REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ Dr. YAHIA FARÈS DE MEDEA
FACULTÉ DES SCIENCES



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de **Master**
en bilogie
Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Etude rétrospective et prospective de l'exploration immunologique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) au CHU du Blida.

Présenté le 12/octobre 2020 par :
CHIKER SAID Mustapha
DEROUAOUI Mohamed Elamine

Devant le Jury :

Pr. Y. BOUCHEDOUB	Encadreur	*Maître de conférances A en Immunologie*
M. A. BENNADJI	Co-encadreur	*Maître assistant A*
M. M. KHAMES	Président	*Maître de conférances B*
M. N. BENHEFRI	Jury	*Maître assistant B*
Mme. A. BOUHERAMA	Jury	*Maître assistant A*
Mme. M. ELHASSANI	Éxaminatrice	*Doctorant*

Promotion 2019/2020

بسم الله الرحمن الرحيم



Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nos remerciements s'adressent d'abord à notre promoteur Pr. Youcef BOUCHEDOUB, maître de conférances A en Immunologie, pour avoir initié ce sujet et nous avoir guidés tout au long de ce travail.Nous sommes très heureux de pouvoir vous exprimer nos reconnaissances et nos profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir. Vos précieux conseils ont grandement contribué à l'élaboration de ce travail. Que Dieu vous bénisse.

Nos remerciements vont à D. ZIANI Warda Imane,Médecin résidente en Immunologie, pour ses conseils.

Ces remerciements seraient incomplets si nous n'en adressions pas à tout l'équipe d'unité de l'Immunologie au CHU Hassiba BENBOUALI à Blida- pour leur soutien logistique et moral. Nous remercions plus particulièrement

Mohamed KHERBECHE, Fatma zohra GEURNOU pour nos nombreuses discussions et la confiance qu'ils nous ont manifestée à l'égard de notre travail.

Nos remerciements vont d'abord à monsieur BENNADJI Amine en tant que professeur pendant notre cursus universitaire, qui a été un exemple pour nous dans son travail et nous avons eu l'honneur d'apprendre de lui.Nous exprimons notre gratitude à notre enseignant et co-promoteur, chargé de cours à l'université de Médéa,

Nous désirons aussi remercier les professeurs de la faculté des sciences de l'univesité yahya fares de Médea aui nos ont fourni les outils nécessaires à la réussite de nos études universitaires.

Nous adressons nos sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidés mes réflexions et ont accepté de me rencontrer et de répondre à mes questions durant mes recherches.

Un merci particulier à Mme ELHASSANI M. Je remercie pour son soutien, sa disponibilité et qui a su nous guider et nous aider avec beaucoup de tact et de gentillesse. Qu'elle trouve ici notre estime et notre profond respect.

Nous remercions les membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions: M. KHAMES M, M. BENHAFRI N, Mme. BOUHRAMA A et Mme. ELHASSANI M.

C'est pour nos un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.

Nous avons été impressionnées par vos compétences, vos qualités humaines ainsi que les efforts déployés à nous former.
Nous sommes également particulièrement reconnaissantes et sensible à votre soutien précieux au cours de l'élaboration de ce travail.
Nous vous prie de croire l'expression de nos profonds respects et admiration pour vous.

Merci à tous et à toutes.

Dédicaces

Je tiens à la fin de ce travail à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la foi et de m'avoir permis d'en arriver ici.

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie que je dédie ce modeste travail :

- ***A mes très chères parents CHIKER SAID Ali et GUERBA Aicha***

Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour et de sacrifices dont ils ne cessent de me combler tout au long de ma vie. Que dieu leur procure la bonne santé et la longue vie.

- ***A mes chers frères et mes précieuses sœurs***

Vous m'êtes très cher et j'ai une grande affection pour vous. Que Dieu vous protège et vous apporte santé, bonheur et succès dans toute votre vie.

- ***A ma grand-mère et A tous mes oncles et tantes, et toute la famille CHIKER SAID et GUERBA***

- ***Mme EL HASSANI. M vous avez tout le respect et l'appréciation, et je demande à ALLAH le tout puissant de vous protéger***
- ***A mes amis Anouar et Fares***
- ***A mon binôme DEROUAOUI Mohamed Elamine***

Je vous dis merci.

CHIKER SAID Mustapha

Je tenon en premier lieu à remercier « dieu »le tout puissant de nous avoir donné la force, la santé, volonté achever, et patience pour mener à bien ce travail.

Je dédie ce travail à tous les personnes qui j'aime où qui m'aiment

- ***A mes très chères parents DEROUAOUI Omar et ALILI Fatma Zohra***

Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour et de sacrifices dont ils ne cessent de me combler tout au long de ma vie. Que dieu leur procure la bonne santé et la longue vie.

- ***A mes chers frères***

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

- ***A toute la famille DEROUAOUI et ALILI***

- ***A tous mes amis et mes collègues***
- ***A toute l'équipe de l'EPH TABLAT***
- ***A groupe EL MANAR de scout de TABLAT***
- ***A mon binôme CHIKER SAID Mustapha***

Je vous dis merci.

DEROUAOUI Mohamed Elamine

Résumé

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto immune non spécifique d'organe inflammatoire chronique. La présence d'autoanticorps dans le sérum des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a fourni de nombreux indices sous-jacents à la physiopathologie des maladies. Basée sur la présence de plusieurs autoanticorps comme le facteur rhumatoïde (FR), les anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA). La formation de ces autoanticorps est associée à des facteurs de risque génétiques et environnementaux pour la PR, comme les allèles spécifiques de l'antigène leucocytaire humain (HLA) et le tabagisme. Les autoanticorps peuvent être détectés de nombreuses années avant le début de la maladie chez un sous-ensemble de patients, suggérant une séquence d'événements au cours des quels les premiers autoanticorps se développent chez des hôtes prédisposés, avant une réponse inflammatoire entraînant une arthrite apparemment clinique.

L'objectif principal de notre travail est l'exploration immunologique de la polyarthrite rhumatoïde au niveau de CHU à BLIDA, à travers une étude rétrospective et prospective mené sur 465 patients.

La population étudiée est composée 465 patient atteints de PR, dont l'âge varie entre 5-85 ans, avec une moyenne de 49,37 ans. La prédominance féminine a été remarquée avec 86,60%. L'arthralgie est considérée comme principal signe clinique.75, 64% des cas ayant un FR positif et les ACPA dans 89,51%, le FR et les ACPA ont été révélé positif dans 64% des cas.

Par ailleurs les résultats des tests sérologiques montrent que les autoanticorps anti-protéines citrullinés (ACPA) sont les plus spécifiques à la polyarthrite rhumatoïde par rapport aux facteurs rhumatoïdes (FR) et aux autoanticorps anti-nucléaires (AAN), et constituent un marqueur pronostic qui permet un diagnostic plus précoce de la maladie.

Mots clés : *Polyarthrite rhumatoïde ; autoanticorps anti-protéines citrullinés : facteurs rhumatoïdes ; autoanticorps anti-nucléaires ; arthralgie.*

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory organ nonspecific autoimmune disease. The presence of autoantibodies in the serum of patients with rheumatoid arthritis has provided numerous underlying clues to the pathophysiology of the diseases. Based on the presence of several autoantibodies such as rheumatoid factor (RF), anti-citrullinated protein antibodies (ACPA). The formation of these autoantibodies is associated with genetic and environmental risk factors for RA, such as specific alleles of human leukocyte antigen (HLA) and smoking. Autoantibodies can be detected many years before the onset of disease in a subset of patients, suggesting a sequence of events in which the first autoantibodies develop in predisposed hosts, before an inflammatory response resulting in apparently clinical arthritis.

The main objective of our work is the immunological exploration of rheumatoid arthritis at BLIDA Hospital universital, through a retrospective and prospective study carried out on 465 patients.

The study population consists of 465 patients with RA, ranging in age from 5-85 years, with an average of 49.37 years. The female predominance was noticed with 86.60%. Arthralgia is considered the main clinical sign. 75.64% of the cases having a positive RF and the ACPAs in 89.51%, the RF and the ACPAs were revealed positive in 64% of the cases.

In addition, the results of serological tests show that anti-citrullinated protein autoantibodies (ACPA) are the most specific to rheumatoid arthritis compared to rheumatoid factors (RF) and anti-nuclear autoantibodies (ANA), and constitute a prognostic marker which allows earlier diagnosis of the disease.

