



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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

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

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم الكيمياء الحيوية و البيولوجيا الخلوية و الجزيئية  
Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

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

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Analyse Protéomique et Santé**

Intitulé :

---

## **Dosage de quelques biomarqueurs utilisés dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde**

---

**Présenté et soutenu par :**

*AYAT Hayet*

*BOULABIZA Asma*

**Le : 23/06/2015**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** Mme. Pr. MECHAKRA A. (Professeur - UFM Constantine).

**Rapporteur :** Mme. KASSA LAOUAR M. (Maitre assistante A. - UFM Constantine).

**Examineur :** Mme. BOUKHALFA H. (Maitre de conférence B. - UFM Constantine).

**Année universitaire 2014-2015**

## **Remerciements**

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

Nous remercions les plus sincères s'adressent à notre encadreur **Mme. KASSA LAOUAR M.**

Nous remercions les membres du jury pour avoir accepté de juger mon travail : **Mme. KASSA LAOUAR M, Mme. Pr. MECHAKRA, et Mme. BOUKHALFA H.**

Nous tenons également à remercier les personnes du laboratoire de biochimie et de service de rhumatologie, pour leur aide à la réalisation de ce travail.

Nos gratitudes en particulier à **Mme. MILOUDIE G** pour sa gentillesse et encouragements continus.

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

## Dédicace

Tout d'abord louange a Allah qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long de mes études  
et m'inspiré les bons pas

Je dédie ce travail à mes chers parents **ABDELHAK** et **HALIMA** que j'aime tant, sans les  
quels je ne serais jamais arrivée la ou j'en suis.

A ma chère sœur **MANEL** et mon frère **YASSER**

A toute ma famille pour leur soutien et leurs encouragements

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

A mes chères cousines : **HANENE, WISSEM, NAWEL, SOUMIYA, WAFI et SARA.**

Mes chères amies : **INSAF, HADJER, MERIEM, SIHEM, ZAHRA, ASMA** et toute mes  
amies chacun à son nom.

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

**HAYET**

## Dédicace

Tout d'abord louange a Allah qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long de mes études et m'inspiré les bons pas

Je dédie ce travail à mes chers parents *ABDELHAK* et *HALIMA* que j'aime tant, sans lesquels je ne serais jamais arrivée là ou j'en suis.

A mes sœurs *KARIMA*, *CHOUROK* et mes frères *MOHAMED*, *TAHER*

A toute ma famille pour leur soutien et leurs encouragements

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

Mes chères amies : *RAMZI*, *HADJER*, *MERIEM*, et toute mes amies chacun à son nom.

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

**ASMA**

## Table de matières

### Liste des figures

### Liste des tableaux

### Liste des abréviations

Introduction.....	1
-------------------	---

## Revue bibliographique

### Chapitre 01 Généralités

1. Arthrite rhumatoïde .....	2
2. Structure de l'articulation normal.....	2
2. 1. Le cartilage hyalin.....	3
2.2. La membrane synoviale.....	3
2.3. Le liquide synovial.....	4
3. Facteurs étiologiques.....	4
3. 1. Facteurs génétiques.....	4
3. 2. Facteurs immunologiques.....	5
3. 3. Facteurs hormonaux.....	5
3. 4. Facteurs environnementaux.....	6
4. Physiopathologies de l'arthrite rhumatoïde .....	7
4.1. Modifications de la membrane synoviale.....	7
4.2. Modifications du liquide synovial .....	9
5. Classification de la polyarthrite rhumatoïde.....	10

### Chapitre 02 Marqueurs de l'arthrite rhumatoïde

1. Bilan biologique.....	11
1.1. Bilan inflammatoire.....	11
1.1.1. Protéine C réactive.....	11
1.1.2. Vitesse de sédimentation.....	12

1.2. Bilan immunologique.....	13
1.2.1. Anticorps anti-peptide cyclique citrulliné .....	13
1.2.2. Facteurs rhumatoïdes .....	14
1.2.3. Anticorps antinucléaires.....	16
2. Examens d'imageries.....	17
2.1. Radiographie.....	17
2.2. Imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	17
2.3. Echographie .....	18
3. Traitements médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde.....	18
3.1. Traitements symptomatiques.....	18
3.1.1. Antalgiques.....	19
3.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS.....	19
3.1.3. Glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens .....	19
3.2. Traitements de fond hors biothérapies.....	19
3.3. Traitement chirurgical.....	20

## **Matériel et méthodes**

1. Lieu de l'étude.....	21
2. Echantillonnage .....	21
• Critères d'inclusion .....	21
• Critères d'exclusion.....	21
3. Prélèvements sanguins .....	21
4. Méthodes de dosage.....	22
4.1. Dosage des immunoglobulines M anti IgG.....	22
4.2. Dosage des anticorps anti-nucléaires.....	23
4.3. Dosage de CRP.....	24
4.4. Dosage des anticorps anti-CCP.....	25
4.5. Dosage de vitesse de sédimentation .....	27

## **Résultats et discussion**

1. Répartition des patients selon le sexe .....	29
2. Répartition des patients selon l'âge.....	30
3. Etude des marqueurs biologique .....	31
3.1. CRP.....	31
3.2. Vitesse de sédimentation.....	32
3.3. Anticorps anti-CCP.....	34
3.4. Facteurs rhumatoïdes (IgM anti IgG).....	36
3.5. Anticorps anti-nucléaires.....	38
Conclusion.....	40
Références bibliographique.....	41
Annexes.....	49

## **Résumés**

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Représentation schématique d'une articulation synoviale saine .....	3
<b>Figure 2</b> : Le lymphocyte T et son rôle dans l'amplification de la réponse immunitaire.....	5
<b>Figure 3</b> : Schéma d'une articulation saine (gauche) et d'une autre enflammée (droit) dans la PR. ....	8
<b>Figure 4</b> : Différentes phases de la pathophysiologie de la PR .....	9
<b>Figure 5</b> : Citrullination : hydrolysatation d'un résidu arginine en citrulline avec libération d'une molécule d'ammonium .....	14
<b>Figure 6</b> : Schéma d'un FR complexé avec le fragment Fc d'une IgG.....	15
<b>Figure 7</b> : Radiographie de mains de PR.....	17
<b>Figure 8</b> : Répartition des patients selon le sexe .....	29
<b>Figure 9</b> : Répartition des patients selon l'âge.....	30
<b>Figure 10</b> :Variation de taux de CRP .....	31
<b>Figure 11</b> : Variation de la vitesse de sédimentation.....	33
<b>Figure 12</b> : Variation des anticorps anti-CCP .....	34
<b>Figure 13</b> :Répartition des patients selon le dosage des anticorps anti-CCP.....	35
<b>Figure 14</b> : Variation des Facteurs rhumatoïdes .....	36
<b>Figure 15</b> :Répartition des patients selon le dosage des FR.....	37
<b>Figure 16</b> :Répartition des patients selon le dosage des anticorps anti-nucléaires.....	38



## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Résultats de CRP .....	<b>31</b>
<b>Tableau2:</b> Résultats de VS .....	<b>32</b>
<b>Tableau 3:</b> Résultats des anticorps anti-CCP .....	<b>34</b>
<b>Tableau 4:</b> Résultats des facteurs rhumatoïdes .....	<b>36</b>
<b>Tableau 5:</b> Représentation des patients selon le sexe .....	<b>50</b>
<b>Tableau 6:</b> Représentation des patients selon l'âge.....	<b>50</b>
<b>Tableau 7:</b> Dilution du CRP.....	<b>50</b>
<b>Tableau 8 :</b> Dosage de CRP .....	<b>50</b>
<b>Tableau 9:</b> Dosage d'anticorps anti-CCP .....	<b>51</b>
<b>Tableau10:</b> Dosage des Facteurs rhumatoïdes .....	<b>51</b>
<b>Tableau11:</b> Dosage des anticorps anti-nucléaires.....	<b>51</b>
<b>Tableau12 :</b> Résultats des différents paramètres pour chaque patient .....	<b>52</b>

## Liste des abréviations

**AAN** : Anticorps antinucléaires

**Abs** : Absorbance

**ACPA** : Anticorps anti-peptide cyclique citrulliné

**ACR**: American College of Rheumatology

**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien

**AR** : Arthrite rhumatoïde

**CMH**: Complexe majeur d'histocompatibilité

**CPA** : Cellule présentatrice d'antigène

**CRP** : Protéine C-Réactive

**DAS**: Disease Activity Score

**DHEAS** : Sulfate de déhydroépiandrostérone

**DNA**: Deoxyribose nucleic acid (acide désoxyribonucléique (ADN))

**EBV** : virus d'Epstein-Barr

**EDTA** : Éthylène Diamine Tétra-Acétique

**Elisa** : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assays

**EULAR**: European League Against Rheumatism

**FAN** : Facteurs antinucléaires

**Fc** : Fragment cristallisable

**FR** : Facteurs Rhumatoïdes

**HEp2**: Human Epidermoid carcinoma strain 2

**HEV** : High endothelial veinule (veinule postcapillaire);

**HLA** : (Human leucocyte antigen) : l'antigène leucocytaire humain

**IFI** : Immunofluorescence indirecte

**IFN $\gamma$** : Interféron  $\gamma$

**IgG** : Immunoglobuline G

**IgA** : Immunoglobuline A

**IgM** : Immunoglobuline M

**IL**: Interleukine

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**LB**: Lymphocyte B

**LE** : Lupus érythémateux

**LS** : Liquide synovial  
**LT**: Lymphocyte T  
**MEC** : Matrice extracellulaire  
**MMP** : Matrice metalloproteinases  
**MTX**: Méthotrexate  
**PAD** : Peptidylarginine- déiminases  
**PBS**: Tampon phosphate salin  
**PG** : Prostaglandine  
**PR**: Polyarthrite rhumatoïde  
**TCR** : T-cell receptor  
**TCR**: T cell receptor.  
**TNF**: Tumor necrosis factor  
**VCAM**: Vascular cell adhesion molecules  
**VS**: Vitesse de sédimentation

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent. Elle touche 0,5 à 1 % des individus de la population générale. Elle prédomine chez la femme, et peut survenir à tout âge. Cependant on l'observe surtout entre 40 et 60 ans avec un sexe ratio F/H de 4. Cette différence de sexe s'atténue progressivement avec l'âge au-delà de 70 ans (1; 2;3).

Cette maladie est caractérisée par une inflammation chronique et destructrice de la membrane synoviale. Ses lésions atteignent plusieurs articulations et s'accompagnent de manifestations systémiques(4). Elle conduit à une dégradation irréversible de l'os et du cartilage et par conséquent à une déformation de l'articulation. Elle est marquée par des douleurs diffuses, des gonflements articulaires et un enraidissement. Elle est parfois très handicapantes(5). La PR commence généralement lentement à partir de quelques articulations, puis elle se propage progressivement vers d'autres articulations.

En Algérie, la polyarthrite rhumatoïde est très fréquente, mais il y a un sérieux déficit d'études épidémiologiques pour donner des statistiques concernant l'évolution de cette maladie dans notre pays. En gros, et selon certaines estimations, elle toucherait de 0,7 à 1% de la population algérienne. C'est un peu plus de 300 000 personnes qui sont touchées par la polyarthrite rhumatoïde avec une très nette prédilection pour les femmes (6).

Le but de ce travail n'est pas de passer en revue tous les biomarqueurs utilisés en routine mais d'en étudier cinq, utiles principalement pour le diagnostic de l'arthrite rhumatoïde. Il s'agit d'en décrire la méthode de détection, l'interprétation et l'utilité pour le diagnostic et le suivi de la maladie.

Notre travail était réalisé selon les étapes suivantes :

- Un échantillonnage, qui était effectué au sein de l'hôpital militaire Constantine.
- Un prélèvement sanguin sur des tubes sec.
- Des dosages de biomarqueurs relatifs à cette pathologie par différentes techniques voir l'agglutination sur lame (Latex), l'Elisa et l'immunofluorescence.

**Revue  
bibliographique**

# Chapitre 01

## Généralité

### 1. Arthrite rhumatoïde

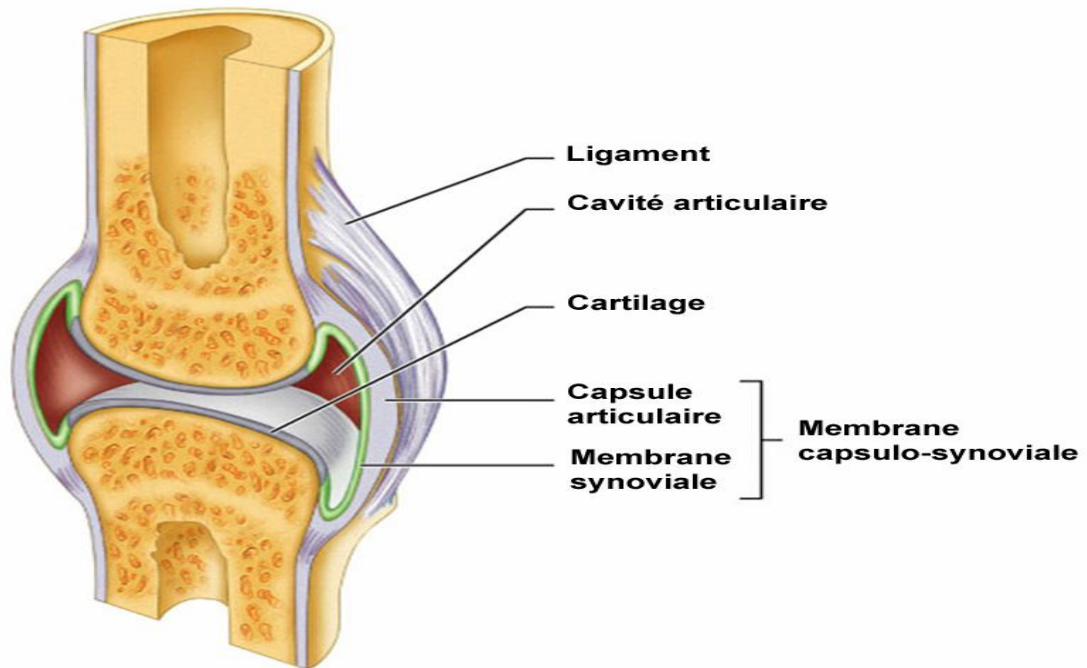
L'arthrite rhumatoïde (AR) ou polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune caractérisée par une inflammation chronique. Elle affecte les articulations conduisant à une dégradation irréversible de l'os et du cartilage ; et par conséquent à une déformation de l'articulation donnant naissance à un handicap sévère (7, 8,9).

La PR ne se limite pas à la destruction des articulations. Cependant, des effets systémiques peuvent se manifester notamment la fatigue, la perte de poids et l'anémie. En plus, des anomalies immunologiques extra-articulaires peuvent se répandre pour toucher d'autres systèmes, la raison pour laquelle l'espérance de vie chez les patients de PR diminue d'environ de trois à dix ans. La cause principale de la mortalité chez les atteints de la PR provient des complications cardiovasculaires, infectieuses, hématologiques, gastro-intestinales et pulmonaires (10).

C'est une maladie complexe multifactorielle d'une étiologie inconnue et qui peut affecter 0,5 - 1 % de la population mondiale dont les femmes sont de trois à quatre fois plus touchées que les hommes ; sachant que l'incidence augmente avec l'âge (11).

### 2. Structure de l'articulation normal

Une articulation est la jonction entre deux os. Lorsqu'elle est saine, elle est composée de deux os recouverts de cartilage et délimitée par la capsule articulaire elle-même est tapissée par la membrane synoviale qui secrète le liquide synovial lubrifiant l'articulation (fig. 1). Autour de l'articulation, pour la maintenir et la rendre mobile, se trouvent les ligaments et les muscles amarrés aux os par les tendons (12).



**Figure 1** : Représentation schématique d'une articulation synoviale saine (13).

### 2. 1. Cartilage hyalin

Le cartilage articulaire représente un type de tissu unique d'une épaisseur de quelques millimètres (fig.1), constitué par un seul type de cellules nommées les chondrocytes. Il est non vascularisé et ne contient pas de fibres nerveuses. Les nutriments et les composants cellulaires de réparation sont transportés aux chondrocytes par diffusion à partir du liquide synovial (LS) (14).

A l'état normal, le cartilage est composé d'eau, de chondrocytes et principalement de matrice extracellulaire (MEC) (15). Les constituants principaux de la MEC semblent être le collagène de type II et les protéoglycanes (16). Les fonctions principales du cartilage articulaire sont liées aux propriétés mécaniques de la MEC. Les fibres de collagène sont organisées sous forme de réseau complexe où baignent les protéoglycanes chargés négativement imbibant de l'eau (15 ; 16).

