neutrophiles dans la thrombose artérielle et veineuse. *Semin Thromb Hemost.* 2019 ; 45 (1) : 86-93.
170. **Hadjadj et al.** Activité altérée de l'interféron de type I et réponses inflammatoires exacerbées chez les patients COVID-19 sévères. *Sciences* 2020;369(6504):718-724.
171. **Cugno M et al.** Activation du complément chez les patients atteints de COVID-19 : une nouvelle cible thérapeutique. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 ; 146 (1):215-217.
172. **Alessandro Allegra et al.** Immunopathologie de l'infection par le SRAS-COV-2 : cellules immunitaires et médiateurs, facteurs pronostiques et implications immuno-thérapeutiques. *Int J Mol Sci.* juillet 2020 ; 21(13) : 4782.

173. **Zhou Y et al.** Les cellules T pathogènes et les monocytes inflammatoires provoquent une tempête inflammatoire chez les patients COVID-19 sévères. *Natl Sci Rev.* 2020 ; 7 (6) : 998–1002.
174. **He R et al.** L'évolution clinique et son statut immunitaire corrélé dans la pneumonie COVID-19. *J Clin Virol.* juin 2020 ; 127() :104361.
175. **Haveri A et al.** Résultats sérologiques et moléculaires lors de l'infection par le SRAS-CoV-2 : la première étude de cas en Finlande, de janvier à février 2020. *Eurosurveillance* 2020 ; 25 (11):2000266.
176. **Mehta P et al.** COVID-19 : pensez aux syndromes de tempête de cytokines et à l'immunosuppression. *Lancette.* 2020 ; 395 (10229):1033-1034.
177. **Huang C et al.** Caractéristiques cliniques des patients infectés par le nouveau coronavirus 2019 à Wuhan, en Chine. *Lancette.* 2020 ; 395 (10223):497-506.
178. **Li G et al.** Infections à coronavirus et réponses immunitaires . *J Med Virol .* 2020 ; 92 (4):424-432.
179. **Pascarella G et al.** 2020.
180. **Warren TK et al.** Efficacité thérapeutique de la petite molécule GS-5734 contre le virus Ebola chez le singe rhésus. *Nature.* (2016) 531 :381-5.
181. **Sarah Lam et al.** COVID-19 : une revue des traitements pharmacologiques proposés. *Eur J Pharmacol.* 5 novembre 2020 ; 886 : 173451.
182. **Kim JY et al.** Le premier cas de 2019. Pneumonie à nouveau coronavirus importée en Corée de Wuhan, Chine : implication pour les mesures de prévention et de contrôle des infections. *J Coréen Med Sci.* (2020) 35 :6.
183. **De Clercq E.** Nouveaux analogues nucléosidiques pour le traitement des infections par le virus de la fièvre hémorragique. *Chem Asian J.* 2019 ; 14 (22) : 3962-3968.
184. **Du YX, Chen XP.** Favipiravir : pharmacocinétique et inquiétudes concernant les essais cliniques pour l'infection par le 2019-nCoV. *Clin Pharmacol Ther.* (2020) 108 :242–7.
185. **James M Sanders et al.** Traitements pharmacologiques de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : un examen. *JAMA.* 12 mai 2020;323(18):1824-1836.
186. **Wang M et al.** Le remdesivir et la chloroquine inhibent efficacement le nouveau coronavirus récemment apparu (2019-nCoV) in vitro. *Rés.* 2020 ; 30 (3) : 269-271.
187. **Sarah Lam et al.** COVID-19 : une revue des traitements pharmacologiques proposés. *Eur J Pharmacol.* 5 novembre 2020 ; 886 : 173451.
188. **Erwan Sallard et al.** Les interférons de type 1 comme traitement potentiel contre le COVID-19. *Antiviral Res.* juin 2020 ; 178 : 104791.
189. **Dong L et al.** Découverte de médicaments pour traiter la maladie à coronavirus 2019. (COVID-19). *Drogue à découvrir.* (2020). 14 :58-60.
190. **Abdourahamane Yacouba et al.** Réorientation des antibiotiques pour la gestion clinique du COVID-19 : une revue narrative. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021 ; 20 : 37.