Keywords: *Rheumatoid arthritis; anti-citrullinated protein autoantibodies: rheumatoid factors; anti-nuclear autoantibodies; arthralgia.*

الملخــص

التهاب المفاصل الروماتويدي (PR) هو أحد أمراض المناعة الذاتية الالتهابية غير النوعية. إن وجود الأجسام المضادة الذاتية في مصل المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي قد وفر العديد من القرائن الكامنة وراء الفيزيولوجيا المرضية للأمراض. بناءً على وجود العديد من الأجسام المضادة الذاتية مثل عامل الروماتويد (FR) والأجسام المضادة للبروتينات المضادة للسيترولين (ACPA). يرتبط تكوين هذه الأجسام المضادة الذاتية بعوامل الخطر الوراثية والبيئية لمرض التهاب المفاصل الرثياني ، مثل الأليلات المحددة لمستضد الكريات البيضاء البشرية (HLA) والتدخين. يمكن اكتشاف الأجسام المضادة الذاتية قبل سنوات عديدة من ظهور المرض في مجموعة فرعية من المرضى ، مما يشير إلى سلسلة من الأحداث التي تتطور فيها الأجسام المضادة الذاتية الأولى في مضيفين مهيئين ، قبل استجابة التهابية تؤدي إلى التهاب مفاصل سريري على ما يبدو.

الهدف الرئيسي من عملنا هو الاستكشاف المناعي لالتهاب المفاصل الروماتويدي على مستوى مركز المستشفى الجامعي بالبليدة ، من خلال دراسة استرجاعية واستباقية أجريت على 465 مريضًا.

يتكون مجتمع الدراسة من 465 مريضًا مصابًا بالتهاب المفاصل الروماتويدي ، تتراوح أعمارهم بين 5-85 عامًا ، بمتوسط 49.37 عامًا. ولوحظت غلبة الإناث بنسبة 86.60٪. يعتبرألم المفاصل هو العلامة السريرية الرئيسية. 75.64٪ من الحالات التي لديها FR موجب و ACPAs في 89.51٪ ، FR و ACPAs كانت إيجابية في 64٪ من الحالات.

بالإضافة إلى ذلك ، تظهر نتائج الاختبارات المصلية أن الأجسام المضادة الذاتية للبروتين المضاد للسيرولين (ACPA) هي الأكثر تحديدًا لالتهاب المفاصل الروماتويدي مقارنة بالعوامل الروماتويدية (FR) والأجسام المضادة الذاتية المضادة للنواة (AAN) ، وتشكل علامة تنبؤية والتي يسمح بالتشخيص المبكر للمرض.

<u>الكلمات المفتاحية:</u> *التهاب المفاصل الروماتويدي، الأجسام المضادة البروتينية المضادة للسيترولين، عوامل الروماتويد، الأجسام المضادة النووية،ألم مفصلي.*

❖ SOMMAIRE

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction : 1

Chapitre I : Synthèse bibliographique 3

I. Généralité sur le système immunitaire : 4

I.1 Immunité innée et adaptative: 4

I.2 L'auto immunité : 5

I.3 La polyarthrite rhumatoïde : 10

I.4 Signes cliniques : 23

I.4.1 Évaluations de la polyarthrite rhumatoïde : 23

I.5 Signes immunologiques : 25

I.5.1 Les autos anticorps (ACPA, FR, AAN) : 25

I.6 Signes radiologiques : 29

I.6.1 APERÇU DE LA RADIOLOGIE ET DE LA PATHOLOGIE : 29

I.7 Critères diagnostics : 31

I.8 Traitement : 36

I.8.1 THÉRAPIE BIOLOGIQUE : 36

Chapitre II : Matériel et méthodes. 38

II.1 Matériels : 39

II.2 Méthodes : 40

Chapitre III: Résultats et discussion 46

III.1 Étude épidémiologique : 47

IV. Conclusion : 73

V. Bibliographie 75

VI. Annexes : 85

❖GLOSSAIRE

- **Allèle :** L'une des différentes formes d'un gène présente à un locus chromosomique particulier. S'il existe plusieurs allèles différents pour un gène particulier dans une population, le gène ou le locus est dit **polymorphe.**
- **Antigène leucocytaires humains (HLA) :** Molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) exprimées à la surface des cellules humaines(les globules blancs où leucocytes)qui agit comme une molécule de présentation des peptides aux lymphocytes T.
- **Anticorps :** Glycoprotéine, également appelé immunoglobuline(Ig), produite par les lymphocytes B, qui se lie aux antigènes, souvent avec un degré élevé de spécificité et une forte affinité.
- **Antigène :** Molécule qui se lie à un anticorps ou au récepteur d'antigène des lymphocytes T (TCR T cell receptor). Les antigènes susceptibles de se lier aux anticorps appartiennent à toutes sortes de molécules.
- **Anticorps monoclonal :** Anticorps spécifique d'un antigène, qui est produit par un hybridome B (lignée cellulaire dérivée de la fusion d'un lymphocyte B normal et d'une lignée tumorale de lymphocytes B immortels). **Autoanticorps :** Anticorps spécifiques d'un antigène du soi.
- **Auto-immunité :** Réponse du système immunitaire adaptatif aux antigènes du soi qui survient en cas de défaillance des mécanismes de tolérance.
- **Maladie auto-immune :** Maladie provoquée par une rupture de tolérance au soi, entrainant une réponse du système immunitaire adaptatif contre les antigènes du soi, qui déclenche des lésions cellulaires et tissulaires. Les maladies auto-immunes peuvent être spécifiques d'organes (par exemple la thyroïdite ou le diabète) ou systémique (par exemple PR).
- **Immunité adaptative :** Immunité déclenchée par les lymphocytes et stimulée par l'exposition à des agents infectieux.
- **Immunité à médiation cellulaire :** Immunité adaptative assurée par les lymphocytes T qui constitue le mécanisme de défense contre les germes qui survivent à l'intérieur des phagocytes ou qui infectent des cellules non phagocytaires.
- **Immunité innée :** Protection contre les infections due à des mécanismes déjà existants au moment de la survenue de l'infection, capable de réponses rapides contre les microbes et réagissent d'une façon pratiquement identique en ca d'infection répétées.

- **Immunité humorale :** Type de réponse immunitaire adaptative par les anticorps qui sont produits par les lymphocytes B. L'immunité humorale est le principal mécanisme de défense contre les microbes extracellulaires et leurs toxines.
- **Immunofluorescence :** Technique permettant de détecter une molécule en utilisant un anticorps marqué avec une sonde fluorescente.
- **Lymphocyte :** Type de cellules se trouvant dans le sang, les tissus lymphoïdes et presque tous les organes, qui exprime des récepteur d'antigènes et assure les réponses immunitaires. Les lymphocytes comprennent les lymphocytes B et T (les cellules de l'immunité adaptative) et les cellules Natural killer (NK, médiateurs de certaines réponses immunitaires innées).
- **Lymphocytes B :** Seul type de cellule capable de produire des anticorps, et constituant, par conséquent, l'élément cellulaire central des réponses immunitaires humorales.
- **Plasmocytes :** Lymphocyte B ayant subit une différenciation et produisant la forme sécrétoire des immunoglobulines caractérisés par une forme ovale, un noyau excentré et un halo périnucléaire. Les plasmocytes sont typiquement des lymphocytes sécrétant des anticorps.
- **Lymphocyte T :** Type cellulaire assurant les réponses immunitaires à médiation cellulaire dans le système immunitaire adaptatif. Les lymphocytes T atteignent leur maturation dans le thymus, circulent dans le sang, peuplent les tissus lymphoïdes secondaires et sont recrutés dans les sites périphériques d'exposition aux antigènes.
- **Lymphocyte T cytotoxique (LTc) :** Type de lymphocyte T dont la fonction effectrice principale et reconnaitre et de détruire les cellules hôtes infectées par des virus ou d'autres germes intracellulaires**.**
- **Lymphocyte T auxiliaire (**ou helpe**r) :** Sous-population fonctionnelle de lymphocyte T dont les principales fonctions effectrices consistent à activer les macrophages au cours des réponses immunitaires à médiation cellulaire et à favoriser la production d'anticorps par les lymphocytes B au cours des réponses immunitaires humorales.
- **M-CSF (monocyte colony-stimulating factor, facteur stimulant la formation de colonies de monocytes):** Cytokine produite par les lymphocytes T activés, les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes du stroma de la moelle osseuse qui stimule la production de monocytes à partir de cellules précurseurs de la moelle osseuse.
- **Cytokines :** Protéines sécrétées agissant comme des médiateurs des réactions immunitaires et inflammatoires. Dans les réponses immunitaires innées, les cytokines sont produites par les macrophages et les cellules NK, tandis que dans les réponses immunitaires adaptatives.

