ا لجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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

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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية عاوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale **قسم : .بيولوجيا الحيوان**

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie.

Filière : Sciences Biologiques.

Spécialité : **Immunologie-Oncologie**

Intitulé :

Apport de l'anti-CCP dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde

---

Présenté et soutenu par : ACHERARD Merieme Imene Le : 16/06/2016

DEKHILI Loubna

Jury d'évaluation :

Président du jury : HEDDAD SOUAD (MAA UFM Constantine).

Rapporteur : MECHATI CHAHINEZ (MAA UFM Constantine).

Examinateur : MESSAOUDI SABER (MAA UFM Constantine).

Année universitaire
2015 - 2016

Remerciement

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

Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus vifs à notre encadreur Melle Mechati Chahinez qui a su nous guider et nous aider dans ce travail avec beaucoup de tact et de gentillesse. Qu'elle trouve ici notre estime et notre profond respect.

Nos remerciements iront également vers HEDDAD S et MESSAOUDI S qui ont accepté avec bienveillance de participer au jury d'évaluation.

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

Dédicace

A nos parents, pour leurs innombrables sacrifices et leur soutien, on n'aurait pu réussir nos études sans eux, et on tient ici à les remercier. Un grand merci à nos Maman elles nous ont donné tant d'amour et de tendresse, et un énorme merci à nos Papa de nous avoir toujours poussés dans nos intérêts. Qu'ils trouvent dans ce travail l'expression de notre grand amour et notre grande gratitude, et que dieu leur préserve bonne santé et longue vie.

A nos grands-mères, pour leur douceur et leur tendresse.

A nos frères, pour leur tendresse leur complicité leur présence.

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

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction …….. 1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Les articulations…….2

1. 1.Articulation synoviale……....2

1.2. Anatomie d'une articulation synoviale……..3

1.2.1. Le cartilage articulaire……...3

1.2.2. La membrane synovial……..3

1.2.3. Le liquide synovial……....3

1.2.4. La capsule articulaire…….…..4

1.2.5. Les ligaments…….……...4

2. la polyarthrite rhumatoïde……4

3. Epidémiologie……...5

4. Présentation clinique de la polyarthrite rhumatoïde…….5

4.1. La polyarthrite en phase d'état……..……...5

4.1.1 .Manifestations articulaire…….5

4.1.2. Manifestation extra articulaire……..7

4.2 .Tableau clinique……....7

5. Etiologie de la polyarthrite rhumatoïde……9

5.1. Facteur génétique……...9

5.1.1. Influence du système HLA……...9

5.1.2. Autres gènes……10

5.2. Facteur environnementaux……10

5.2.1. Le tabagisme …….....11
5.2.2. Les agents infectieux…….13
5.3. Facteur hormonaux……13
5.4.Facteur psychologique……....14
5.5.Facteurs immunologique……14
6. Les anticorps anti protéine citrulliné (anti-CCP)……...…….14
6.1.Historique…….15
6.2. La citrullination……15
6.3.Isotypes PAD……16
6.4. La citrullination et la polyarthrite rhumatoïde…….18
6.5 .Les cibles des anti-CCP……...18
7. Le facteur rhumatoïde……18
7.1.Détection du facteur rhumatoïde……....19
8. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde……..20
8.1. Phase de déclenchement……....21
8.2. Phase de recrutement et d'inflammation……..23
8.3. Phase de prolifération synoviale……26
8.4. Phase de réparation……29
9. Examen biologique de la polyarthrite rhumatoïde……..31
9.1. Bilan sanguin……..31
9.2.Analyse immunologique……...31
10. Intérêt du diagnostic et pronostic des anti-CCP……32
11. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde …….33
11.1. Traitements symptomatiques……...33
11.2. Traitement locaux……33
11.3. Traitement de fond……..33

PARTIE PRATIQUE

1. Matériel et méthodes……..35

1.1. Etude épidémiologique……36

1.2. Test de détection des Anti-CCP (ELISA) …….. 36

2. Résultats et discussion……....44

Conclusion et perspectives……...52

Références bibliographique

Liste des abréviations

-**AA :** Acide aminé

- **ACPA:** Anticorps Anti-Peptides Citrulliné.

- **ACR**: American College of Rheumatology.

- **AINS :**Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien.

- **AKA**: Anticorps Anti-Kératines.

- **Anti-CCP**: Anticorps Anti Protéine Cyclique Citrullinés.

- **CMH:** Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

- **CPA:** Cellules Présentatrices d'Antigènes.

- **CRP:** C-Reactive Protein.

-**DIA** : Diagnostiqué.

-**DO** : Densité Optique

- **EBV**: Epstein - Barr virus.

- **E. COLI**: Escherichia Coli.

- **ELISA**: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.

- **EULAR**: European League Against Rheumatism.

- **FR :** Facteur Rhumatoïde.

- **HLA II**: Human Leucocyte Antigen II.

- **IFI :** ImmunoFluorescence Indirecte.

- **Ig** : Immunoglobuline.

- **Il** : Interleukine.

- **LT**: Les lymphocytes T.

-**MMP :** Métalloprotéinase Matricielle .

- **NFS** : Numération Formule Sanguine.

- **PAD**: Peptidyl Arginine Désiminase.

- **PR**: Polyarthrite Rhumatoïde.

- **PTPN22**: Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor 22.

- **STAT4**: Signal Transducer and Activator of Transcription 4.

-**SUI**: Suivis.

-**SUS**: Suspect.

- **TGF-β**: Transforming Growth Factor.

- **TNF-α**: Tumor Necrosis Factor Alpha.

- **TRAF1:** TNF Receptor-Associated Factor 1.

- **VS**: Vitesse de Sédimentation.

Liste des figures

Figure 1: Structure d'une articulation mobile……..……2

Figure 2 : Les articulations les plus souvent atteintes……..……..…..6

Figure 3 : Déformation typique des mains dans une PR…….…….7

Figure 4 : Gènes impliqués dans la PR ……...10

Figure 5: Tabac et citrullination……..…….12

Figure 6: Réaction de désamination……..…...16

Figure 7 : Comparaison entre une articulation saine et une articulation atteinte. ..……20

Figure8 : Phases de la pathogénie de la PR……21

Figure9 : Reconnaissance de l'Ag…….……..22

Figure 10: Migration cellulaire dans la PR……..……23

Figure11 : Acteurs et mécanisme cellulaire de la PR……..…….24

Figure 12: Les différentes stimulations des lymphocytes…….…….25

Figure 13: Les différentes phases de la pathogénie de la PR…….……..…30

Figure 14: Histogramme représentatif des différentes tranches d'âge……...……..36

Figure 15: Répartition des patients selon le sexe……...…..38

Figure 16: Répartition des patients selon le service…….38

Figure 17: Répartition des patients selon les signes cliniques……...……..39

Figure 18: Etat des patients……..……40

Figure 19: résultats de la recherche des Anti-CCP …….……41

Figure 20 :L'incidence de l'anti CCP et du FR …….……..41

Figure 21: Les barrettes d'Elisa Anti CCP…….…….42

Figure 22: Calibrateurs de 1 a 5……..…….43

Figure 23: Contrôle positif et négatif……..…….44

Figure 24: Les échantillons des 24 patients…….……....44

Figure 25: Incubation des échantillons…….……...45

Figure 26: Microplaque après le premier lavage…….……46

Figure 27: Addition du conjugué enzymatique …….…….47

Figure 28: Solution chromogène/substrat……...48

Figure 29: Spectrophotomètre……48

Figure 30: Résultats de la coloration…….…… .49

Figure 31: Courbe de tendance exponentielle représentant la liaison entre la DO et la [anti-CCP] ……..……...51

Liste des tableaux

Tableau 01 : Critères QCR/EULQR 2010 de classification de la PR……9

Tableau 02 : Résultats du test ELISA d'anti-CCP ……50

Introduction

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une pathologie inflammatoire chronique très hétérogène, elle constitue le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Cette pathologie peut survenir à tout âge, mais elle est observée surtout entre 40 et 50 ans **(Alamanos 2006, Jeffery 2010).**

La PR évolue par poussées entrecoupées de phases de rémission fréquemment responsable de déformations et de dégradations ostéo-articulaires, elle peut être à l'origine d'un handicap parfois important. Diverses manifestations extra-articulaires peuvent également être aperçus (cardiaque, pulmonaire, vasculaire, nerveuse, oculaire…) ayant parfois des répercutions sur le pronostic vital **(Musset 2013**).

Il s'agit d'une maladie multifactorielle complexe qui résulte de l'association de plusieurs facteurs à la fois génétiques, environnementaux, hormonaux, et immunologiques conduisant à l'activation d'une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier au niveau de la membrane synoviale (**Morel 2004, Bengana 2014).**

La PR est une maladie auto-immune caractérisée par de nombreux auto-anticorps y compris le facteur rhumatoïde (FR) et les anti-peptides citrullinés (ACPA ou anti-CCP). Ces derniers sont générés par la désamination (citrullination) de résidus arginyl catalysé par une peptidyl-arginine deiminase (PAD). De nombreux arguments suggèrent un rôle important des ACPA dans la physiopathologie de la PR **(Foulquier 2007).**

Notre travail, s'est déroulé au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire-Constantine (HMRUC), repose sur une étude rétrospective porté sur 349 patients et une étude prospective (pour 24) patients afin d'étudier l'intérêt des ACPA dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde en se basant sur deux critères la spécificité et l'affinité de ces derniers par rapport aux FR.

Partie bibliographique

1. Les articulations

L'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 tapissée par la membrane synoviale qui sécrète le liquide synovial lubrifiant l'articulation. Autour de l'articulation, pour la maintenir et la rendre mobile, se trouvent les ligaments et les muscles amarrés aux os par les tendons. Il existe 3 types d'articulation ; immobiles (synarthroses), semi-mobiles (amphiarthrose) et mobiles (diarthrose) **(fig.1) (Baclé 2012).**

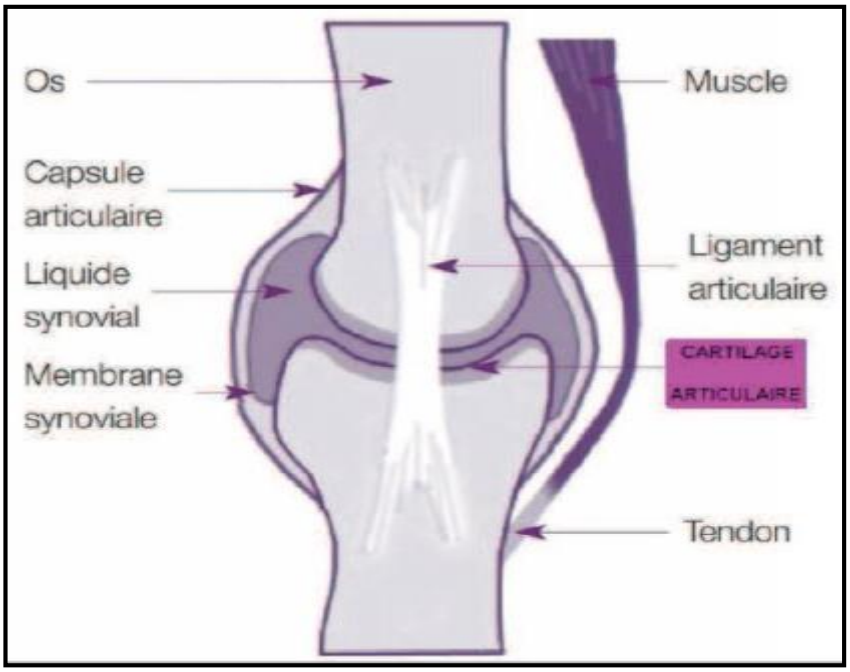


Figure 1: structure d'une articulation mobile (Baclé 2012).

1. 1.Articulation synoviale

Les articulations synoviales sont composées des deux épiphyses des os adjacents revêtues de cartilage hyalin, d'une membrane synoviale et de la synovie, l'ensemble étant entouré par des structures de soutien (muscles, tendons, ligaments) **(Genevois 1998, Moissonier 1999).**

1.2. Anatomie d'une articulation synoviale

1.2.1. Le cartilage articulaire

Le cartilage articulaire ou cartilage hyalin est une structure lisse, blanche et translucide. Il s'agit d'une structure non innervée, non-vascularisée et dépourvue de vaisseaux lymphatiques. Son rôle est d'assurer un bon glissement entre les pièces osseuses articulaires **(Mazières 2010).**

1.2.2. La membrane synoviale

Elle recouvre tous les composants de l'articulation à l'exception du cartilage et des ménisques. Dans quelques endroits, la membrane synoviale est très mince et mal contenue par les formations voisines, elle forme alors des diverticules extra-articulaires, culs-de-sacs synoviaux, dans lesquels la synovie peut s'accumuler lors de certains mouvements.

La membrane synoviale est composée de plusieurs couches aux rôles différents :

- la première couche appelée intimale, superficielle, est cellulaire et avasculaire. On y retrouve :
    - les synoviocytes A (macrophagiques) qui nettoient la cavité articulaire des débris produits par déchirures et usure dans une articulation.
    - les synoviocytes B (synoviocytes fibroblastiques) produisent l'acide hyaluronique retrouvé dans le liquide synovial.
    - les synoviocytes C ont des capacités intermédiaires entre les deux précédents types et contribuent eux aussi à la formation du liquide synovial.
- la deuxième couche sous intimale est vascularisée par des capillaires fenestrés appelés glomérules synoviaux, anastomosés avec les vaisseaux épiphysaires. Les échanges à ce niveau sont très importants.

La cohésion de l'ensemble de ces couches est assurée par un réseau lâche de fibres de collagène et de fibres élastiques **(Schneider 2007).**

1.2.3. Le liquide synovial

Le liquide synovial, ou synovie, est un dialysât de plasma obtenu par filtration dans les glomérules synoviaux. Il joue un rôle important dans la nutrition du cartilage articulaire et dans la lubrification des surfaces articulaires et de la membrane synoviale. Il contient de

l'acide hyaluronique (apporté par les synoviocytes), des protéines (albumine et γ-globuline) et des cellules (lymphocytes, monocytes, plasmocytes, synoviocytes de type A et cellules polynucléaires). Il existe au sein de ce liquide de nombreux systèmes enzymatiques ayant un rôle important lors des processus inflammatoires **(Gaborit 2008).**

1.2.4. La capsule articulaire

Elle est de nature conjonctive et provient souvent de l'épaississement des fascias qui entourent l'articulation. Elle est constituée de fibres de collagène unies à des fibres élastiques peu nombreuses par une trame conjonctive **(Genevois 1998, Moissonier 1999).**

1.2.5. Les Ligaments

Au sein de l'articulation, les ligaments sont orientés en fonction des contraintes mécaniques. Ils s'insèrent sur le périoste et assurent avec la capsule articulaire les principaux moyens d'union de l'articulation **(Genevois 1998, Moissonier 1999).**

2. La polyarthrite rhumatoïde (PR)

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

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

3. Epidémiologie

Les études épidémiologiques de la PR sont difficiles et donnent des résultats souvent divergents à cause de l'hétérogénéité de la maladie et en fonction des critères de diagnostics utilisés, mais actuellement, les critères utilisés, sont ceux de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1987 et European League Against Rheumatism (EULAR) de 2010.

- Sa prévalence mondiale est estimé à environ 0,5% **(Lawrence 1998, Kvien 1997).**
- En France, elle est estimée à 0.3% **(Guillemin 2005)**
- En Algérie, sa prévalence est de 0.9 à 0.15%. Environ 100.000 personnes sont atteints, dont 80% sont des femmes **(Rezig 2014)**, **(Slimani 2014).**

L'incidence de survenue de cette pathologie est rencontrée le plus souvent entre 40 et 60 ans et les femmes sont 3 fois plus touchées que les hommes **(Carbonell et al, 2008)**

4. Présentation clinique de la polyarthrite rhumatoïde

La PR se caractérise par une très grande hétérogénéité clinique. Le mode d'entrée de la pathologie varie grandement d'un patient à un autre. Cette phase initiale (polyarthrite débutante) peut durer de quelques mois à quelques années et il n'y aucune déformation articulaire. Ce n'est alors qu'a la phase d'état que la pathologie développe des atteintes articulaire et extra articulaire **(Baclé 20012).**

4.1. La polyarthrite en phase d'état

La PR rentre dans la phase d'état marquée par des atteintes articulaires caractéristiques souvent fixes, bilatérales et symétriques devenant progressivement déformantes, destructrices et invalidantes. Près de 30% des patients atteints de PR ne présenteront pas de déformation articulaire ni d'anomalie radiographique même en phase d'état. Ces atteintes articulaires peuvent s'accompagner par d'autres manifestations tendineuses et/ou extra-articulaires **(Sany 2003).**

4.1.1. Manifestations articulaire

A la phase d'état, les synovites chroniques se manifestent par des tuméfactions articulaires à l' origine des érosions et déformations. La PR évolue par poussées successives, parfois déclenchées par des facteurs extérieurs **(Baclé 2012).**

Chez 80% des patients, on observe une atteinte multicompartimentale des articulations généralement de façon symétrique. Les articulations des doigts et des poignets sont les plus fréquemment impliquées et généralement elles sont touchées en premier. D'autres articulations vont progressivement être également atteintes comme celles des pieds, des coudes, des chevilles, des genoux ou encore du rachis cervical.

L'inflammation concerne beaucoup plus rarement les articulations des épaules, des hanches, les tempo-maxillaires, les sterno-claviculaires ou les sacro-iliaques et très exceptionnellement les segments dorsaux et lombaires du rachis **(Charpin 2011) (Fig2) (Zvaifler 2006)**.