### 2.2. Membrane synoviale

La membrane synoviale est un tissu conjonctif recouvrant les surfaces articulaires et les ligaments intra-articulaires. Elle est composée d'une couche fine bordante " *intima ou lining*



*layer* " non vascularisée, elle sépare la cavité articulaire d'un tissu connectif plus profond de la capsule articulaire. La membrane synoviale contient au moins deux types de cellules : les cellules de type macrophage qui ont des activités de phagocytose, et les cellules de type fibroblastes qui synthétisent les protéines matricielles et l'acide hyaluronique constitutifs du liquide synovial (17).

### 2.3. Liquide synovial

Le liquide synovial se trouve dans l'articulation, peu abondant, très visqueux, transparent et difficile à aspirer (18). Il est synthétisé principalement par les synoviocytes de la couche bordante de la membrane synoviale "*lining layer*" où sa fonction principale est de lubrifier l'articulation, minimiser l'adhésion et aider de fournir les mouvements de l'articulation presque sans frictions (15).

### 3. Facteurs étiologiques de la maladie

La PR est une maladie complexe qui semble être le résultat d'une combinaison entre la prédisposition génétique, l'âge et l'exposition à un déclenchement environnementale, les agents infectieux, le tabagisme, l'obésité et la transfusion (19).

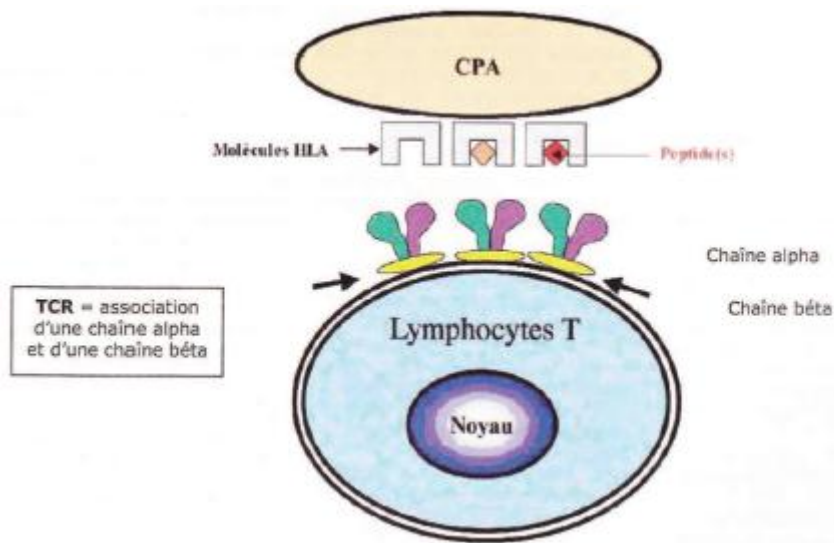
#### 3. 1. Facteurs génétiques

Pour induire une réponse du système immunitaire de l'organisme l'activation des lymphocytes T dépendrait de la reconnaissance d'un antigène par l'intermédiaire du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui correspond au système HLA (*Human leucocyte antigen*) chez l'homme.

Dans le cadre de la PR, le peptide antigénique (endogène ou exogène) est présenté par une cellule présentatrice d'antigène (ou CPA) à un lymphocyte T (fig. 2). Les CPA sont le plus souvent des macrophages ou des cellules dendritiques. Le peptide antigénique est associé, sur la CPA, à une molécule HLA de classe II.

Au niveau du lymphocyte T, c'est le *T-cell receptor* (TCR) qui va se lier au complexe HLA-antigène et induire une réponse immunitaire. Cette réaction initie le processus physiopathologique de la PR puisque les lymphocytes T ainsi activés vont amplifier la

réaction inflammatoire par l'intermédiaire d'autres types cellulaires.



**Figure 2 :** Le lymphocyte T et son rôle dans l'amplification de la réponse immune (20).

### 3. 2. Facteurs immunologiques

La PR est une maladie auto-immune, cela implique un rôle prépondérant du système immunitaire dans la physiopathologie de la maladie. Plusieurs facteurs immunologiques sont supposés être impliqués dans l'apparition de la pathologie, comme par exemple l'excès d'expression des antigènes HLA de classe II sur les cellules (21).

Un dérèglement du réseau idiotypique est également mis en cause (21). Ce réseau constitue un moyen de régulation des anticorps circulants et donc de la réponse humorale, puisque selon la théorie de Jerne, tout anticorps de soi est en fait reconnu comme étant un antigène par d'autres anticorps de soi et ainsi de suite.

### 3. 3. Facteurs hormonaux

L'implication de facteurs hormonaux dans la prédisposition à la PR est fortement suggérée par la prédominance féminine de la maladie. De plus, l'apparition de la maladie est plus fréquente en période péri-ménopausique. Il est aussi souvent observé une rémission de la maladie au cours de la grossesse, particulièrement à partir du 2ème trimestre, tandis que l'allaitement et les semaines suivant l'accouchement sont fréquemment marqués par une période de poussée.

La production des glucocorticoïdes endogènes est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Il a été mis en évidence un dysfonctionnement de cet axe chez des modèles animaux atteints de PR (22). La synthèse endogène de cortisol semble aussi anormalement basse chez les patients atteints de la PR (23 ; 24).

Lorsque le système hypothalamo-hypophysio-surrénalien est stimulé, par exemple par un stress physique ou psychologique, il entraîne également la production d'androgènes surrénaliens. De nombreuses études mettent en évidence une diminution des taux sériques de sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEA) et surtout de sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEAS) chez les femmes atteintes de PR (25 ; 26 et 27). Cette diminution semble d'autant plus marquée que le déclenchement de la maladie était précoce. De plus, cette déficience en androgène surrénalien semble aussi se retrouver plusieurs années avant même l'apparition de la pathologie, constituant ainsi un facteur de prédisposition (23 ; 24 et 25).

Chez les hommes atteints de PR, ce serait la diminution du taux sérique de testostérone, plutôt que de DHEAS, qui constituerait un facteur prédisposant ou déclenchant (25).

### 3. 4. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux peuvent être classés en deux catégories : les facteurs environnementaux socioculturels tels que le style de vie, le tabagisme et les habitudes diététiques et les facteurs environnementaux régionaux incluant la géographie, le climat et les microbes endémiques (28). Mais, seuls le tabagisme et l'exposition à des agents infectieux dont le virus d'Epstein-Barr ont fait l'objet d'études scientifiques rigoureuses mettant en cause leurs rôles (26).

#### ❖ **Tabac**

En 2010, une publication scientifique a mis en évidence un risque relatif significativement supérieur de développer une PR chez les fumeurs et chez les ex-fumeurs par rapport aux patients non-fumeurs (27). Le risque augmente également avec le nombre de cigarettes fumées par jour et la durée du tabagisme (29 ; 30).

Il est également suggéré que le tabac soit responsable d'interactions avec les allèles HLA DBR1 codant pour l'épitope partage et influence certaines réponses immunologiques.

En effet, les fumeurs portant ces allèles de susceptibilité sont plus exposés à la maladie et présentent un risque supérieur de développer des anticorps anti-peptide cycliques citrullinés (anticorps anti-CCP) et des facteurs rhumatoïdes (31).

### ❖ Agents infectieux

La ressemblance entre les symptômes de certaines arthrites d'origine virale et la PR ont amené les scientifiques à chercher une origine infectieuse à la PR. Le phénomène serait lié à la similitude de la structure moléculaire de certains antigènes infectieux avec des antigènes articulaires. Les agents infectieux pourraient donc induire un dysfonctionnement immunitaire et initier la maladie suivant un mécanisme de mimétisme moléculaire (21).

Plusieurs virus et bactéries ont été incriminés comme *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli*, le virus de l'hépatite C, le parvirus B19, le virus de la rubéole mais aussi et surtout le virus d'Epstein-Barr (ou EBV) (7 ; 21).

## 4. Physiopathologies de l'arthrite rhumatoïde

La physiopathologie de la PR pourrait être comparée à un problème. De façon schématique, nous distinguons la phase de déclenchement de la maladie, avec les différents facteurs responsables de l'initiation de la PR, la phase d'inflammation de la membrane synoviale dont la pathogénie est mieux connue et la phase de destruction articulaire (fig. 4).

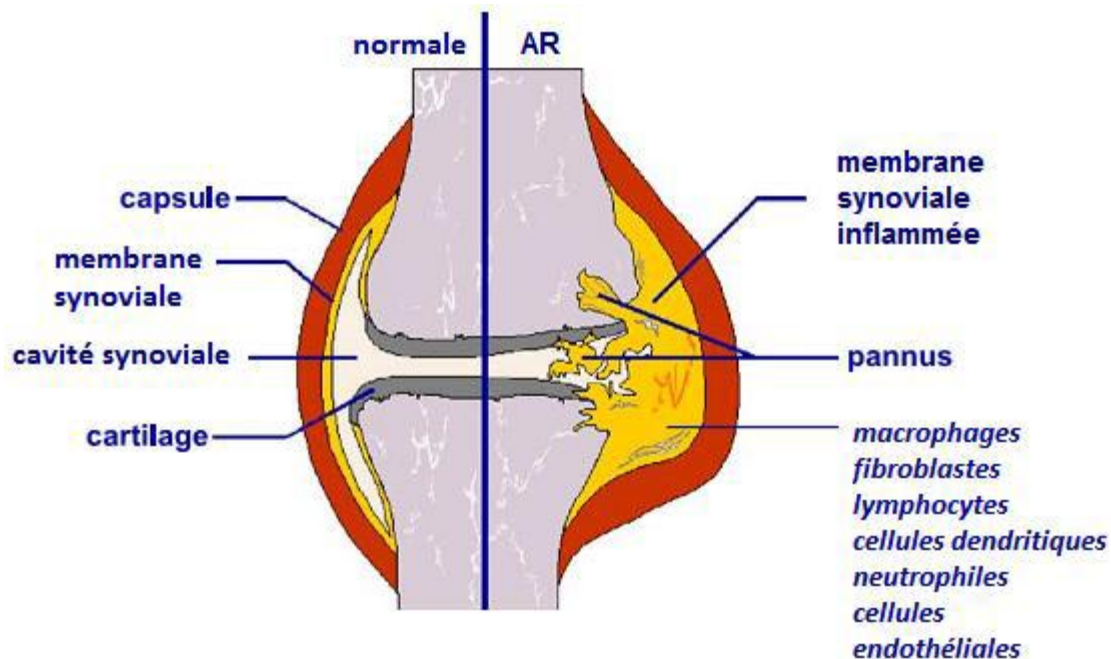
### 4.1. Modifications de la membrane synoviale

Dans un premier temps, les cellules dendritiques, qui expriment à leur surface des molécules de CMH II, présentent l'antigène "arthritogène" d'une manière anormalement prolongée aux lymphocytes T auto-réactives qui seront infiltrées à travers la membrane synoviale (32 ; 33). Ces lymphocytes T, arrivées dans la synoviale, produisent IL-1 et TNF $\alpha$  qui activent les macrophages, les fibroblastes et les lymphocytes B infiltrés à travers la membrane synoviale (32 ; 34).

L'activation des lymphocytes B joue un rôle crucial dans l'amplification de la réaction inflammatoire par la production de certains auto-anticorps, tels que les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-collagène et les anticorps dirigés contre les protéines citrullinées et qui vont

à leurs tour amplifier le développement de la maladie en formant des complexes immunitaires avec les auto-antigènes (32 ; 35;36).

Ces complexes immunitaires activent le complément permettant donc la libération des facteurs chimiotactiques (37), qui déclenchent plutard, l'accumulation des cellules inflammatoires en particulier les neutrophiles libérant des enzymes protéolytiques (32). Tous ces événements conduisent à une hyperplasie synoviale qui est à l'origine de la destruction du cartilage et de l'os adjacent (fig.3) (38).



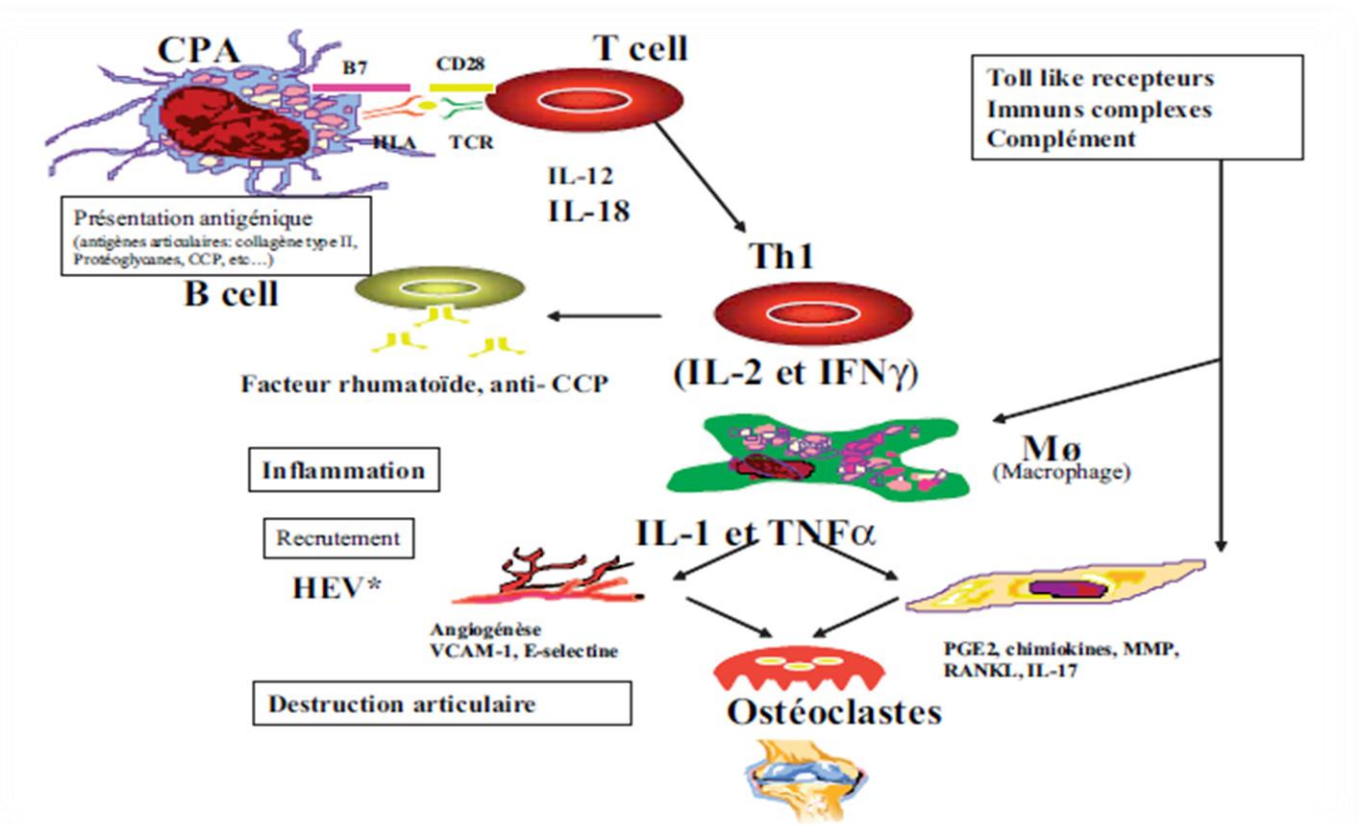
**Figure 3.** Schéma d'une articulation saine (gauche) et d'une autre enflammée (droit) dans la PR (39).

D'autre part, la néo-angiogenèse favorise la croissance du pannus synovial et augmente les phénomènes inflammatoires qui aboutissent à la destruction ostéo-cartilagineuse (40). De même les lymphocytes T activées entretiennent l'inflammation *via* la sécrétion de médiateurs solubles comme l'IL-17 et l'interféron  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ).

L'IL-17 est impliqué dans l'activation des ostéoclastes et par conséquent l'érosion de l'os, alors que l'IFN $\gamma$  stimule les macrophages pour sécréter un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6 et TNF $\alpha$  (41). Ces cytokines contrôlent la production de nombreuses cytokines (facteurs de croissance des fibroblastes et de

l'endothélium vasculaire) qui favorisent l'angiogenèse, le recrutement des cellules inflammatoires et la stimulation des fibroblastes synoviaux (38).

La sécrétion des enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire par les fibroblastes stimulés est une des conséquences de l'inflammation chronique. Ces enzymes ont pour cible les fibres de collagène qui constituent le cartilage articulaire (fig. 4) (41).



**Figure 4.** Différentes phases de la pathophysiologie de la PR (38).

#### 4.2. Modifications du liquide synovial

Le liquide synovial des inflammations articulaires, typiquement jaune, se caractérise par un aspect trouble ou nuageux résultant d'une infiltration des cellules inflammatoires au sein de la cavité articulaire. Le nombre des cellules blanc est supérieur à 20000 cellules/mm dont les neutrophiles sont les cellules majoritaires (42). L'inflammation articulaire augmente la perméabilité vasculaire synoviale permettant aux protéines du LS de passer dans la circulation générale par drainage lymphatique (18).