- **Chimiokine :** Grande famille de cytokines structurellement homologues et de faible poids moléculaire stimulant le déplacement des leucocytes et régulant la migration des leucocytes du sang vers les tissus.
- **Opsonisation :** Processus de fixation des opsonines, notamment des IgG ou des fragments du complément, à la surface des microbes afin d'en améliorer la phagocytose.
- **Phagocytose :** Processus par lequel certaines cellules du système immunitaire inné, notamment les macrophages et les neutrophiles, absorbent de larges particules(>0.5µm de diamètre), comme des microbes intacts.
- **Phagosome :** Les phagosomes sont des vésicules intracellulaires, ils ont formés au cours du processus de phagocytose et fusionnent avec d'autres structures vésiculaires comme les lysosomes, conduisant à la dégradation enzymatique du matériel ingéré.
- **Pathogénicité :** Capacité d'un micro-organisme à provoquer une pathologie.
- **Di George, syndrome :** Syndrome de déficit en lymphocytes T dû à une malformation congénitale affectant les troisième et quatrième arcs branchiaux, entrainant une altération du développement du thymus, des glandes parathyroïdes et d'autres structures.
- **Monoxyde d'azote(NO) :** Molécule biologique effectrice possédant une large gamme d'activités qui, dans les macrophages, agit comme un agent microbicide puissant qui détruit les micro-organismes ingérés.
- **Moelle osseuse :** Cavité centrale des os qui constitue le site de production de toutes les cellules sanguines circulantes chez l'adulte, notamment les lymphocytes immatures, et le site de maturation des lymphocytes B.
- **Méthode immuno-enzymatique (ELISA, Enzyme-linked immunosorbent assay) :** Méthode de quantification d'un antigène immobilisé sur une surface solide reposant sur l'utilisation d'un anticorps spécifique couplé de manière covalente à une enzyme.
- **Thymus :** Organe bilobé situé dans le médiastin antérieur, qui est le site de maturation des lymphocytes T à partir de précurseurs issus de la moelle osseuse.
- **Thymocytes :** Précurseurs des lymphocytes T matures présents dans le thymus.
- **Tolérance au soi :** La tolérance au soi est une caractéristique essentielle du système immunitaire normale, et l'altération de la tolérance au soi provoque les maladies auto-immunes.
- **Sérologie :** Étude des anticorps sanguins (sériques) et de leur réaction avec les antigènes. Le terme de sérologie est souvent utilisé pour faire référence au

diagnostic des maladies infectieux par la détection des anticorps spécifique d'un microbe dans le sérum.

- **Spécificité :** Caractéristique essentielle du système immunitaire adaptatif désignant la capacité des réponses immunitaires à distinguer les différents antigènes ou de petites parties d'antigènes macromoléculaires.
- **Sérum :** Liquide exempt de cellules qui reste lorsque le sang forme un caillot. Le plasma contient en plus les facteurs de la coagulation. Les anticorps sanguins se trouvent dans le sérum.
- **Molécule CD :** Molécule de la surface cellulaire exprimée sur différents types cellulaires dans le système immunitaire qui sont désignées par des « groupes de différenciation » ou une nomenclature CD.
- **Molécule de costimulation :** Molécule se trouvant à la surface d'une cellule présentatrice d'antigène qui fournit un stimulus (« second signal »), à l'activation des lymphocytes T naïfs.
- **Récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires (PRR, *pattern recognition receptor) :*** Récepteur du système immunitaire innée qui reconnaissent des structures fréquemment rencontrées appelées « motifs moléculaires » produites par des micro-organismes, et qui facilitent les réponses de l'immunité innée contre les micro-organismes.
- **Toll-like, récepteur (TLR) :** Récepteurs de la surface cellulaire situés sur les phagocytes et d'autres types cellulaires qui agissent comme des récepteurs PRR (Pattern recognition receptors, récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires), jouant un rôle important dans la réponse immunitaire innée dirigée contre les (**Lps**) et les autres produits microbiens.
- **Récepteur de Fc (RFc) :** Récepteur de la surface cellulaire spécifique de la région constante carboxy-terminale d'une molécule d'Ig.
- **Récepteur FCɣ (RFcɣ) :** Récepteur spécifique de la surface cellulaire pour la région constante carboxy-terminale des molécules d'IgG.
- **Récepteur des lymphocytes T (TCR) :** Récepteur d'antigène, distribué de manière clonale sur les lymphocytes T $CD4^+$ et $CD8^+$, qui reconnait des complexes formés de peptides étrangers liés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité du soi à la surface des cellules présentatrices d'antigène.

❖ LISTE DES TABLEAUX

- **Tableau I :** Importance du système immunitaire……..5
- **Tableau II:** Les manifestations extra-articulaire……..…24
- **Tableau III :** Les résultats radiographique dans les différents endroits……...30
- **Tableau IV :** L'interprétation par le test waaler rose……45
- **Tableau V :** Préparer les dillutions dans des tubes à essais……..47
- **Tableau VI :** Représentation d'âge extrême et d'âge moyen……50
- **Tableau VII :** Profils des associations chez les 7 patients positifs en anti-Sm.67
- **Tableau VIII:** Analyse statistique des ACPA et des FR (Odds ratio, P-value)…68
- **Tableau IX:** Analyse statistique des ACPA et des FR (Odds ratio, P-value)….70
- **Tableau X :** Analyse statistique des AAN (Odds ratio, P-value)……..72

❖ LISTE DES FIGURES

- **Figure 1 :** Modèle du rôle possible des autoanticorps dans la physiopathologie de la maladie……13
- **Figure 2 :** Prévalence de la polyarthrite rhumatoïde dans la population adulte de diverses régions du monde.RA=PR……15
- **Figure 3 :** Principales caractéristiques anatomiques de l'articulation enflammée et le réseau de cytokines dans la polyarthrite rhumatoïde……17
- **Figure 4 :** Processus immunologiques synoviale et inflammation……18
- **Figure 5 :** Perturbation de l'homéostasie osseuse par synovite……19
- **Figure 6:**Autoanticorps contre les protéines citrullinées et l'ostéoclastogenèse……21
- **Figure 7 :** Evolution de l'érosion osseuse au cours de la PR……22
- **Figure 8 :** Le détruits du cartilage……29
- **Figure 9:** les différents signes radiologiques……30
- **Figure 10 :** Les anticorps anti peptide cyclique citrulliné (ACPA) en PR……33
- **Figure 11 :** Nomenclature et arbre de classification pour les modèles de coloration nucléaires par IFI sur substrats cellulaires Hep2……34
- **Figure 12:** Images représentatives des principaux modèles de cellules HEp-2 sélectionnés……35
- **Figure 13 :** Site d'action des médicaments antirhumatismaux sur la différenciation des ostéoclastes et l'érosion osseuse……37
- **Figure 14 :** Répartition des 465 patients atteints du PR selon le sexe……47
- **Figure 15 :** Répartition de 409 patients selon les tranches d'âge……48
- **Figure 16** Répartition des 400 patients selon le sexe par rapport aux tranches d'âge……49
- **Figure 17 :** Répartition des patients selon les signes cliniques……50
- **Figure 18 :** Répartition de nos patients selon FR, ACPA et AAN……51
- **Figure 19 :** Répartition des 458 patients selon les ACPA……52
- **Figure 20 :** Répartition des 441 patients selon les ACPA et le sexe……53
- **Figure 21 :** Répartition de 407patients selon les ACPA et les tranches d'âge……54
- **Figure 22 :** Répartition des 464 patients selon le FR……55

- **Figure 23 :** Répartition des patients selon le FR et le sexe……56
- **Figure 24:** Répartition des 407 patients selon le FR et les tranches d'âge……57
- **Figure 25 :** Répartition des 464 patients selon FR et les ACPA……58
- **Figure 26:**Répartition de nos patients selon l'AAN……59
- **Figure 27:**Répartition des patients selon les anti-Sm, anti-SSA et anti-SSB……60
- **Figure 28 :** Répartition des patients selon l'ACPA et AAN……61
- **Figure 29 :** Répartition des 418 patients selon le FR et l'AAN……62
- **Figure 30 :** Répartition des 404 patients selon les ACPA, FR et AAN……63
- **Figure 31:**Répartition des 63 patients selon FR/ACPA/Sm/SSA/SSB……64
- **Figure 32 :** Répartition des 7 patients selon le Sm+, FR, ACPA et AAN……65
- **Figure 33:** Répartition des 458 patients selon l'ACPA et l'Arthrite, et Répartition des 464 patients selon le FR et l'Arthrite……66
- **Figure 34 :** Répartition des 47 patients selon les ACPA, FR et l'arthrite+……67
- **Figure 35:** Répartition des 463 patients se le FR et l'Arthralgie, Répartition des 458 patients selon l'ACPA et l'Arthralgie……68
- **Figure 36:** Répartition des 193 patients selon FR, l'ACPA et l'Arthralgie +……69
- **Figure 37 :** Répartition des 163patients selon les antigènes solubes et l'Arthrite^{+}……70
- **Figure 38 :** Répartition des patients selon le sexe……71