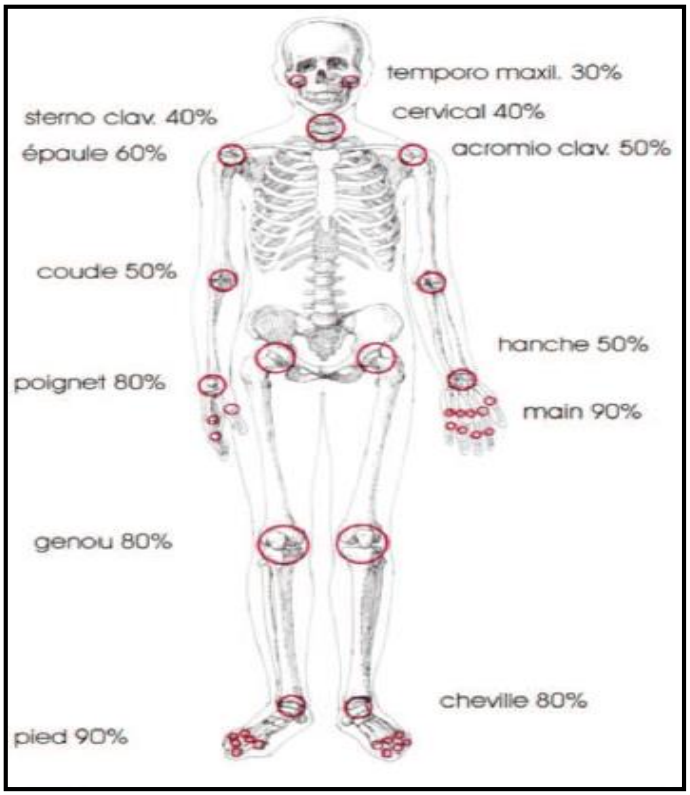


Figure 2 : Les articulations les plus souvent atteintes de la PR (Zvaifler 2006).

Toutes ces lésions sont responsables d'un handicap esthétique et fonctionnel retentissant sur la qualité de vie et l'aptitude professionnelle **(fig.3) (Charpin et all 2011).**

Figure 3 : **Déformation typique des mains dans une PR (Charpin 20011).**

4.1.2. Manifestations extra articulaire

Même si la PR est une maladie essentiellement articulaire, elle peut également s'accompagner de manifestations extra-articulaires diverses, souvent liées à la gravité de la maladie. Une de ces manifestations est la présence de nodosités sous-cutanées également appelées nodules rhumatoïdes. Ces nodules apparaissent dans des zones typiques sur la face postérieure des avant bras, au niveau des doigts, des coudes et aussi du pied et du tendon d'Achille. Ils sont détectés chez 20 à 25% des patients, et sont généralement associés à la présence de facteur rhumatoïde sérique, d'un haplotype de susceptibilité à la PR. D'autres manifestations extra-articulaires peuvent se développer, les principales étant des manifestations pleuro-pulmonaires, cardiaques ou rénales. Par contre, aucune atteinte épidermique n'a été associée à la PR **(Zvaifler 2006, Charpin 2011).**

4.2. Tableau clinique

Le tableau clinique de la PR en phase initiale est très variable. Ce dernier reste cependant le principal outil de référence pour que le praticien puisse poser son diagnostic.

Les signes les plus fréquents sont les suivants :

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

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

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

La confirmation du diagnostic est généralement apportée, après quelques mois, par l'apparition des lésions destructrices articulaires spécifiques de la maladie. Il est à noter que certaines PR débutent sans aucune altération articulaire et ne présentent qu'une initiation purement biologique

Tableau I : Critères ACR/EULAR, 2010 de classification de la PR.

Atteinte articulaire (0-5)	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4-10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
>10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
FR négatif et ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1à3 x normale) **ou** ACPA faiblement positif (1à3 x nomale)	2
FR fortement positif (>3 x normale) **ou** ACPA fortement positif (>3 x nomale)	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
> 6 semaines	1
Biologie inflammatoire (0-1)	
CRP normale et VS normale	0
CRP anormale **ou** VS anormale	1

Un score supérieur à 6 permet de classer le patient comme atteint de PR.

5. Etiologie de la PR

La PR est une pathologie multifactorielle, dont la raison principale reste inconnue. Plusieurs études ont été entamées dans le but de trouver et de savoir les origines de la PR ; et qui ont par la suite révélé le caractère multifactoriel de cette maladie **(Morel 2004, Bengana 2014).**

5.1. Facteurs génétiques

Le risque de développer une PR est important chez les individus de la même famille, la prédisposition génétique, ce qui a fait l'objet de recherche pour identifier les gènes impliquées dans l'apparition de cette pathologie.

Les facteurs génétiques interviennent pour 30% dans le déclenchement de la maladie. Une pathologie identique est observée dans 15 à 30% des cas chez les jumeaux homozygotes et dans 5 à10% des cas chez les jumeaux dizygotes **(Menkès 2004).**

La survenue de la PR est significativement associée à certains allèles des gènes codant pour le système HLA (human leucocyte antigens) de classe Ⅱ situé sur le chromosome 6; et qui sont surtout exprimées à la membrane des cellules présentatrice des Ag **(Bacle 2012).**

5.1.1. Influence du système HLA

La survenue de la PR est significativement associée à certains allèles des gènes codant pour le système HLA de classe II. En effet, 60% des patients atteints de PR présentent le sous-type HLA-DRB1*04 (anciennement appelé DR4) et 30% le sous-type HLA-DRB1*01 (anciennement DR1). Les molécules HLA de classe II sont des hétérodimères formés d'une chaine α et d'une chaine β. La susceptibilité génétique à la PR serait conférée par la présence d'une séquence particulière d'acide aminé (QKRAA) située sur le domaine NH2-terminal des chaines β qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette séquence commune, appelée « épitope partagé » ou Shared epitope, pourrait être au cœur de la réaction auto-immune médiée par les lymphocytes T **(Morel 2004, Gregersen 1987).**

La gravité de la PR développée semble aussi être liée en partie au nombre d'allèles « à risque » portés. Cependant, s'ils constituent des marqueurs de sévérité, ils ne peuvent pas être utilisés comme facteurs de diagnostic **(Sany 2003).**

5.1.2. Autres facteurs génétique

D'autres gènes de susceptibilité à la PR ont été identifiés **(fig. 4) (Bax1997).**

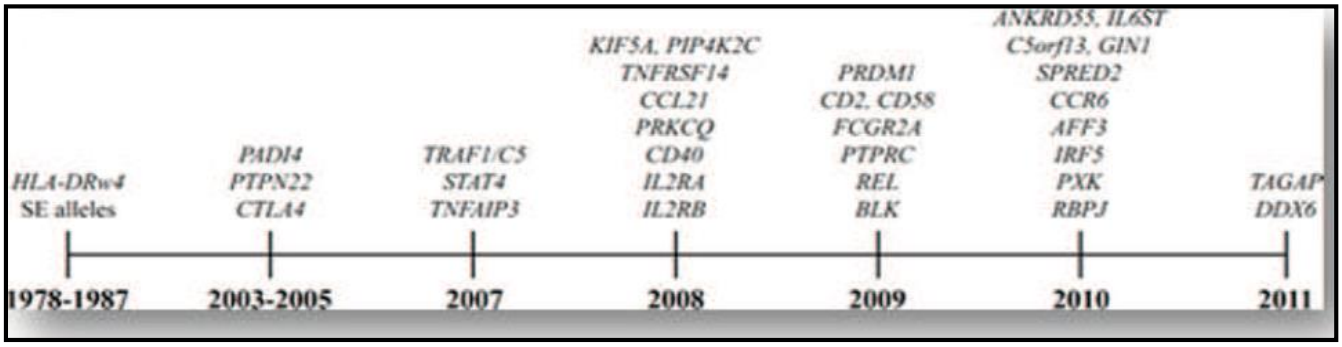


Figure 4 : **Gènes impliqués dans la PR (Bax1997).**

5.1.2.1. PTPN22 (Proteine tyrosinephosphatase non receptor 22)

Ce gène est localisé sur le chromosome 1q13, codant pour une protéine kinase phosphate. Le rôle de cette phosphate est d'inhiber l'activation des LB et LT, constituant ainsi le deuxiéme facteur génétique le plus important, après le systéme HLA, dans la prédisposition à la PR **(Lee 2011).**

5.1.2.2. STAT4 (signal transducer and activator of transcription)

Le gène STAT4 joue un rôle important dans la médiation des réponses lymphocytaires à l'interleukine 12 et dans La différenciation des lymphocytes T auxiliaire **(Lee 2011).**

5.1.2.3. TRAF1/C5 (TNF receptor-associated factor 1/complement component 5)

Le TRAF1 code pour un récepteur du TNF tandis que le C5 code pour une protéine du système du complément, sont également associé a une augmentation du risque de présenter une PR **(Chang 2008).**

5.1.2.4. PAD (peptidyl-arginine déiminase)

Il joue un rôle dans la citrullination des résidus arginine **(Suzuki 2003).**

5.2. Facteurs environnementaux

Les variations de prévalence de la PR entre les différentes zones géographiques suggèrent la présence de facteurs environnementaux **(Oliver 2006).**

5.2.1. Le tabagisme

Le tabagisme a été décrit en tant que facteur de risque de la PR à la fin de l'année 1980 ; de nombreuses études ont révélés que les fumeurs porteurs du locus HLA DR4 sont plus exposés à la maladie, ce qui montre que le tabagisme pourrait favoriser des réactions immunitaires spécifiques **(fig. 5) (Iain 2011).**

La cigarette est un mélange complexe de composants ; le tétra-chlorodibenzo-P-dioxine (TCDD), augmente la sécrétion d'IL 1, IL 6 et IL 8 en se liant au récepteur aryl-hydrocarbone, et favorise l'inflammation.

Par ailleurs il a été démontré que les fumeurs portant les allèles HLA-DR1 présentent un risque supérieur de production des facteurs rhumatoïdes (FR) et des anti-citrullinated peptide /protéine antibodies (ACPA) par

augmentation de la citrullination des peptides du soi par l'augmentation de l'expression des PAD (enzyme responsable de cette modification) **(Makrygiannakis 2008).**

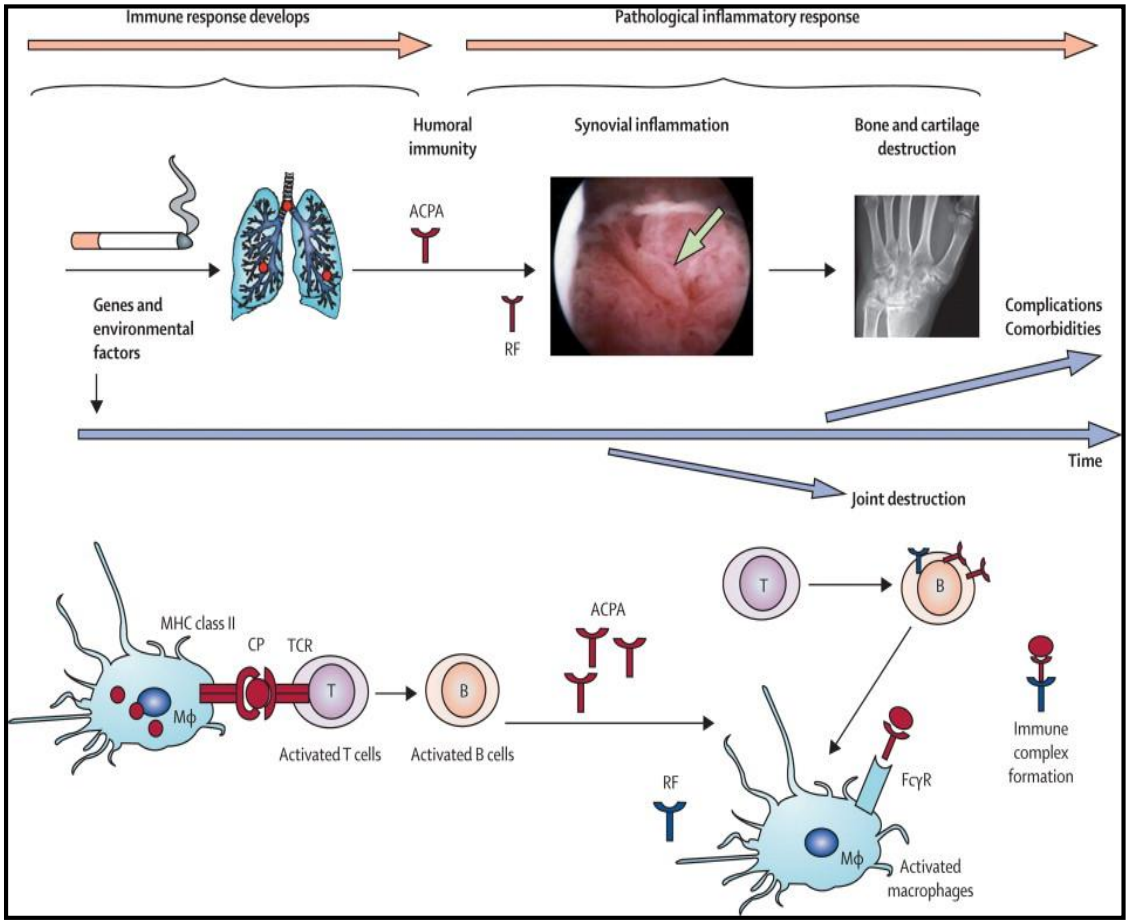


Figure 5 : tabac et citrullination (Iain 2011).

5.2.2. Les agents infectieux

Les mycobactéries, l'Escherichia coli, le virus d'Epstein Barr (EBV) et certains rétrovirus pourraient initier la maladie par un mécanisme de similitude antigénique. Ainsi, il existe une homologie de séquence entre "l'épitope partagé" et la protéine DNA-J d'*E. Coli* ou une protéine du virus EBV. Ce mimétisme moléculaire pourrait expliquer le développement d'une immunité croisée. Des antigènes endogènes ont également été suspectés : collagène de type II, glycoprotéine 39 du cartilage, facteur rhumatoïde **(Tobon 2009, Husson 2003).**

5.3. Les facteurs hormonaux

La nette prédominance féminine, la survenue fréquente en période péri-ménopausique, la rémission de la maladie durant la grossesse et les poussées au décours de l'accouchement et l'allaitement; sont des arguments qui montrent une implication hormonale dans la pathogénie de la PR.

La prise de contraceptifs oestro-progestatifs oraux diminue la sévérité de la maladie sans en diminuer l'incidence. Chez les hommes, on peut associer PR et hypo androgénie.

Il existe au cours de la PR une dysregulation hypotalamo hypophyso-surrénalienne, les taux de base du cortisol sont normaux, mais certains auteurs ont montre que la réponse Cortisonique au stress était insuffisante**.** Le rythme circadien de la prolactine serait également modifié. Les femmes ayant allaite ont un risque accru de développer une forme sévère de la maladie **(Morand 2001).**

Certaines hormones modulent la réponse immunologique. Ainsi la prolactine et les œstrogènes stimulent le système immunitaire, l'équilibre étant maintenu par l'effet inhibiteur de l'axe corticotrope et de la testostérone **(Masi, 2000).**

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

5.4. Les facteurs psychologiques

Il n'y a pas de terrain particulier favorisant l'éclosion de la maladie. Néanmoins, il n'est pas rare de voir la maladie (ou simplement une poussée) apparaître après un deuil, un accident, c'est à dire un stress important. Ces notions sont importantes car elles peuvent constituer des éléments de diagnostic devant l'apparition d'un rhumatisme inflammatoire. Une évidence grandissante présume qu'une altération de la réponse au stress, et des interactions entre le système neuroendocrine et le système immunitaire contribuent à la pathogénie de la PR. En particulier, l'axe hypotalamo-hypophyso-surrénalien et le système nerveux autonome sont les plus concernées. La faible expression des récepteurs adrénergiques 2β sur les cellules lymphatiques dans une maladie rhumatismale telle que la PR, ainsi qu'une altération de l'influence des catécholamines sur les fonctions immunitaires, renforcent le concept d'une défaillance du système nerveux autonome chez ces patient**. (Wahle 2002).**

5.5. Les facteurs immunologiques

La PR fait partie du groupe des maladies auto-immunes. Cela signifie qu'un dérèglement du système immunitaire du patient avec formation d'auto-anticorps, intervenant dans l'étiologie et la physiopathologie de la maladie. Le système immunitaire permet normalement de reconnaître les agents étrangers comme étant extérieurs à soi afin de les éliminer et a l'inverse de reconnaître ses propres organes et éléments constitutifs comme étant les siens afin de les tolérer. Dans le cas de la PR, un dérèglement du système Immunitaire fait que les articulations du malade ne sont pas toujours reconnues comme étant Les siennes par son système immunitaire. Ce dernier réagi alors contre elles comme s'ils s'agissaient d'agents étrangers. **(Baclé 2012).**

6. Les anticorps anti-peptide cycliques citrullinés

Le diagnostic d'une PR a été révolutionnée par la découverte d'une famille d'auto-anticorps appelés les auto-anticorps anti-peptides citrullinées (anti-CCP) suite au développement d'une méthode pour leur détection utilisant des peptides citrullinés cycliques ("cyclic citrullinated peptides", CCP), ils sont les plus spécifiques de la maladie **(B.Comb, 2003).**

6.1. Historique

La découverte des anticorps Anti Peptide Citrulliné (Anti CCP)

- 1964 : un groupe de chercheurs hollandais (Niehuis et Coll.), avait décrit des anticorps (AC) très spécifiques de la PR, les facteurs anti-périnucléaires (APF).
- En 1979, un autre groupe d'anticorps spécifiques à la PR appelés anti kératines (AKA) a été découvert par l'équipe londonienne (Young et Coll.).
- 1998 : un groupe de chercheurs de nationalité française (GUY SERRE de Montpelier) avait démontré que finalement l'Ag cible de ces AC n'était pas la Kératine mais une autre protéine qui permettait l'agrégation des filaments de cytokératine « Filagrine » ; Au cours de cette même année le groupe de Gérard Schellekens des Pays-Bas a démontré que les déterminants antigénique présent sur la filagrine et qui sont reconnus par les AC sont constitués de résidus de Citrulline.
- 1999 : l'équipe de Walther J. van Venrooij a synthétisé plusieurs peptides dérivés d'une séquence d'acide aminé (aa) particulière de la filagrine humaine (séquence 306 – 324) et possédant des degrés de citrullination différents.
- 2001 : la collaboration de ces deux dernières équipes a aboutit a la sélection d'un peptide cyclique pour produire un test Elisa anti protéine cyclique citrulliné de première génération.
- 2002 : lancement d'un test Elisa de deuxième génération qui vise plusieurs peptides citrullinés au lieu d'un seul plus spécifique et plus sensible que celui de la première génération. **(Humbel 2005).**

6.2. La citrullination

La citrulline est un acide aminé ubiquiste chez les mammifères, non essentiel; il n'est pas généré au cours de la synthèse protéique classique par traduction d'un codon spécifique mais peut être fabriqué par l'organisme à partir d'autres acides aminés présents dans le corps. La désamination ou citrullination est la modification post-traductionnelle la plus récemment décrite. Elle consiste en la transformation de résidus peptidyl-arginyl, résidus d'arginine engagée dans une liaison peptidique, en résidus peptidyl-citrullyl une réaction enzymatique réalisée par des peptidylarginine-déiminases (PAD) **(fig.6) (Foulquier 2007).**

Cette modification, qui entraîne des changements dans la charge et le poids moléculaire, peut jouer sur la conformation tridimensionnelle et l'immunogénicité des protéines.