### 5. Classification de la polyarthrite rhumatoïde

En 1987, l'*American College of Rheumatology* (ACR) a proposé sept critères de classification de la PR. Ces critères ont été établis en prenant en compte des données cliniques, radiologiques et biologiques (43). Ils comprennent des :

- ✚ Critères cliniques ;
- ✚ La raideur matinale (articulaire ou péri-articulaire) d'au moins une heure ;
- ✚ Une arthrite d'au moins 3 articulations ;
- ✚ Une arthrite touchant la main (sites articulaires concernés : les poignets, les métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales) ;
- ✚ Une arthrite symétrique.

Ces critères doivent exister depuis au moins 6 mois.

- ✚ Critère biologique : la présence du facteur rhumatoïde à titre élevé par toute technique donnant un résultat positif.
- ✚ Critère radiologique : la présence de lésions typiques de la PR sur les radiographies des mains et poignets, paume contre plaque : érosions osseuses, déminéralisation en bande indiscutable.

Il s'y ajoute un autre critère clinique, celui relatif à la présence de nodules rhumatoïdes définis comme des nodules sous cutanés par un médecin, sauf ceux situés sur les crêtes osseuses, les faces d'extension ou péri-articulaires.

Il faut 4 critères pour avoir une sensibilité de 91,2 % et une spécificité de 89,3 %. Une version de ces critères sous forme d'arbre décisionnel est disponible, permettant une classification de PR (44).

**Chapitre 02**  
**Marqueurs de**  
**l'arthrite**  
**rhumatoïde**



L'évolution de la stratégie thérapeutique justifie de faire le diagnostic le plus vite possible car il a été démontré qu'un traitement précoce permet d'éviter le plus souvent les destructions ostéoarticulaires. Cependant, les auto-anticorps circulants tels que les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti-peptide cyclique citrulliné (ACPA) qui apparaissent au cours de la PR, peuvent être utilisés comme des marqueurs sérologiques utiles facilitant le diagnostic de la maladie ; en plus de la CRP et la VS qui constituent les meilleurs marqueurs pour dépister un processus inflammatoire (45 ; 46).

### **1. Bilan biologique**

Depuis 2010 ; la biologie a pris une part grandissante dans le diagnostic de la PR. Ces examens comprennent des tests de biologie générale et des tests de biologie spécialisée. Ces tests sont utiles au diagnostic positif de maladie mais également au diagnostic différentiel avec d'autres maladies auto-immunes ; notamment le lupus érythémateux systémique ; ou autres maladies infectieuses (arthrites virales ; bactériennes).

#### **1.1. Bilan inflammatoire**

Dans le cadre de douleurs articulaires chroniques; un premier bilan biologique simple a pour but l'appréciation du syndrome inflammatoire. Il est exploré au mieux par le dosage sérique de la CRP et la VS à la première heure (46).

##### **1.1.1. Protéine C réactive**

###### **1.1.1.1. Définition**

La protéine C réactive, plus couramment appelée CRP a été détectée en 1930 par Tillet et Francis dans le sérum de patients atteints d'infections par Pneumocoque, Streptocoque ou Staphylocoque. En effet, ces auteurs ont décrit une réaction biochimique précise: en présence d'ions calcium, le polyside C pariétal du pneumocoque est précipité par une protéine non identifiée du plasma. Celui-ci a reçu de ce fait, le nom de protéine C-réactive. La CRP a été purifiée en 1941 par MacLeod et Avery (47 ; 48), qui ont développé un anticorps de lapin anti-CRP. La séquence complète de la CRP a été établie par Oliveira et ses collaborateurs en 1977 (49).

### 1.1.1.2. Caractéristiques

La CRP se définit donc comme étant une protéine de l'inflammation. La CRP est une holoprotéine pentamérique de 120 kDa. Elle ne traverse pas la barrière foetoplacentaire. Elle est synthétisée par les hépatocytes dès la 6<sup>ième</sup> heure de la réaction inflammatoire, en réponse à la stimulation de médiateurs sécrétés par les phagocytes tissulaires: le *Tumor Necrosis Factor* (TNF $\alpha$ ) et les interleukines IL 1 et IL 6.

Son taux peut être multiplié par 100 (voire 1000) dans les processus inflammatoires aigus. De plus grâce à sa demi-vie très courte, la CRP diminue rapidement dès que l'affection a disparu, pour retrouver son taux de base en 10 jours environ.

Au cours de l'inflammation, processus non spécifique de défense, la CRP permet une bonne cicatrisation tissulaire en assurant une clairance accrue des débris cellulaires ou des corps étrangers. De plus, la CRP se fixe sur la paroi des bactéries pour faciliter leur phagocytose en complétant l'action non spécifique de certaines fractions du complément, et l'action spécifique des immunoglobulines. Enfin, elle a un rôle immunomodulateur vis à vis des lymphocytes T(50).

### 1.1.2. Vitesse de sédimentation ou VS

Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les autres maladies inflammatoires rhumatismales, la vitesse de sédimentation sert souvent à évaluer le degré d'activité de la maladie, l'accélération de la vitesse de sédimentation ne pouvant cependant être assimilée à l'activité proprement dite et une vitesse de sédimentation normale n'excluant en aucun cas une telle activité inflammatoire (51).

#### 1.1.2.1. Définition

C'est en 1897 que le médecin polonais Edmund Biernacki a décrit pour la première fois la vitesse de sédimentation. Robin Fåhræus a introduit la méthode dans la pratique clinique en 1918 et Alf Westergren a publié en 1921 une procédure standardisée pour l'établissement de la vitesse de sédimentation (52).

Les érythrocytes ont une densité supérieure de 6 à 7% à celle du plasma dans lequel ils sont immergés, raison pour laquelle ils sédimentent lentement en suivant la force de gravité,

tout en étant freinés dans leur descente par l'ascension du plasma. La surface des érythrocytes est chargée négativement (potentiel Zeta), si bien qu'ils se repoussent mutuellement. Les protéines plasmatiques adhérant à la surface des érythrocytes, qui sont chargées positivement, diminuent l'effet Zeta répulsif (53). Les protéines plasmatiques, telles que le fibrinogène et les immunoglobulines, peuvent ainsi adhérer simultanément à deux érythrocytes et contribuer à l'établissement de ponts.

La tendance à la formation d'amas, consécutive à ces mécanismes, conduit à une accélération de la sédimentation, c'est-à-dire de la vitesse de sédimentation des érythrocytes par diminution de la surface relativement à la masse. La vitesse de sédimentation dépend donc essentiellement, comme marqueur de l'inflammation, de l'importance de la réaction en phase aiguë et de la dysprotéïnémie qui lui est associée, autrement dit surtout de la concentration plasmatique en fibrinogène.

### **1.2. Bilan immunologique**

Au stade de PR débutante, les analyses immunologiques n'apportent pas toujours les résultats escomptés. En effet, les auto-anticorps recherchés n'apparaissent généralement qu'après 6 mois à 1 an d'évolution de la maladie. Dans le cadre de la PR et de son diagnostic, les principaux anticorps recherchés sont :

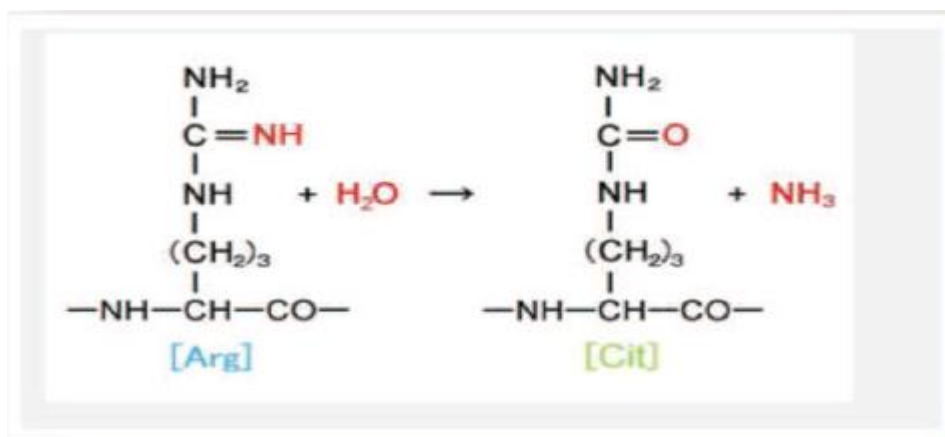
#### **1.2.1. Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés**

##### **1.2.1.1. Définition**

Les anticorps anti-peptide cyclique citrulliné sont les auto-anticorps les plus spécifiques de la PR (54). Ils peuvent être présents chez plus de 80 % des patients de la PR mais d'une manière primordiale sont présents seulement chez 0 – 1 % des sujets sains et chez 2 – 5 % des sujets malades (55). Les anticorps anti-CCP peuvent être détectés très précocement, des années avant la manifestation des premiers symptômes cliniques de la maladie (54).

Ces auto-anticorps ont reçu successivement plusieurs appellations : anti-périnucléaires (1964) ; anti-kératine (1979) ; anti-stratum corneum ; anti-filaggrine (1993) ; anti-peptides Cycliques citrullinés (anti-CCP) ; ou anti-peptides ou protéines citrullinés (APPC) (56 ; 57).

Ces anticorps ont comme cible commune des épitopes citrullinés générés par des modifications post-traductionnelle de différentes protéines ; fréquente au cours de l'inflammation. Cette modification est nommée déimination ou citrullination (58). C'est une réaction enzymatique réalisée par des peptidylarginine- déiminases (PAD). Elle consiste à transformer un résidu arginine en un résidu citrulline, plus acide (fig. 5). Ces changements de la charge et du poids moléculaire, peut jouer sur la conformation tri-dimensionnelle et l'immunogénicité des protéines (59).



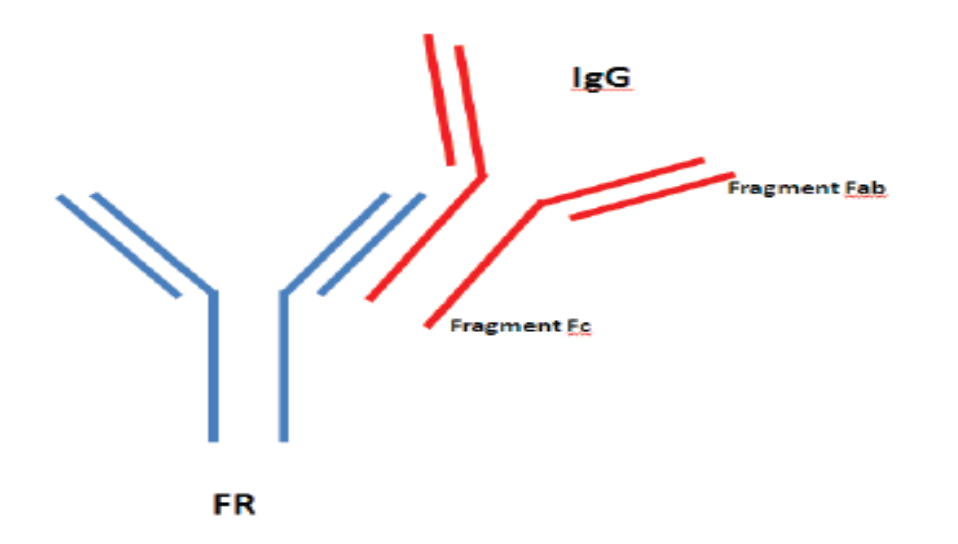
**Figure 5:** Citrullination : hydrolysatation d'un résidu arginine en citrulline avec libération d'une molécule d'ammonium (60).

### 1.2.2. Facteur rhumatoïde

#### 1.2.2.1. Définition

En 1937, Erik Waaler découvre dans le sérum d'un sujet atteint de PR un facteur provoquant l'agglutination des globules rouges sensibilisés par du sérum de lapin anti-sérum de mouton. Ce facteur est appelé "facteur activateur agglutinant", puis dénommé "facteur rhumatoïde" (FR).

Ces résultats de Waaler furent confirmés par Rose en 1948 (61). Les FR sont des immunoglobulines d'isotypes IgG, IgA et le plus souvent d'IgM dirigées contre des déterminants antigéniques situés sur les chaînes lourdes du fragment cristallisable (Fc) des IgG (fig. 6).



**Figure 6:** Schéma d'un FR complexé avec le fragment Fc d'une IgG

### 1.1.2.2. Facteurs rhumatoïdes et la polyarthrite rhumatoïde

Le FR est produit dans l'articulation par les plasmocytes situés dans les follicules lymphoïdes de la synovite rhumatoïde (62). Dans la PR, le FR participe à la formation des complexes immuns et active le complément ce qui induit des lésions vasculaires (63).

La plupart des patients présentant une PR ont un FR positif. Une méta-analyse portant sur 50 études montre que la sensibilité et la spécificité du FR IgM sont de 69% à 85% (64). Le FR peut-être négatif sans écarter le diagnostic, à fortiori au début de la maladie. C'est ce qui définit une PR "séropositive" ou "séronégative".

### 1.1.2.3. Intérêt diagnostique du facteur rhumatoïde

Au début de la PR, la recherche du FR est classiquement souvent négative et se positiviserait secondairement. Cependant plusieurs études de cohortes récentes retrouvent une positivité élevée dès le début de la maladie. Le FR est présent dans 70 à 85 % des cas, ce qui correspond aux PR dites "séropositives" par opposition aux PR "séronégatives" chez

lesquelles il n'y a pas de FR décelable. Il semble qu'il y ait une certaine corrélation entre le titre de positivité du FR et la progression radiologique de la PR (65).

La présence de FR est loin d'être synonyme de PR; elle n'est ni indispensable ni suffisante pour affirmer le diagnostic. La spécificité du FR varie en fonction du contexte clinique. On trouve en effet du FR dans de nombreuses situations pathologiques.

### **1.2.3. Anticorps antinucléaires**

#### **1.2.3.1. Définition**

En avril 1943, l'hématologue Malcolm Hargraves remarque, dans la moelle sternale d'un malade, la présence de cellules particulières constituées de polynucléaires neutrophiles ayant phagocyté le noyau d'une autre cellule. Ce n'est cependant qu'en 1984 qu'il fut démontré que ces cellules étaient associées au lupus érythémateux et elles furent, pour cette raison, appelées cellules LE (66).

Les anticorps antinucléaires (AAN) ou facteurs antinucléaires (FAN) sont des auto-anticorps non spécifique d'organe. Ils sont dirigés contre différents éléments du noyau de leurs propres cellules. Ils sont présents dans certaines maladies auto-immunes et ont un intérêt dans le diagnostic et le suivi de ces affections(67).

#### **1.2.3.2. Détection des anticorps antinucléaires**

Les AAN sont habituellement recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur la lignée cellulaire humaine HEP2 (carcinome laryngé). Elle se faisait sur des coupes tissulaires animales, notamment des coupes de foie de rat. Le seuil de positivité a régulièrement évolué dans les dernières années et celui qui est généralement retenu de nos jours est de 1/160e. Classiquement, la fluorescence observée est de type homogène, mouchetée, nucléolaire, cerclée et/ou en dots (grains) (68).

### 2. Examens d'imagerie

#### 2.1. Radiographies

On réalise des radiographies standards des articulations atteintes, et des mains et poignets de face systématiquement. Les lésions radiologiques de PR sont érosions (lacunes osseuses) et les pincements articulaires (diminution de l'interligne). Ces anomalies sont le plus souvent localisées sur les mains, les poignets et les pieds (fig. 8).

Il faut plusieurs mois d'évolution avant de pouvoir les visualiser: dans les 4 premiers mois d'évolution 30% ont des anomalies radiologiques, 91% au bout de 3 ans (69). Ensuite on observe des déformations avec subluxation, désaxation des articulations (70).



**Figure 7 :** Radiographie de mains de PR

#### 2.2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM permet de visualiser de l'œdème osseux et les synovites puis des érosions, que ce soit aux mains ou aux pieds (71). Ces anomalies peuvent être présentes dès 3 mois d'évolution clinique (72). Cependant en pratique cet examen est difficile d'accès en raison de son coût et du délai d'obtention.

### 2.3. Echographie

L'échographie est un examen simple, peu coûteux, qui peut être réalisé sur plusieurs articulations, avec des délais d'obtention rapide. Elle est très performante pour détecter des synovites et des érosions infra-radiologiques.

Elle est plus facile à réaliser sur certaines articulations des mains (73). L'IRM serait plus performante que l'échographie pour prédire l'évolution d'une polyarthrite indifférenciée vers une PR (74).

Au total l'examen clinique est la base du diagnostic de la PR mais on a besoin d'examens para-cliniques pour affirmer le diagnostic. Les examens d'imagerie sont très utiles mais peu spécifiques. La biologie est le point clé du diagnostic de la PR.