❖LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **AAN:** Anticorps antinucléaire
- **AC**: Anticorps
- **ACm :** Anticorps monoclonal
- **ACPA**:anti citrullinated peptide antibodies (anti-CCP)
- **ACR:** American college of Rheumatology
- **Ag:**Antigène
- **AINS :** Anti inflammtoire non stéroidien
- **AMM**: Autorisation de mise sur le marché
- **ARMM :** Antirhumatismal modificateur de la maladie
- **BCR :** B- cell receptor
- **CD :** Cellule dendritique
- **CHU**:Centre HospitalierUniversitaire
- **CMH:** Complexed'histocompatibilité
- **CPA :** Cellule présentatrice d'antigène
- **CRP:**Protein C réactive
- **DAS28 :**Disease activity score
- **DFS :** Motif dense et finement
- **DIP :** Interphalangien distale
- **DMARDs**:Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
- **EN:** Envelope nucléaire
- **ENA :** Antigène nucléaire extracible
- **EULAR**:European League Against Rheumatism
- **Fab :** Fragment antigen-binding
- **Fc :** Fragment crystalizable
- **FLS :** Fibroblast-like synoviocytes
- **FR**: Facteur Rhumatoïde
- **HAQ:** Health Assessment Questionnaire
- **HEp-2:**Human epithelial type 2
- **HLA:** Human Leukocyte Antigen
- **ICOS :** Inducible T- cell co-stimulator
- **IFI:** Immunofluorescence indirect
- **IPD :** Interphalangien distal

- **IPP:** Inter-phalangienne proximale
- **IRM :** Imagerie par résonance magnétique
- **IUIS :** L'union internationale des sociétés d'immunologie
- **LB:** Lymphocyte B
- **LT:** Lymphocyte T
- **MAI :** Maladies auto-immunes
- **MCP:** Métacarpo-phalangienne
- **MMP :** Matrix metalloprotéinase
- **MTP:** Métatarso-phalangienne
- **MTX:** Méthotrexate
- **N** : Négatif
- **OA :** Oligoarthrite
- **OR :** Odds ratio
- **P** : Positif
- **P :** P-value
- **PAD :** Peptidyl-arginine désaminase
- **PADI2 :** Peptidyl-arginine désaminase type 2
- **PBMC:** Peripheral blood mononuclear cell
- **PR:** Polyarthrite Rhumatoïde
- **PTPN22 :** Protein tyrosine phosphatase, non réceptor 22
- **RAG :** Gène activant la recombinaison
- **RANKL:** Receptor Activator of Nfκb Ligand
- **RTX:** Rituximab
- **SE :** Sharedepitope (épitope partagé)
- **SNP :** Single-nucleotide polymorphism
- **TCR :** T- cell receptor
- **THM** : Le traitement hormonal de la ménopause
- **TNF:** Tumor of Necrosis factors
- **VS:** Vitesse de Sédimentation

INTRODUCTION :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto immune non spécifique d'organe inflammatoire chronique caractérisée par un gonflement et une douleur articulaire, des lésions du cartilage, une érosion osseuse, une déformation articulaire grave, une invalidité et une mortalité prématurée. Les principaux mécanismes pathogènes se produisent symétriquement dans les tissus synoviaux des petites articulations des mains et des pieds ; cependant, d'autres articulations peuvent également être affectées. La PR peut également inclure des manifestations extra-articulaires, telles que des nodules rhumatoïdes, une atteinte pulmonaire et une vascularite, et des comorbidités systémiques **(Klein et *al,* 2018).**

La prévalence de la PR est d'environ 0,5% à 1% et sa physiopathologie est hétérogène. La sous-classification principale est basée sur la présence ou l'absence d'anticorps anti peptides citrullinés (ACPA). La PR séropositive est associé à une évolution plus agressive de la maladie, à une fréquence accrue des manifestations extra-articulaires et à une mortalité accrue **(Klein et *al,* 2018).**

D'un autre côté, alors que l'étude de la prévalence du PR précoce est particulièrement difficile à un moment donné, la plupart des cas de PR seraient déjà établis, et environ 10%, si le pourcentage n'est pas plus faible, seraient dans les deux premières années de la maladie, il manque des études axées sur la prévalence du PR établie. Une telle étude, si elle existait, trouverait une prévalence beaucoup plus grande que celle de la polyarthrite rhumatoïde récente, la prévalence est fonction de la maladie et de la durée de la maladie **(Otón et *al,* 2019).**

Les données actuellement disponibles suggèrent que L'auto-immunité liée au PR se développe initialement des années avant les premiers symptômes articulaires dans la population génétiquement prédisposée. Les FR et les ACPA peuvent être détectés au stade préclinique et sont fortement associés à la progression vers la PR clinique **(Otón et *al*, 2019).**

Les FR et les ACPA sont les principaux marqueurs sérologiques (Immunologiques) du PR, qui ont été inclus dans les critères de classification. Étant donné que le FR peut également être trouvée dans d'autres maladies du tissu conjonctif et certaines maladies infectieuses chroniques, il n'est pas un marqueur diagnostique spécifique de la PR **(Zhao et Li, 2018)**. L'ACPA est plus spécifique, et la présence d'ACPA représente un facteur de risque indépendant de développer une PR chez les patients atteints d'arthrite indifférenciée ou d'arthralgie**.** Des anticorps antinucléaires (AAN) peuvent être aussi présents chez les patients atteints de PR **(Kourilovitch et *al,* 2014).**

Notre étude a été réalisée au niveau de l'unité d'immunologie du CHU Hassiba BEN BOUALI à BLIDA en l'an 2020, elle s'agit d'une étude rétrospective et prospective a été menée sur 465Patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde (PR) reçus entre Février et Aout, permettre de nos traité la problématique suivante :

- L'exploration immunologique de la polyarthrite rhumatoïde (PR).

Notre objectif est de détermine l'âge le plus touché, et le sexe le plus dominant dans la PR, en plus nous avons cherchés les auto-anticorps ACPA, FR et AAN et l'association entre eux et entre l'arthrite et l'arthralgie.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I. Généralité sur le système immunitaire (SI) :

L'Immunité est définie comme la résistance aux maladies, et plus spécifiquement aux maladies infectieuses. L'ensemble des cellules, des tissus et des molécules qui concourent à opposer une résistance aux infections est appelé **SI**, et la réaction coordonnée de ces cellules contre les germes pathogènes porte le nom de réponse immunitaire**.** L'immunologie est l'étude du SI et de ses réponses contre les micro-organismes invasifs. La fonction physiologique de du SI et de prévenir les infections et d'éradiquer les infections déclarées, ce construire le cadre principal dans lequel les réponses immunitaires seront abordées dans cet ouvrage **(Abbas et *al*, 2005).**

L'apparition du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) au cours des années 1980 a tragiquement mis en évidence l'importance du SI pour la protection des individus contre les infections. Toutefois, l'impact de l'immunologie s'étend bien au –delà des maladies infectieuses. Différentes tentatives pour traiter les cancers en stimulant les réponses immunitaires contre les cellules cancéreuses sont actuellement à l'étude pour de nombreuses pathologies malignes affectant l'homme. En outre, des réponses immunitaires anormales sont à l'origine d'un certain nombre de maladies présentant une morbidité et une mortalité importantes. Pour toutes ces raisons, le domaine de l'immunologie a attiré l'attention des cliniciens, des scientifiques et du grand public **(Abbas et *al*, 2005).**

I.1 Immunité innée et adaptative:

Les mécanismes de défense de l'hôte se composent d'une immunité innée, responsable de la protection initiale contre les infections, et de l'immunité adaptative (acquise), qui se développe plus lentement et met en œuvre une défense tardive et plus efficace contre les infections**.**

Le terme de l'immunité naturelle (également appelée immunité innée ou native) fait référence au fait que ce type de défense développé par l'hôte est toujours présent chez l'individu sains, prêt à bloquer l'entrée des microbes et à éliminer rapidement ceux qui ont réussi à présenter dans les tissus de l'hôte **(Abbas et *al*, 2005).**

L'immunité adaptative (également appelée immunité acquise ou spécifique) est le type de défense qui est stimulé par les microbes qui envahissent les tissus, c'est-à-dire qu'elle s'adapte à la présence des microorganismes invasifs. Il existe deux types d'immunité adaptative, appelés immunités humorale et immunité à médiation cellulaires, qui font intervenir différent cellules et molécules, et sont destinés à opposer une défense respectivement aux microbes extracellulaires et intracellulaires **(Abbas et *al*, 2005).**