191. **Russell CD** *et al.* Les preuves cliniques ne soutiennent pas le traitement aux corticostéroïdes pour les lésions pulmonaires 2019-nCoV. *Lancette*. 2020 ; 395 (10223) : 473-475.
192. **Yang Z** *et al.* L'effet du traitement aux corticostéroïdes sur les patients infectés par le coronavirus: une revue systématique et une méta-analyse. *J. Infecter*. 2020 Jul; 81(1): 13–20.
193. **Shang L** *et al.* Sur l'utilisation de corticostéroïdes pour la pneumonie 2019-nCoV. *Lancette*. 2020 ; 395 (10225) : 683–684.
194. **Bassam Atallah** *et al.* Anticoagulation dans le COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. juillet 2020 ; 6(4) : 260-261.
195. **Hui DS** *et al.* Dispersion de l'air expiré lors d'une ventilation non invasive via des casques et un masque facial total. *Poitrine*. 2015 ; 147 (5):1336-1343.
196. **Ni YN** *et al.* L'effet de la canule nasale à haut débit dans la réduction de la mortalité et du taux d'intubation endotrachéale lorsqu'elle est utilisée avant la ventilation mécanique par rapport à l'oxygénothérapie conventionnelle et à la ventilation à pression positive non invasive. Une revue systématique et une méta-analyse. *Suis J Emerg Med*. février 2018 ; 36 (2) : 226-233.
197. **E. Mercier** *et al.* Elsevier. 2008.
198. **Bouadma L** *et al.* Infections sévères au SRAS-CoV-2 : considérations pratiques et stratégie de prise en charge pour les réanimateurs. *Médecine de soins intensifs*. 2020 ; 46 (4):579-582.
199. **Daniel R** *et al.* Médicaments immunomodulateurs dans la gestion du SRAS-COV-2. *Immunol avant*. 2020 ; 11 : 1844.
200. **Ming Zhao**. Tempête de cytokines et thérapie immunomodulatrice dans le COVID-19 : rôle de la chloroquine et des anticorps monoclonaux anti-IL-6. *Int J Agents antimicrobiens*. juin 2020 ; 55(6) : 105982.
201. **Cavalli G** *et al.* Blocage de l'interleukine-1 avec anakinra à haute dose chez les patients atteints de COVID-19, syndrome de détresse respiratoire aiguë et hyperinflammation : une étude de cohorte rétrospective. *Lancette Rheumatol*. 2020 ; 2 : 325–331.
202. **Mahase E**. Covid-19 : quels traitements sont à l'étude ? *BMJ*. 2020 ; 368 :1252.
203. **Feldmann M** *et al.* Des essais de thérapie anti-facteur de nécrose tumorale pour COVID-19 sont nécessaires de toute urgence. *Lancette*. 2 mai 2020 ; 395 (10234):1407-1409.
204. **Gianfrancesco. M** *et al.*, Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020;79:859–866. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217871.
205. **Ennio Giulio Favalli** *et al.*, Incidence of COVID-19 in Patients With Rheumatic Diseases Treated With Targeted Immunosuppressive Drugs: What Can We Learn From Observational Data? *Arthritis & Rheumatology* Vol. 72, No. 10, October 2020, pp 1600–1606.
206. **Kieran Murray** *et al.*, COVID-19 and rheumatic musculoskeletal disease patients: infection rates, attitudes and medication adherence in an Irish population. *Rheumatology* 2021;60:902–906.