Les PAD sont impliquées dans de nombreux mécanismes physiologiques et pathologiques **(Méchin 2011).**

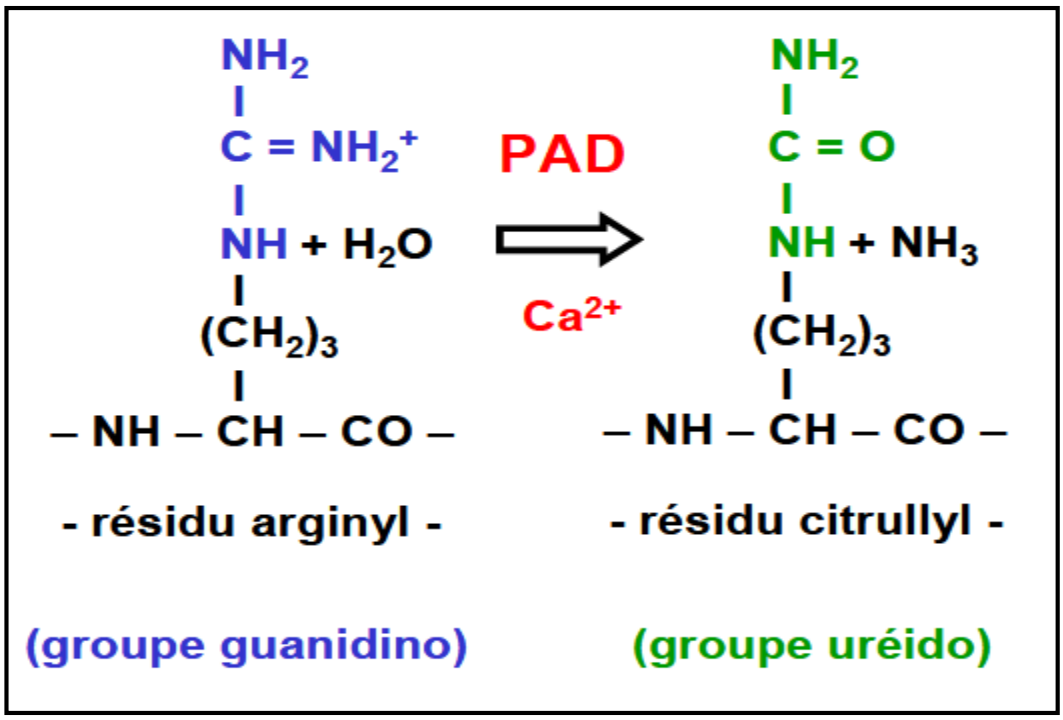


Figure 6 : **Réaction de désamination ou citrullination (Foulquier 2007).**

6.3. Les isotypes des PAD

Les PAD humaines sont exprimées dans la plupart des organes, bien que chaque isotype présente un profil d'expression particulier **(Méchin 2011).**

* PAD4 (initialement nommée PAD5) est impliquée dans plusieurs mécanismes physiologiques et physiopathologiques ; c'est la seule PAD à avoir une localisation intranucléaire. Elle est largement exprimée dans les cellules hématopoïétiques et on la retrouve dans la plupart des tissus sauf le muscle squelettique, la peau, le colon, le cerveau. PAD1 et 3 sont présentes dans l'épiderme, mais aussi le colon, le pancréas, le poumon, les testicules, le thymus et le placenta.

* PAD2 est exprimée dans tous les tissus.

* PAD6, d'expression restreinte principalement aux gonades, est nécessaire dès les premiers stades du développement embryonnaire **(Charpin 2011).**

6.4. Citrullination et la polyarthrite rhumatoïde

Les anti-CCP sont les auto-anticorps les plus spécifiques de la PR. Ils sont très certainement des acteurs-clés dans l'auto-entretien de l'inflammation, causant la destruction articulaire **(Charpin 2011).**

La cible majeure des anti-CCP dans le tissu synovial des patients atteints de PR est la fibrine citrullinée (chaînes a et b) et la vimentine. Les épitopes citrullinés produits au sein de l'articulation sont exposés par les allèles HLA associés à la PR (HLA DRB1*0401, DRB1*0404, par exemple). Les complexes HLA-peptides citrullinés conduiraient à une réponse immunitaire inappropriée, s'accompagnant d'inflammation chronique et de destruction osseuse **(Bessière 2001).**

6.5. Les cible des anti-CCP

* **Les auto-anticorps anti-fibrine citrullinée**

La fibrine est présente dans les articulations, c'est une protéine complexe issue de la protéolyse du fibrinogène. Il a été montré que la cible majeure des ACPA dans le tissu synovial des patients atteints de PR est la fibrine (chaînes a et b) citrullinée par les PAD **(Bessière 2001).**

La fibrine est donc un auto-antigène naturel de la PR. Deux épitopes au sein de la fibrine ont été précisés par la suite. Il s'agit sur la chaîne B de la région 60-74 (comprenant 3 citrullines en position 60, 72 et 74), et sur la chaîne A la région 36-50 (comprenant 2 citrullines en 38 et 42). La combinaison de ces épitopes identifie 100% des patients PR qui ont des anti-CCP **(Sebbag 2006).**

* **Les auto-anticorps anti-vimentine citrullinée**

La vimentine est une protéine humaine qui a été observée dans la synoviale des patients atteints de PR. C'est un constituant des filaments intermédiaires du cytosquelette de très nombreuses cellules et qui est plus fortement exprimé dans les cellules mésenchymateuses comme les cellules endothéliales, les fibroblastes, les chondrocytes et les macrophages. Il a été montré ensuite que les auto-anticorps anti –vimentine citrullinés reconnaissent la vimentine citrullinée **(Vossenaar 2004).**

7. Le facteur rhumatoïde

Les FR sont des anticorps, le plus souvent IgM (immunoglobuline M) et parfois IgA, IgG, IgD ou encore IgE. Ils sont dirigés contre des immunoglobulines IgG humaines ou animales **(Myriam 2011).**

Les FR sont synthétisés par les plasmocytes de la membrane synoviale. Physiologiquement, ils sont soupçonnés de jouer des rôles dans la régulation de la réponse immunitaire et dans l'élimination des complexes immuns et des bactéries **(Waaler 2007).**

Dans le cadre de la PR, les FR sont surtout impliqués dans la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires et dans le développement de certaines manifestations extra-articulaires notamment les vascularites rhumatoïdes **(Baclé 2012).**

Il est important de préciser que la détection des FR n'est pas synonyme de PR, ces anticorps sont en effet présents dans de nombreuses pathologies et parfois même chez des sujets sains (spécificité de 65 à 85% environ). Leur taux évolue peu au cours de la PR **(Vittecoq 2003).**

7.1. Détection des FR

Les méthodes sérologiques classiques de détection des FR ne mettent pratiquement en évidence que les FR de type IgM, qui sont seuls agglutinants. La réaction de Waaler-Rose est encore la plus utilisée. Elle est réalisée au moyen de globules rouges de mouton sensibilisés par du sérum de lapin anti-globules rouges de mouton. En France, une variante de ce test utilise des hématies humaines O rhésus négatif, sensibilisées par un sérum de lapin anti-globules rouges humains O rhésus négatif **(Valkenburg 1963).**

Le test au latex de Singer et Plotz utilise des particules de polystyrène recouvertes d'immunoglobulines humaines.

Enfin, il est possible de détecter le FR par ELISA, méthode très sensible et qui peut déterminer les différents isotypes (IgM, IgA, IgG). Cette méthode est de plus en plus utilisée **(Baclé 2012).**

8. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Elle a des conséquences fonctionnelles importantes résultant de la destruction articulaire, elle peut aussi être responsable d'une mortalité accrue, d'origine cardiovasculaire causée par l'inflammation chronique. L'origine de cette maladie reste à ce jour inconnu malgré les progrès énormes élaborés dans la compréhension de la physiopathologie de la PR **(Fig.7) (Baclé 2012, Strarnd 2007).**

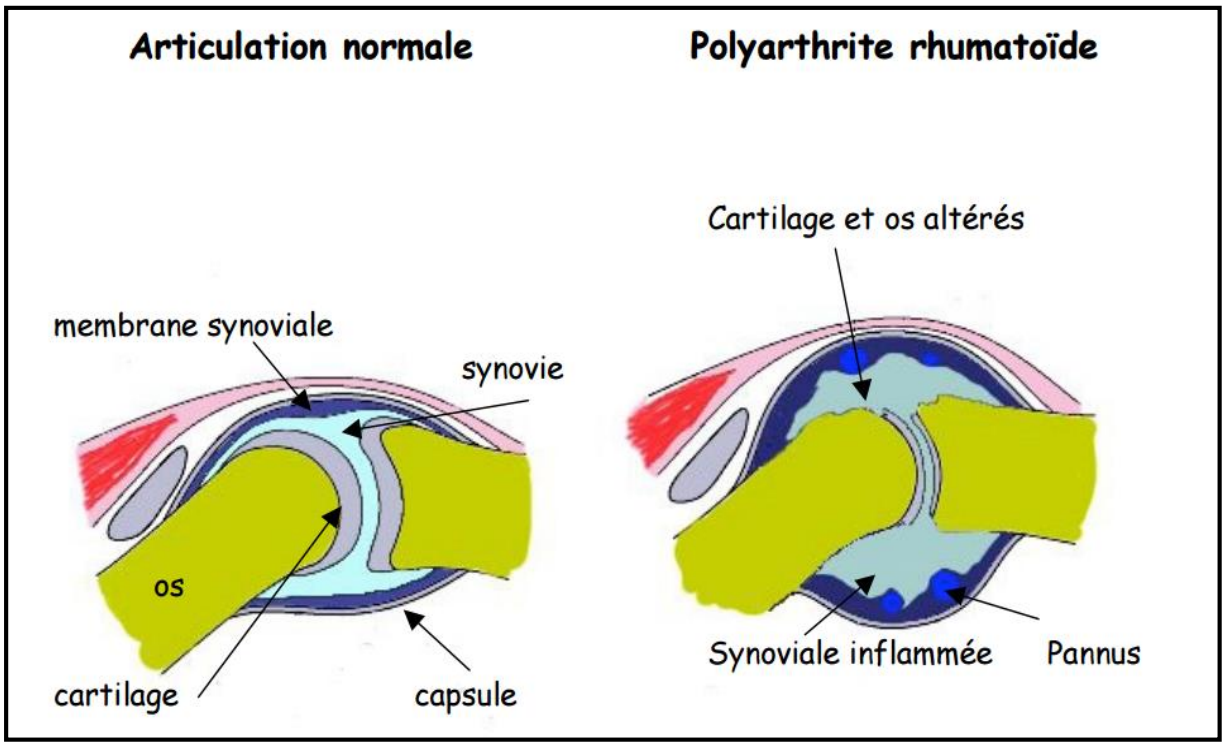


Figure 7 : Comparaison entre une articulation saine et une articulation atteinte (Strarnd 2007).

Quatre phases caractérisent l'immunopathologie de la PR **(fig.8) (Firestein 2002, Firestein 2003)..**

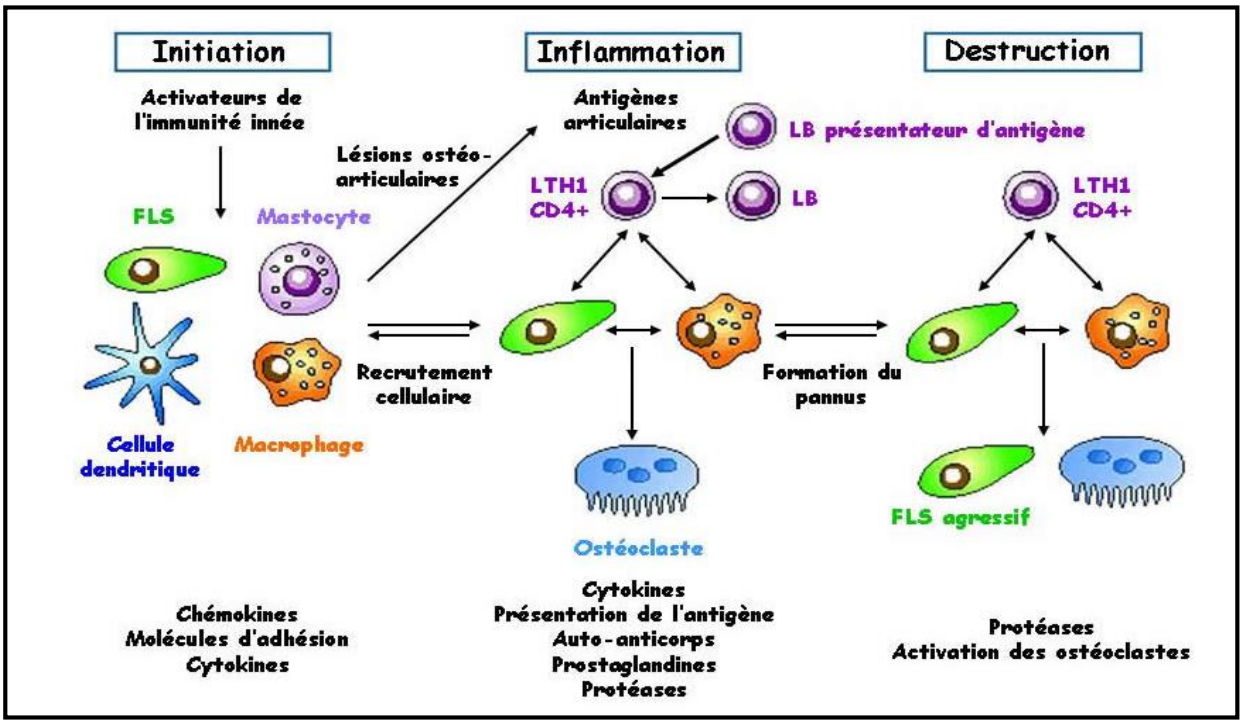


Figure8 : Phases de la pathogénie de la PR (Firestein 2002, Firestein 2003).

8.1. Phase de déclanchement (phase d'initiation)

C'est une phase non spécifique vraisemblablement, commune à beaucoup de rhumatismes inflammatoires et elle est totalement réversible. Le mécanisme d'initiation du processus pathologique reste inconnu **(Anderson 2000, Baclé 2012, Cofer 2011).**

Les lymphocytes T CD4 (LT CD4) ainsi que les processus de l'immunité innée seraient grandement impliqués dans cette initiation. Un antigène est présenté aux LT CD4 via une cellule présentatrice d'antigène (CPA) en faisant intervenir le système HLA de classe II (DR4 ou DR1) situé sur sa membrane cellulaire. Le complexe ainsi formé (HLA- Antigène LT) serait alors l'initiateur de la pathogénie de la PR **(Radideau 2010).** Les LT ainsi activés, vont alors inciter d'autres types cellulaires à produire l'interféron γ (IFN γ) et l'interleukine 2 (IL2) renforçant la réponse immunitaire et amplifiant ainsi le phénomène inflammatoire.

Les fibroblastes, les macrophages et les lymphocytes B, vont être activés par l'IFN γ et l'IL 2, et seront par la suite à l'origine de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Cette production de cytokines spécifiques initiera l'inflammation et, à plus ou moins long terme, la dégradation de l'os et du cartilage. L'antigène impliqué dans cette réaction reste encore à découvrir. Son origine peut être aussi bien endogène qu'exogène **(Fig.9) (Radideau 2010, Husson 2003).**

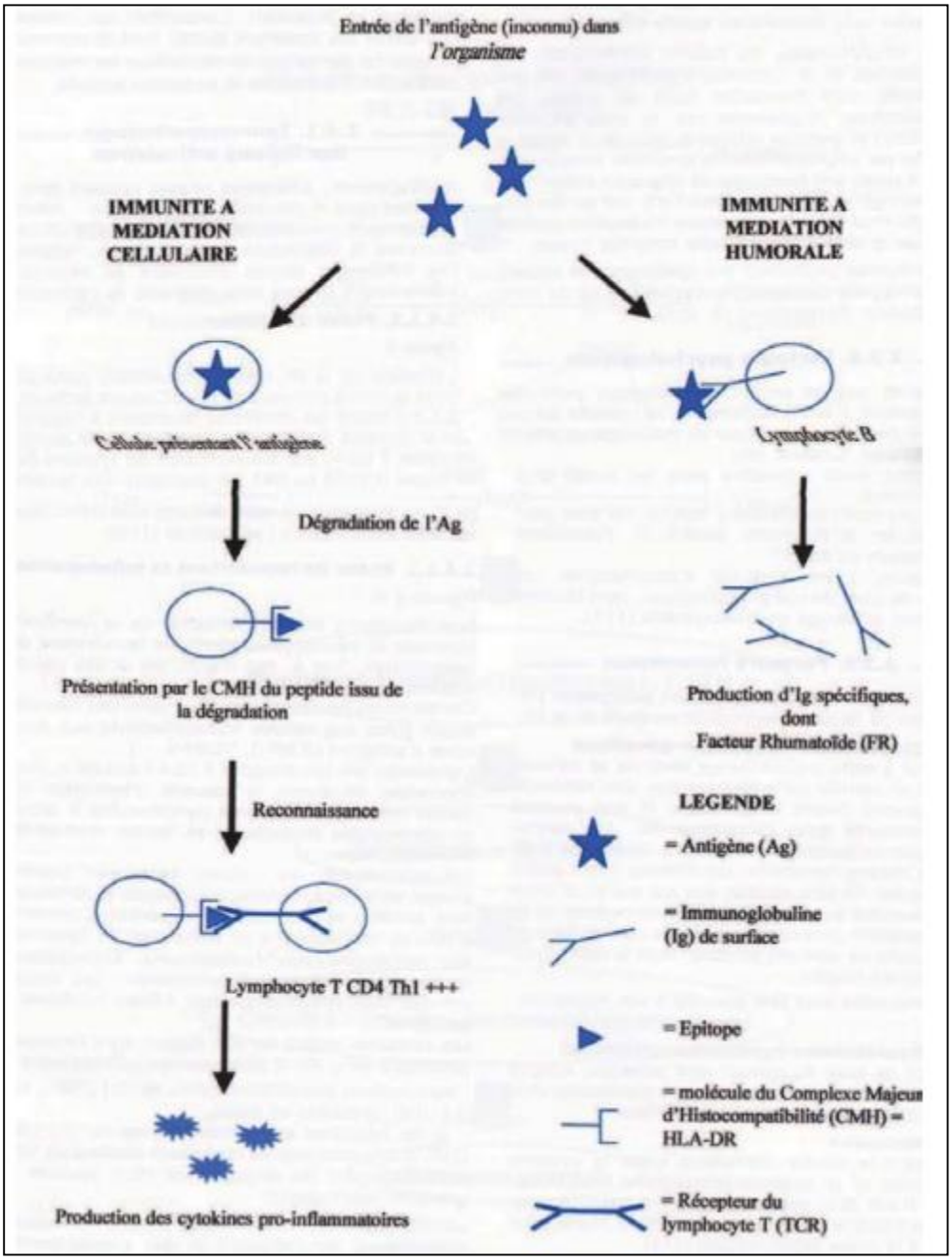


Figure 9: Reconnaissance de l'antigène dans la pathogénie de la PR (Husson 2003).