### 3. Traitements médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde

Les traitements médicamenteux restent, à l'heure actuelle, le principal moyen thérapeutique de prise en charge des patients polyarthritiques. Par traitement médicamenteux, on entend traitement symptomatique et traitement de fond. Les traitements symptomatiques ont pour objectifs de diminuer la douleur et l'inflammation liée à la maladie sans en traiter la cause. Les traitements de fond ou les biothérapies, à l'inverse des précédents, visent à prévenir et limiter l'évolution de la maladie sur le plan clinique, biologique et radiographique. On distingue les traitements de fond dits « conventionnels » (75).

Les examens d'imagerie sont donc plus utiles lors de la phase débutante de la PR. L'IRM et l'échographie permettent de visualiser des anomalies précoces lorsque les radiographies sont normales (76).

#### 3.1. Traitements symptomatiques

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



### **3.1.1. Antalgiques**

Les antalgiques occupent une place importante dans la prise en charge de la PR puisqu'ils permettent de soulager rapidement les douleurs. Ils sont pour la plupart bien tolérés par les patients et présentent relativement peu d'effets secondaires quand ils sont correctement administrés. Le paracétamol est classé en premier palier, il est très bien toléré par les patients mais sans efficacité pour traiter les douleurs liées à la PR (77).

### **3.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS**

Du fait de leur action puissante et rapide (généralement quelques heures), les AINS sont très couramment utilisés au cours de la PR pour réduire la douleur et le gonflement articulaire notamment en période de poussée inflammatoire. Quelques règles doivent être respectées pour leur bonne utilisation, la durée de prescription doit être la plus courte possible et la dose utilisée doit être la dose minimale efficace. De plus, la molécule et la forme galénique retenues doivent tenir compte des horaires de survenue des symptômes (77).

### **3.1.3. Glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens**

La corticothérapie présente une action antalgique et anti-inflammatoire rapide. Elle est préconisée dans la prise en charge des PR débutantes particulièrement inflammatoires en attendant l'efficacité complète du traitement de fond. La corticothérapie peut aussi être prescrite au cours de la phase d'état de la PR en association à un traitement de fond notamment pour la prise en charge de poussées inflammatoires (78 ; 79).

## **3.2. Traitements de fond hors biothérapies**

On attribue le terme de traitement de fond de la PR à un médicament ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique articulaire. Seuls le méthotrexate, le léflunomide et la sulfasalazine ont montré de façon claire la capacité à réduire la progression radiographique de la PR. La tolérance du traitement de fond de la PR doit être également parfaitement évaluée et parfaitement connue des prescripteurs (80).

### **3.3. Traitement chirurgical**

La chirurgie a pour but de contrôler la douleur, améliorer la fonction articulaire donc réduire le handicap fonctionnel et enfin prévenir les ruptures tendineuses et désaxations articulaires. La PR est, encore aujourd'hui, parfois responsable d'une destruction ostéo-articulaire très importante poussant le patient à avoir recours à la chirurgie. La chirurgie sera particulièrement indiquée en cas de symptômes articulaires locaux persistants. La décision d'un acte chirurgicale devra faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire comprenant le patient, le chirurgien, le rhumatologue et une équipe de rééducation fonctionnelle (81).

# **Matériel et Méthodes**

### 1. Lieu d'étude

Notre étude était réalisée au niveau du l'hôpital militaire de Constantine, durant la période du 15 Mars au 15 Avril 2015. Les prélèvements de sang sont effectués au niveau du service de Rhumatologie tandis que les dosages sont réalisés dans le laboratoire de Biochimie, sous la direction de madame MILOUDI G.

### 2. Echantillonnage

Cette étude est portée sur 30 patients, de différents âges et des deux sexes, atteints d'une polyarthrite rhumatoïde. Une étude épidémiologique est réalisée sur 5 dossiers traités au service susmentionné, alors que 25 patients avaient bénéficié d'un bilan immunologique. Dans un premier temps nous avons établi un questionnaire (voir annexe I). Les biomarqueurs qui ont été dosés sont : le facteur rhumatoïde, les anticorps anti-nucléaire, la protéine C réactive, les anticorps anti-CCP, et la vitesse de sédimentation.

L'échantillonnage était fait selon deux critères :

- **Critères d'inclusion**

Tout patient atteint de polyarthrite rhumatoïde avec un diagnostic radiologique, clinique, biologique a été inclus. Cette inclusion était faite soit lors d'une hospitalisation au service de rhumatologie, soit lors d'une consultation externe (46).

- **Critères d'exclusion**

Les patients dont l'âge était  $\leq 16$  ans et les femmes enceintes ont été exclus de l'étude, de même pour les patients qui avaient d'autres maladies inflammatoires, des tumeurs malignes, des maladies du système nerveux central, des maladies rénales et hépatiques chroniques, une pathologie thyroïdienne en plus de la PR ont été exclus aussi de l'étude.

### 3. Prélèvements sanguins

L'échantillon est obtenu par un prélèvement sanguin qui s'effectue chez les sujets à jeun par ponction veineuse ; au pli du coude sur des tubes secs. Les prélèvements sont suivis par une centrifugation à 3000 rpm pendant 2 min afin de récupérer le sérum.

Les dosages de FR, CRP et le VS sont effectués le jour même, par contre les plasmas des anticorps anti-CCP et des anticorps anti-nucléaire sont conservés entre 2-8 °C jusqu'à ce que la série soit complète.

### 4. Méthodes de dosages

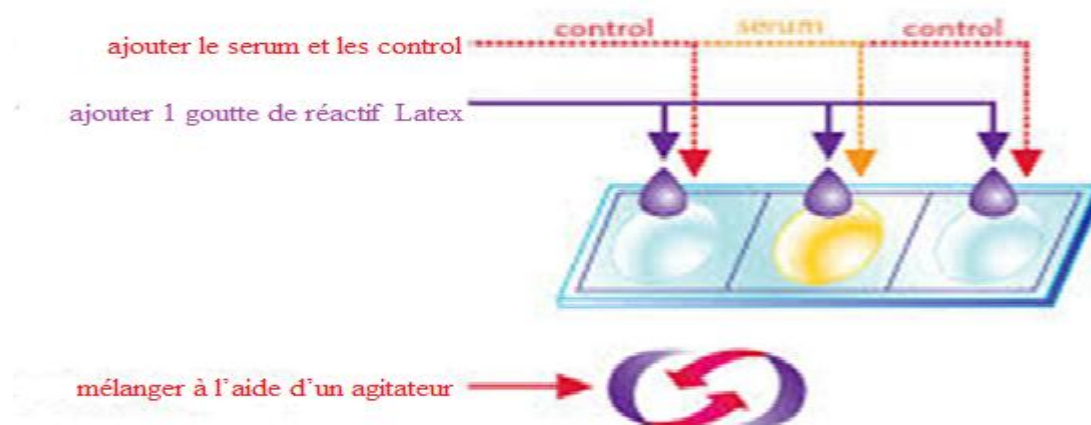
#### 4.1. Dosage des immunoglobulines M anti IgG

##### 4.1.1. Principe

Le test d'agglutination au latex est basé sur une réaction immunologique entre l'IgG humaine liée aux particules de latex biologiquement inertes et le facteur rhumatoïde (globuline anti-gamma) de l'échantillon de test.

##### 4.1.2. Mode opératoire

Dans la boîte (AraGen) on a 3 réactifs : le réactif facteur rhumatoïde (RF), le control positif et le control négatif. Le réactif RF est une suspension de particules de latex de polystyrène sensibilisées, avec de l'IgG humaine spécialement préparée, afin d'éviter une agglutination non spécifique. Après un réchauffement des réactifs et les sérums à tester à température ambiante (18-25°C), on dépose successivement sur la lame de réaction :



- 1 goutte du contrôle positif ;
- 1 goutte du contrôle négatif ;
- 1 goutte des sérums à tester.

A côté de chaque dépôt, on ajoute 1 goutte de réactif Latex bien homogénéisé puis mélanger à l'aide d'un agitateur, et imprimer à la carte un lent mouvement de rotation.

### 4.1.3. Lecture

Les résultats qui peuvent être obtenus sont:

- **Réaction négative** (suspension homogène) : absence de facteurs rhumatoïdes ou présence à un taux inférieur à la limite de détection (environ 8 UI/ml).
- **Réaction positive** (agglutination) : présence de facteurs rhumatoïdes dont la concentration peut être estimée grâce à une technique semi-quantitative.

En cas d'une réaction positive on peut faire **un test de dilution**. C'est une technique semi-quantitative qui consiste à établir une série de dilutions du sérum (1 :2 ,1 :4 ,1 :8 ,1 :16,1 :32) avec une solution de sérum physiologique ; puis tester chaque dilution selon le protocole décrit précédemment.

Le taux du sérum en facteurs rhumatoïdes, exprimé en UI/ml, est obtenu en multipliant l'inverse de la dernière dilution donnant une réaction faiblement positive, par le seuil de sensibilité de la technique (8UI/ml).

## 4.2. Dosage des anticorps antinucléaires

### 4.2.1. Principe

Le sérum du patient est déposé sur le substrat (Cellules Hep-2 le plus souvent) et incubé en chambre humide pendant 30 minutes. Pendant ce temps, les anticorps présents dans le sérum vont se fixer sur leurs cibles antigéniques, et leur présence sera révélée par addition d'un anticorps anti - Immunoglobulines humaines marqué à la fluorescéine. La lecture permettra de déterminer les deux paramètres essentiels de cette technique : l'aspect de la fluorescence, et le titre des anticorps.

### 4.2.2. Mode opératoire

Dans la boîte (Hep-2000<sup>®</sup> fluorescent AAN- Ro Test System) on a 3 réactifs : le control positif et le control négatif et la conjuguée.

On dépose 25µl de sérum dilué dans chaque puits de réaction du titerplane en évitant la formation des bulles d'air. Après incubation 30 min à température ambiante, on rince les lames avec un flux de tampon phosphate salin(PBS) -tween et on les immerge immédiatement dans un bac de lavage contenant du tampon PBS- tween pendant au moins 5 min.

20µl d'anti-globuline humaine marquée à la fluorescéine sont ajoutés dans chaque puits de réaction. La plaque est incubée 30 min à température ambiante puis rincée avec un flux de tampon PBS-tween et immergés immédiatement dans un bac de lavage contenant du tampon PBS- tween pendant au moins 5 min.

### 4.2.3. Lecture

Des lamelles en verre sont placées sur le support d'inclusion en polystyrène. On dépose sur ces lamelles des gouttes de glycérol /PBS. Les lames sont placées, face vers le bas, jusqu'à ce qu'elle soit en contact avec la lamelle

L'aspect de la fluorescence est observé au microscope. Il peut être homogène, mouchetée, nucléolaire, cytoplasmique ou membranaire en fonction des antigènes reconnus.

Le titre des anticorps est exprimé avec la dernière dilution de sérum donnant une fluorescence visible, chez l'adulte le taux minimum significatif est 1/80ème et 1/40ème chez l'enfant. Les taux sont mesurés jusqu'à la dilution 1/640ème qui correspond à un taux très élevé. La dilution pourra éventuellement être poursuivie pour distinguer deux types de fluorescence.

## 4.3. Dosage de CRP

### 4.3.1. Principe

Le test d'agglutination est basé sur une réaction immunologique entre les antisérums CRP liés à des particules de latex biologiquement inertes et la CRP dans l'échantillon de test. La réaction indiquée par une agglutination visible qui a lieu si le niveau de CRP dans l'échantillon est égal ou supérieur à 6 mg /L.

### 4.3.2. Mode opératoire

Dans la boîte (CYPRESS DIAGNOSTICS) on a 3 réactifs : le réactif CRP, le control positif et le control négatif. On dépose une goutte de contrôles positives (50  $\mu$ l) sur le puits 1 de la lame, une goutte de contrôle négative (50  $\mu$ l) sur le puits 2 de la lame et une goutte (50 $\mu$ l), de chaque sérum non dilué, sur les puits suivants ; puis on additionne une goutte (50  $\mu$ l) du réactif CRP sur chaque puits. Le mélange réactionnel est homogénéisé dans chaque puits à l'aide d'un agitateur, en l'étalant sur toute la surface du puits.

### 4.3.3. Lecture

Les Résultats qui peuvent être obtenu sont:

- L'absence d'agglutination indique un niveau de CRP dans l'échantillon inférieur à 6mg /l.
- En cas d'agglutination on peut faire un test de dilution. C'est une technique semi-quantitative qui consiste à établir une série de dilutions du sérum (1 :2 ,1 :4 ,1 :8 ,1 :16 ,1 :32) avec une solution de sérum physiologique ; puis tester chaque dilution selon le protocole décrit précédemment.

Le taux du sérum CRP, exprimé en mg/l, est obtenu en multipliant l'inverse de la dernière dilution donnant une réaction faiblement positive, par le seuil de sensibilité de la technique (6mg/l).

## 4.4. Dosage des anticorps anti-CCP

### 4.4.1. Principe

Le test ELISA permet la réalisation d'un dosage semi quantitatif ou qualitatif in vitro, pour la détection d'auto anticorps humains de classe IgG dirigés contre l'antigène peptide cyclique citrulliné (CCP). Le coffret contient des barrettes de microtitration de 8 puits sécables, chacun couplé avec des peptides cycliques citrullinés synthétiques.

Dans la première étape de la réaction, les échantillons dilués sont incubés dans les puits. Dans le cas d'échantillon positif, les anticorps spécifiques de la classe IgG se fixant sur les sites antigéniques correspondants, pour détecter les anticorps fixés, une seconde incubation



est réalisée en utilisant un anticorps anti IgG humain couplés à une enzyme qui est capable de générer une réaction colorés.

### 4.4.2. Mode opératoire

Pour la réalisation du dosage quantitatif/ semi quantitatif on incube à température ambiante seulement le calibrateur 2, les contrôles positif et négatif et les échantillons patients.

Pour le dosage quantitatif on incube les calibrateurs 1 à 5 en plus le contrôle positif et négatif et les échantillons à une température ambiante.

On dépose 100 µl des calibrateurs, le contrôle positif et le contrôle négatif. Les échantillons sont dilués dans des puits individualisés de la microplaque. Après incubation 60 min à température ambiante, on les lave automatiquement trois fois de suite avec 300 µl de tampon de lavage.

On dépose 100 µl de conjugué enzymatique dans chaque puit blanc de la microplaque, et on l'incube à température ambiante pendant 30 min ; puis on vide les puits, après lavage. 100 µl de la solution de substrat chromogène sont ajoutés dans chaque puits de la microplaque ; Incubation 3 min à température ambiante ; et on dépose 100 µl de la solution d'arrêt dans chaque puits de la microplaque pour arrêter la réaction.

### 4.4.3. Lecture

La mesure photométrique de l'intensité de coloration doit être faite à 450 nm, dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction.

#### ➤ Calcul des résultats

$$\frac{\text{Abs du controle ou de l'échantillon patient}}{\text{Abs du clibrateur 2}} = \text{ratio}$$

- Ratio <1 : résultat négatif
- Ratio ≥1 : résultat positif

**Dosage quantitatif :** la courbe standard, à partir de laquelle la concentration des anticorps dans les échantillons pourra être lue, est obtenue en traçant une courbe point à point reliant les valeurs de l'absorbance mesurées pour les 5 sérums de calibration en fonction des

unités de concentrations correspondantes. La courbe standard peut être calculée par l'ordinateur (voir l'annexe V).

Si la valeur de l'absorbance de l'échantillon du patient est supérieur à celle du calibrateur 5 (200 UR /ml) le résultat doit être donné comme >200 UR/ml. Il est recommandé de re-tester l'échantillon à une dilution de 1/400. La valeur lue en UR / ml sur la courbe de calibration doit être multipliée par un facteur 4 pour cet échantillon.

Interprétation des résultats de la manière suivante :

$\leq 5$  UR /ml : négatif

$\geq 5$  UR / ml : positif

### **4.5. Dosage de vitesse de sédimentation**

#### **4.5.1. Principe**

C'est la vitesse à laquelle les hématies contenues dans le plasma sédimentent au fond d'un tube calibré et gradué, appelé tube de Westergreen. Elle correspond à la hauteur de chute des particules sanguines dans le tube.