207. **Jens Kjeldsen** *et al.*, Outcome of COVID-19 in hospitalized patients with chronic inflammatory diseases. A population based national register study in Denmark. *Journal of Autoimmunity* 120 (2021) 102632.
208. **David Simon** *et al.*, Patients with immune-mediated inflammatory diseases receiving cytokine inhibitors have low prevalence of SARS-CoV-2 seroconversion. NATURE COMMUNICATIONS.
209. **Xabier Michelena** *et al.* Incidence of COVID-19 in a cohort of adult and paediatric patients with rheumatic diseases treated with targeted biologic and synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* Volume 50, Issue 4, August 2020, Pages 564-570.

webographie

1. Bax M, van Heemst J, Huizinga TWJ, Toes REM. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? Immunogenetics [Internet]. août 2011 [cité 29 mars2018];63(8):459-66.
2. <http://www.cours-pharmacie.com/images/CMH1-CMH2.png>, 2015
3. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/corps-humain-articulation-synoviale-15011/>
4. http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_121/site/html/cours.pdf Nabil
5. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-010-1446-x>
6. https://www.researchgate.net/figure/ECs-are-essential-for-angiogenesis-in-RA-VEGF-secreted-by-ECs-and-other-cells-inducing_fig1_299522561
7. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890701477546>
8. <https://www.scielo.br/j/adr/a/H38Mnr3wZKhXb66FLNbyBKx/?lang=en>
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441999/>
10. http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_121/site/html/cours.pdf
11. <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/traitement-fond.html>
12. <https://covid19.cdta.dz/dashboard/production/index.php#> (consulté le 5 aout 2021).
13. OMS, « Weekly epidemiological update on COVID-19 — 4 May 2021 » Tableau de bord COVID-19. Disponible sur : <https://covid19.cdta.dz/dashboard/production/index.php#>
14. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
15. <https://www.pnas.org/content/96/21/12056.figures-only>
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267177/>
17. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.20.3.html>
18. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/remicade-17420.html>
19. <https://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementsida-183/transplantation-organes/survol-medicaments-immunosuppresseurs>.
20. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17703-6>.

Résumés

Résumé

La conséquence première de l'immunosuppression est la baisse des défenses immunes à l'égard des infections, virales, bactériennes, mycosiques ou parasitaires. Les patients immunodéprimés seront exposés à des infections de toutes sortes incluant des agents généralement non pathogènes (infections opportunistes). L'efficacité des thérapeutiques immunosuppressives dans les maladies auto-immunes telles que la PR, est très variable, en générale moins satisfaisante que pour la transplantation d'organe.

L'épidémie du COVID-19 a suscité l'inquiétude de tous les rhumatologues à travers le monde concernant la gestion du traitement des patients immunodéprimés diagnostiqués avec des maladies rhumatismales inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (PR).

Parmi les formes graves de la maladie COVID-19 est le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) causé suite à une inflammation exacerbée et une production excessive de cytokines inflammatoires, ce qui incite l'utilisation de quelques agents ayant un effet immunosuppresseurs et qui sont étonnamment utilisés à leur tour dans le traitement de la PR.

Cependant il a été suggéré que l'utilisation de ces agents immunosuppresseurs peut supposer être une protection contre l'infection grave par le SRAS-COV-2. À partir d'un exemple tiré de la littérature scientifique récente, plus précisément, la critique d'un nombre considérable des publications, dans lesquelles les auteurs ont systématiquement revu et analysé leurs résultats d'études épidémiologiques portant sur l'association entre l'exposition aux immunosuppresseurs et la variabilité de fréquence de l'atteinte par le Cov-19. Les immunosuppresseurs sont postulés comme étant un des principaux mécanismes qui pourrait occasionner des événements protecteurs lors d'une infection par le Cov-19.

Par conséquent, malgré le panel d'études menées concernant l'effet de ces traitements lors du COVID-19, ces données restent préliminaires du fait qu'il n'est pas assez clair si ces traitements agissent de la même manière pour tous les patients ; il nous apparaît intéressant de réaliser des méta-analyses permettant de tirer des conclusions significatives et utiles à la prise de décision en santé publique.