8.2. Phase de recrutement et d'inflammation

L'apparition de l'inflammation débute, dans la plupart des cas, avec l'apparition des symptômes de la PR. Contrairement à l'étape précédente, celle-ci est étroitement liée à l'immunité acquise. Il existe trois évènements importants qui expliquent le recrutement cellulaire ainsi que l'inflammation synoviale **(Benhamou et Fautrel 2009)** :

- la migration cellulaire du sang vers l'articulation **(Fig.10) (Sany 2003).**

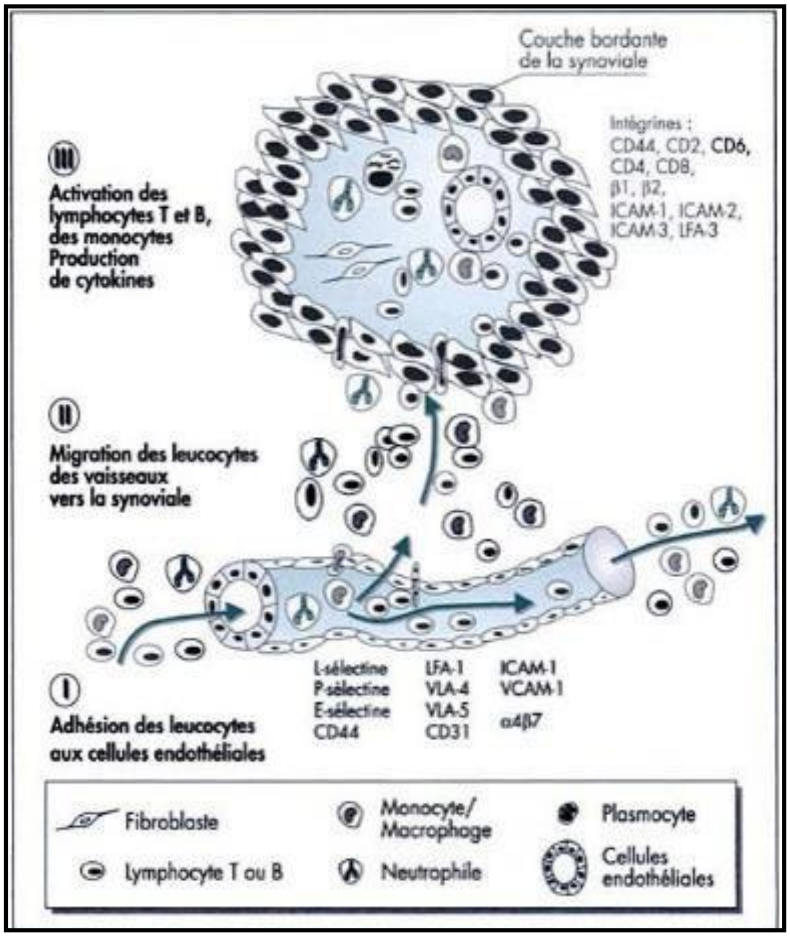


Figure 10: **Migration cellulaire dans la PR (Sany 2003)**

- l'infiltrat des cellules de la synoviale **(fig.11) (Husson 2003).**

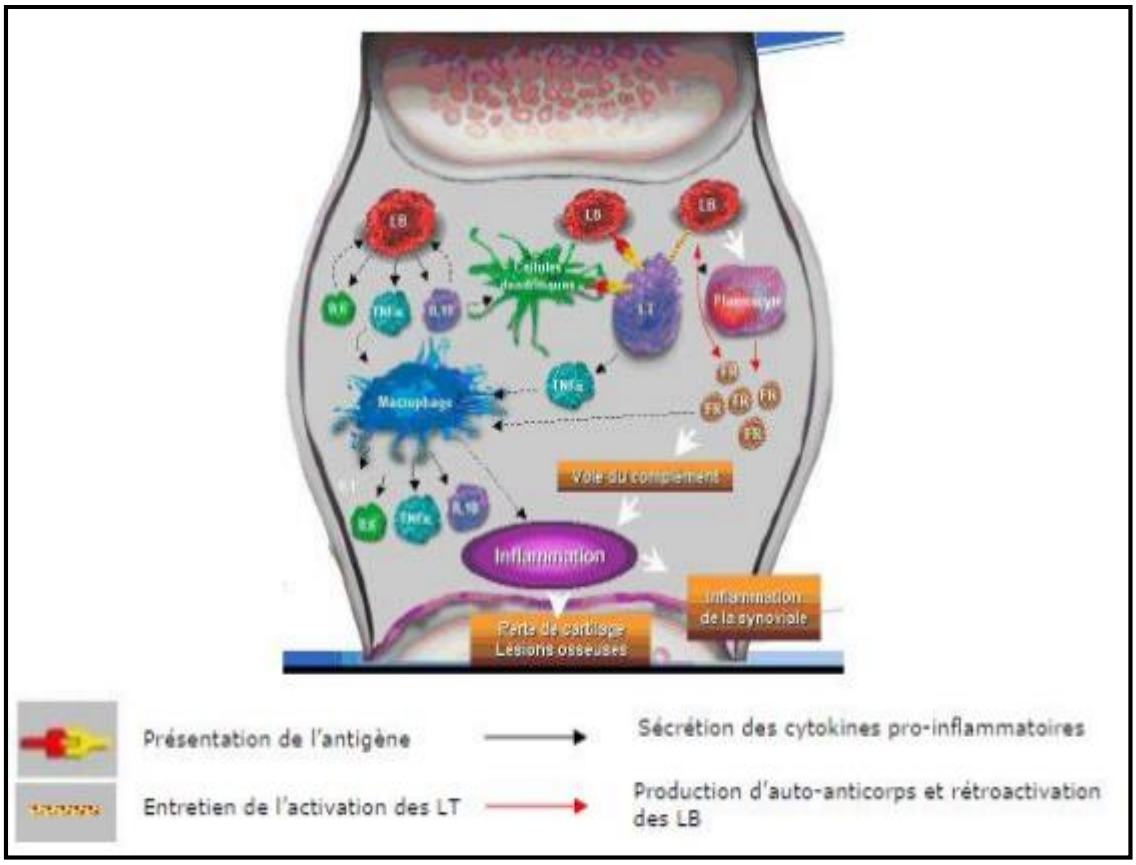


Figure 11 : Acteurs et mécanisme cellulaire de la PR (Husson 2003)

- **Lymphocytes T (LT)**

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

*le premier signal : il s'agit de la présentation de l'antigène par le système HLA de classe II de la CPA et le récepteur du LT (TCR).

*le second signal : les LT interagissent via leur molécule CD28 avec celles B7 et CD40 du CPA.

- **Lymphocytes B (LB)**

Les lymphocytes B sont largement impliqués dans l'immunopathologie de la PR. Bien que secondaire à l'activation induite par les LT, d'autres voies peuvent les activer :

* 1er signal : Le lymphocyte B reconnaît l'antigène via son BCR (B Cell Receptor)
* 2ème signal : Le LB joue le rôle d'une CPA et interagît avec le LT en lui présentant l'antigène
* 3ème signal : Indépendamment du premier signal, les LB sont activés via des interleukines produites par les LTh2.
* 4ème signal : Co-stimulation des LB via diverses molécules issues de l'immunité innée comme les TLR (Toll Like Receptor) **(fig.12) (Husson 2003, Wilfried 2014).**

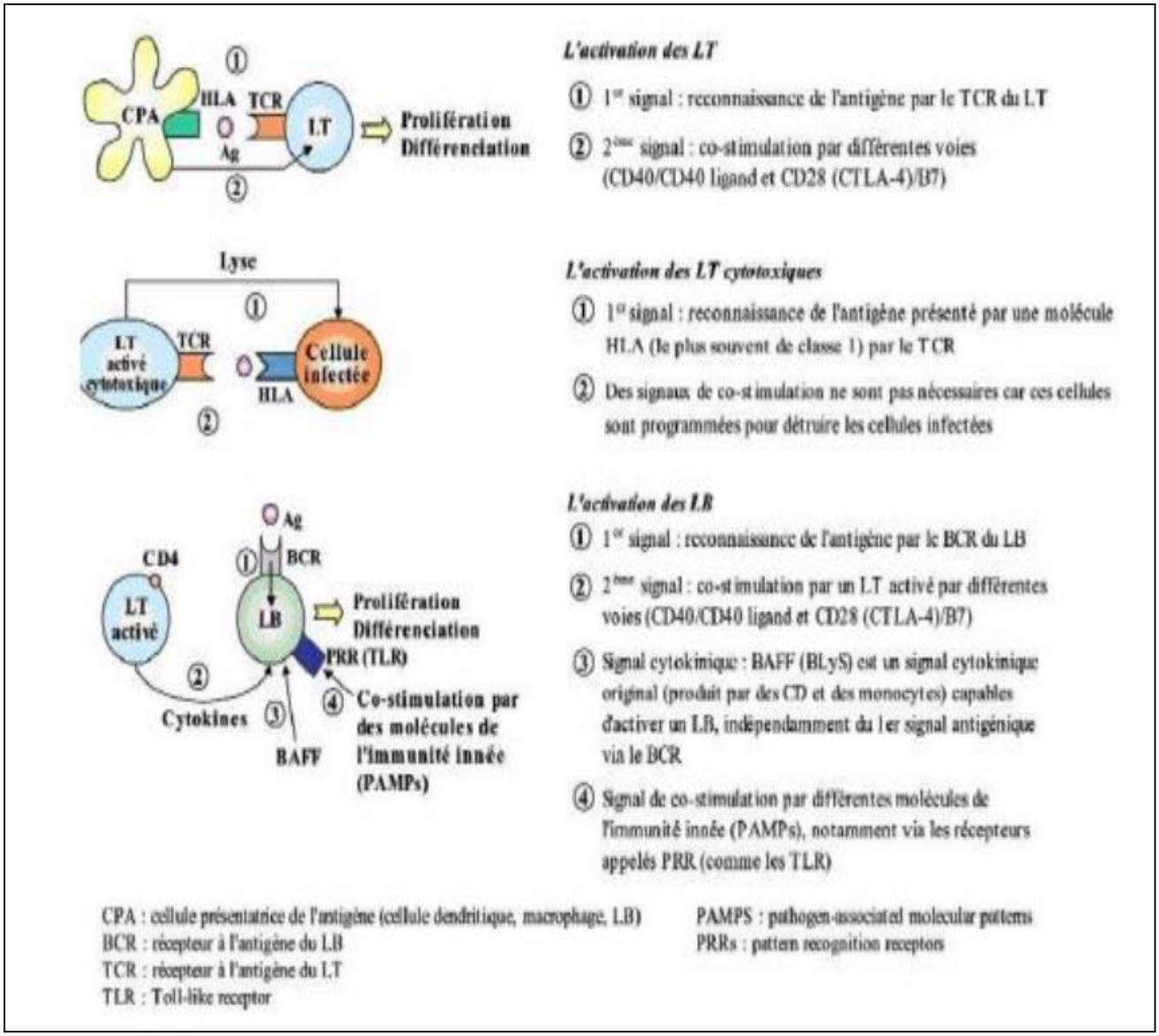


Figure 12: Les différentes stimulations des lymphocytes (Husson 2003).

- **Cellules dendritiques**

Les cellules dendritiques possèdent des activités différentes selon leurs origines :

*Celles d'origine lymphoïde sécrètent les interleukines 12 et engendrent une réponse immunitaire via les LTh1 .

*Celles d'origine myéloïde, sont impliquées dans la tolérance à l'antigène.

Les cellules dendritiques peuvent être assimilées à des CPA, elles possèdent à leur surface des molécules de co-stimulation B7 pouvant induire le second signal d'activation des LT **(Husson 2003).**

- **Les polynucléaires neutrophiles (PN)**

Les polynucléaires neutrophiles, plus présents dans la synovie que dans sa membrane, sont impliqués dans l'immunopathologie des lésions du cartilage via des molécules qu'ils produisent.

Les molécules qu'ils sécrètent ont un rôle pro-inflammatoire et se retrouvent en quantité bien plus importante chez les personnes atteintes de la PR. Parmi ces molécules, on trouve :

-Des enzymes lysosomales, responsables de la dégradation du cartilage (élastase, collagénases,…).

- La prostaglandine E2 ou PGE2.

-Le leucotriène B4.

-Le PAF qui intervient dans l'activation des LT et la production des cytokines pro-inflammatoires des macrophages.

- Le monoxyde d'azote (NO) qui favorise l'angiogenèse et la perméabilité des membranes de l'endothélium. Parallèlement, le NO renforce la sécrétion de d'IL-1 et de TNFα **(Wilfried 2014).**

le trouble de la régulation des cytokines

Les cytokines sont les messagers de la communication entre cellules et ont un rôle primordial dans l'immunopathologie de la PR. Les patients atteints présentent un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires. Les cytokines disposent de récepteurs solubles qui résultent d'un clivage du récepteur transmembranaire et qui possèdent la faculté d'inhiber leurs actions. Dans les cas de PR, les taux de ces récepteurs solubles sont moindres et contribuent ainsi au déséquilibre des cytokines. Ce déséquilibre est accentué également par un excès de sécrétion des cytokines Th1 et un défaut des Th2. Cette différence va stimuler les macrophages et ainsi créer une production massive de cytokine IL-1 et TNFα. Les rôles des cytokines permettent de les classer selon 3 catégories : pro inflammatoires, anti-inflammatoires et régulatrices. Nous détaillerons par la suite les principales **(Husson 2003).**

- **Les cytokines**

  De nombreuses études ont démontré l'implication de cytokines pro-inflammatoires dans la physiopathologie de la PR. Parmi elles, l'IL-1, l'IL-6, l'IL-17, le TNF-α et le VEGF jouent un rôle clé dans l'inflammation du tissu synovial, la destruction du cartilage et du tissu osseux, la survenue d'effets systémiques tels la production de CRP, l'accélération de la VS, la survenue d'une anémie inflammatoire, la survenue de maladies cardio-vasculaires, la survenue d'une ostéoporose, la fatigue ou la dépression. Les principaux effets de ces cytokines sont résumes ci-dessous **(Choy 2012).**

  - **TNF-α :**

  * **Effets locaux**

- Synthèse de métalloprotéases matricielles (MMP) et de cytokines.
- Diminution de la prolifération des fibroblastes synoviaux, synthèse de collagène.
- Augmentation des molécules d'adhésion des cellules endothéliales, production de cytokines.
- Apoptose des lymphocytes T, régulation clonale.
- Activation des monocytes, production de cytokines, et de prostaglandines (PG).

*** Effets systémiques**

- Promotion de maladies cardio-vasculaires.
- Dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (fatigue, dépression).
- Production de protéines de la phase aigüe de l'inflammation.

- **IL-6 :**

***Effets locaux**

- Activation des ostéoclastes.
- Formation du pannus synovial en favorisant la production de VEGF.
- Recrutement de polynucléaires neutrophiles.
- Prolifération des lymphocytes T et différentiation.
- Prolifération des lymphocytes B et production d'auto-anticorps.

***Effets systémiques**

- Dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (fatigue, dépression).
- Ostéoporose.
- Promotion de maladies cardio-vasculaires.
- Anémie.
- Production de protéines de la phase aigüe de l'inflammation.

- **IL-1 :**

*** Effets locaux**

- Augmentation de la production de cytokines, chimiokines, MMP et PG par les fibroblastes synoviaux.
- Expression des molécules d'adhésion des cellules endothéliales.
- Activation des ostéoclastes.
- Augmentation de la production de cytokines, dérivés oxygénés et PG par les monocytes.

*** Effets systémiques**

- Production de protéines de la phase aigüe de l'inflammation.
- Dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (fatigue, dépression).
- Promotion de maladies cardio-vasculaires.

- **IL-17** :

- Facilitation de l'infiltration de lymphocytes T et activation.
- Recrutement des monocytes et des neutrophiles par production de chimiokines.
- Augmentation des cytokines produites par les fibroblastes synoviaux et relargage des métalloprotéinase matricielle (MMP).
- Activité synergique avec l'IL-lβ le INF-γ et le TNF-α.
- Ostéoclastogénèse et destruction du cartilage.

- **VEGF** :

- Angiogenèse permettant la formation du pannus synovial **(Choy 2012).**

8.3. Phase de prolifération synoviale (pannus) et des lésions articulaires

Contrairement à la phase d'initiation où les lymphocytes T ont un rôle primordial, il semblerait que cette phase inflammatoire soit indépendante des LT. Ces atteintes de l'os et du cartilage sont principalement dues à la présence du pannus synovial et à l'action combinée entre chondrocytes, ostéoclastes et métalloprotéases **(Myriam 2011, Wilfried 2014).**

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

*Formation du pannus : L'accumulation de synoviocytes (Macrophages, fibroblastes) et de quelques ostéoclastes sur le cartilage via des molécules d'adhésion constitue le pannus synovial. Les fibroblastes libèrent métalloprotéases (collagénases, gélatinases) et causent les lésions cartilagineuses tandis que les macrophages, facilitent la progression du pannus.

8.4. Phase de réparation

L'organisme tente de compenser ces altérations, sous l'influence de certains facteurs de croissance comme le TGF-β (tansforming growth factor). Ce dernier induit localement la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les chondrocytes.