La première ligne de défense de l'immunité naturelle est constituée par les barrières épithéliales et par des cellules spécialisées ainsi que par des antibiotiques naturellement présents dans l'épithélium. Les fonctions de tous les microbes réussissent à passer l'épithélium et à pénétrer dans les tissus ou dans la circulation, ils ont attaqués par les phagocytes, par des lymphocytes spécialisés appelés cellules tueuses ou Natural killers (**NK**), et par plusieurs protéines

plasmatiques, notamment les protéines des systèmes du complément. Tous ces mécanisme de l'immunité naturelle reconnaissent et réagissent contre les microbes, mais restent inactifs contre des substances étrangères non infectieuses. Différents mécanismes de l'immunité naturelle peuvent être spécifiques de certaines molécules produites par différentes classes de microbes **(Abbas et *al*, 2005).**

Tableau I : Importance du système immunitaire **(Abbas et *al*, 2005).**

Rôle de système immunitaire	implications
Défense contre les infections	Un déficit immunitaire entraine une aggravation de la sensibilité aux infections : par exemple dans le sida La vaccination stimule les défenses immunitaires et protège contre les infections
Le système immunitaire reconnait les greffons tissulaires et les protéines nouvellement introduites et y répond	Les réponses immunitaires sont des barrières importantes à la transplantation et à la thérapie génique
Défense contre les tumeurs	Possibilité d'une immunothérapie du cancer
Les anticorps sont des réactifs hautement spécifiques pour la détection de toutes sortes de molécules	Des approches immunologiques pour des tests de laboratoire sont largement utilisées en cliniques et en recherche

Résumé de certaines fonctions et caractéristiques du système immunitaire, ainsi que leur importance pour la santé et les phénomènes pathologiques.

I.2 L'auto immunité :

I.2.1 Principes et pathogenèse :

L'auto-immunité est définie comme une réponse immunitaire dirige contre des antigènes du soi (antigène autologue), qui constitue une cause importante de pathologie. Il est estimé qu'au moins 1 à 2 % des individus souffrent de maladies associées à des réponses immunitaires incontrôlées sont dirigées contre des antigènes du soi **(Abbas et *al*, 2005).**

Les principaux facteurs déclenchant une auto-immunité sont d'une part, des gènes de susceptibilité qui peuvent contribuer à des dysfonctionnements de la tolérance au soi, et d'autre part, des facteurs environnementaux, comme les infections, qui peuvent activer des lymphocytes

autoréactifs. Les modèles animaux expérimentaux ont permis de comprendre comment la tolérance au soi était susceptible de présenter des dysfonctionnements et quels étaient les processus conduisant les lymphocytes autoréactifs à devenir pathogènes **(Abbas et *al*, 2005).**

I.2.2 TOLÉRANCE ET RUPTURE DE TOLÉRANCE :

♦ LES PRINCIPES DE BASE DE LA TOLÉRANCE :

La tolérance à un antigène donné peut être obtenue soit par des mécanismes de suppression (c'est-à-dire l'élimination des cellules réactives à l'antigène) soit par des mécanismes non délétionnaires. Le terme non délétionnel fait référence aux mécanismes dans lesquels les cellules spécifiques de l'antigène sont incapables de répondre aux antigènes que leurs récepteurs des cellules T (TCR) reconnaissent. Cela peut être le résultat soit de stimuli d'activation inadéquats, conduisant à une anergie, soit d'une suppression active des cellules T réactives à l'antigène par le biais de cellules régulatrices. La tolérance de suppression aux antigènes tumoraux n'a pas pu être rompue par immunostimulation chez l'hôte porteur de tumeur car les cellules T réactives à ces antigènes seraient tout simplement absentes. Étant donné que la plupart des antigènes exprimés par les tumeurs sont, en fait, des autoantigènes normaux auxquels une tolérance de suppression est susceptible d'exister, le nombre de clones de cellules T dans un répertoire immunitaire donné qui peut reconnaître des tumeurs est susceptible d'être relativement petit au départ. Ainsi, il est facile d'imaginer que des tumeurs à croissance rapide pourraient dépasser cette réponse immunitaire **(Markus et *al*, 2004).**

Le maintien de la tolérance immunitaire à soi-même est un mécanisme essentiel pour prévenir les réponses immunitaires fâcheuses et l'auto-immunité. La dégradation de la tolérance est souvent un processus complexe qui est difficile à disséquer. Malgré ce défi, des progrès importants ont été réalisés dans notre compréhension de l'auto-immunité grâce à l'étude des formes monogéniques de la maladie **(Markus et *al*, 2004).**

Une autre façon de classer la tolérance est basée sur le site anatomique et le temps de développement lorsque les cellules T sont tolérées. Ainsi, pour la tolérance dépendante du thymus induite pendant la maturation d'une cellule T, le terme tolérance centrale a été inventé. L'induction d'une tolérance extrathymique, après que le lymphocyte T mature a quitté le thymus, est appelée tolérance périphérique. La tolérance centrale est obtenue principalement par le processus de sélection négative. Les thymocytes en développement subissent deux processus sélectifs basés sur la reconnaissance des complexes MHC / peptide par leurs TCR uniquement réarrangés. La sélection positive fait référence au processus dans lequel les thymocytes ayant une faible affinité pour un complexe auto-CMH / peptide exprimé sur les cellules épithéliales du cortex thymique sont sauvés de l'apoptose programmée par le signal fourni par la ligature TCR **(Ernst et *al*, 1999)**. La conséquence de ce processus est la sélection d'un répertoire de cellules T qui reconnaît préférentiellement les molécules du CMH hôte complexées aux peptides. Ces complexes

à la périphérie fournissent des signaux aux cellules T qui optimisent la survie et la préparation à répondre aux complexes auto-CMH-peptide étranger pour lesquels ils ont une affinité plus élevée**.** Parce qu'il ne serait pas souhaitable de développer un répertoire de lymphocytes T mature qui reconnaît suffisamment les complexes auto-CMH / peptide pour être activés par eux dans les tissus périphériques, les thymocytes ayant une affinité élevée pour les complexes auto-CMH / peptide subissent un processus de sélection négative dans le thymus, qui conduit à une délétion via la mort cellulaire apoptotique **(Brocker et *al*, 1997)**. Cela se produit principalement au stade $CD4^+CD8^+$ (double positif) du développement des thymocytes, principalement dans la jonction corticomédullaire et la médullaire du thymus. Bien que l'antigène présenté sur une variété de types de cellules puisse conduire à la suppression, il se produit plus efficacement en raison de l'interaction de ces thymocytes immatures avec la CPA dérivée de la moelle osseuse dans le thymus, en particulier les cellules dendritiques (DC). De plus, d'autres mécanismes non délétionnaires ont été impliqués dans la tolérance intrathymique des cellules T en développement. La conséquence globale de ces processus est l'émergence à la périphérie d'un répertoire de cellules T qui reconnaît les complexes auto-CMH / auto-peptides de manière préférentielle mais faible et qui comprend des cellules avec une réactivité potentiellement forte pour les complexes auto-CMH / peptides étrangers **(Ramsdell et Fowlkes, 1990)**.

Pour plusieurs raisons, le thymus peut induire une tolérance parmi les thymocytes en développement qui reconnaissent les antigènes spécifiques aux tissus exprimés dans certains tissus périphériques. Les antigènes périphériques pourraient accéder au thymus par le biais de leur transport à travers des CD migrateurs, et l'épithélium thymique présente une expression proche des antigènes considérés auparavant comme spécifiques à certains tissus périphériques et induit ainsi une tolérance aux antigènes extrathymiques exprimés dans le thymus. Néanmoins, la tolérance des lymphocytes T n'est pas entièrement acquise au niveau central car il est peu probable que les nombreux antigènes restreints aux tissus exprimés dans l'organisme soient tous exprimés dans le thymus. **(Klein et *al*, 1998)**

En effet, les lymphocytes T autoréactifs peuvent clairement échapper à la sélection négative dans le thymus, et il existe des mécanismes qui peuvent tolérer ces lymphocytes T une fois arrivés à maturité et atteignant la périphérie. Ces mécanismes incluent l'anergie, la suppression et la délétion. Les processus sont incomplètement compris et ont été impliqués de diverses manières dans la tolérance induite dans différentes circonstances. Certains d'entre eux seront discutés plus tard dans le contexte de la tolérance aux antigènes tumoraux **(Sykes et *al*, 2003)**. Il convient de souligner que le thymus a été impliqué dans la tolérance périphérique en plus de la tolérance centrale car la sortie des cellules régulatrices du thymus semble jouer un rôle critique dans certaines formes de tolérance impliquant la suppression active des réponses des cellules T matures dans la périphérie. Il est de plus en plus évident que ces cellules régulatrices ont un rôle crucial dans le contrôle de la réponse immunitaire. Les cellules T $CD4^+$, $CD25^+$se sont révélées être des cellules régulatrices importantes qui contribuent à la prévention de l'auto-immunité. Ces cellules ont également été récemment décrites chez l'homme et font actuellement l'objet d'études intensives **(Dieckmann et *al*, 2001).**

Dans le contexte de l'immunologie tumorale, la considération des types cellulaires présentant l'antigène tumoral à la périphérie est d'une importance considérable. Les cellules T nécessitent des signaux provenant de molécules costimulatrices, telles que CD28, ICOS et autres, pour être entièrement activées après la ligature de leurs récepteurs d'antigène. En l'absence d'une telle costimulation, les cellules T peuvent être tolérées par reconnaissance d'antigène. Comme discuté dans la section suivante, les cellules tumorales elles-mêmes peuvent ne pas exprimer les molécules costimulatrices nécessaires pour les rendre efficaces CPA pour induire des réponses spécifiques à l'antigène tumoral **(Hawiger et *al*, 2001)**.