#### **4.5.2. Mode opératoire**

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

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

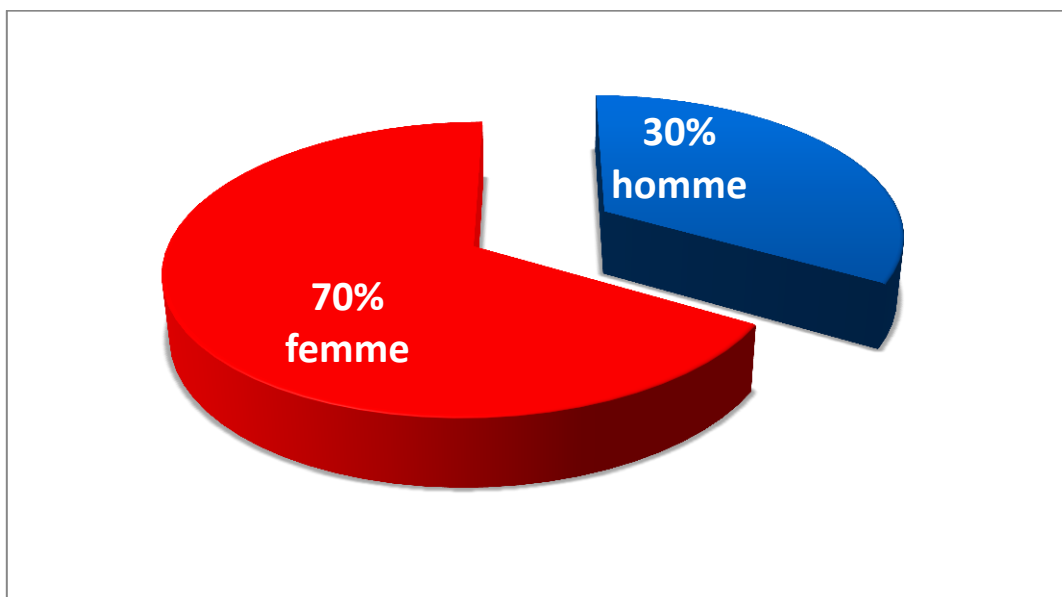
#### **4.5.3. Lecture**

Lire la hauteur du plasma surnageant (exprimée en mm) au bout d'une heure.

# Résultats et discussion

### 1. Répartition des patients selon le sexe

La répartition des patients, dans notre échantillonnage, selon le sexe est portée sur la figure 9. Cette dernière montre que notre population, qui regroupe 30 patients, est distribuée comme suit 9 hommes soit 30 % et 23 femmes soit 70 % avec un sexe ratio (F/H) de 2,56.



**Figure 8 :** Répartition des patients selon le sexe

Ces résultats montrent que la PR est plus fréquente chez les femmes que les hommes, donc il existe une prédominance féminine. Cette différence pourrait être due à une influence des hormones femelles.

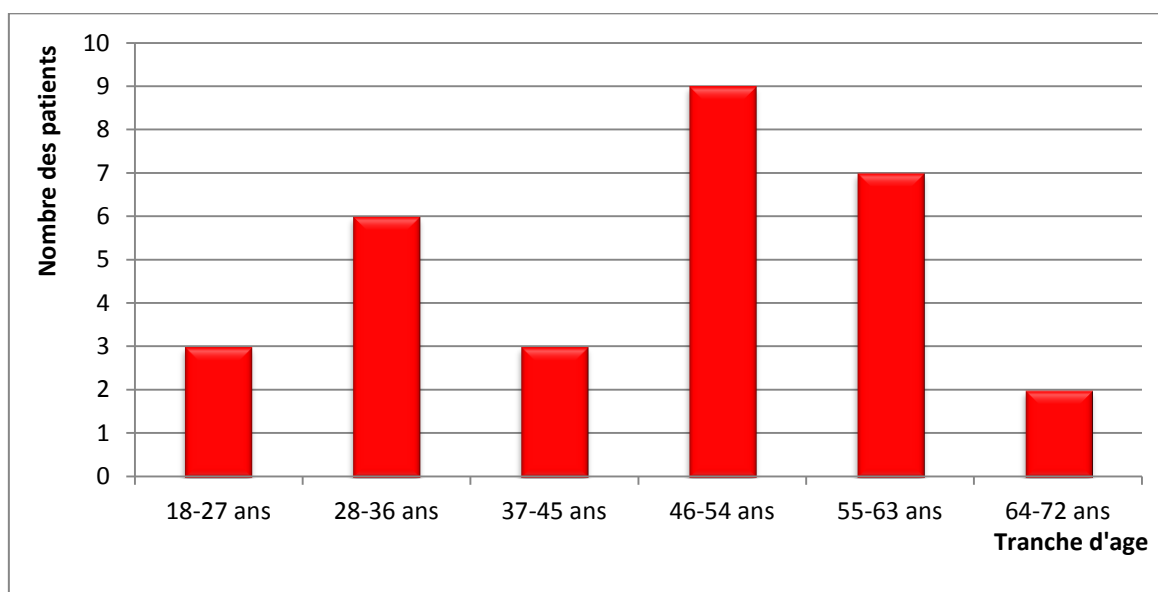
Ces résultats sont très proches de ceux cités dans l'étude d'**Alain (2006)** ; il a montré que, en France, la PR touche en majorité le sexe féminin avec une prévalence de 3 femmes contre un homme (82).

Ces mêmes résultats sont reportés par **Akasbi** et ses collaborateurs (2013), qui ont trouvé une nette prédominance féminine avec un sexe ratio de 5 F/1H (83). Dans les Etats-Unis d'Amérique, **Gabriel et al (1999)** établit la prévalence de la maladie à 1% de la population adulte avec un ratio d'environ 2 femmes pour 1 homme (84).

D'après **Kaddem (2011)** la PR touche 0,7 à 1% de la population algérienne. C'est un peu plus de 300 000 personnes qui sont touchées par la polyarthrite rhumatoïde avec une très nette prédilection pour les femmes (trois fois plus de femmes que les hommes) (6).

### 2. Répartition des patients selon l'âge

Notre échantillon est composé de 30 individus de 18 à 72 ans ; avec une moyenne de 49,83 ans.



**Figure 9** : Répartition des patients selon l'âge

L histogramme porté dans la figure 9 montre que l'arthrite chez les sujets jeunes (18-27ans) survient avec un faible pourcentage (10%). Au-delà de 46 ans on constate une élévation du pourcentage à 30% dans la tranche d'âge (46 -54 ans) et à 23,33% dans la tranche d'âge (55-63 ans), puis il diminue progressivement à 6.67% dans la tranche d'âge (64-72 ans). Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par **Khaldi (2008)**, qui a trouvé que le pourcentage élevée des atteintes de la PR concerne la tranche d'âge (40-60 ans)(85).

Par ailleurs l'étude Canadienne de **Thompson et Homik (2011)** montre que la PR peut survenir à tout âge, et elle se déclare le plus souvent entre 25 -50 ans (86).

En Algérie, cette pathologie touche de 0,7 à 1% de la population, ce qui représente environ 300 000 Algériens atteints de polyarthrite rhumatoïde, estime le docteur **Ladjouze**

(2009), rhumatologue a d'Oran. Bien que la polyarthrite rhumatoïde puisse apparaître à tout âge, les premiers symptômes peuvent apparaître entre 30 ans et 50 ans(87).

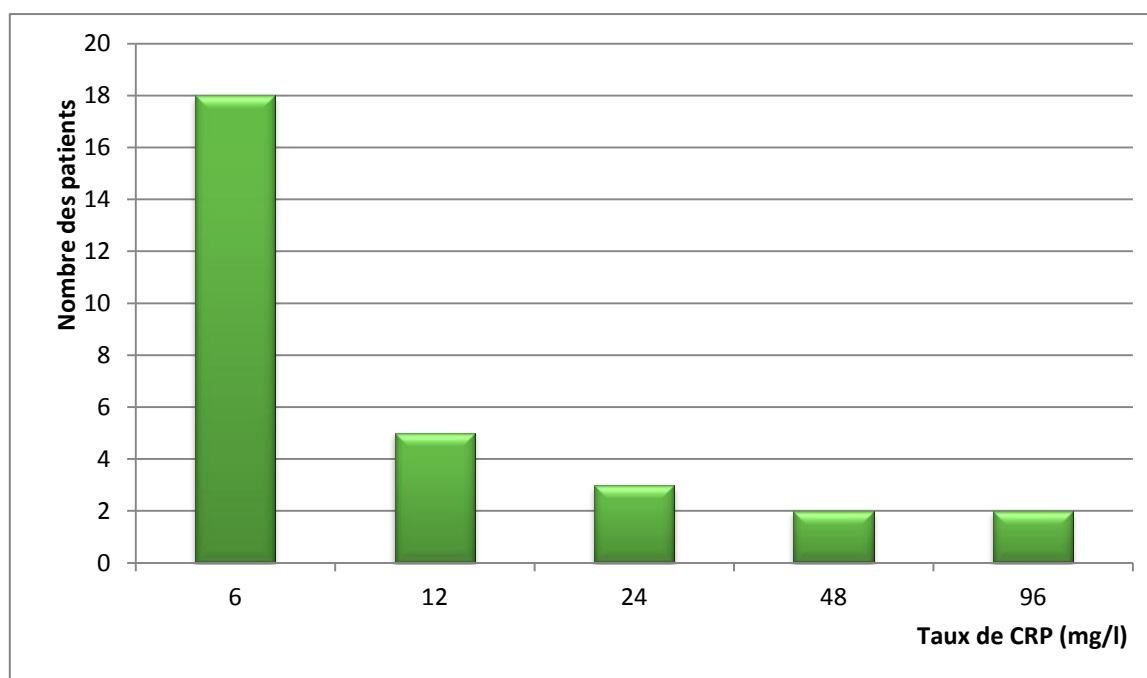
### 3. Etude des marqueurs biologique

#### 3.1. CRP

L'étude statistique des résultats la CRP repose sur une médiane qui est égale à 6, un écart type de 23,69 et une moyenne de 17,6mg/l (tableau 1).

**Tableau 1:** Résultats de CRP

Moyenne mg/l	Ecart-type	Médiane
17, 6	23,69	6



**Figure 10:** Variation du taux de CRP

Selon les résultats portés dans la figure 10 on observe que 56,67 % des patients présentent un taux de CRP normal (< 6mg/l) et 43,33 % ont un taux élevé ; dont on a 61,54%

femme et 38.46% homme. Cette différence est due aux étiologies endocriniennes comme la grossesse et la ménopause.

A l'état normal, la CRP existe sous forme de trace dans le sang, mais quelques minutes après l'événement aigu, une blessure, une inflammation ou une infection, on observe très rapidement une augmentation de la concentration de cette protéine jusqu'à 1000 fois sa concentration initiale (88).

Ces mêmes résultats sont portés par **Saleem et ses collaborateurs (2006)** qui ont trouvé des taux élevés en CRP dans le sérum des patients atteints de la PR, le plus souvent pendant les deux ans qui précèdent le début des symptômes(89). Ces concentrations élevées en CRP sont dues à l'effet stimulateur des cytokines proinflammatoires comme l'IL-6 et TNF $\alpha$  et qui sont produites en excès par les macrophages activées au cours de la pathogénèse de la PR (90 et 91). Donc la CRP est un marqueur de la PR mais qui n'est pas spécifique.

Cette constatation est en accord avec l'étude Américaine de **Michel (2011)** qui a découvert que les taux de CRP différaient selon l'origine ethnique, même après ajustement pour l'âge et l'indice de masse corporelle (92).

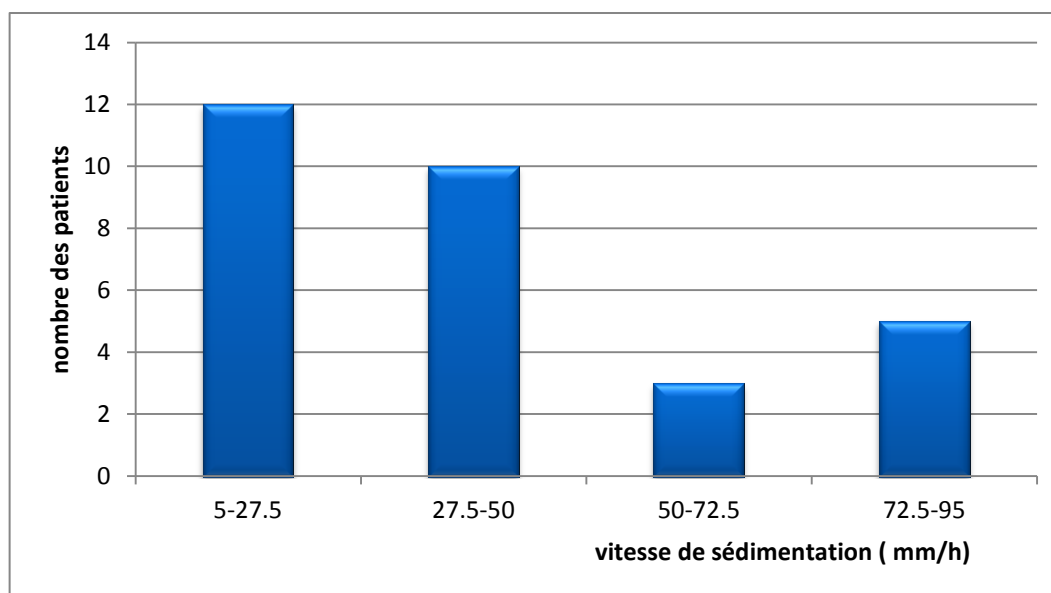
Cette observation est confirmée par **Madsenerik (2007)**, qui déclare que l'augmentation du taux de CRP est liée à un risque accru de la maladie cardiaque et de ces complications, telles que la crise cardiaque et la maladie artérielle périphérique.

### 3.2. Vitesse de sédimentation

D'après les résultats portés dans la figure 11, on constate que 40 % des patients portent des taux de VS normal (5-27,5mm /h) et 60 % des patients apporte un taux de VS accéléré (28-95mm /h).

**Tableau2:** Résultats de VS

Moyenne mm/h	Ecart-type	Médiane
39 ,5	24,29	4,43



**Figure 11:** Variation de la vitesse de sédimentation

L'étude statistique de la VS a donné une médiane de 4,43, écart type de 24,29 et une moyenne de 39,5 mm /h.

Le principal mécanisme qui conditionne la vitesse de chute du globule rouge dans son milieu est la formation d'agrégats d'hématies. Dans les conditions normales, les globules rouges ont une charge membranaire négative, qui joue un rôle de force répulsive, empêchant l'agrégation de ces cellules. La sédimentation nécessite une neutralisation de ces charges négatives, c'est le rôle des protéines plasmatiques de charge positive dont le fibrinogène, les alphas et beta globulines et les immunoglobulines(93).

En principe, une VS basse peut être rencontrée chez les patients qui présentent une augmentation importante du nombre de leurs cellules sanguines (hyperleucocytose) ou, dans certains cas, des anomalies des protéines. Les pathologies qui s'accompagnent de modifications de la morphologie des globules rouges peuvent, elles aussi, se traduire par des VS particulièrement basses (drépanocytose) (92).

D'après **Bali et ces collaborateurs (2010)** cet examen est considéré comme non spécifique ; Parce qu'une VS augmentée ne permet pas au médecin de localiser l'inflammation ni d'en connaître la cause. Et également parce que d'autres états que l'inflammation, les anémies, les infections ou les personnes âgées peuvent entraîner une



accélération de la VS. C'est la raison pour laquelle la VS est en général interprétée en tenant compte des résultats d'autres analyses (92).

D'après **Evans et Hunder (2000)**, **Von Blotzeim et Borruat (1996)**, **Van der heijde et al (1990)** la VS figure parmi les éléments des critères de diagnostics de l'EULAR établis en 2009. Elle est également utilisée pour l'évaluation et le suivi de l'activité de la maladie, et ce à travers le score DAS 28 qui inclut le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, l'évaluation de l'activité de la maladie par le patient et la valeur de la VS (94 ; 95 ; 96).

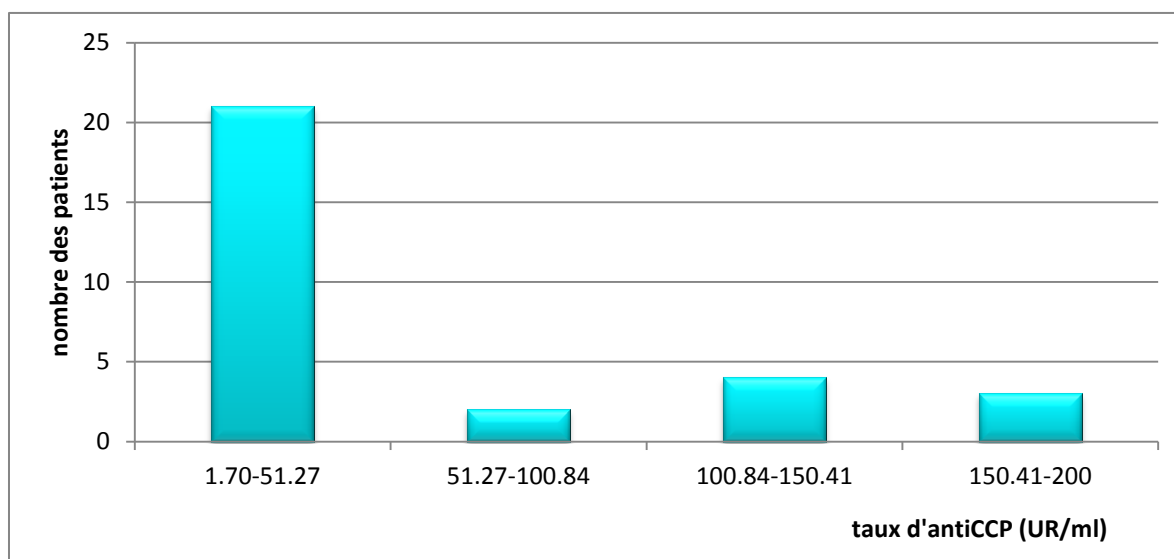
La VS et la protéine C-réactive (CRP) sont deux marqueurs de l'inflammation. En règle générale, les variations de la VS sont moins rapides que celles de la concentration de CRP, qu'il s'agisse du début de la phase d'inflammation ou de son amplification(92).