De plus, l'IL-10 et le système des TIMP (tissue inhibitor of metalloproteases) freinent les dégradations ostéo-cartilagineuses en inhibant la libération de métalloprotéases mais leurs effets sont

généralement insuffisants à compenser le processus de destruction **(Baclé 2012, Husson 2003) (fig.13) (Benhamou et Fautrel 2009).**

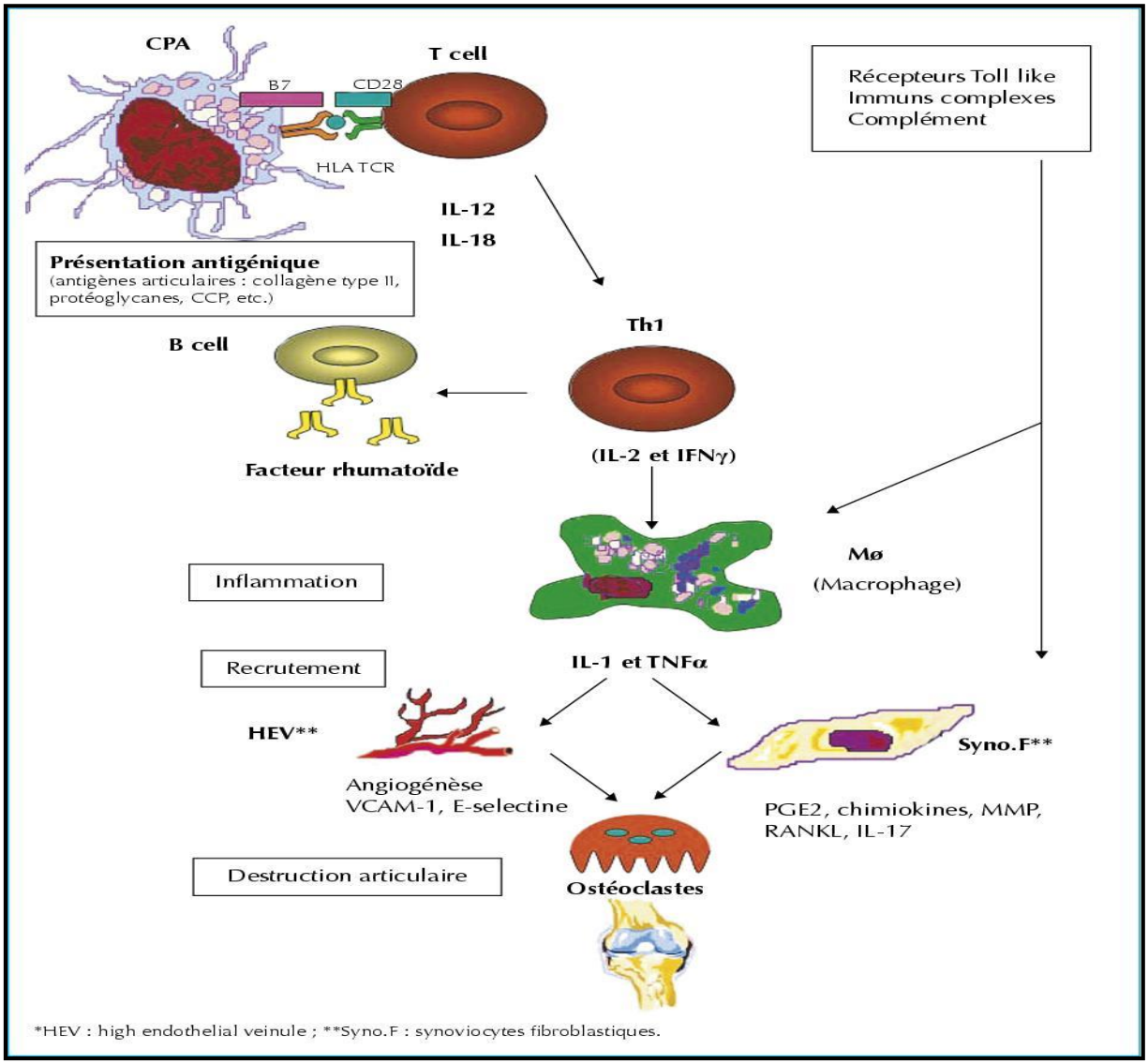


Figure 13 : les différentes phase de la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde (Benhamou et Fautrel 2009).

9. Examens biologiques de la polyarthrite rhumatoïde

Devant un tableau clinique évoquant une PR, certains examens biologiques doivent être systématiquement réalisés. Ils pourront alors apporter du poids en faveur du diagnostic d'une PR ou au contraire d'une autre pathologie. Ainsi, il doit être effectué un bilan sanguin, certaines analyses immunologiques et un examen du liquide synovial. Ces variations biologiques sont inconstantes surtout au début de la pathologie en effet, certains patients présenteront tout au long du développement de leur maladie des bilans biologiques normaux.

9.1. Bilan sanguin

Ce bilan devra au minimum :

-rechercher l'existence d'un syndrome inflammatoire par mesure de la vitesse de sédimentation (VS) et le dosage de la protéine C (CRP).

- rechercher une variation de la numération de la formule sanguine (NFS).

- rechercher une élévation des transaminases hépatiques.

9.2. Analyse immunologique

A la phase initiale de la PR, les analyses immunologiques n'apportent pas toujours les résultats escomptés. En effet, les auto-anticorps recherchés (FR ANTI CCP) n'apparaissent généralement qu'après 6 mois à 1 an d'évolution de la maladie.

10. Intérêt du diagnostic et pronostic des anti-CCP

Les anticorps anti-CCP sont présents dans le sérum des patients qui vont développer une PR, souvent plusieurs années avant l'apparition du premier signe clinique, et les taux augmentent au fur et à mesure que l'on se rapproche du début des symptômes.

10.1. Intérêt diagnostic

La spécificité des anticorps anti-CCP dans la PR est très bonne, contrairement au FR, ce qui est en fait un outil de diagnostic très précieux. Cependant ils peuvent être présents dans d'autres situations, notamment des rhumatismes inflammatoires. Les valeurs diagnostiquées des différents tests ont été établies à partir de séries de patients présentant des maladies. Les ACPA sont détectables chez une proportion importante de patients à des stades très précoces de la maladie et souvent même plusieurs années avant l'apparition des premiers signes cliniques de PR**.** Leur grande spécificité ainsi que leur précocité d'apparition font de ces auto-anticorps des outils majeurs pour le diagnostic de la PR **(Dahlqvist 2003, Gaalen 2004, Nielen 2004).**

10.2. Intérêt pronostic

Des études transversales ont permis d'établir des corrélations significatives entre la présence et/ou le titre des ACPA et divers critères cliniques, radiologiques ou biologiques d'activité et/ou de sévérité de la PR (nodules rhumatoïdes, CRP, complexes immuns circulants, destructions articulaires…) **(Vincent 1989, Paimela 1992).** Des études longitudinales plus récentes ont confirmé la valeur pronostique des ACPA et, en particulier, leur corrélation avec l'érosion osseuse après plusieurs années d'évolution **(Forslin 2001, Meyer 2003; Vencovsky 2003).**

La détection des ACPA présente donc un intérêt clinique majeur, à la fois du fait de leur valeur diagnostiquée, dès les stades précoces de PR, mais aussi de leur valeur pronostique, permettant d'établir des stratégies thérapeutiques adaptées aux patients, dès les stades les plus précoces de la maladie.

11. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde nécessite une prise en charge pluridisciplinaire dont les objectifs de la thérapeutique actuelle sont :

- le contrôle de la douleur et de l'inflammation articulaire ;
- la prévention ou la limitation des lésions structurales articulaires ;
- le maintien de la qualité de la vie, et de la fonction.

Il existe plusieurs modalités de traitement :

- le traitement des symptômes, comme la douleur, l'impotence fonctionnelle et les gonflements ;
- le traitement local au niveau des articulations ;
- le traitement de fond qui est utilisé pour agir sur la maladie**.(Sany,1997).**

11.1. Traitements symptomatiques

- Les antalgiques.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Les corticoïdes

11.2. Traitements locaux

Leur objectif est d'agir directement sur l'articulation

- Les infiltrations de corticoïdes au sein de l'articulation ont une place prépondérante pour agir directement au sein de l'articulation.
- Les orthèses, qui immobilisent l'articulation.
- Les interventions chirurgicales telles que la synovectomie pour retirer la partie enflammée et nettoyer les tendons ou l'arthrodèse pour bloquer l'articulation dans une position (ce qui supprime la douleur).
- La pose de prothèses pour remplacer tout ou partie de l'articulation**.(Sany,1997).**

11.3. Traitements de fonds

Un traitement de fond (immunosuppresseurs, biothérapies,…) doit être mis en œuvre précocement, dès que le diagnostic est posé, Il a pour but de retarder ou d'arrêter son évolution et surtout d'empêcher la destruction du cartilage et des tendons. Il comprend différents médicaments tels que le méthotrexate, le léflunomide et la sulfalazine. **(Combe,2006)**

Les biothérapies

Les biothérapies agissent sur les cellules impliquées dans le dérèglement immunitaire et la destruction articulaire. Elles ont un effet plus rapide et plus efficace sur les symptômes et sur la prévention de la destruction articulaires quand ils sont pris en association avec le méthotrexate que seuls (elles diminuent les défenses immunitaires et augmentent donc le risque d'infection. Elles sont souvent associées à un autre traitement de fond) .(**Masetk,2004)**

***Les anti-TNF alpha** font partie des biothérapies. Ils s'opposent à l'action des TNF alpha, des substances qui favorisent l'inflammation qui sont trop actives dans la PR :

- L'infliximab (Remicade®)
- L'Enbrel® (étanarcept)
- L'adalimumab (Humira®)
- Le certozulimab (Cimzia®)
- Le golimumab (Simponi®)
- Le tocilizumab
- Le rituximab (Mabthera®)
- L'abatacept ou Orancia

Partie pratique

Matériel et méthode

1. Méthodologie

1.1.Etude épidémiologique

Notre étude épidémiologique et analytique a été réalisée au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine, dans le laboratoire central « unité d'immunologie », pendant une période de 1 mois.

La population étudiée est composée de 349 sujets atteints de la PR, entre 2014 et 2015 et dont l'âge varie entre 14 et 94 ans. Les paramètres ayant été pris en considération sont :

- l'âge.
- le sexe.
- les signes cliniques.
- la positivité / négativité de l'anti-CCP.
- l'incidence anti-CCP et FR.

1.2. La sérologie

Afin d'approfondir notre étude sur les anti-CCP et voir leur intérêt dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde nous avons assisté au lancement de la technique ELISA. pour cela nous avons pris 24 patients avec suspicion de la maladie sur une période qui s'étend de janvier au mars 2016 , sur du sang préalablement recueilli.

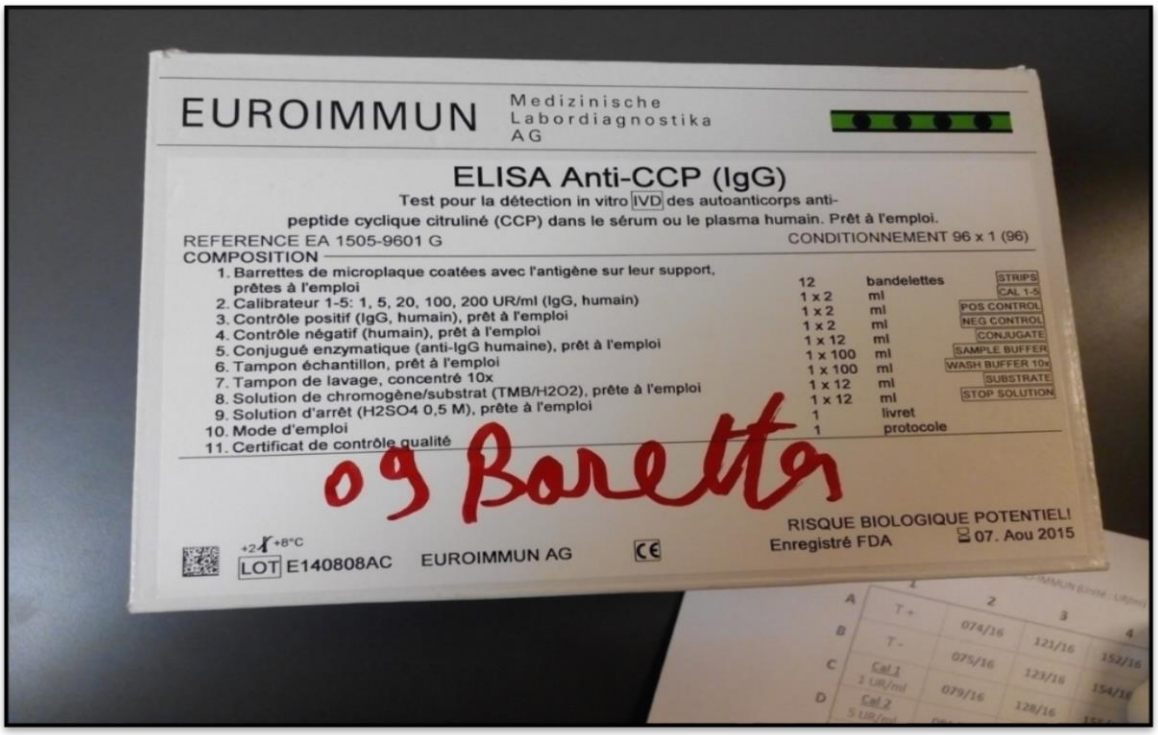
Nos objectifs :

*Connaitre l'intérêt de la recherche des anti-CCP dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde par la technique d'ELISA indirecte.

*comparaison entre l'anti-CCP et le facteur rhumatoïde (FR) sur le plan de l'affinité et de la spécificité vis-à-vis de la PR.

1.2.1. Technique ELISA (Enzyme-Lnked Immunosorbent Assay)

La technique ELISA (**Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay**) est une technique **immuno-enzymatique** de détection qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps.



Le coffret **EURO-IMMUN** est un test de dosage immuno-enzymatique qui 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) . Ce kit a été spécialement développé pour le diagnostique de la PR.

Figure 14 : La barrette d'ELISA Anti CCP.

1.2.2 Principe

Les échantillons de sérum des patients sont dilués au 1/100 (sur EDTA, HEPARINE OU CITRATE) ; Puis sont incubés dans des puits coatés avec les peptides cycliques citrullinés synthétiques contenus dans quatre barrettes de microtitration (dans lesquels on a 8 puits par barrette).

Dans le cas d'échantillon positif, les AC spécifique de la classe IgG (mais aussi IgM et IgA) se fixent sur les sites antigéniques correspondants pour détecter les anticorps fixés. Une seconde incubation est réalisée en utilisant un anticorps anti IgG humaine couplé à une enzyme qui est la peroxydase (couleur verte), pour obtenir le conjugué enzymatique, qui est capable de générer une réaction colorée par l'ajout du TMB /H2O2 (incolore) ; et qui est stoppé par l'addition d'une solution d'arrêt (acide sulfurique).

L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration des anticorps contenus dans les échantillons des patients.

1.2.3 Les dilutions

-Dilution des sérums 1/100

-Dilution des calibrateurs ¼ (5,20, 100,200 microlitres)

-Dilution de la solution de lavage 1/9(20 réactif pour 180 diluants)

1.2.4. Mode opératoire

Pour la réalisation de ce dosage quantitatif, on incube les calibrateurs de 1 à 5 en plus des contrôles positifs, négatifs et les échantillons des patients. Pour que la fiabilité du dosage ELISA soit améliorée on a dosé les calibrateurs 2 et 3 en double.

Figure 15: Calibrateurs de 1 à 5.

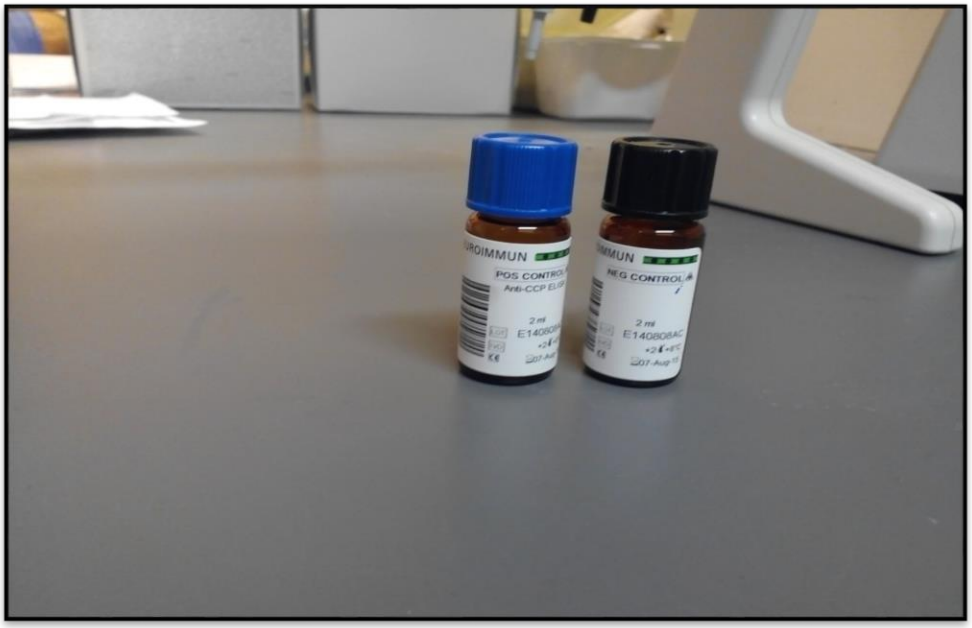


Figure 16: Contrôles positif et négatif.

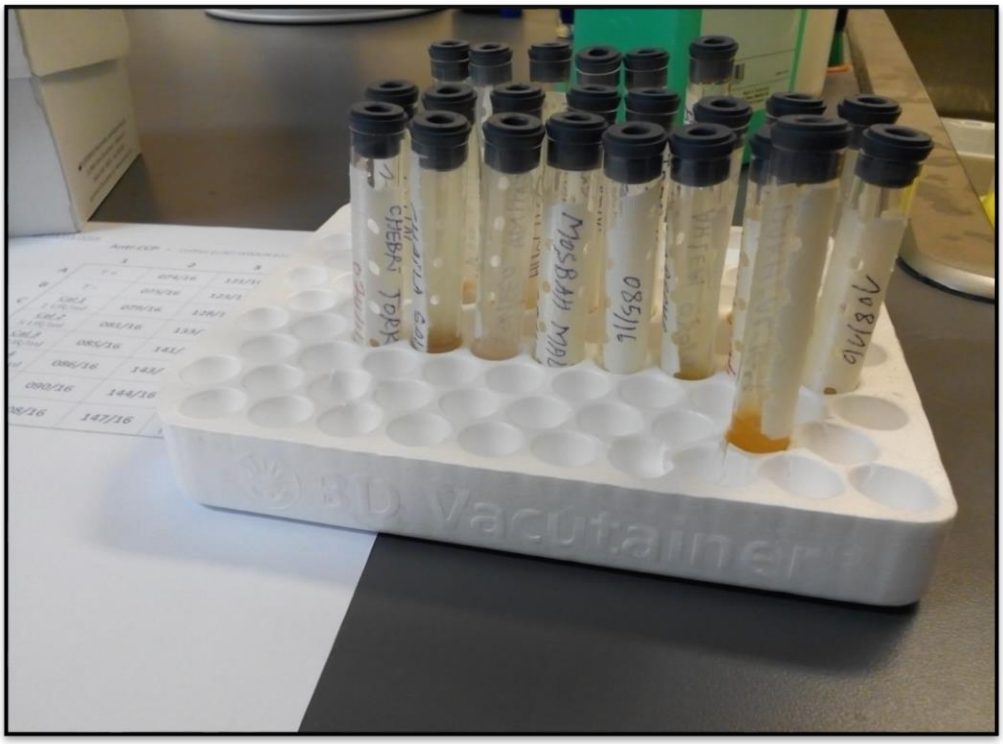


Figure 17 : Les échantillons des 24 patients

1ère étape :

***Incubation des échantillons** :

On dépose 100 µl des calibrateurs de 1 à 5 des contrôles positifs et négatifs et les échantillons dilués tous vortexés dans des puits individualisés de la microplaque selon le protocole de pipetage.