Les CD immatures peuvent également ne pas fournir une costimulation adéquate et peuvent ainsi tolérer les cellules T reconnaissant les antigènes qu'elles présentent. Cependant, des données récentes suggèrent que les CD matures pourraient également induire une tolérance. En plus du CMH / peptide et de la costimulation, un autre signal, tel que celle fournie par une cytokine, pourrait également être cruciale pour déterminer si l'interaction d'une cellule T avec un DC entraîne une activation ou une tolérance **(Markus et *al*, 2004).**

I.2.3 Rupture de tolérance :

La première étape de la pathogenèse auto-immune est la perte initiale de tolérance à soi-même, qui est normalement maintenue par des mécanismes de tolérance à la fois centraux et périphériques. Les modulateurs génétiques et environnementaux des voies qui régulent la signalisation du TCR peuvent modifier la tolérance thymique et contribuer à l'auto-immunité. Certains autoantigènes qui sont au centre de l'auto-immunité ne sont pas présentés dans le thymus pour diverses raisons, y compris la formation de néoantigènes à partir d'épitopes qui ne sont exprimés que dans les tissus périphériques, soit à des stades de développement ultérieurs, soit dans certaines conditions de stress. Par exemple, des peptides hybrides dérivés de deux protéines différentes peuvent se produire par transpeptidation dans des conditions de stress du réticulum endoplasmique, et seront parfois au centre d'une réponse auto-immune **(Tarbell et *al*, 2018).**

De même, pour l'immunité spécifique à la tumeur, des réponses contre la tumeur peuvent être un résultat de formation de néoantigènes via des mutations somatiques dans les cellules cancéreuses qui seraient absentes du thymus. Outre les néoantigènes, les protéines, dont l'expression est limitée spatialement et / ou temporellement, et peuvent ainsi échapper aux mécanismes de tolérance centraux et périphériques, sont bien validées comme cibles de réponses immunitaires adaptatives à la fois dans l'auto-immunité et le cancer. L'activation des voies immunitaires innées est particulièrement critique pour la perte de tolérance périphérique. Comme pour toute réponse immunitaire, le seuil et la nature des signaux nécessaires pour l'amorçage initial d'une réponse antigénique donnée sont plus stricts que la réactivation ultérieure de la même réponse. Les populations de cellules présentant un antigène spécifique, telles que les

cellules dendritiques, et les signaux innés, tels que l'IFN de type I, sont des composants importants pour amorcer la réponse **(Tarbell et *al*, 2018).**

I.2.3.1 Rupture de tolérance au niveau du compartiment T :

Les lymphocytes T $CD4^+$ et $CD8^+$ sont impliqués dans la pathogénie de nombreuses maladies auto- immunes. 11 semble cependant que les lymphocytes T $CD4^+$ soient les éléments initiateurs de la plupart de celles-ci. Il est donc important d'évaluer les arguments expérimentaux suggérant que la sélection négative des lymphocytes $CD4^+$ est moins efficace que celle des cellules $CD8^+$. L'élimination, dans le thymus, des clones T auto réactifs $CD4^+$ a été démontrée dans les trois modèles transgéniques suivants **(Vasquez et *al*, 1992)** : **1)** chez les souris transgéniques porteuses d'un TcR anti-IAS; **2)** chez les souris transgéniques pour un TcR restreint aux molécules de classe II et spécifique d'un peptide du composant C5 du complément de souris ; **3)** chez des souris double-transgéniques (TcR anti-idiopeptide x chaine légère Id^+) **Stockinger et *al*, 1994**. Cependant, un défaut de sélection négative des cellules T $CD4^+$ a été évoqué dans plusieurs autres modèles de souris transgéniques. Nous pensons que ce défaut de sélection négative apparait dans les modèles transgéniques pour les deux raisons suivantes **(Bogen et *al*, 1993)** :

- Les capacités d'élimination clonale sont dépassées car les quantités d'autoantigènes disponibles sont insuffisantes. En effet, Forster et alont montré clairement qu'il existe un état de tolérance chez les souris qui expriment un TcR transgénique sur 10 % seulement de leurs lymphocytes T, alors qu'une auto-immunité se développé chez celles qui l'expriment sur 80 % de la population T **(Forster et *al*, 1995).**
- L'absence d'un répertoire poly- clonal T peut intervenir de deux fa- cons, les cellules T non transgéniques contrôlent les lymphocytes T auto réactifs ou entrent en compétition avec eux et les éliminent des zones lymphocytaires T (comme cela a été observé pour les lymphocytes B autoréactifs par le groupe de C Goodnow), **Tonegawa et *al*, 1994**.

I.2.3.2 Rupture de tolérance au niveau du compartiment lymphocytaire B :

Comme nous l'avons vu précédemment, les lymphocytes B autoréactifs sont contrôlés à différentes étapes de leur développement. Les mécanismes impliques sont l'élimination clonale ou l'anergie qui sur- viendront en fonction du degré d'agrégation des récepteurs de surface induit par l'autoantigène. Au cas où l'autoantigène ne provoque pas d'agrégation des récepteurs, les lymphocytes B persistent. Cependant, dans tous ces cas, l'absence de lymphocytes T autoréactifs capables de collaborer avec les cellules B auto-réactives contribuera au maintien de l'état de tolérance **(Laurent Gapin et *al*, 1996)**.

I.3 La polyarthrite rhumatoïde :

I.3.1 Histoire de la maladie (PR) :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune caractérisée par une inflammation articulaire. La présence d'autoanticorps dans le sérum des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a fourni de nombreux indices sous-jacents à la physiopathologie des maladies. Basée sur la présence de plusieurs autoanticorps comme le facteur rhumatoïde (FR), les anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA), les anticorps anti-carbamylés (anti-CarP) et les anticorps anti-acétyliques plus anti-acétylés. Peut-être subdivisé en maladie séropositive et séronégative. **(Laurent Gapin et *al*, 1996)**.

La formation de ces autoanticorps est associée à des facteurs de risque génétiques et environnementaux pour la PR, comme les allèles spécifiques de l'antigène leucocytaire humain (HLA) et le tabagisme. Les autoanticorps peuvent être détectés de nombreuses années avant le début de la maladie chez un sous-ensemble de patients, suggérant une séquence d'événements au cours desquels les premiers autoanticorps se développent chez des hôtes prédisposés, avant une réponse inflammatoire entraînant une arthrite apparemment clinique. Des recherches sur les caractéristiques et les fonctions effectrices de ces autoanticorps pourraient fournir davantage d'informations sur les processus physiopathologiques sous-jacents à l'arthrite en PR. **(Laurent Gapin et *al*, 1996)**.

Des données récentes suggèrent que l'ACPA pourrait jouer un rôle dans la perpétuation de l'inflammation une fois qu'elle se serait développée. De plus, des mécanismes physiopathologiques ont été découverts soutenant un lien direct entre la présence d'ACPA et les érosions osseuses et la douleur chez les patients atteints de PR. **(Laurent Gapin et *al*, 1996)**.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune chronique affectant principalement les articulations. La PR est une maladie hétérogène qui englobe tous les sous-ensembles avec des différences probables dans la physiopathologie sous-jacente. Via une dernière voie inflammatoire commune, ces différentes voies physiopathologiques pourraient conduire à une présentation clinique similaire de l'arthrite. La subdivision la plus connue du PR se situe entre les maladies ACPA-positives et ACPA-négatives, qui diffèrent entre les facteurs de risque et les résultats cliniques **(Laurent Gapin et *al*, 1996)**.