Mots clés : Immunosuppresseurs, Polyarthrite rhumatoïde, Covid-19, tempête de cytokines, syndrome de détresse respiratoire aigu.

Abstract

The primary consequence of immunosuppression is the lowering of the immune defenses against infection, viral, bacterial, fungal or parasitic. Immunocompromised patients will be exposed to infections of all kinds including generally non-pathogenic agents (opportunistic infections). The efficacy of immunosuppressive therapies in autoimmune diseases such as RA is highly variable, generally less satisfactory than for organ transplantation.

The COVID-19 epidemic has raised concern among rheumatologists around the world regarding the management of treatment of immunocompromised patients diagnosed with inflammatory rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis (RA).

Among the severe forms of COVID-19, disease is Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) caused by exacerbated inflammation and excessive production of inflammatory cytokines, prompting the use of some agents with immunosuppressive effect which are surprisingly used in turn in the treatment of RA.

However, it has been suggested that the use of these immunosuppressive agents may be expected to protect against severe infection with SARS-COV-2. From an example drawn from recent scientific literature, more precisely, considerations highlighted by the critics of a considerable number of publications, in which the authors systematically reviewed and analyzed their results from epidemiological studies on the association between exposure to immunosuppressants and the variability in frequency of Cov-19 impairment. therefore immunosuppressants are postulated as being one of the main mechanisms that could cause protective events during infection with Cov-19.

Therefore, despite the panel of studies conducted on the effect of these treatments during COVID-19, these data are preliminary due to the fact that it is not clear enough whether these treatments work in the same way for all patients; It seems interesting to us to carry out meta-analyzes which is a powerful synthesis tool, making it possible to draw significant conclusions that are useful for decision-making in public health.

Key words: Immunosuppressants, rheumatoid arthritis, Covid-19, Cytokine storm, Acute respiratory distress syndrom.

ملخص

النتيجة الأولية لتنشيط المناعة هي انخفاض الدفاعات المناعية ضد العدوى الفيروسية أو البكتيرية أو الفطرية أو الطفيلية. سيتعرض المرضى الذين يعانون من نقص المناعة لجميع أنواع العدوى بما في ذلك العوامل غير المسببة للأمراض بشكل عام (العدوى الانتهازية). إن فعالية العلاجات المثبطة للمناعة في أمراض المناعة الذاتية مثل التهاب المفاصل الروماتويدي متغيرة بدرجة كبيرة ، وعادة ما تكون أقل إرضاءً من زراعة الأعضاء.

أثار وباء COVID-19 مخاوف أطباء الروماتيزم في جميع أنحاء العالم فيما يتعلق بإدارة علاج المرضى الذين يعانون من نقص المناعة والذين تم تشخيص إصابتهم بأمراض الروماتيزم الالتهابية مثل التهاب المفاصل الروماتويدي (RA). من بين الأشكال الحادة لمرض COVID-19 متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) الناتجة عن الالتهاب المتفقم والإفراط في إنتاج السيتوكينات الالتهابية ، مما دفع إلى استخدام بعض العوامل ذات التأثير المثبط للمناعة والتي تستخدم بشكل مفاجئ في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي.

ومع ذلك ، فقد تم اقتراح أن استخدام هذه العوامل المثبطة للمناعة قد يكون من المتوقع أن يحمي من الإصابة الشديدة بفيروس SARS-COV-2. من مثال مأخوذ من الأدبيات العلمية الحديثة ، وبشكل أكثر دقة ، الاعتبارات التي أبرزها نقاد عدد كبير من المنشورات ، حيث قام المؤلفون بمراجعة وتحليل نتائجهم بشكل منهجي من الدراسات الوبائية حول الارتباط بين التعرض لمثبطات المناعة والتنوع في تواتر ضعف Cov-19. تبين تواتر هجوم Cov-19 ، وهو علامة فسيولوجية لتأثير مثبطات المناعة في وجود التهاب المفاصل الروماتويدي ، يُفترض أنه أحد الآليات الرئيسية التي يمكن من خلالها أن يتسبب تناول مثبطات المناعة في حدوث أحداث وقائية أثناء الإصابة بـ Cov-19.