### 3.3. Anticorps anti-CCP

L'étude statistique de l'anticorps anti-CCP repose sur une médiane de à 36,62 et un écart type de 51,97 avec une moyenne de 57,88UR/ml.

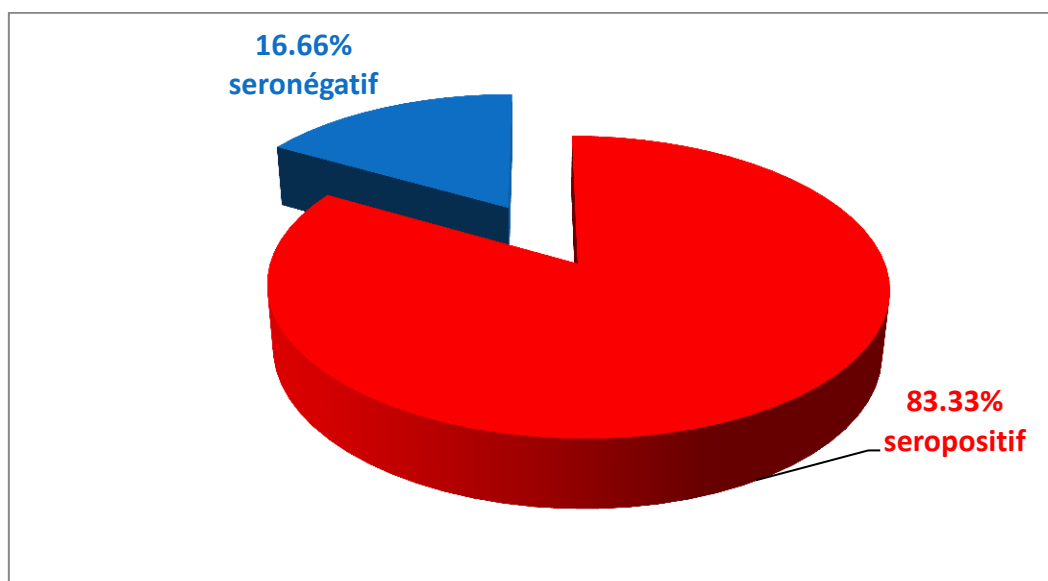
**Tableau 3:** Résultats des anticorps anti-CCP

Moyenne (UR/ml)	Ecart-type	Médiane
57,88	51,97	36,62



**Figure 12:** Variation des anticorps anti-CCP

D'après la (figure 12 et figure 13) on observe la présence des anti-CCP dans le plasma de la majorité des patients.



**Figure 13:**Répartition des patients selon le dosage des anticorps anti-CCP

Dans la figure 13 on a 83,33 % séropositifs et 16,66 % séronégatifs, pour cette dernière il faut confirmée ces résultats par le dosage de FR.

Les anticorps anti-CCP sont des marqueurs biologiques importants tant au plan de diagnostic que pronostic dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) parce que :

- Ils sont plus sensibles et plus spécifiques que les facteurs rhumatoïdes IgM dans les formes débutantes et dans les formes avérées de la maladie.
- Ils prédisent l'évolution vers une PR en cas d'arthrite inflammatoire in classée.
- Ils sont un marqueur prédictif des érosions au cours de la PR.
- Ils peuvent être détectés chez des sujets sains des années avant l'apparition de la PR.

Selon **Baeten et ses collaborateurs (2001)** la présence de ces anticorps est très précoce voire même avant l'apparition des premiers symptômes. C'est compatible avec le rôle de plus en plus évoqué des lymphocytes B dans la physiopathologie de la maladie. Des protéines citrullinées ont été mis en évidence dans la synoviale rhumatoïde et des anti-CCP sont produits localement. Leur signification et leur rôle dans le déclenchement de la maladie

restent un sujet très controversé. Le titre de ces anti-CCP pourrait être également un élément important pour évaluer les patients atteints d'une PR (97).

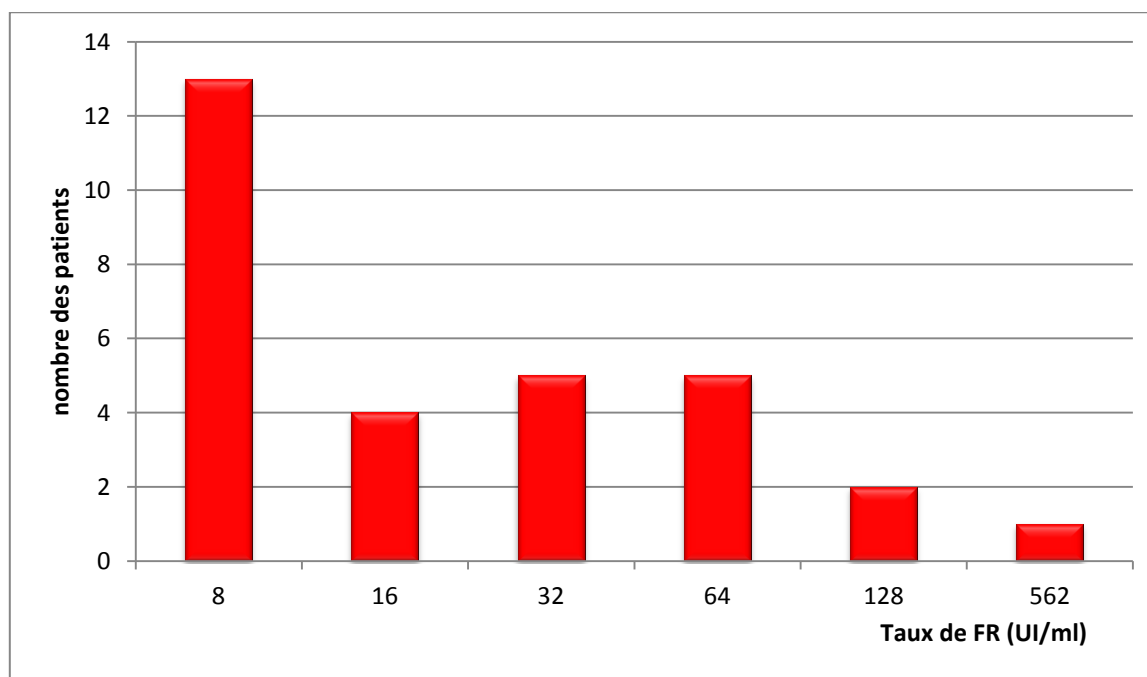
**Shellekens (1998)** a confirmé que le dosage des anticorps anti-CCP est une méthode fiable pour le diagnostic précoce de PR lorsque le dosage est positif ; il permet de prédire la PR avec une spécificité supérieure à 95% (98).

### 3.4. Facteurs rhumatoïdes

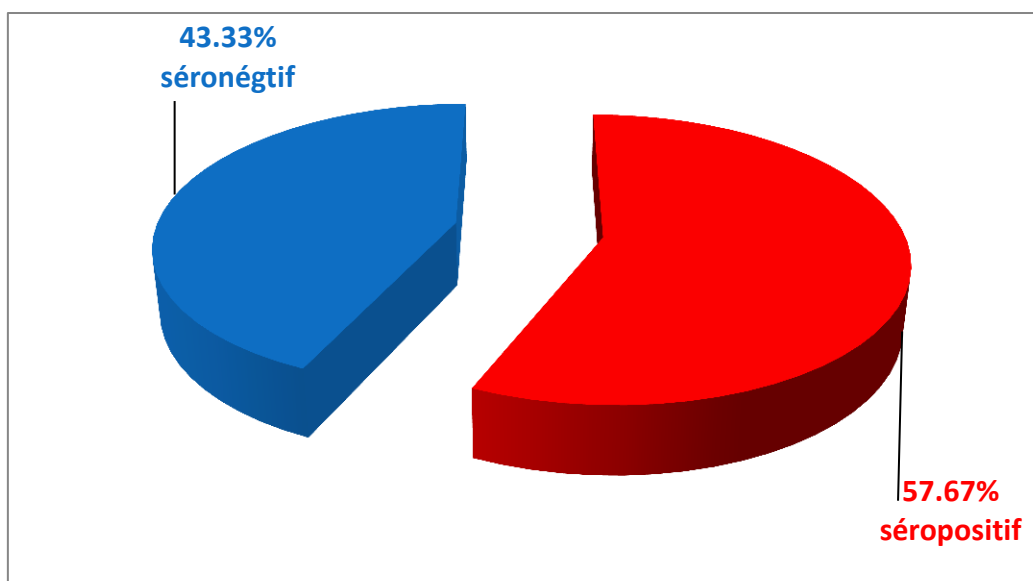
Les FR constituent une famille hétérogène d'auto-Anticorps qui a en commun de reconnaître la partie Fc des IgG.

**Tableau 4:** Résultats des facteurs rhumatoïdes

Moyenne (UI/ml)	Ecart-type	Médiane
48,53	100,90	16



**Figure 14:** Variation des facteurs rhumatoïdes



**Figure 15:** Répartition des patients selon le dosage des FR

L'étude statistique des FR(IgM) repose sur une médiane de 16 et l'écart type de 100,90 avec une moyenne de 48,53 UI/ml. D'après la figure 15, le dosage du facteur rhumatoïde donne 57,67% séropositif.

Ces résultats sont comparables à ceux de **Dao et Cush (2006)**, ils ont considéré que les facteurs rhumatoïdes comme le prédictif le plus valable de l'activité et de la progression érosive de la PR (99).

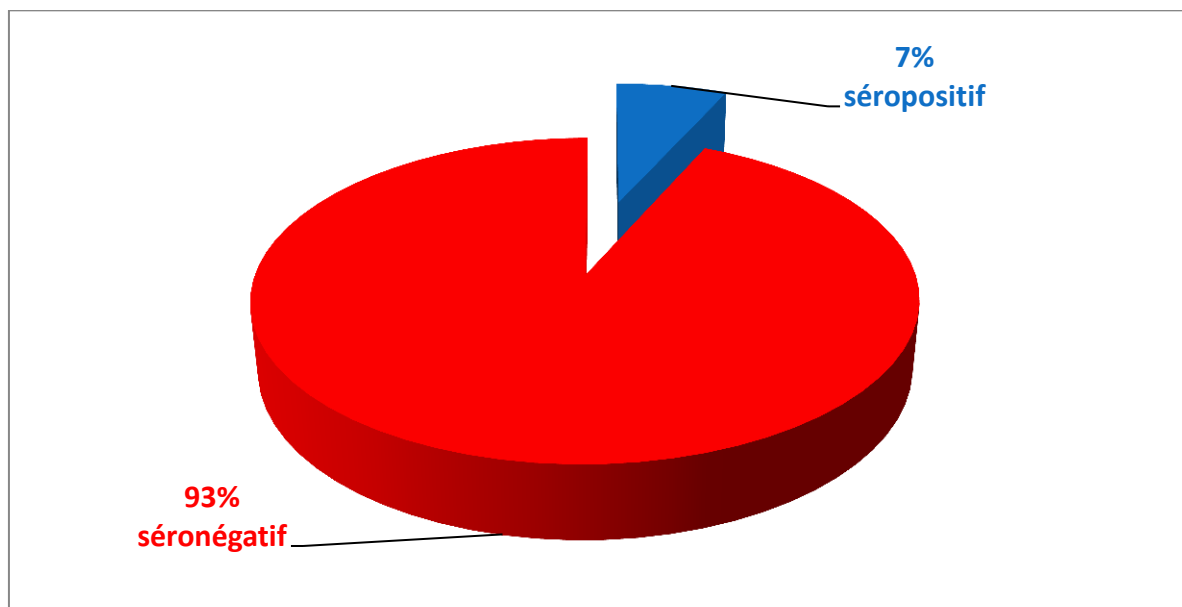
D'une part, on remarque que 43,33 % des patients atteints de la PR présentent des FR négatifs mais on ne peut pas dire que ces patients ne sont pas malade. La présence d'un taux significatif de facteur rhumatoïde dès le début de la maladie est un élément de mauvais pronostic. Mais la présence de facteur rhumatoïde est loin d'être synonyme de polyarthrite rhumatoïde : le FR n'est ni indispensable ni suffisant pour affirmer le diagnostic (100).

Ces mêmes résultats sont portés par **Meye** qui a trouvé que les anticorps anti-CCP sont présents chez 85 % des polyarthrites avec facteurs rhumatoïde positifs ; et 15% des polyarthrites avec facteurs négatifs (101).

Les travaux des chercheurs de l'Institut de Rhumatologie de Prague ont permis de conclure que la combinaison de la détection des anticorps anti-CCP et du dosage des facteurs rhumatoïdes de type IgM est la plus précise pour établir un pronostic structural (71). Parmi 104 patients atteints de PR, 83% de ceux qui souffraient d'au moins une érosion articulaire et

76% de ceux dont l'atteinte structurale s'aggravait, présentaient des taux d'anticorps anti-CCP et IgM significatifs (102).

### 3.5. Anticorps anti-nucléaires



**Figure 16:** Répartition des patients selon le dosage des anticorps-anti-nucléaires

La figure 16 montre que 6,67 % des patients portant un séropositif et 93,33 % un séronégatif. Un résultat AAN positif signifie une concentration supérieure aux valeurs usuelles (1 /80), cette augmentation peut être liée à une PR. Donc l'anticorps anti-nucléaire n'est pas spécifique pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.

Un échantillon de sérum est considéré comme positif lorsque le noyau présente un motif fluorescent clairement visible, qui indique l'existence de plusieurs types d'anticorps antinucléaires correspondant à chacune des maladies en cause.

Un sérum est considéré comme négatif aux anticorps anti-nucléaires lorsque la fluorescence des noyaux est inférieure ou égale à celle observée pour les puits du contrôle négatif sans motif clairement visible. Le cytoplasme peut présenter une légère fluorescence.

On peut expliquer la présence d'auto-anticorps anti-nucléaires (AAN) dans le sang, par le système immunitaire de l'organisme. C'est-à-dire le système de défense de l'organisme contre l'invasion par des corps étrangers tels que les virus et les bactéries ou contre le soi modifié.

En 2005, le groupe d'**Elisab** et **Lindqvist** (département de rhumatologie, hôpital universitaire de Lund, Suède) à mis en évidence 4 paramètres pronostiques de l'atteinte structurale : la vitesse de sédimentation ; la production de FR ; CRP et anticorps anti-CCP (103).

La polyarthrite rhumatoïde est l'une des maladies inflammatoires auto-immunes des articulations. Elle atteint environ 1 % de la population. Elle se caractérise par une inflammation chronique des articulations synoviales.

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

Cette étude est portée sur une population de 30 patients du service de Rhumatologie de l'hôpital militaire de Constantine. Cette population est répartie comme suit : 9 hommes soit (30 %) et 23 femmes soit (70 %) ; avec un sexe ratio (F/H) de 2,56. L'âge de ces patients est compris entre 18 et 72 ans, avec une moyenne de 49,83 ans. Une proportion de 30 % des malades possède un âge de 46 à 54 ans.

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

L'étude de CRP permet d'estimer 43,33% des patients portant un taux de CRP élevé chez les deux sexes. Ces résultats indiquent la présence d'une inflammation. Le dosage des anticorps anti-CCP révèle une moyenne de 57,88 UR/ml, avec des taux élevés chez la majorité des patients (83,33%) par rapport à la normale (< 5 UR/ml).

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

1-MITCHELL D.M., SPITZ P.W., YOUNG D.Y. (1986). Survival prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis rheumatoid*. 29,706–14.

2-SYMMONS D.P., JONES M.A., SCOTT D.L. (1998). Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *Journal of Rheumatology*.25,1072–7.

3-WOLFE F., MITCHELL D.M., SIBLEY J.T. (1994). The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis rheumatoid*. 37,481–94.

4-J MOREL J et COMBE B .Service d'Immuno-Rhumatologie, CHU Lapeyronie 34295.

5-SANHADJI K. Polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante . *Les rhumatismes inflammatoires chroniques*. CHU de Lyon, France. 1715-1747.

6-KADDEM S.E. (2011). La polyarthrite rhumatoïde: de nouvelles révolutions thérapeutiques. *Soir d'Algérie de dimanche 30 juillet 2011* .

7-CASPI D., ANOUK M., GOLAN I., PARAN D., KAUFMAN I., WIGLER I., LEVARTOVSY D., LITINSKY I et ELKAYAM O.(2006). Synovial fluid levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and 82 IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 55(1), 53-56.

8-PULLERITS R., BOKAREWA M., DAHLBERG L et TARKOWSKI A. (2007). Synovial fluid expression of autoantibodies specific for RAGE relates to less erosive course of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 46, 1367-1371.