Les dépôts ne doivent pas prendre plus de 15 mn.

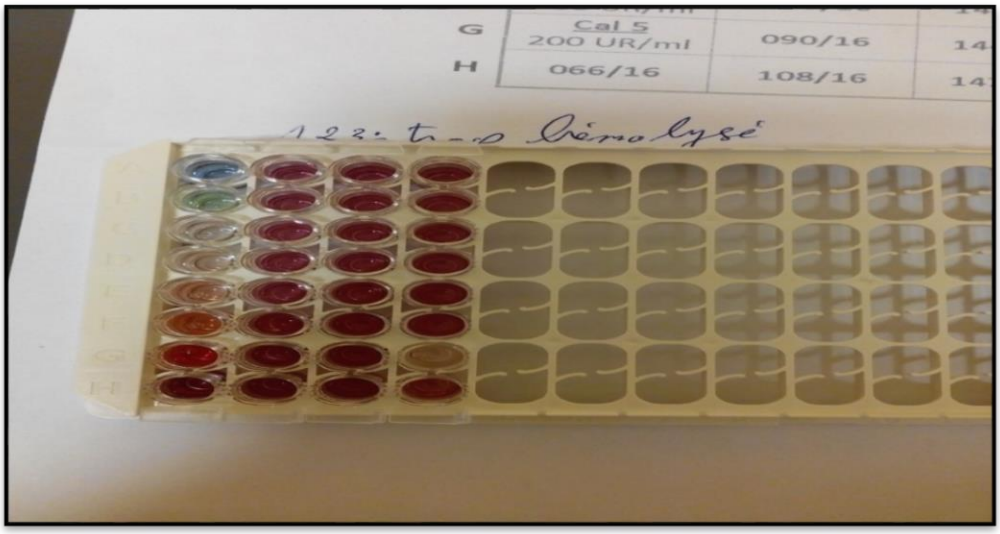


Figure 18: incubation des échantillons.

- On incube 60 mn à température ambiante (c.à.d. de +18 à 25 °C).

  Lavage automatique :

- On lave les puits 3 fois avec 450 µl de tampon lavage par puits
- On laisse le tampon de lavage dans chaque puits pendant 30 à 60 secondes par cycle de lavage, ensuite on vide les puits. Après le lavage on élimine minutieusement toute trace de liquide dans la microplaque en la tapotant sur du papier absorbant face vers le bas afin de se débarrasser de tout résidu de tampon de lavage.

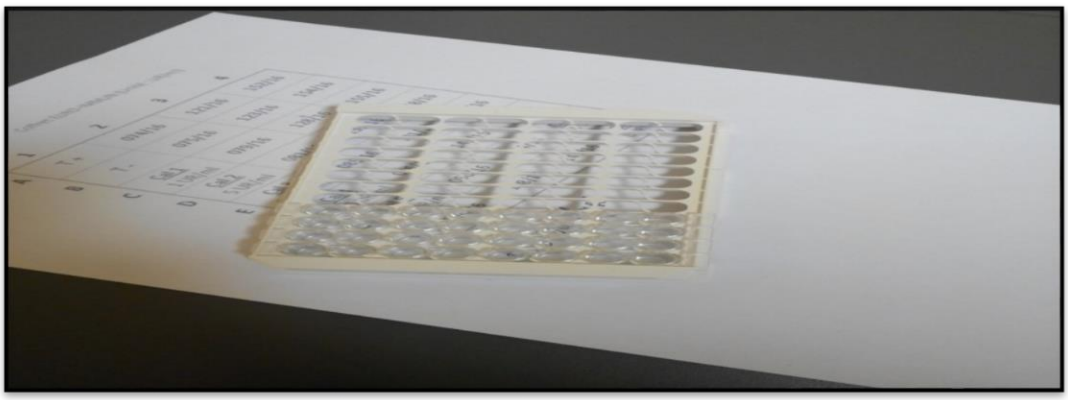


Figure 19: microplaque après le premier lavage.

2ème étape :

*On dépose 100 µl de conjugué enzymatique (IgG humaine couplée a une peroxydase) dans chaque puits de la microplaque et on incube pendant 30 mn a température ambiante.

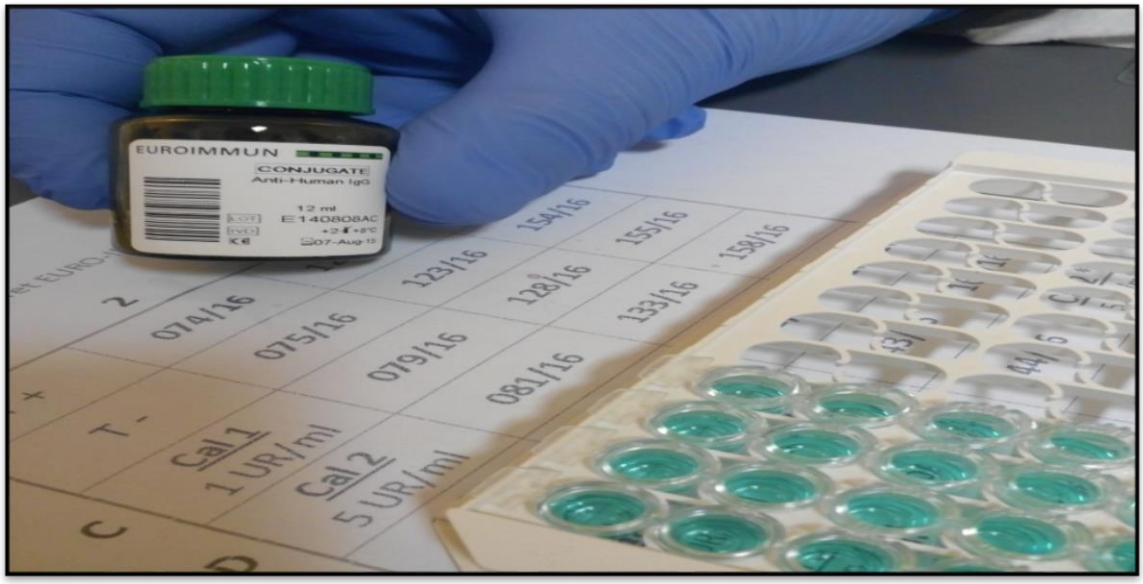


Figure 20 : addition du conjugué enzymatique (IgG humaine couplée a une peroxydase).

Lavage

On vide les puits et on refait le même lavage qu'on a effectué lors de la 1ere étape.

3ème étape :

***Incubation du substrat :**

On dépose 100 µl de la solution chromogène / substrat dans chaque puits de la microplaque. On incube 30 mn à température ambiante à l'abri de la lumière directe du soleil.

Figure 21 : solution chromogène / substrat

***Arrêt de la réaction :**

On dépose 100 µl de la solution d'arrêt dans chaque puits de la microplaque dans le même ordre avec la même cadence que lors de l'étape de distribution de la solution de chromogène/ substrat.

Lecture :

La mesure photométrique de l'intensité de coloration doit être faite à la longueur d'onde (450 nm) avec une longueur d'onde de référence comprise entre 620 et 640 nm, dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction.

Avant de mesurer on agite soigneusement la microplaque pour assurer une bonne homogénéisation de la distribution de la solution d'arrêt. Puis on dépose la microplaque sur le spectrophotomètre qui est branché à un système informatisé .

Figure 22 : spectrophotomètre

Résultats et discussion

1. Epidémiologie

1.1. La répartition des patients selon la tranche d'âge

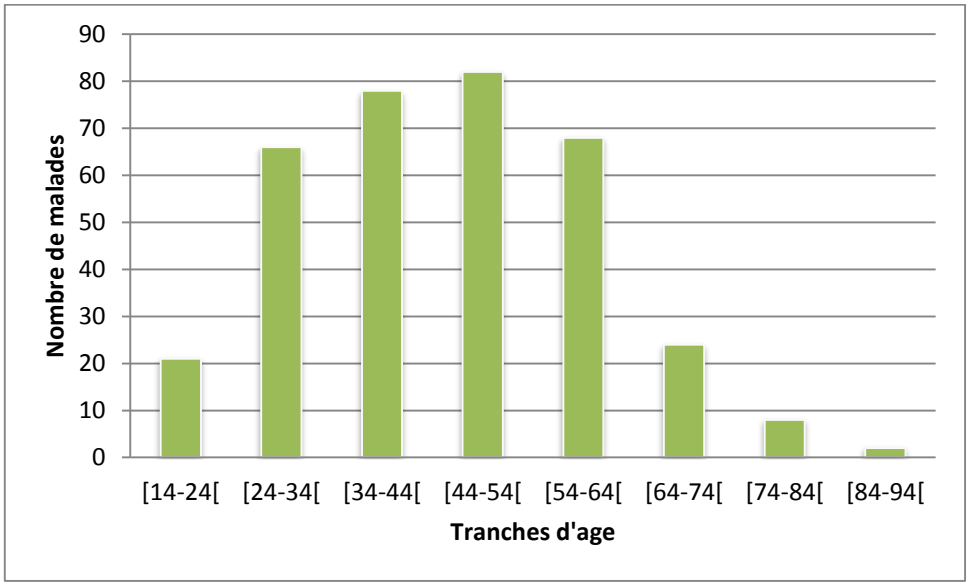


Figure 23 : Histogramme représentatif des différentes tranches d'âge.

Notre population comprend 349 patients atteints de PR, avec un âge qui varie entre 14 et 94 ans. On constate que la tranche d'âge la plus touchée est celle située entre 34 et 54 ans avec 45,85% (soit 160 cas), et la moyenne d'âge est de 44 ans. Nos résultats sont en accord avec l'étude d'Alamanos et al (2004), alors que Mansouri (2013) a constaté que l'âge moyen est de 49,36 ans.

1.2. La répartition des patients selon le sexe

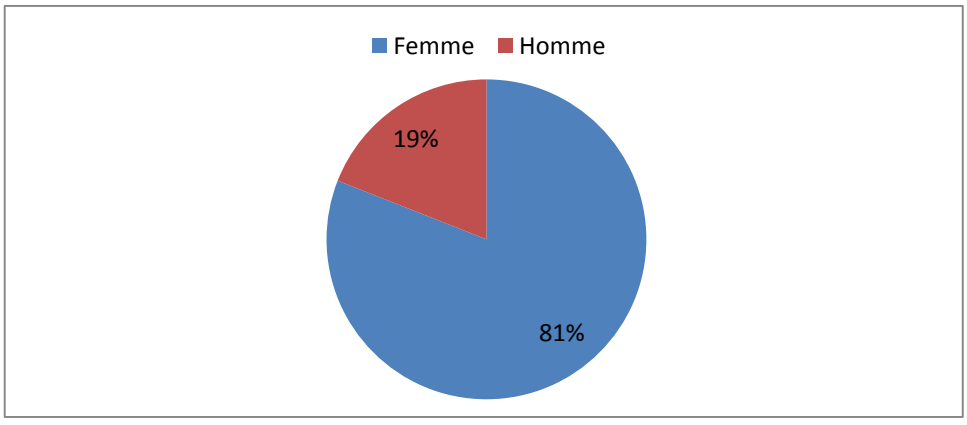


Figure 24: La répartition des patients selon le sexe.

L’analyse de nos résultats montre une large prédominance féminine avec un pourcentage de 81%. Cette prédominance peut être expliquée par la relation étroite entre le système immunitaire et le système neuroendocrinien, un dysfonctionnement des axes hormonaux régulateurs existant chez les patients polyarthritiques. Ces résultats sont en accord avec ceux de Margarita (2014) et Richard (2011) qui ont constaté aussi une prédominance féminine avec un pourcentage de 84%.

1.3 La répartition des patients selon le service

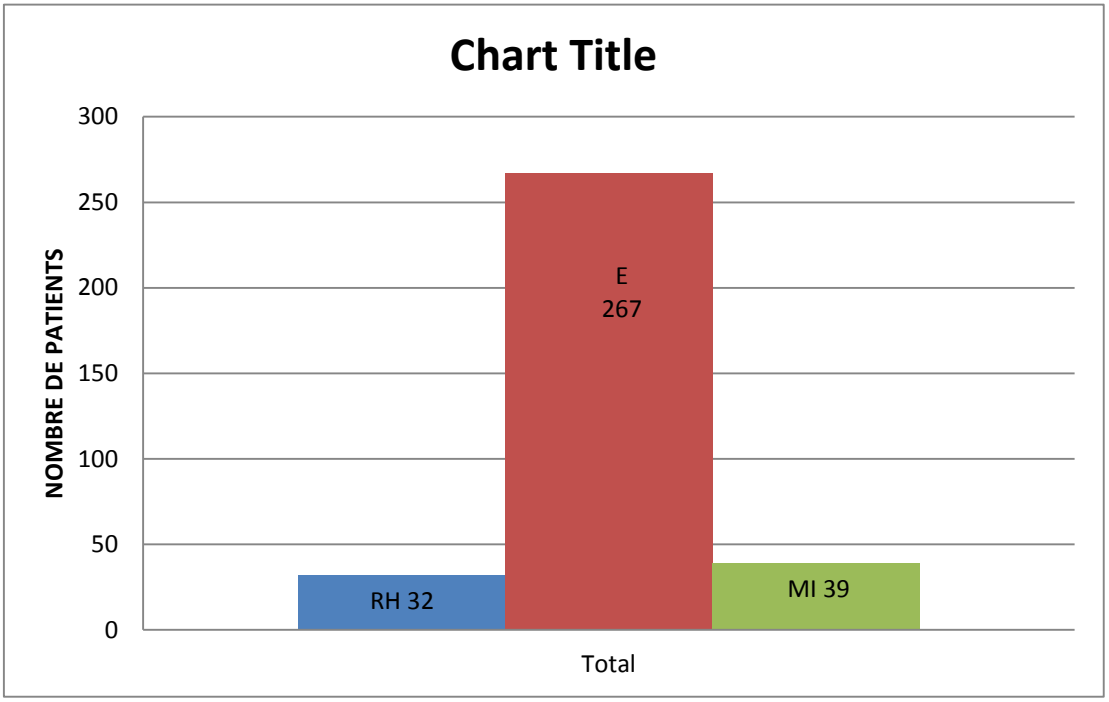


Figure 25 : la répartition des patients selon le service

Sur les 349 patients, 267 étaient des externes non hospitalisés, 32 étaient en service de rhumatologie et 39 en service de médecine interne, représentaient des polyarthralgies et des manifestations extrarticulaires.

1.4. Signes cliniques

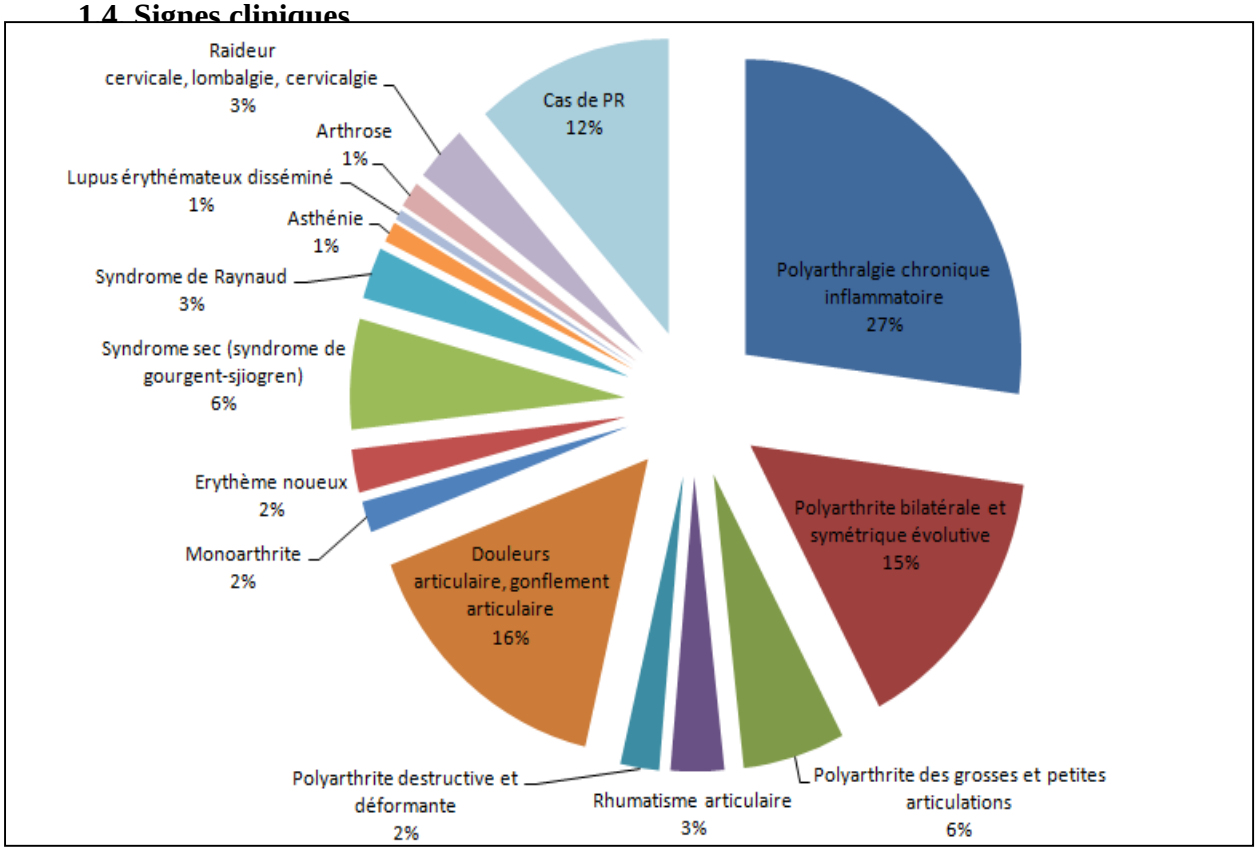


Figure 26 : Répartition des patients selon les signes cliniques.