Cette revue se concentre sur le rôle des autoanticorps dans la physiopathologie de la PR. Premièrement, la relation entre les autoanticorps et les facteurs de risque connus de PR sera discutée. Par la suite, les caractéristiques spécifiques de la réponse des autoanticorps et le potentiel pathogène des différents autoanticorps sont passés en revue **(Juarez et *al*, 2016)**. Plusieurs autoanticorps peuvent être détectés dans le sérum de patients atteints de PR, parmi lesquels le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-protéine citrullinée (ACPA) sont les plus importants. Plus récemment, des anticorps dirigés contre d'autres protéines modifiées post-

traductionnelles ont été découverts, tels que des anticorps anti-protéines carbamylés (anti-CarP) et des anticorps anti-protéines acétylées **(Scott et *al*, 2010).**

Ces dernières années, la plupart des recherches sur le rôle des autoanticorps dans la physiopathologie des maladies se sont concentrées sur l'ACPA, qui est dirigées contre les protéines citrullinées. La citrullination est une réaction médiée par les **enzymes peptidylargininedésaminase (PAD)**, qui convertissent l'arginine, un acide aminé codé en ADN, en citrulline. Cette modification post-traductionnelle se produit dans des circonstances à la fois physiologiques et pathologiques. On suppose que plusieurs facteurs de risque connus de PR sont liés au développement de la réponse immunitaire contre les protéines citrullinées et donc à la formation d'ACPA. Dans la section suivante, les hypothèses reliant les facteurs de risque de PR à la formation d'autoanticorps sont discutées. Par la suite, les caractéristiques spécifiques des différentes réponses des autoanticorps sont développées **(Shi et *al*, 2011).**

I.3.2 Étiologies :

I.3.2.1 Facteurs de risque :

1. Facteurs de risque génétiques :

La polyarthrite rhumatoïde touche environ 0,5 à 1% de la population. De nombreuses recherches ont été menées sur les facteurs de risque de cette maladie, car on espère que cela pourrait fournir plus de renseignements sur les processus inflammatoires impliqués et les possibilités de prévention ou de traitement de la PR. Plusieurs facteurs de risque environnementaux et génétiques augmentant la sensibilité aux maladies ont été identifiés. Des études jumelles ont montré que la variation génétique représente 50 à 60% du risque de développement de la PR **(Derksen et *al*, 2017).**

- **Les allèles HLA-DRB1 * 01, * 04 et * 10** sont le facteur de risque génétique le plus fort pour le développement du PR, en particulier pour la PR positive à ACPA. La plupart des allèles HLADRB1 associés au PR partagent une séquence d'acides aminés identique dans la rainure de liaison au peptide, qui a été appelée lépiote partagé (SE). La réaction auto-immune spécifique, étant donné la forte association avec la PR positive à l'ACPA, il a été postulé que les peptides présentés par les allèles contenant SE pourraient être citrullinés. Il a en effet été démontré que la conversion de l'arginine en acitrulline au niveau du site d'interaction du peptide (SE) augmentait significativement l'affinité du peptide pour la molécule CMH **(MacGregor et *al*, 2000).**

2. Le tabac :

Parmi les facteurs de risque environnementaux pour la PR (ACPA-positive), le tabagisme est le plus important. Plusieurs théories existent sur la façon dont le tabagisme pourrait prédisposer à la PR. Le tabagisme conduit à une expression plus élevée de l'enzyme PAD2, augmentant le niveau de citrullination dans le poumon **(Van Heemts et *al*, 2014)**. Cependant, on ne sait toujours pas comment la tolérance aux protéines citrullinées est rompue et les ACPA sont produits, car la citrullination se produit également dans des conditions physiologiques. La (hyper) citrullination seule ne suffit donc pas à provoquer une rupture de tolérance et conduit à l'auto-immunité. Une interaction gène-environnement a été rapportée entre les allèles HLA-DR SE et, dans une moindre mesure, le PTPN22 et le tabagisme **(Makrygiannakis et *al*, 2008)**. Cette interaction suggère une interaction entre les cellules T (sur lesquelles ces facteurs de risque génétiques exercent leur effet) et l'abondance d'antigènes nitrurés (influencés par le tabagisme), conduisant à une rupture de tolérance. Des lymphocytes T spécifiques à la citrulline ont été décrits à la fois chez des individus sains positifs et chez des patients atteints de PR. Cependant, la réponse immunitaire des patients atteints de PR était plus pro-inflammatoire avec une quantité significativement plus élevée de cellules et un biais vers un phénotype de mémoire T auxiliaire 1 (Th1) **(Kallberg et *al*, 2007)**.

3. Le microbiote :

Récemment, le microbiote a reçu beaucoup d'attention en tant qu'acteur important possible dans la physiopathologie d'une grande variété de maladies. De plus, dans la polyarthrite rhumatoïde, un rôle pour le microbiote oral et intestinal a été indiqué. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde peuvent être distingués des témoins sains sur la base d'altérations et de dysbiose du microbiote, par exemple, concernant les espèces de *clostridium*, *lactobacillus* et de *bifidobactéries* dans le microbiote intestinal **(James et *al*, 2014)**. Aucune altération du microbiote n'a provoqué d'arthrite, mais pourrait aggraver ou soulager l'arthrite. Il a été émis l'hypothèse que la dysbiose du microbiote (déséquilibre du microbiote) pourrait entraîner une inflammation locale, une perte de la fonction de barrière et une translocation bactérienne de la muqueuse vers la circulation sanguine. Certains composants de la paroi cellulaire bactérienne pourraient imiter moléculairement les autoantigènes humains, déclenchant une réponse immunitaire également dirigée contre l'articulation **(Farquharson et *al*, 2012)**, (**Figure 1**).

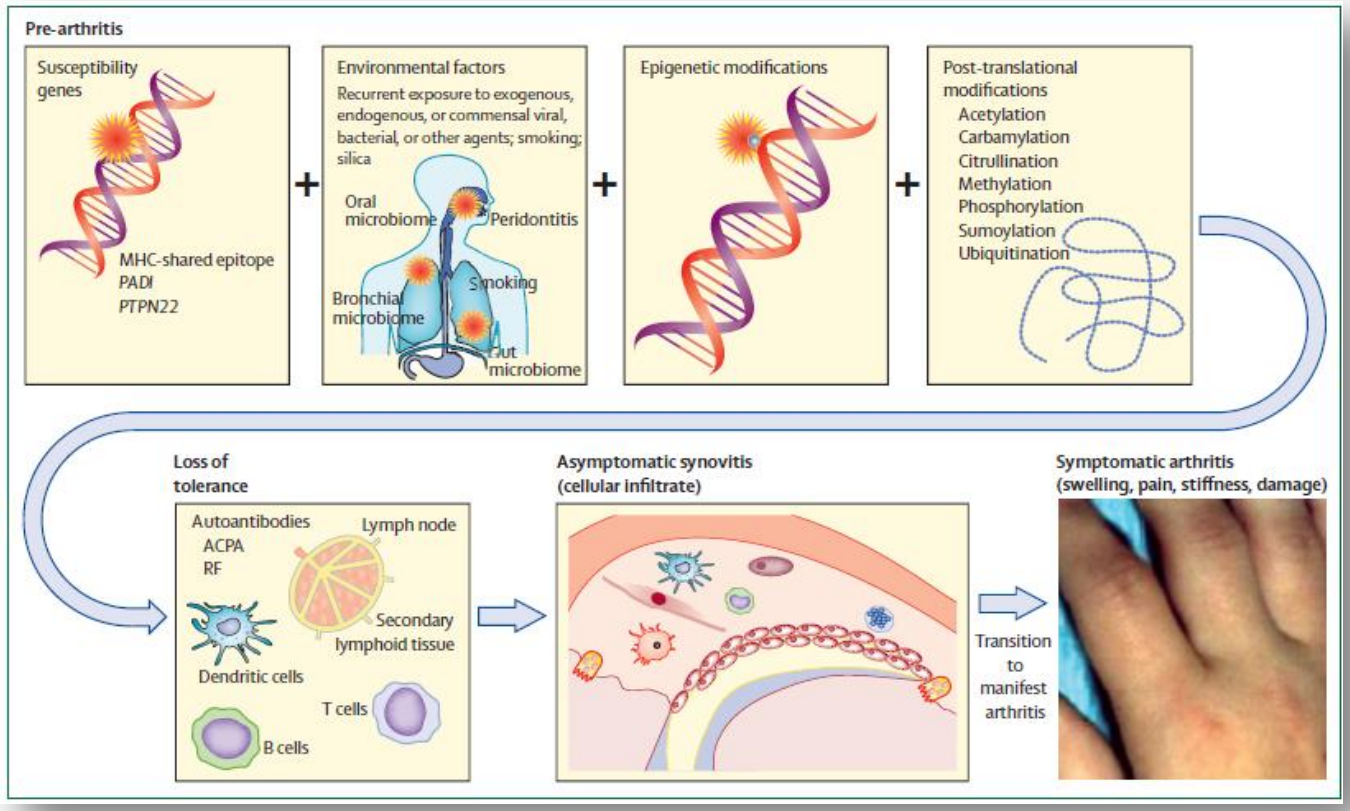


Figure 1: Modèle du rôle possible des autoanticorps dans la physiopathologie de la maladie **(Farquharson et *al*, 2012).**

Les facteurs de risque génétiques et environnementaux pourraient entraîner une augmentation du taux de modification post-traductionnelle (hypercitrullination, hypercarbamylation). Des autoanticorps contre ces modifications post-traductionnelles sont produits (notamment ACPA) qui peuvent activer d'autres cellules (immunitaires) via les récepteurs FC et stimuler la production de cytokines. La cascade inflammatoire sous-jacente entraîne finalement une arthrite cliniquement apparente.