9-BERNARD C. (2004). Faut-il traiter de façon agressive une polyarthrite débutante?. *Revue du Rhumatisme*. 71, 854–859.

10-EL DESOKY E.S. (2001). Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: an overview. *Current Therapeutic Research*. 62(2), 92-112.

11-WITTEN T.M. (2000). Modeling the progression of articular erosion in rheumatoid arthritis (RA): Initial mathematical models. *Mathematical and Computer Modelling*. 31, 31-38.

12-<http://homeopourtous.over-blog.com/article-31502796.html> (Le 15/04/2015).

13-image obtenue sur <http://www.med.howard.edu>; copyright © 2004 Pearson Education Inc., éditeur : Benjamin Cummi.

14-LORENZ H et RICHTER W. (2006). Osteoarthritis: Cellular and molecular changes in degenerating cartilage. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*. 40, 135-163.

15-POOLE A.R. (2003). Biochemical/immunochemical biomarkers of osteoarthritis: utility for prediction of incident or progressive osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 29, 803-818.



16-**HOLLAND T.A** et **MIKOS A.G.** (2003). Advances in drug delivery for articular cartilage. *Journal of Controlled Release* .86, 1-14.

17-**COLANTUONI G., QUINTERO M., PANASYUK A., LOMRI A** et **MITROVIC D.R.** (2005). L'acide arachidonique et ses métabolites, sécrétés par le tissu synovial rhumatoïde et arthrosique, interviennent-ils dans l'inhibition de la synthèse d'ADN par les chondrocytes articulaires humains en culture ? Une nouvelle approche d'analyse des mécanismes des lésions tissulaires. *Revue du Rhumatisme* .72, 1288-1294.

18-**DAMIANO J** et **BARDIN T.** (2004). Liquide synovial normal et pathologique. *EMC Rhumatologie Orthopédie* .1, 2-16.

19-**OLLIER W.E.R.** (2001). What is the natural history of rheumatoid arthritis?. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 15(1), 27-48.

20-**RADIDEAU E., BAH S., DUPONT C., HILLIQUIN P.** (2010). Polyarthrite rhumatoïde (1ère partie) : nouvelles biothérapies ciblant les cellules du système immunitaire, rituximab et abatacept. *Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament)*.

21-**SANY J.** (2003). Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : conception actuelle. John Libbey Eurotext, Montrouge.

22-**MORAND E.F** et **LEECH M.** (2001). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation of inflammation in rheumatoid arthritis. *Immunology cell biology*. 79, (4), 395-399.

23 -**WILDER R.L.** (1996). Adrenal and gonadal steroid hormone deficiency in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 44, (Suppl), 10-12.

24- **MASI A.T., ALDAG J.C., CHATTERTON R.T., ADAMS R.F., KITABCHI A.E.** (2000). Adrenal androgen and glucocorticoid dissociation in premenopausal rheumatoid arthritis: a significant correlate or precursor to onset. *Zitschrift fur Rheumatology*. 59, (Suppl 2), 54-61.

25-**MASI A.T., FEIGENBAUM S.L., CHATTERTON R.T.** (1995). Hormonal and pregnancy relationships to rheumatoid arthritis: convergent effects with immunologic and microvascular systems. *Semen arthritis rheumatoid*. 25, (1), 1-27.

26-**OLIVER J.E., SILMAN A.J.** (2006). Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 35, (3), 169-174.

27-**SUGIYAMA D., NISHIMURA K., TAMAKI K., TSUJI G., NAKAZAWA T., MORINOBU A., KUMAGAI S.**(2010). Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 69, (1), 70-81.

28-**PERRICONE C., CECCARELLI F** et **VALESINI G.** (2011). An overview on the genetic of rheumatoid arthritis: A never-ending story. *Autoimmunity Reviews* .10, 599-608.

29-**STOLT P., BENGTTSSON C., NORDMARK B., LINDBLAD S., LUNDBERG I., KLARESKOG L., ALFREDSSON L.** (2003). Quantification of the influence of cigarette

smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Annals of Rheumatic Disease*. 62, (9), 835-841.

30-COSTENBADER K.H., FESKANICH D., MANDL L.A., KARLSON E.W. (2006). Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *American Journal of Medicine*. 119, (6), 503.e1-9.

31-BANG S.Y., LEE K.H., CHO S.K., LEE H.S., LEE K.W., BAE S.C.(2010). Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheumatoid*. 62, (2), 369-377.

32-MOREL J., MIOSSEC P et COMB. (2004). Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *EMC-Rhumatologie Orthopédie*. 1, 218-230.

33-VEGA D., MAALOUF N.M et SAKHAE K. (2007). The Role of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ b (rank)/rank ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 92(12), 4514-4521.

34-PANAYI G.S. (2005) B cells: a fundamental role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis?. *Rheumatology*. 44, 3-7.

35-WESTMAN E., LUNDBERG K et HARRIS H.E. (2006). Arthritogenicity of collagen type II is increased by chlorination. *Clinical and Experimental Immunology*. 145, 339-345.

36-FIRESTEIN G.S. (2003). Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 423, 356-361.

37-DAHA N.A., BANDA N.K., ROOS A., BEURSKENS F.J., BAKKER J.M., DAHA M.R et TROUWA L.A. (2011). Complement activation by (auto-) antibodies Molecular. *Immunology*. 48, 1656-1665.

38-MOR A., ABRAMSON S.B et PILLINGER M.H. (2005). The fibroblast-like synovial cell in rheumatoid arthritis: a key player in inflammation and joint destruction. *Clinical Immunology*. 115, 118-128.

39-NIJENHUIS S., ZENDMAN A.J.W., VOSSENAAR E.R., PRUIJN G.J.M et VANVENROOIJ W.J. (2004). Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker. *Clinica Chimica Acta*. 350, 17-34.

40-OZGOCMEN S., KIRIS A., KOCAKOC E., ARDICOGLU O et KAMANLI A. (2004). Evaluation de la synovite rhumatoïde des articulations métacarpophalangiennes par échodoppler pulsé: relations entre vascularisation synoviale et densité osseuse périarticulaire. *Revue du Rhumatisme*. 71, 763-767.

41-PANAYI G.S. (2005). B cells: a fundamental role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis?. *Rheumatology*. 44, 3-7.

- 42-**DAO K** et **CUSH J.J.** (2006). Acute polyarthritis. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* .20(4), 653-672.
- 43- **RADIDEAU E., BAH S, DUPONT C., HILLIQUIN P.** (2010). Polyarthrite rhumatoïde (1ère partie) : nouvelles biothérapies ciblant les cellules du système immunitaire, rituximab et abatacept. *Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament)*.
- 44-**ARNETT F.C., EDWORTHY S.M., BLOCH D.A., MCSHANE D.J., FRIES J.F., COOPER N.S.** (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis rheumatoid*. 31(3), 315-24.
- 45-**VAN BOEKEL M.A.M., VOSSENAAR E.R., VAN DEN HOOGEN F.H.J** et **VAN VENROOIJ W.J.** (2002). Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Research*. 4, 87-93.
- 46- **ROGER P.M., HUNG S., DE SALVADOR F., ALLIERI-ROSENTHAL A., FARHAD R., PULCINI C** et **CUA E.** (2009). Utilité de la C-réactive protéine dans le suivi thérapeutique des patients infectés. *Médecine et Maladies Infectieuses* .39, 319-324.
- 47-**TILLET W.S., FRANCIS J.R.T.** (1930). Serological reactions III pneumoma with a non-protein somatic fraction from pneumococcus. *Journal of Experimental Medical*. 52, 561-571.
- 48-**MAC LEOD C.M., AVERY O.T.** (1941). the occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. Isolation and purification of the reactive protein. *Journal of Experimental Medcal*. 73,183-190.
- 49-**OLIVEIRA E.B., GOTSCHLICH E.C., LIU T.V.** (1977). Primary structure of human C-reactive protein. *Proceedings of hte National Academy of Sciences, USA*. 74, 3148-3151.
- 50-**LAMMERS M., BIENVENU J., MONNERET G., BORQUE DE LAREA L., GAONA N., SCHUMANN G.** (1996). Evaluation of an improved immunonephelometric assay for C-reactive protein. *Clinical chemistry*. 42, S165.
- 51-**WARD M.M.** (1995). Evaluative laboratory testing: assessing tests that assess disease activity. *Arthritis rheumatoid* . 38(11), 1555–63.
- 52-**ROTHPLETZ H.** (1929). Die Blutkörperchen-Senkungsreaktion in ihrer Bedeutung für den praktischen Arzt. *Schweiz Medcal Wochenschr*. 59,676–9.
- 53-**THOMAS L.** (2005). Untersuchungen zur Diagnose von Entzün - dungen. Blutkörperchensenkungsreaktion. In: Thomas L. Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6. Auflage. *Frankfurt am Main: TH-Books*. S. 1006–8.
- 54- **NIJENHUIS S., ZENDMAN A.J.W., VOSSENAAR E.R., PRUIJN G.J.M** et **VANVENROOIJ W.J.** (2004). Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker. *Clinical Chimica Acta*. 350, 17-34.

55-SALEEM B., COX S.R et EMERY P. (2006). Biomarkers: Strategies to predict outcome of rheumatoid arthritis. *Immunological Disorders and Autoimmunity* .3(1), 11-16.

56-SEBBAG M., SIMON M.,VINCENT C., MASSON-BESSIERE C., GIRBAL E., DURIEUX J.J.(1995). The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *Journal of Clinical Investigation* .95 ,2672-9.

57-FABIEN N., GOEST J., SORDET C., HUMBET R.L., SIBILIA J. (2008). Groupe d'étude de l'auto-immunité. Nouveaux auto- anticorps de la polyarthrite rhumatoïde : les auto-anticorps anti peptides ou protéines citrullinées et les autres. *Press Medical*. 37, 1756-66.

58-SEBBAG M.,CHPUY-REGAUD S., AUGER I., PETITE-TEXEIRA E., CLAVEL C., NOGUERIRA L. (2004). Clinical and pathophysiological significance of the autoimmune response to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 71(6):493-502.

59-MÉCHIN M.C., NACHAT R., COUDANE F., ADOUE V., ARNAUD J., SERRE G et SIMON M. (2011). Deimination or citrullination, a post-translational modification with many physiological and pathophysiological facets. *Médecine Sciences: M/S*. 27, 49-54.

60- ARITA K., HASHIMOTO H., SHIMIZU T., NAKASHIMA K., YAMADA M., et SATO M. (2004). Structural basis for Ca<sup>2+</sup>-induced activation of human PAD4. *Nature Structural & Molecular Biology*. 11, 777-783.

61-WAALER E. (2007). On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. 1939. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*. 115, 422-438.

62-WERNICK R.M., LIPSKY P.E., MARBAN-ARCOS E., MALIAKKAL J.J., EDELBAUM D et ZIFF M. (1985). IgG and IgM rheumatoid factor synthesis in rheumatoid synovial membrane cell cultures. *Arthritis and Rheumatism*. 28, 742-752.

63-AHO K., HELIÖVAARA M., MAATELA J., TUOMI T et PALOSUO T. (1991). Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*.18, 1282-1284.

64-NISHIMURA K., SUGIYAMA D., KOGATA Y., TSUJI G., NAKAZAWA T., KAWANO S., SAIGO K., MORINOBU A., KOSHIBA M., KUNTZ K.M., KAMAE I et KUMAGAI S. (2007). Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine*. 146, 797-808.

65-MOREL J., COMBE B. (2005). How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best practice & research clinical rheumatology*. 19,137-46.

66-AMITAL H., SHOENFELD Y. (1996). Nucleosomes, DNA and SLE : where is the starting point. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 14, 475-477.

67-ARIEL C., NADIA B. (2002). *Cœur et médecine interne*.

68-LASSOUED K., COPPOB P., GOUILLEUX-GRUART V. (2005) Mise au point Place des anticorps antinucléaires en pratique clinique ? The use of antinuclear antibodies in clinical practice. 651-65.

69-CARUSO I., SANTANDREA S., SARZI PUTTINI P., BOCCASSINI L., MONTRONE F., CAZZOLA M., AZZOLINI V et SEGRE D. (1990). Clinical, laboratory and radiographic features in early rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 17, 1263-1267.

70-BRAHEE D.D., PIERRE-JEROME C and KETTNER N.W. (2003). Clinical and radiological manifestations of the rheumatoid wrist. A comprehensive review. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 26, 323-329.

71-MCQUEEN F.M., BENTON N., PERRY D., CRABBE J., ROBINSON E., YEOMAN S., MCLEAN L et STEWART N. (2003). Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 48, 1814-1827.

72-KOSTA P.E., VOULGARI P.V., ZIKOU A.K., DROSOS A.A et ARGYROPOULOU M.I. (2011). The usefulness of magnetic resonance imaging of the hand and wrist in very early rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 13, 84.

73-BOUTRY N., MOREL M., FLIPO R.M., DEMONDION X et COTTON A. (2007). Early Rheumatoid Arthritis: A Review of MRI and Sonographic Findings. *American Journal of Roentgenology*. 189, 1502-1509.

74-MACHADO P.M.M.C., KOEVOETS R., BOMBARDIER C et VAN DER HEIJDE D.M. (2011). The value of magnetic resonance imaging and ultrasound in undifferentiated arthritis: a systematic review. *The Journal of Rheumatology*. Supplement, 87, 31-37.

75-<http://www.vidal.fr> (02.03.2015)

76-FOLEY-NOLAN D., STACK J.P., RYAN M., REDMOND U., BARRY C., ENNIS J et COUGHLAN R.J. (1991). Magnetic resonance imaging in the assessment of rheumatoid arthritis--a comparison with plain film radiographs. *British Journal of Rheumatology*. 30, 101-106.

77-HUSSO M.C., DARDELLE D., DARQUE A., JOLIVET I., LECANTE V., LIMAT S., SARRUT B. (2003). Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique. Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament). 5.

78-KIRWAN J.R. (2001). Systemic low-dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North American*. 27(2), 389-403.

79-VAN EVERDINGEN A.A., SIEWERTSZ V., REESEMA D.R., JACOBS J.W., BIJLSMA J.W. (2004). The clinical effect of glucocorticoids in patients with rheumatoid

arthritis may be masked by decreased use of additional therapies. *Arthritis rheumatoid*. 51(2), 233-238.

80-Haute Autorité de Santé. Polyarthrite rhumatoïde : Traitements de fond (synthèse des résumés des caractéristiques des produits). Recommandations professionnelles. 2007.

[http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese\\_des\\_resumes\\_traitements\\_de\\_fond.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_des_resumes_traitements_de_fond.pdf)

(Le 20/05/2015).

81-Haute Autorité de Santé. Polyarthrite rhumatoïde : Prise en charge en phase d'état. Recommandations professionnelles. 2007.

[http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pr\\_prise\\_en\\_charge\\_en\\_phase\\_detat\\_recommandations.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pr_prise_en_charge_en_phase_detat_recommandations.pdf)

(Le 20/05/2015).

82- **SARAUX A.** (2006). Épidémiologie des maladies rhumatismales. *Co-Président de la section Épidémiologie de la Société Française de Rhumatologie*.

83-**AKASBI N., TAHIRI L., HOUSSAINI G.S., HARZY T.** (2013). Les facteurs associés à l'infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

84-**GABRIEL S.E., CROWSON S.C., O'FALLONW M.** (1999). The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheumatoid*. 42, (3), 415-420.

85-**KHALDI Y.** (2008) Luxation Atlo-Axoidienne sur Polyarthrite Rhumatoïde.

Societe Algerienne de Neurochirurgie. soit en remplace par J.A. Mathews. Atlanto-axial subluxation in rheumatoid arthritis. A 5 years follow up study. *Ann. Rheumtoid. Dis* 33 :526-531, 1974

86-**THOMPSON A., HOMIK J.** (2011). Polyarthrite Rhumatoïde . Un aperçu des options de traitement. Société de l'arthrite.

87- **LADJOUZE A.** (2009). Nécessité d'un diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde.

88-**OTTERNESS I.G.** (1994) The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 24(2), 91-104.

89-**SALEEM B., COX S.R et EMERY P.** (2006). Biomarkers: Strategies to predict outcome of rheumatoid arthritis. *Immunological Disorders and Autoimmunity*. 3(1), 11-16.

90-**SIPE J.D.** (1995) Acute-phase proteins in osteoarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 25(2), 75-86.

91-**VAN LEEUWEN M.A., WESTRA J., LIMBURG P.C., VAN RIEL P.L.C.M et VAN RIJSWIJK M.H.** (1995). Interleukin-6 in relation to other proinflammatory cytokines, chemotactic activity and neutrophil activation in rheumatoid synovial fluid. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 54, 33-38.