Selon la figure 17, la polyarthralgie chronique est le principal motif de consultation avec 27%. Les douleurs et le gonflement articulaire occupent le second rang avec 16%, alors que les manifestations polyarticulaires ont intéressé les mains, les chevilles, les poignets et les genoux avec 15 %, il s'agit donc d'une atteinte bilatérale et le plus souvent symétrique.

1.5. Positivité et négativité des anti-CCP

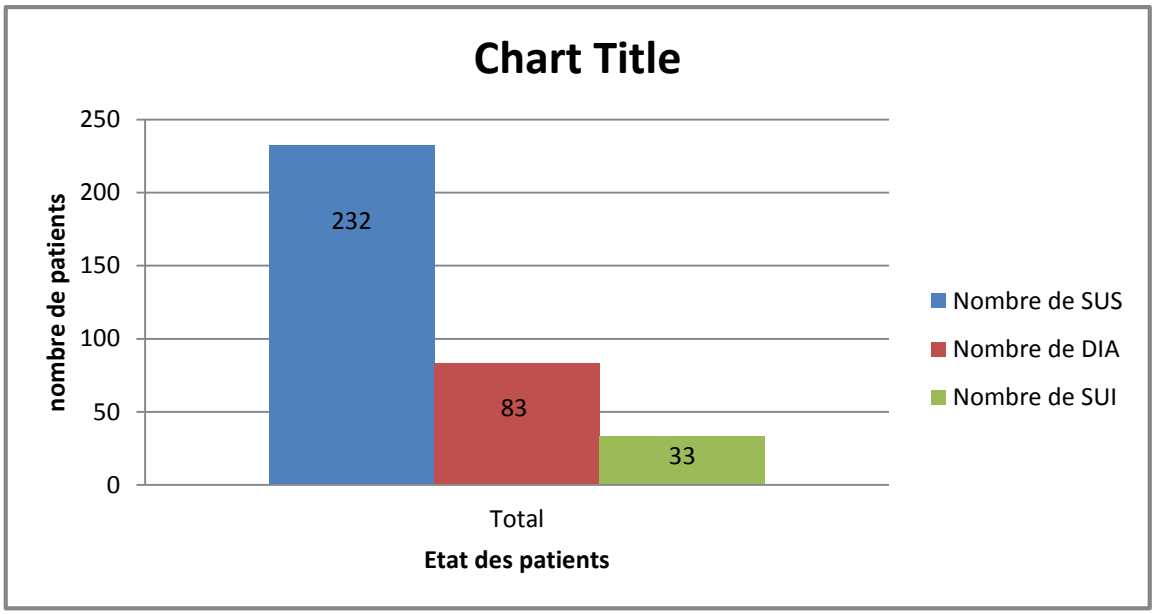


Figure 27 : états des patients

Parmi les 349 patients, 232 était seulement suspectés d'être atteints de polyarthrite rhumatoïde car le plus souvent ils présentaient des signes cliniques significatif de la PR comme les douleurs et le gonflement articulaire, les raideurs matinales, alors que 83 patients avaient été diagnostiqué pour une polyarthrite, confirmée ensuite par la positivité de la recherche des anti-CCP. Le suivi concerne 33 patients et ils sont sous traitement avec un control tout les 6 mois.

La recherche de l'anti-CCP a données les résultats suivant, 108 positifs avec un pourcentage de 30,94%, et 241 négatifs avec un pourcentage de 69,05%.

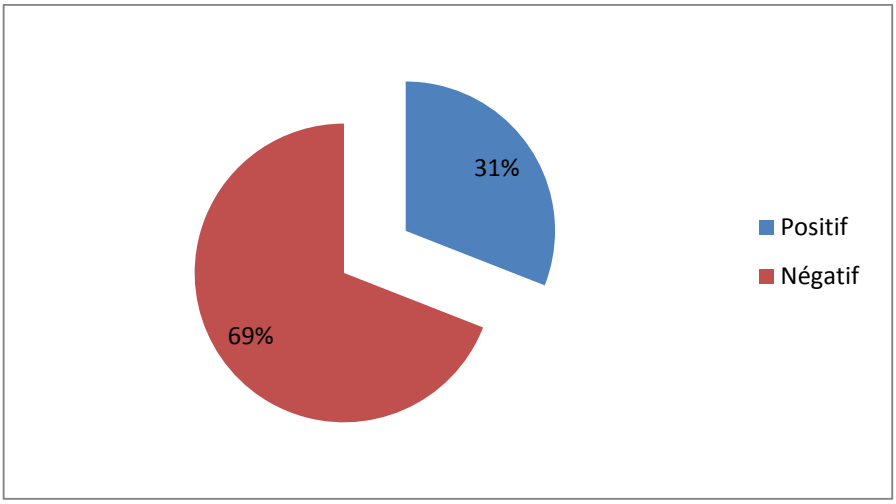


Figure 28 : les résultats de la recherche des anti-CCP.

1.6. Incidence anti-CCP et FR

Sur les 108 patients, un test d'hemmaglutination a été effectué afin de rechercher le facteur rhumatoïde (FR) pour voir s'il y a une corrélation entre l'anti-CCP et ce dernier, or si ces patients chez qui nous avons détecté des valeurs ≥ 5 (anti-CCP positif) auraient aussi des valeurs ≥ 8 (FR positif).

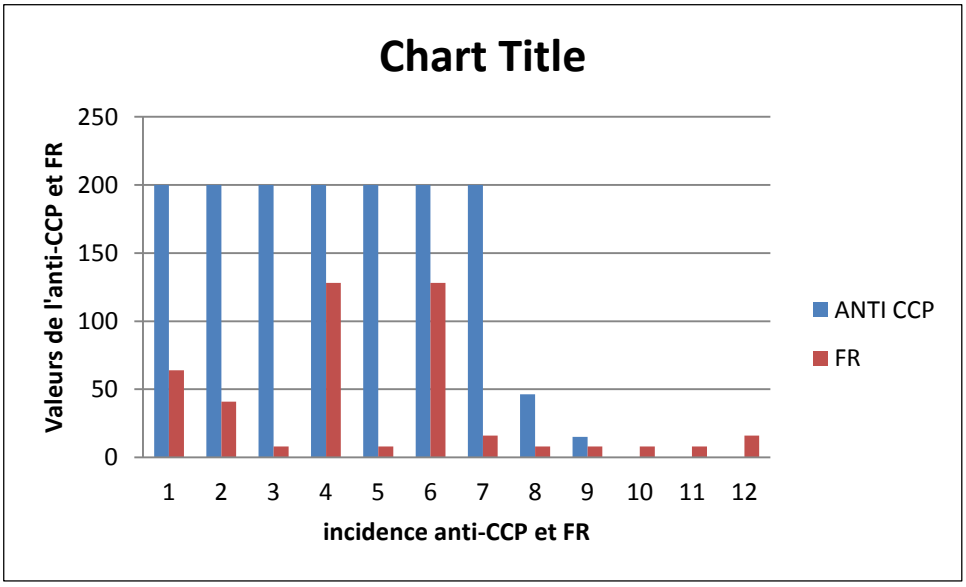


Figure 29 : l'incidence de l'anti ccp et du facteur rhumatoïde.

D’après les résultats obtenus, on conclut que le facteur rhumatoïde est un marqueur biologique qui peut être lié a d’autres maladies de type inflammatoire, il présente moins de spécificité et moins d’affinité que les anti-CCP. Ces derniers permettent d’aider à différencier la polyarthrite rhumatoïde des autres maladies inflammatoire associé a des arthrites, ce qui est compatible avec l’étude de Tant et Steinfeld (2006).

2. Sérologie

2.1. Résultats de la coloration

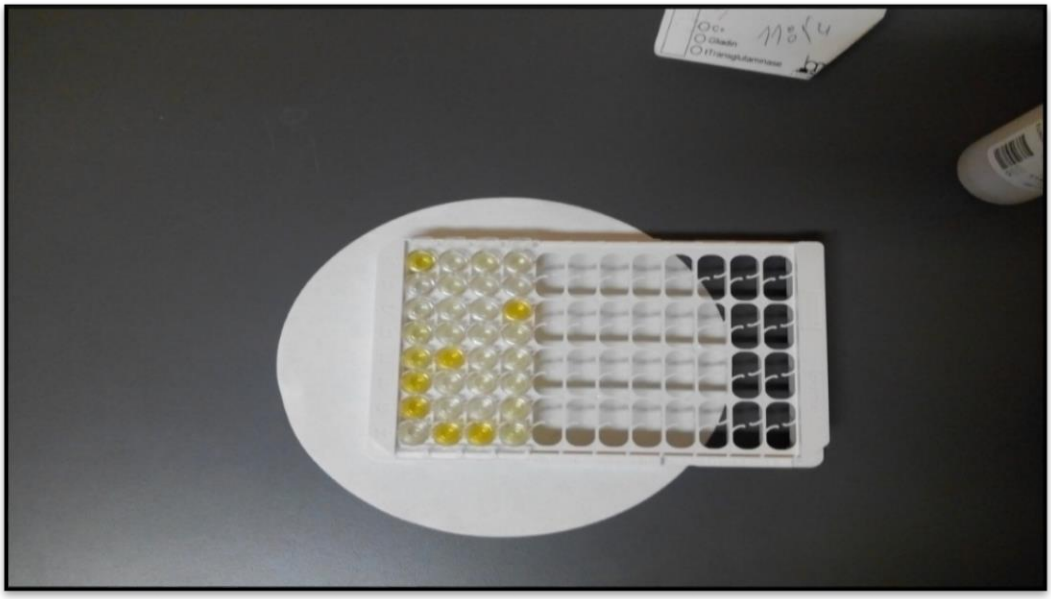


Figure 30 : Résultat de la coloration

*La première barrette contient les control positif et négatif, les cinq calibrateurs

*Les 3 autres barrettes contiennent les sérums des 24 patients

*L’intensité de la coloration signifie la positivité des anti-CCP, c’est-à-dire les 4 puits colorés en jaune foncé confirment une forte concentration de ce marqueur.

Résultats du test ELISA：

Tableau III: Résultats du test ELISA d’anti-CCP

PATIENTS	**ANTI-CCP**
1	＜5
2	＜5
3	＜5
4	＜5
5	**＞300**
6	＜5
7	＜5
8	**134 ,76**
9	2,92
10	＜5
11	＜5
12	＜5
13	＜5
14	1,45
15	＜5
16	**＞300**
17	1,50
18	＜5
19	**＞300**
20	1,65
21	1,60
22	1,74
23	4,04
24	4,40

Nos résultats démontrent que seulement 4/ 24 patients ont des valeurs positifs ce qui confirme le diagnostic de la PR, cela peut être expliqué par la présence d’anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP), qui sont dirigés contre des isoformes citrullinées de certains épitopes de la filaggrine. Leur présence est corrélée au degré d'activité de la maladie et au développement d'érosions outres les 20 patients restant présentent des valeurs négatifs ce qui signifie que ces derniers ne sont pas atteints de PR, cela implique la présence éventuelle d’une autre maladie ou les anti-CCP ne sont pas spécifique.

Résultat du spectrophotomètre :

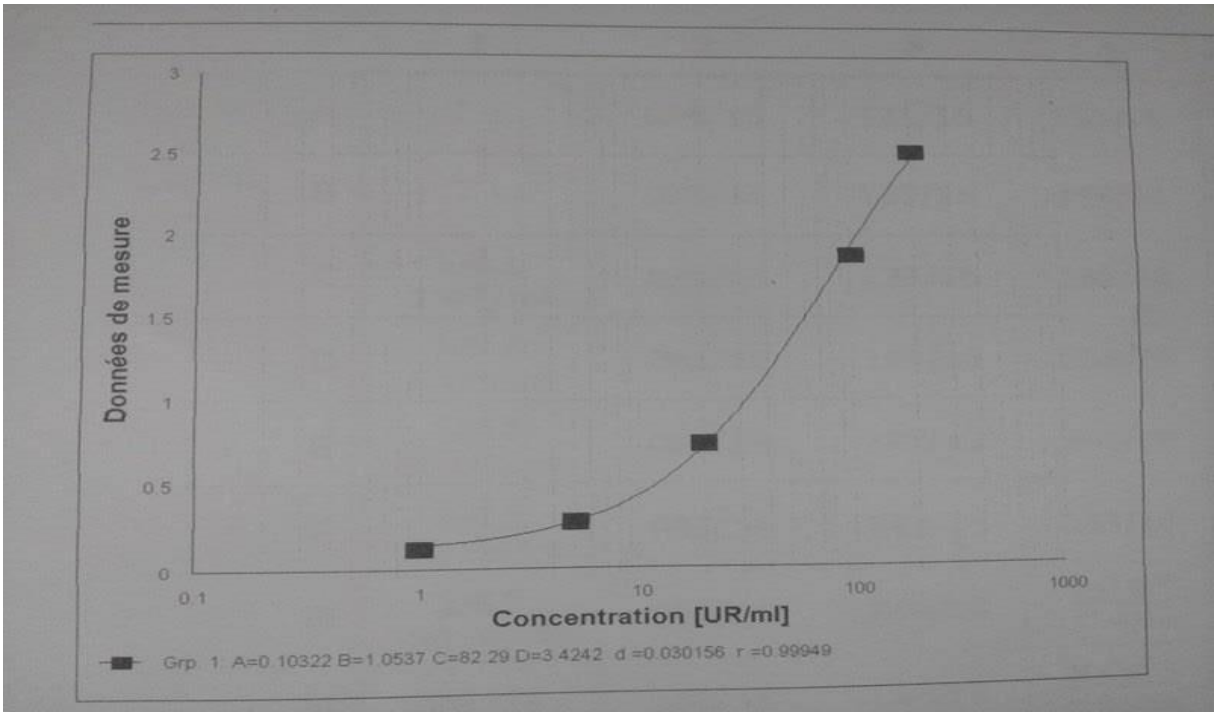


Figure 31 : Courbe de tendance exponentielle représentant la liaison entre la DO et la [anti-CCP]

Ce graphe représente l'intensité de la liaison entre deux variables de valeurs croissantes et qui sont : la densité optique et la concentration des anti-CCP.

Cette courbe montre une forte corrélation entre la concentration des anti-CCP et la densité optique (la coloration) ; l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en anti-CCP.

Conclusion et perspectives

Conclusion

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

L'intérêt essentiel des marqueurs biologiques dans la PR réside dans leur présence à un stade précoce de la maladie de manière à pouvoir instaurer au plus vite un traitement efficace pour bloquer l'évolution de la maladie. Le marqueur biologique idéal devrait être présent dès l'instauration des symptômes, avoir une sélectivité et une spécificité de 100 % et, pourquoi ne pas, fluctuer en fonction de la maladie ou en réponse au traitement. La sensibilité est définie comme la probabilité d'un test positif chez un patient qui présente la maladie, alors que la spécificité est la probabilité d'un résultat négatif du test chez un patient qui ne présente pas la maladie. Cependant, au plan clinique, les valeurs prédictives d'un test (positif ou négatif) sont beaucoup plus importantes.

De nombreux arguments suggèrent un rôle important des ACPA dans la physiopathologie de la PR. En effet, ils sont très spécifiques de cette pathologie et ils sont détectés dans le sérum des patients très précocement. Ils prennent une place primordiale dans le diagnostic précoce d'une PR.

Vue les performances du test anti-CCP pour le diagnostic de la PR à tous les stades d'évolution de la maladie par rapport aux facteurs rhumatoïde ,il apparait donc incompréhensible que ce marquer n'ait pas été intégré plus tôt parmi les critères de classification (critère de l'American College of Rheumatology (ACR)) de cette maladie.

Pourquoi ne pas proposer les anti-CCP comme teste de dépistage pour les familles des patients en particulier et la population en général .

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- **Alamanos Y, Alexandros AD**:"Epidemiology of rheumatoid arthritis"Autoimmunity Reviews 4. 2005: 130- 136.
- **Alamanosa Y, Alexandros A, Drososb D.** Epidemiology of adult rheumatoid arthritis University of Ioannina, 45110 Ioannina, Greece. 2004.
- **Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT**. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2000; 43:22–9.
- **Avouac J, Gossec L, Dougados M**, Diagnostic and predictive value of anti-CCP (cyclic citrullinated protein) antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review, Ann. Rheum. Dis. Matsui. 2006;65:845-851. 35.
- **Bacle M.** « polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapie a l'officine », thèse de doctorat , faculté de médecine et de pharmacie de Rouen, septembre. 2012 : 1-157.
- **Bakaa Z, Györgya B, Géherb P et al.** La citrullination en situations normale et pathologique Service de génétique cellulaire et immunobiologie, université Semmelweis, Budapest, Hongrie b Service de rhumatologie, u, Árpád fejedelem útja 7, 1023 Budapest, Hongrie Revue du rhumatisme. 2013 ; 80 : 18–24.
- **Bannwarth B,** thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses. Rev Prat. 2003 ; 53 : 1819-1826.
- **Bardin,T et al**. « Manifestations systémiques de la polyarthrite rhumatoïde » in GUILLEVIN .L, traité des maladies et syndromes systémiques, Flammarion Paris 2008.p.357- 409.
- **Ben Hamad M, Cornelis F, Mbarek HG et al**. Signal transducer and activator of transcription and the risk of rheumatoid arthritis and thyroid autoimmune disorders. Clin Exp Rheumatol. 2011.
- **Benhamou M, Fautrel B**. Biothérapies et rhumatismes inflammatoires. Médecine thérapeutique ,vol 15, n° 3, juillet- aout –septembre. 2009 :188-196 .
- **Berthelot JM, Combe B.** Eefficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoides. Rev Rhum, 2002, 69 : 72-83.