لذلك ، على الرغم من مجموعة الدراسات التي أجريت حول تأثير هذه العلاجات خلال COVID-19 ، هذه البيانات أولية نظرًا لعدم وضوح ما إذا كانت هذه العلاجات تعمل بنفس الطريقة لجميع المرضى ؛ التي تتطلب المزيد من البحث المتعمق من أجل الحصول على بيانات أكثر دقة وحسمًا ؛ يبدو من المثير للاهتمام بالنسبة لنا إجراء التحليلات التلوية التي كانت وما زالت أداة تجميع قوية ، مما يجعل من الممكن استخلاص استنتاجات مهمة مفيدة لصنع القرار في مجال الصحة العامة.

الكلمات المفتاحية: مثبطات المناعة, التهاب المفاصل الروماتويدي , عاصفة السيتوكينات , متلازمة الضائقة التنفسية الحادة, كوفيد-19

Nom et Prénom : <i>Touam Warda</i> Nom et Prénom : <i>Kechoud Yasmine</i>	Encadreur : Moufida Benlatrèche
Titre : <i>La polyarthrite rhumatoïde et les immunosuppresseurs au cours de la pandémie de la Covid-19 : facteurs de risque ou de protection ? (approche théorique)</i>	
Mémoire en vue de l'obtention du diplôme : Master 2 en Immunologie moléculaire et cellulaire	
<p style="text-align: center;"><u>Résumé</u></p> <p>La conséquence première de l'immunosuppression est la baisse des défenses immunes à l'égard des infections, virales, bactériennes, mycosiques ou parasitaires. Les patients immunodéprimés seront exposés à des infections de toutes sortes incluant des agents généralement non pathogènes (infections opportunistes). L'épidémie du COVID-19 a suscité l'inquiétude de tous les rhumatologues à travers le monde concernant la gestion du traitement des patients immunodéprimés diagnostiqués avec des maladies rhumatismales inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (PR). Parmi les formes graves de la maladie COVID-19 est le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) causé suite à une inflammation exacerbée et une production excessive de cytokines inflammatoires, ce qui incite l'utilisation de quelques agents ayant un effet immunosuppresseurs et qui sont étonnamment utilisés à leur tour dans le traitement de la PR. Cependant il a été suggéré que l'utilisation de ces agents immunosuppresseurs peut supposer être une protection contre l'infection grave par le SRAS-COV-2. À partir d'un exemple tiré de la littérature scientifique récente, plus précisément, la critique d'un nombre considérable de publications, dans lesquelles les auteurs ont systématiquement revu et analysé leurs résultats d'études épidémiologiques portant sur l'association entre l'exposition aux immunosuppresseurs et la variabilité de fréquence de l'atteinte par le Cov-19. Les immunosuppresseurs sont postulés comme étant un des principaux mécanismes qui pourrait occasionner des événements protecteurs lors d'une infection par le Cov-19. Par conséquent, malgré le panel d'études menées concernant l'effet de ces traitements lors du COVID-19, ces données restent préliminaires du fait qu'il n'est pas assez clair si ces traitements agissent de la même manière pour tous les patients ; il nous apparaît intéressant de réaliser des méta-analyses nous permettant de tirer des conclusions significatives et utiles à la prise de décision en santé publique.</p>	
Mots clés : immunosuppresseurs- polyarthrite rhumatoïde, Covid-19, tempête cytokinique, syndrome de détresse respiratoire aigüe.	
Jury d'évaluation : Présidente du jury : Madame Ibtissem Louar grade : MCA. Rapporteur : Madame Moufida Benlatrèche grade : MAA. Examineur : Madame Asma Latreche grade : MCB.	
Date de soutenance : 15 septembre 2020	