92- [www.labtestsonline.fr](http://www.labtestsonline.fr)

- 93-SOX H.C.J.R et LIANG M.H. (1986). The érythrocyte sédimentation use, *Ann.Intern.Med.* 104, 515-523.
- 94-EVANS J.M., HUNDER G.G. (2000). Polymyalgia Rheumatica and giant cell arteritis. *Rheum Disease Clinicof North American.* 26(3), 493-515.
- 95-VON BLOTZEIM S.G., BORRUAT F.X. (1996). Giant cell arteritis and normal sedimentation rate : more than an exception ! *Klin Monbl Augenheilkd.* 208(5), 397-9.
- 96-VAN DER HEIJDE D.M., VAN'T HOF M.A., VAN RIEL P.L. (1990). Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity. *Annals of Rheumatic Diseases.* 49(11), 916-20.
- 97-BAETEN D., PEENE I., UNION A. (2001). specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid. *Arthritis Rheumatoid.* 44, 2255-62
- 98-SHELLEKENS G.A. (1998). citriline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific antibodies *journal of clinical investigation.* 101(1), 273-281.
- Rheumatology.* 20(4), 653-672.
- 100-CLAUDE A. (2011). Polyarthrite rhumatoïde.
- 101-Service de rhumatologie du Pr Meyer, CHU Bichat Oliver.
- 102-MIKULS T.R., O'DELL J.R., STONER J.A et A.L. (2004). Association of Rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheumatoid.* 50, 3776-82
- 103-VALLBRACHT I., RICHER J., OPPERMAN M., FRGER F.,SICHERT U., HEMKE K. (2004). Diagnostic and clinical value of anti cyclic citrullinated peptides influences the severity of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatoid.* 50, 2113-21.

# Annexes



**Annexe I : Le questionnaire**

**Fiche des patients atteints de maladie polyarthrite rhumatoïde**

**1. Données relatives aux patients**

**N°Dossier :.....**

**Sexe : F      H**

**Nom et prénom : .....**

**Service :.....**

**Date de naissance : .....**

**Age: .....**

### Annexe II

**Tableau 5:** Représentation des patients selon le sexe

	<b>F</b>	<b>H</b>	<b>Total</b>
<b>Malade</b>	<b>21(70 %)</b>	<b>9 (30%)</b>	<b>30 (100%)</b>

**Tableau 6:** Représentation des patients selon l'âge

	<b>Nb</b>	<b>%</b>
<b>18-27 ans</b>	<b>3</b>	<b>10</b>
<b>28-36 ans</b>	<b>6</b>	<b>20</b>
<b>37-45 ans</b>	<b>3</b>	<b>10</b>
<b>46-54 ans</b>	<b>9</b>	<b>30</b>
<b>55-63 ans</b>	<b>7</b>	<b>23.33</b>
<b>64-72 ans</b>	<b>2</b>	<b>6.67</b>
<b>Totale</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

**Tableau 7:** Dilution du CRP

<b>6 × nombre des dilutions</b>	<b>6 × 2</b>	<b>6 × 4</b>	<b>6 × 8</b>
<b>mg /l</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>48</b>

**Tableau 8:** Dosage de CRP

<b>CRP+</b>		<b>CRP-</b>	
<b>4 3.33</b>		<b>56.76</b>	
<b>F</b>	<b>H</b>	<b>F</b>	<b>H</b>
<b>61.54</b>	<b>38.46</b>	<b>74.47</b>	<b>23.53</b>

**Tableau 9:** Dosage des anticorps anti-CCP

<b>Anti-CCP+</b>	<b>Anti-CCP -</b>
25 (83,33%)	5 (16,66%)

**Tableau10:** Dosage des Facteurs rhumatoïdes

<b>FR+</b>	<b>FR-</b>
17(56 ,67)	13(43, 33)

**Tableau11:** Dosage d'anticorps anti-nucléaires

<b>AAN +</b>	<b>AAN -</b>
2 (6,67%)	28 (93,33%)

### Annexe III

**Tableau 12 : Résultats des différents paramètres pour chaque patient**

Nb de patient	Sexe	Age	CRP mg/l	VS mm /h	FR UI/ml	AntiCCP(UR /ml).	AAN UI/ml
1	H	59	6	80	8	132 .15	-
2	F	47	6	95	32	-	-
3	F	59	6	33	64	-	-
4	F	41	24	30	8	-	-
5	F	54	48	15	32	-	-
6	F	53	6	50	8	-	-
7	H	47	12	85	8	2 .13	-
8	F	54	6	55	8	102	-
9	F	59	6	12	64	135.37	-
10	F	48	6	5	32	3.06	-
11	F	72	24	38	128	3.38	-
12	F	36	12	27	8	4.08	-
13	F	72	6	54	16	200	-
14	F	26	48	75	64	134.26	-
15	F	50	64	25	16	3.02	-
16	F	28	6	25	8	3.73	-
17	F	56	6	35	128	4.62	-
18	F	28	6	30	8	3.38	-
19	F	24	6	35	8	3.81	-
20	H	50	6	24	8	1 .70	-
21	F	39	96	38	64	200	-
22	F	30	12	52	32	176.14	-
23	H	36	96	24	562	58.62	+
24	H	60	6	25	16	85.07	-
25	F	60	6	18	32	2.99	-
26	H	31	6	30	8	4.39	+
27	F	39	6	10	8	3.03	-
28	H	50	12	80	8	4.39	-
29	H	18	12	26	8	12.03	-
30	H	61	24	28	64	24.35	-

### Annexe IV

#### 1. Réactif de CRP

**Latex** : latex particules recouvertes avec IgG chèvre anti-CRP humain, PH, 8 .2 Conservateur.

**Control+** : sérum avec CRP concentration > 20mg / L. Conservateur.

**Control-** : sérum animal. Conservateur.

#### 2. Kit de l'anticorps anti-CCP

##### Compositions

1-Puits de la microplaque coartés avec les antigènes.  
12barrettes de 8 puits sécables sur leur support coâtés avec les antigènes, prêts à l'emploi ;  
2-Calibrateurs 1 à 5 ;  
1, 5, 20, 100,200 UR /ml (IgG, humain) prêt sa l'emploi ;  
3-Contrôle positif, (IgG, humain) prêt sa l'emploi ;  
4- Contrôle négatif, (IgG, humain) prêt sa l'emploi ;  
5-Conjugué enzymatique ;  
Anti- IgG humain (lapin) couplé à la peroxydase, prêts à l'emploi ;  
6-Tampon échantillon, prêts à l'emploi ;  
7-Tampon de lavage, concentré 10 ×  
8-Solution de chromogène / substrat TMB/H2O2, prêts à l'emploi ;  
9-Solution d'arrêt ;  
Acide sulfurique 0.5 M, prêts à l'emploi ;  
10-Mode d'emploi ;  
11-Protocole avec les valeurs cibles.

#### 3. Réactif de facteur rhumatoïde

**Réactif latex** : Suspension aqueuse de particules de latex sensibilisées

Flacon compte-gouttes (1 goutte 50 µl). Bien agiter avant utilisation.

**Contrôle positif** : Flacon compte-gouttes (1 goutte = 50 µl)

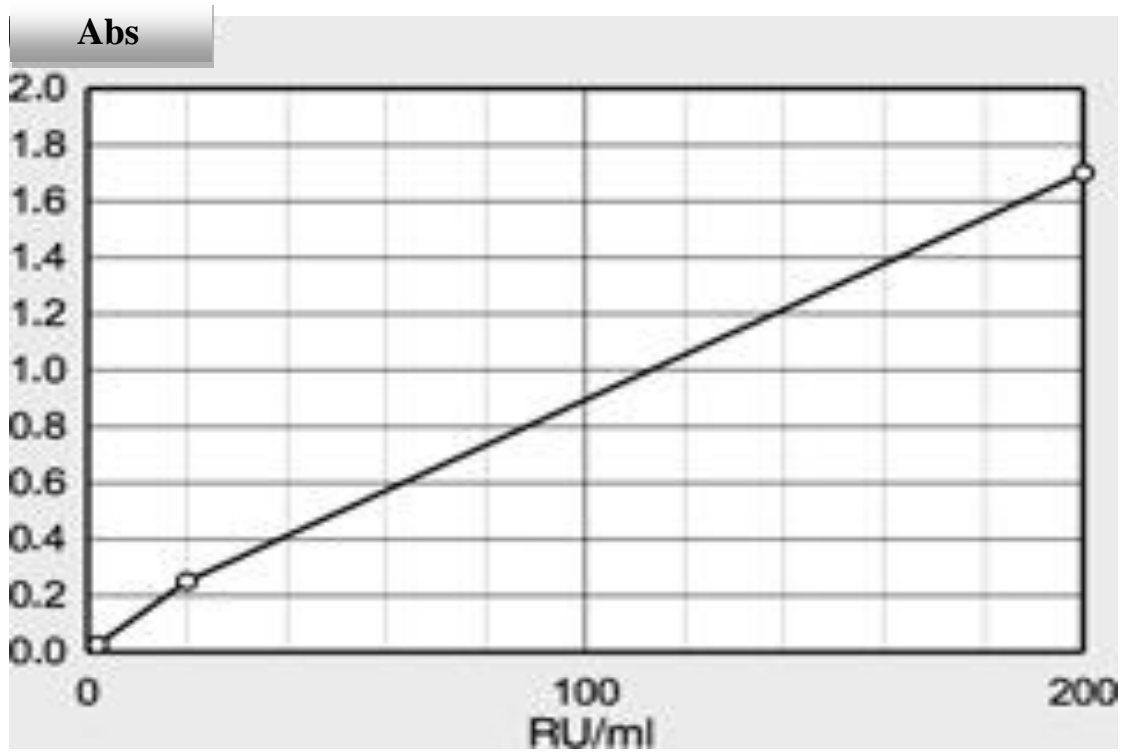
**Contrôle négatif** : Flacon compte-gouttes (1 goutte = 50 µl)

Conservation à 2-8°C jusqu'à la date d'expiration indiquée sur le coffret.

### 4. Composition de coffret de l'anticorps anti-nucléaire

Description
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Lames, avec 3BIOCHPs par puits coaté respectivement avec des coupes congelées de rein de foie et de d'estomac de rat ;</li><li>2. Anti-IgG humaine couplé à la FITC (chèvre), prêt à l'emploi ;</li><li>3. Contrôle positif : auto anticorps anti-noyaux cellulaire(ANA) ×, homogène, sérum de contrôle avec information sur le titre, prêt à l'emploi ;</li><li>4. Contrôle positif : auto anticorps anti-mitochondries (ANA), prêt à l'emploi ;</li><li>5. Contrôle négatif : en auto anticorps, prêt à l'emploi ;</li><li>6. Sel pour PBS pH .2 ;</li><li>7. Tween 20 ;</li><li>8. Milieu d'inclusion, prêt à l'emploi ;</li><li>9. Lamelles couver-objet (62mm× 23mm) ;</li><li>10. Mode d'emploi.</li></ol>

Annexe V



Courbe d'étalonnage de la concentration d'anticorps anti-CCP en fonction de l'Abs

## **Résumé**

La présente étude consiste à la mise en évidence un bilan de la polyarthrite rhumatoïde par l'évaluation d'un ensemble de marqueurs biologiques. Pour cela on a dosé les anticorps anti-CCP (anti-CCP), les facteurs rhumatoïdes (FR), la protéine C réactive (CRP), les anticorps antinucléaire(AAN) et la vitesse de sédimentation (VS). Ce travail repose sur l'étude rétrospective de 30 patients de 18 à 72ans avec une moyenne de 49,83 ans ; avec une proportion de 30 % des patients d'un âge compris de 46-54 ans. Ces patients sont distribués comme suite: 9 hommes, soit 30 % et 23 femmes, soit 70 % avec un sexe ratio (F/H) de 2,56. Le dosage des biomarqueurs précédemment cités révèle que la CRP est trop élevée chez 43,33% des patients. De même 60% des patients présente un taux de VS accélérée (28-95 mm/ heure) par rapport à la normale (0-20 mm /heure). Pour le dosage des anticorps anti-CCP ont obtient une moyenne de 57,88 UR/ml, avec des taux élevés chez la majorité des patients (83,33%). Cette étude a également démontré que plus de 57% des atteints de PR possèdent des facteurs rhumatoïde positifs.

**Mots clés :** polyarthrite rhumatoïde , facteurs rhumatoïde , anticorps anti-CCP , protein C réactive , vitesse de sedimentation , anticorps anti-nucléaire.



## المخلص

الهدف هو

إجراء دراسة استبنايه حول تقييم و معايرة مجموعة من المؤشرات البيولوجية الخاصة بالتهاب المفاصل الروماتويدي . و لهذا قمنا بتقدير الأجسام المضادة ضد (سي سي بي) العوامل الروماتويديية ( اف اغ) البروتين سي التفاعلي الأجسام المضادة ضد نواة و معدل الترسيب ( في اس). و يستند عملنا على دراسة استعادية من 30 مريض بالتهاب الروماتويدي معايرة المؤشرات الحيوية سابقة الذكر سمحت بالتحصيل على النتائج التالية 9 رجال بنسبة 30% و 23 امرأة بنسبة 70% مع نسبة الجنس المقدرة ب 2.56. الفترة العمرية لهؤلاء المرضى تنتج في المجال بمتوسط العمر يكون أكثر شيوعا في الفئة العمرية من 46 إلى 54 بنسبة 30%. كما أظهرت هذه الدراسة أن معيار إل يكون مرتفع بنسبة 43.33% لهؤلاء المرضى. نجد أن 60% من المرضى لديهم تسارع في معدل الترسيبمقارنة بالقيم المتفق عليها (0-20 ملم في الساعة). بالنسبة لدراسة الأجسام المضادة ضد سي سي بي تحصلنا على معدل 57.88 مع مستوى مرتفع لأغلبية المرضى (83.33). هذه الدراسة بينت أيضا أن أكثر من 57% من المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي يملكون عامل روماتويدي موجب.

**الكلمات المفتاحية :** التهاب المفاصل الروماتويدي, العوامل المضادة , الأجسام المضادة ضد سي سي بي , البروتين سي التفاعلي, معامل الترسيب, الأجسام المضادة ضد النووي

## **Abstract**

This study is to highlight a record of rheumatoid arthritis in the evaluation of a set of biomarkers. For that assayed anti-CCP antibodies (anti-CCP), rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), the antinuclear antibody (ANA) and erythrocyte sedimentation rate (ESR). Our work is based on retrospective study of 30 patients de 18-à 72ans with an average of 49.83 years; 30% of patients have an age of 46-54 years. These patients are distributed as following: 9 men, 30% and 23 women, or 70% with a sex ratio (F / H) 2.56. The dosage of the aforementioned biomarkers indicates that CRP is too high at 43.33% of patients. The same 60% of patients present a VS rate accelerates (28-95 mm / hour) by contributing to the norm (0-20 mm /hour). Pour the dosage of anti-CCP antibodies have obtained an average of 57.88 UR / ml, with rates rises in the majority of patients (83.33%). This study also showed that more than 57% of RA has positive rheumatoid factors.

**Key word:** rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, anti-CCP antibodies, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, antinuclear antibody.

<b>AYAT hayet</b> <b>BOULABIZA asma</b>	<b>Date de soutenance :23.06.2015</b>
<b>Thème :</b> Dosage de quelques biomarqueurs utilisés dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde	
<b>Nature de diplôme:</b> master en biochimie/ option Analyse Protéomique et Santé	
<p><b>Resumé:</b></p> <p>La présente étude consiste à la mise en évidence un bilan de la polyarthrite rhumatoïde par l'évaluation d'un ensemble de marqueurs biologiques. Pour cela on a dosé les anticorps anti-CCP (anti-CCP), les facteurs rhumatoïdes (FR), la protéine C réactive (CRP), les anticorps antinucléaire(AAN) et la vitesse de sédimentation (VS). Ce travail repose sur l'étude rétrospective de 30 patients de 18 à 72ans avec une moyenne de 49,83 ans ;avec une proportion de 30 % des patients d'un âge compris de 46-54 ans. Ces patients sont distribués comme suite: 9 hommes, soit 30 % et 23 femmes, soit 70 % avec un sexe ratio (F/H) de 2,56. Le dosage des biomarqueurs précédemment cités révèle que la CRP est trop élevée chez 43,33% des patients. De même 60% des patients présente un taux de VS accélérée (28-95 mm/ heure) par rapport à la normale (0-20 mm /heure).Pour le dosage des anticorps anti-CCP ont obtient une moyenne de 57,88 UR/ml, avec des taux élevés chez la majorité des patients (83,33%). Cette étude a également démontré que plus de 57% des atteints de PR possèdent des facteurs rhumatoïde positifs.</p>	
<b>Mots clés :</b> polyarthrite rhumatoïde , facteurs rhumatoïde ,anticorps anti-CCP , protéin C reactive , vitas' de sedimentation , anticorps anti-nucléaire.	
<b>Laboratoire de recherche:</b> laboratoire de biochimie: service de rhumatologie. Hopital militaire de Constantine.	
<b>Encadreur:</b> Mme. KASSA LAOUAR M	
<b>Année universitaire 2014-2015</b>	