- **Bijlsma JW, Boers M, SAAG KG**. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. Ann Rheum Dis. 2003; 62: 1033- 10376.
- **Bredveld F, Kalden JR.** Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2004;63:627–33.
- **Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MÁ et Carmona L**. The incidence of
- **Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C et al**. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. Rheumatology (Oxford, England). 2002 ; 41(1) : 88-95.
- **Chang M, Rowland CM, Garcia VE, et al.** A large-scale rheumatoid arthritis genetic study identifies association at chromosome 9q33.2. PLoS Genetics, 4, e1000107. 2008.
- **Charpin C, Martin M, Balandraud N, Roudier J, Auger I.** Autoantibodies to BRAF, a new family of autoantibodies associated with rheumatoid arthritis. Arthritis Research & Therapy. 2010 ; 12:194.
- **Choy E**. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2012; 51 (5):3-11.
- **Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Bozannat MC, Siblia J, Eliaou JF et al**. Predictive factors of 5 years health assessment questionnaire disability in early rhumatoid arthritis . J Rheumatol. 2003 ; 30: 2344 -2349.
- **Combe B, Ferrazzi V,** Rhumatisme inflammatoire chronique post-traumatique. Revue Française du Dommage Corporel. 2000, 1, 23-29.
- **Combe B.** Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte I. Aspects cliniques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale . Masson,Paris. 2007, 14:220.
- **Combe B**. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. EMC 2006 ; 14-220-A-20 12.
- **CombeB, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J et al**. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. Arthritis Rheum. 2001; 44:1736–43.
- **Diaz FJ, Rojas-Villarraga A, Salazar JC, et al**. Anti-CCP antibodies are associated with early age at onset in patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2011.
- **Dörner T, Egerer K, Feist E, and Burmester GR.** "Rheumatoid factor revisited," Current Opinion in Rheumatology, vol. 16, no. 3. 2004; 246–253.
- **Dumonde DC, Glynn LE.** The production of arthritis in rabbits by an immunological reaction to fibrin. Br J Exp Pathol. 1962; 43:373–83.

-

- **Firestein GS.** Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature. 2003; 423: 356-361.
- **Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, et al**. Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD2) and PAD4 but not PAD1, PAD3, and PAD6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. Arthritis Rheumtoid. 2007.
- **Fox RI, Luppi M, Pisa P, Kang HI**. 213 Potential role of Epstein-Barr virus in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1992, 32:18-24.
- **Frédéric Masetk,** thése de doctorat La polyarthrite rhumatoide et sa prise en charge medicamenteuse : l'essor des biotherapie 26 Mai 2004 .
- **GENEVOIS JP**. Anatomie et physiologie articulaires. In Encyclopédie Vétérinaire - Orthopédi, 1992-1998.
- **Gossec L, Dougados M , Goupille P et al**. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthrisis : a multiparameter prospective study . Ann Rheum Dis. 2004; 63:675-680.
- **Hayder M**. Utilisation d'un Dendrimère Phosphoré comme une Nouvelle Approche Thérapeutique de la Polyarthrite Rhumatoïde, Thèse de doctorat en immunologie, Université Toulouse III - Paul Sabatier. 2011 : 21-47.
- **Herrmann ML, Schleyerbach R, Kirschbaum BJ. Leflunomide.** an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. Immunopharmacology. 2000; 47:273-289.
- **Hilliquin P.** Place des traitements de fond dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires. EMC 2006 ; 7.
- **Hueber W, et al**. Antigen microarray profi ling of autoantibodies in rheumatoid arthritis, Arthritis Rheum. 2005; 52(9): 2645-2655.
- **Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B, et al**. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. Arthritis Rheum 2003; 48:1513-2011.
- **Kallberg H, Padyukov RM, Plenge J et al**. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. Am J Hum Genet. 2007 ; 80 (5) : 867-875.
- **Kalso E, Edwards JE, Moore A**. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. Pain. 2004; 112: 372-380.
- **Kehlet H, Werner MU**. Role of paracetamol in acute pain management. Drugs. 2003; 63: 15-21.

- **Lain B, McInnes N, Engl J.** The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis Iain B. McInnes, F.R.C.P., Ph.D., and Georg Schett, M.D.N Engl J Med. 2011; 365:2205-2219.
- **Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC et al.** Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis and Rheumatism. 1998; 41, 778-7994.
- **Lee HS, Remmers EF, Le JM, Kastner DL, Bae SC & Gregersen PK.** Association of STAT4 with rheumatoid arthritis in the Korean population. Molecular Medicine (Cambridge, Mass.). 2007; 13, 455-460.
- **Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD & Song GG.** The association between the PTPN22 C1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis update. 2011.
- **Lie BA, Viken MK, Odegard S, et al.** Associations between the PTPN22 1858C->T polymorphism and radiographic joint destruction in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. Ann Rheum Dis. 2007; 66 (12): 1604-1609.
- **Luime JJ, Colin EM, Hazes JM, Lubberts E, et al**. Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review. Ann Rheum Dis. 2010;69: 337–344
- **Lundström H, Källberg M, Smolnikova B, Ding J, Rönnelid L, Alfredsson L et al.** Opposing effects of HLA-DRB1*13 alleles on the risk of developing anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009; 60 (4): 924-930.
- **M C Bossier**. « Régulation cellulaire et cytokinique de la synovite rhumatoide ».Revue du rhumatisme 2010 : 10-15.
- **MacKenzie AH, Scherbel AC.** Chloroquine and hydroxychloroquine in rheumatological therapy. In-**. Husson MC, Dardelle D, Darque A** et al. Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique. *Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament),* XXIV. 2003 ; (5).
- **Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK et al.** Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. Annals of the Rheumatic Diseases. 2008; 67, 1488-1492.
- **Mansouri S.** Prévalence du syndrome métabolique au cours de la polyarthrite rhumatoïde et son association avec l'activité et la sévérité de la maladie. MAROC. 2013.

- **Marston B, Palanichamy A, Anolik JH.** B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. Current opinion in rheumatology. Epub. 2010 ; 22 (3) : 307-15.
- **Masi AT, Aldag JC, Chatterton RT, Adams RF, Kitabchi AE**. Adrenal androgen and glucocorticoid dissociation in premenopausal rheumatoid arthritis: a significant correlate or precursor to onset. Z Rheumatol. 2000; 59 (2): 54-61.
- **Masi AT, Feigenbaum SL, Chatterton RT**. Hormonal and pregnancy relationships to rheumatoid arthritis: convergent effects with immunologic and microvascular systems. Semin Arthritis Rheum. 1995; 25 (1):1-27.
- **Masson-Bessière C, Sebbag, M, Girbal-Neuhauser E, Nogueira L, Vincent C, Senshu T. & Serre G.** The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950). 2001;166, 4177-4184.
- **Méchin MC, Nachat R, Coudane F, Adoue V, Arnaud J, Serre G & Simon M.** [Deimination or citrullination, a post-translational modification with many physiological and pathophysiological facets]. Médecine Sciences: M/S. 2011:27, 49-54.
- **Menkès CJ, Allanore Y, Giraudet JS et al..** La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Consulter prescrire. Masson, Paris, 2004.
- **MOISSONIER P.** Pathologie chirurgicale spéciale. Pathologie articulaire. Polycopié. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Chirurgie. 1999, 60.
- **Morand EF, Leech M**. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation of inflammation in rheumatoid arthritis. Immunol Cell Biol. 2001; 79, (4): 395-399
- **Morel J, Miossec P, Combe B.** Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Encyclopédie Médicochirurgicale 2004 EMC-Rhumatologie Orthopédie 1. 2004 : 218–230.
- **Morel J, Miossec P, Combe B.***" Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis "*,EMCRhumatologie Orthopédie 1. 2004: 1-13.
- **Nacer S.** « Etude de la fréquence des Anticorps Anti-CCP2 et de l'association des allèles HLA de classe II chez des patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde ».Mémoire de fin d'études pour l'obtention de diplôme d'étude Médicale Supérieur Spécialisée en immunologie. 2008.
- **Oliver JE, Silman AJ.** Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2006; 35, (3):169-174.

- **Oliver JE, Silman AJ**. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2006, 35 (3) : 169-174.
- **P.K, Gregersen, J. Silver, R.J. Winchester.** The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1987, 30, (11): 1205-12013.
- **Perrier JJ.** "le dosage des anticorps anti proteins citrulliné, Intérêt pour le diagnostic et le prognostic de la PR" Spectra biol. 2006.
- **Plenge RM, Sejelstad M, Padyukov L, Lee AT, Remmers EF, Ding B, Liew A, et al.** TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis--a genomewide study. N Engl J Med. 2007; 357(12): 1199-1209.
- **Quinn MA et al**. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. Clin Exp Rheumatol 2003; 21: 154–157.
- **Reviron A, Perdriger E, Toussirot D et al**. Influence of shared epitope-negative HLA-DRB1 alleles on genetic susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2001; 44 (3): 535-540.
- rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry.Rheumatology. 2008; 47:1088.
- **Sany J**., **Combe B., Jorgensen C**. Polyarthrite rhumatoïde de l‟adulte III. Traitement. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 14-220-A-20, 1997 .
- **Sany J.** La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. John Libbey Eurotext Ed. 2003, 297. **Firestein GS and Zvaifler NJ.** How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis?: II. T cell-independent mechanisms from beginning to end. Arthritis Rheum. 2002; 46: 298-308.
- **Sany J.** Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : conception actuelle. John Libbey Eurotext, Montrouge, Paris , 2003.
- **SCHNEIDER N, LEJEUNE PJ, DEBY-DUPONT G, D SERTE YN,** « Le rôle des synoviocytes dans l'articulation diarthrodiale enflammée »,Article de synthèse. 2007 : 24-43.
- **Shimada K, Ozawa N, Hayakawa H, Hagiwara F, Nakayama H et al**., Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis, J. Rheumatol. 2006;33:2390-2397

- **Smolen J, Aletaha D, Machold K.** Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. Bailleres Clini Rheum 2004.
- **Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P.** New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2007;370(9602):1861-74.
- **Snijders DG, Elferink A, Geluk AL et al.** An HLA-DRB1-derived peptide associated with protection against rheumatoid arthritis is naturally processed by human APCs. J Immunol. 2001; 166 (8):4987-4993
- **Stanislav L, Zhan-Guo LI.** "Citrulinated peptide and its relevance to RA "Jhon Wiley and sons ,immunological reviws 333/2010.
- **Strand V, Kimberly R and Isaacs JD.** "Biologic therapies in rheumatology: lessons learned, future directions." Nat Rev Drug Discov. 2007; 6(1): 75-92.
- **Suzuki A, Yamada R.** "Anti citrulinated collagen typeıantibody is a target of auto-immunity in Rheumatoid arthritis 2005";Biochemical and Biophysical Research Communications. 2005; 333: 418–426
- **Tant L et Sterifeld S.**" Anti-CCP anti body test diagnostic and pronostic values in rheumatoid arthritis" Rev Med Brux – 2006.
- **Tishler M, Caspi D. et Yaron M.** C-reactive protein levels in patients with rheumatoid arthritis: the impact of therapy. Clinical Rheumatology. 1985; 4, 321-324.
- **Tobon GJ, Youinou P et al**."The environment,gep-epidemiology,and autoimmune disease" .Rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2009.
- **Toussirot J et al**. Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr virus: an update. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2007, 74, (5) :418-426.
- **Turesson C, McClelland RL, Christianson T. & Matteson, E**. Clustering of extraarticular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology, 2008; (35): 179.
- **Vallbracht I, Helmke K.** Additional diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2005; 4:389– 394.
- **Van Venrooij W.J., Vossenaar E.R., Zendman A.J**., Anti-CCP antibodies: the new rheumatoid factor in the serology of rheumatoid arthritis, Autoimmun Rev 2004;3:17-19.

- **Vittecoq O. De Brandt M. Achulla E. Le Loët X.** Les facteurs rhumatoides sont-ils utiles au diagnostic nosologique d'un rhumatisme inflammatoire evoluant depuis moins de 12 mois en l'absence de signes cliniques d'orientation, Revue du rhumatisme 2002; 69:135-8.
- **Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, et al**. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. Bioessays. 2003;25:1106.
- **Waaler E.** On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutintion of sheep blood corpuscles. 1939. APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, Et Immunologica Scandinavica, 2007;115, 422-438.
- **Wahle M, Krause A, Pierer M, Hanteschel H. Baerwald CG.** Immunopathogenesis oh rheumatic disease in the context of neuroendocrine interactions Ann N.Y. Acad. Sci. 2002; 966:355-64.
- **Walther JV, et Ger JM.** "haw citrulination invaded rheumatoid arthritis reasearch" Arthritis Research & Therapy. 2014; 16:103.
- **Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, et al.** Systematic review: accuracy of anti-citrullinated peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2010; 152: 456-464.
- **Wilder RL**. Adrenal and gonadal steroid hormone deficiency in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1996, 44: 10-12.
- **Wilfried G.** La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : Stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert 2014.
- **Wolfe F, Hawley DJ.** The long-term outcome of rheumatoid arthritis: work disability: a prospective 18-year study of 823 patients. J Rheumatol. 1998; 25:2108-2117.
- **Zvaifler NJ.** Clinical aspects of rheumatoid arthritis. Rheumatoid Arthritis G. S. Firenstein, G. S. Panayi and F. A. Wollheim. New York, Oxford University Press. **2006;** 245-257.

Résumés

Résumé

Nous avons réalisé une étude rétrospective et prospective afin de voir l'apport de l'anti-CCP dans le diagnostic de la PR.

Notre étude épidémiologique comporte 349 patients, dont l'âge varie de 14 à 94 ans, avec une moyenne de 44 ans (45,85%) et la prédominance féminine a été remarquée avec 81%.

Selon nos résultats, la polyarthralgie est considérée comme principal motif de consultation (27%).

La sérologie, portée sur 24 patients, nous a permis d'étudier le taux de spécificité et de sensibilité des anti CCP dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde et son incidence avec le facteur rhumatoïde afin d'établir une comparaison entre ces deux marqueurs biologique.

La positivité ou la négativité de l'analyse de l'anti-CCP, dont 108 sont positif (30,94%), et 241 sont négatif (69,05%). L'incidence de l'anti-CCP et le facteur rhumatoïde (FR) dans la PR nous a confirmé que le facteur rhumatoïde n'était pas toujours le signe prédictif de la maladie.

La recherche des anticorps anti-CCP semble être, pour le clinicien, une aide dans le diagnostic sans doute largement supérieure à celle qu'apportent les facteurs rhumatoïdes, au vue de l'ensemble des résultats obtenus.

ملخص

لقد قمنا بدراسة سجلات سريرية و دراسة عينات جديدة من اجل معرفة علاقة الاجسام المضادة ACPA في تشخيص التهاب المفاصل الروماتوويدي .

دراستنا السجلات تضم 349 مريض مع اختلاف الاعمار بين 14 و 94 سنة بمعدل عمر 44 سنة (45,85)% مع ملاحظة ان الاغلبية كانت للنساء بنسبة 81 %.

من خلال نتائج دراستنا الام المفاصل يعتبر من اهم الدوافع و الاسباب لزيارة الطبيب (27)%.

دراسة الامصال ضمت 24 مريض سمحت لنا بتحديد معدل خصوصية و شفافية الجسم المضاد في التشخيص المرضي لالتهاب المفاصل الروماتويدي وحالات وجوده مع العامل الروماتويدي من اجل المقارنة بين هته العوامل البيولوجية

النتائج الايجابية و السلبية لتحليل الجسم المضاد ACPA كانت تضم 108 ايجابية (30,94)%و241 سلبية (69,05)% حالات التقاء ACPA مع العامل الروماتويدي في التهاب المفاصل الروماتويدي اتبتت لنا ان العامل الروماتويدي ليس دائما عامل تنبؤ لهدا المرض.

البحت عن الجسم المضاد وسيلة مساعدة في تشخيض التهاب المفاصل الروماتويدي بنسبة كبيرة مقارنة مع العامل الروماتويدي ما اكدته النتائج المتحصل عليها .

Abstract

We have realised a retrospective and a prospective study in order to evaluate the anti-CCP antibodies for diagnosis of rhumatoid arthritis .

Our epidemiological study includes 349 patients, whose age varied between 14 and 94 years old, with a mean age of 44 years old (45,85%), and the female predominance has been noticed at 81%.

According to our results, polyarthralgia is considered to be the main cause of consultation (27%).

Serology, established on 24 patients, allowed us to study the rate of anti-CCP antibodies specificity and sensitivity in the diagnosis of rhumatoid arthritis, and its relation with rhumatoid factor to establish a comparison between these two biological markers.

Positivity or negativity of anti-CCP antibodies analysis, 108 among patients were positif (30,94%), and 241 were negatif (69,05%).the incidence of anti-CCP antibodies and rhumatoid factor in rhumatoid arthritis has confirmed to us that the presence rhumatoid factor was not always predictive signs of the disease.

The research on anti-CCP antibodies seems to be ,very helpful for the clinician, without a doubt in the diagnosis more than the rhumatoid factor , in view of all the results obtained.

Année universitaire : 2015/2016

Présenté par : Acherard Meriem Imene
Dekhili Loubna

APPORT DE L'ANTI CCP DANS LE DIAGNOSTIC DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie-Oncologie

Nous avons réalisé une étude rétrospective et prospective afin de voir l'apport de l'anti-CCP dans le diagnostic de la PR.

Notre étude épidémiologique comporte 349 patients, dont l'âge varie de 14 à 94 ans, avec une moyenne de 44 ans (45,85%) et la prédominance féminine a été remarquée avec 81%.

Selon nos résultats, la polyarthralgie est considérée comme principal motif de consultation (27%).

La sérologie, portée sur 24 patients, nous a permis d'étudier le taux de spécificité et de sensibilité des anti CCP dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde et son incidence avec le facteur rhumatoïde afin d'établir une comparaison entre ces deux marqueur biologique.

La positivité ou la négativité de l'analyse de l'anti-CCP, dont 108 sont positif (30,94%), et 241 sont négatif (69,05%). L'incidence de l'anti-CCP et le facteur rhumatoïde (FR) dans la PR nous a confirmé que le facteur rhumatoïde n'était pas toujours le signe prédictif de la maladie.

La recherche des anticorps anti-CCP semble être, pour le clinicien, une aide dans le diagnostic sans doute largement supérieure à celle qu'apportent les facteurs rhumatoïdes, au vue de l'ensemble des résultats obtenus.

Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde (PR), anticorps anti-CCP, facteurs rhumatoïdes (FR).

Laboratoire de recherche : Hôpital militaire régional universitaire de Constantine.

Jury d'évaluation :

Président du jury :	**HEDDAD SOUAD**	(MAA UFM Constantine).
Rapporteur :	**MECHATI CHAHINEZ**	(MAA UFM Constantine).
Examinateur :	**MESSAOUDI SABER**	(MAA UFM Constantine).

Date de soutenance : 16/06/2016