I.3.3 Epidémiologie de la maladie :

Dans le monde, la prévalence du PR est crue varier entre 0,4**%** et 1,3**%.** 1,2 En 2005, environ 1,5 million, ou 0,6%, d'adultes américaines âgés de 18 ans ou plus souffraient de PR. Le projet d'épidémiologie de Rochester, 341 pour 100000 personnes ont reçu un diagnostic de PR chaque année entre 1995 et 2007. Bien que la PR puisse survenir chez les patients à tout âge, l'incidence à augmenter avec l'âge ; parmi les 18 à 34 ans,8.7 pour 100 000 personnes ont été touchées ; chez les 65 à 74 ans, 89 pour 100 000 ont été touchées ; et dans ces 85 ans ou plus, 54 pour 100 000

ont été touchés. Cette cohorte d'étude a estimé que le risque à vie de PR était de 4% chez les femmes et de 3**%** chez les hommes **(Konig et *al*, 2016)**.

La PR affecte env. 0,5%–1% de la population mondiale. A l'échelle **européenne**, il existe des données épidémiologiques robustes provenant uniquement de petites régions, tandis qu'en Suisse, nous ne disposons d'aucune donnée démographique relative à l'incidence et à la prévalence de la PR, notamment pour des raisons de protection des données personnelles. Des données épidémiologiques collectées dans des régions définies relativement grandes d'outre-mer, mais qui sont probablement directement transposables à l'Europe, font état d'une incidence de la PR d'env. 5/10000 personnes par an et d'une prévalence en lente progression comprise entre env. 0,5% et près de 1% dans une population vieillissante, comme c'est également le cas en Europe **(Prof. Dr méd et *al*, 2016)**.

De nombreuses études ont estimé la prévalence du PR dans le monde. Un effort systématique, entrepris au cours de la première décennie du siècle, sur la charge mondiale du PR, a estimé la prévalence mondiale du PR à 0,24% (IC à 95%, 0,23% -0,25%), sans changement perceptible de 1990 à 2010. De légères variations existent, allant d'estimations plus élevées dans les pays polaires à plus faibles dans les pays tropicaux, ainsi que des estimations plus faibles (ou sous-déclaration) dans certains contextes africains et asiatiques **(Cross et *al*, 2010)**.

Dans les pays africains, une prévalence de 0,13% a été signalée en Algérie, 0,9% au Congo, 0,2% en Égypte, 0,9% en Afrique du Sud et moins de 0,5% au Nigéria. En général, les données sur la prévalence de l'arthrite en Afrique restent rares et les études disponibles donnent des résultats très hétérogènes, en partie en raison de différences méthodologiques et en partie en raison de variations géographiques ou régionales **(Pelaez-Ballestas et *al*, 2018)**. En 2006, plusieurs petites études menées au Nigéria, au Libéria et en Afrique du Sud ont été utilisées pour estimer la charge de la PR en Afrique, les résultats pointant vers un rapport hommes / femmes élevé, et sont incompatibles avec les tendances et la littérature mondiales. Cela peut s'expliquer par le fait que les femmes de ces régions ont moins accès aux soins de santé **(Muirden et *al,* 1991)**.

En Asie, la prévalence de la maladie a été estimée à 0,75% en Inde, 0,142% à Karachi (Pakistan), 0,26% en Corée du Sud et 0,6% et 1% au Japon. Les différences entre la prévalence en Chine et au Japon (0,2%-0,3%), respectivement), ont soulevé la suspicion d'un risque de profil génétique différent pour la PR entre eux **(Symmons et *al*, 2000)**, **(figure 2)**.



Figure 2 : Prévalence de la polyarthrite rhumatoïde dans la population adulte de diverses régions du monde. RA=PR **(Symmons et *al*, 2000)**.

I.3.4 Physiopathologie de la maladie :

On pense que l'exposition de l'hôte génétiquement sensible à des déclencheurs environnementaux entraîne le dérèglement immunitaire (auto-immunité) qui est à la base de la PR. La synovie, ou revêtement cellulaire des articulations, est la principale cible de l'auto-immunité dans la PR, bien que le système vasculaire et d'autres organes puissent être affectés. Les réponses immunitaires adaptatives et innées sont toutes deux impliquées dans l'initiation et la perpétuation de la PR ; les lymphocytes T (en particulier du sous-ensemble Th1 et Th17) prédominent dans la synovie impliquée **(Oton et Carmona, 2020).**

Les cellules présentatrices d'antigènes, qui sont fortement stimulées, interagissent avec les cellules T et B dans les ganglions lymphatiques, favorisant la production de cytokines et de chimiokine, la différenciation des lymphocytes et la production d'autoanticorps formation. Les lymphocytes T et B migrent vers les articulations et Interagissent avec les macrophages résidents, les cellules dendritiques, les synoviocytes et les ostéoclastes, ce qui entraîne le recrutement de cellules inflammatoires supplémentaires dans l'espace articulaire, la production d'enzymes de

dégradation et de cytokines inflammatoires (telles que le facteur de nécrose tumorale TNFα, l'interleukine IL-1 et l'IL-6), la néoangiogénèse et l'hyperplasie des synoviocytes **(Oton et Carmona, 2020)**,**(figure 3).**

Ces interactions entraîner une synovite, qui se manifeste cliniquement par un gonflement, une chaleur et une sensibilité les articulations. Une synovite non traitée peut entraîner un pannus inflammatoire et destructeur qui détruit cartilage, os et autres structures articulaires, ce qui entraîne une déformation des articulations et douleur chronique. L'importance de la dysrégulation immunitaire dans la PR est mise en évidence par l'efficacité de nouveaux agents thérapeutiques qui ciblent des cytokines inflammatoires spécifiques et les cellules **(Oton et Carmona, 2020)**.

La polyarthrite rhumatoïde est pathologiquement hétérogène. Le site la présence d'autoanticorps (séropositivité) est associé avec des symptômes et des lésions articulaires plus graves, et mortalité accrue **(Shapira et *al*, 2010)**. Cela est très probablement dû à la formation de complexes immuns par les ACPA avec des citrullinées antigènes et la liaison ultérieure des FR, qui peut conduire à une activation abondante du complément. Le la détection des réponses auto-immunes aux autoprotéines citrullinées est une avancée majeure. Les ACPA peuvent lier les résidus citrullinées sur de nombreuses autoprotéines, notamment vimentine, α-enolase, fi bronectine, fibrinogène, histones, et le collagène de type II **(Littlejhon et Monrad, 2018)**.

Le tissu dans lequel ces immunités sont activées est incertain, mais le poumon est un candidat attractif, ce qui est cohérent avec un rôle le tabagisme dans la polyarthrite rhumatoïde et la présence de partage de peptide citrulliné dans les tissus pulmonaires et synoviaux biopsies. Les ACPA en circulation peuvent être détectés jusqu'à 10 ans avant le diagnostic dit pré-rhumatoïde arthrite. Au fil du temps, la concentration et la diversité de l'épitope des ACPA, tout comme la cytokine sérique surtout avant l'apparition de troubles articulaires l'implication **(Honda et *al*, 2012).**

Le milieu inflammatoire du compartiment synovial est régulé par un réseau complexe de cytokines et de chimiokines; les interventions cliniques démontrent clairement que de ces composants, le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'interleukine 6 et probablement le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-monocytes sont essentiels au processus, tandis que d'autres (comme l'interleukine 1 et diverses lymphokines) peuvent être moins importants. Les cytokines et les chimiokines entraînent l'induction ou l'aggravation de la réponse inflammatoire en activant les cellules endothéliales et en attirant les cellules immunitaires à s'accumuler dans le compartiment synovial **(Van Gaalen et *al*, 2004)**.

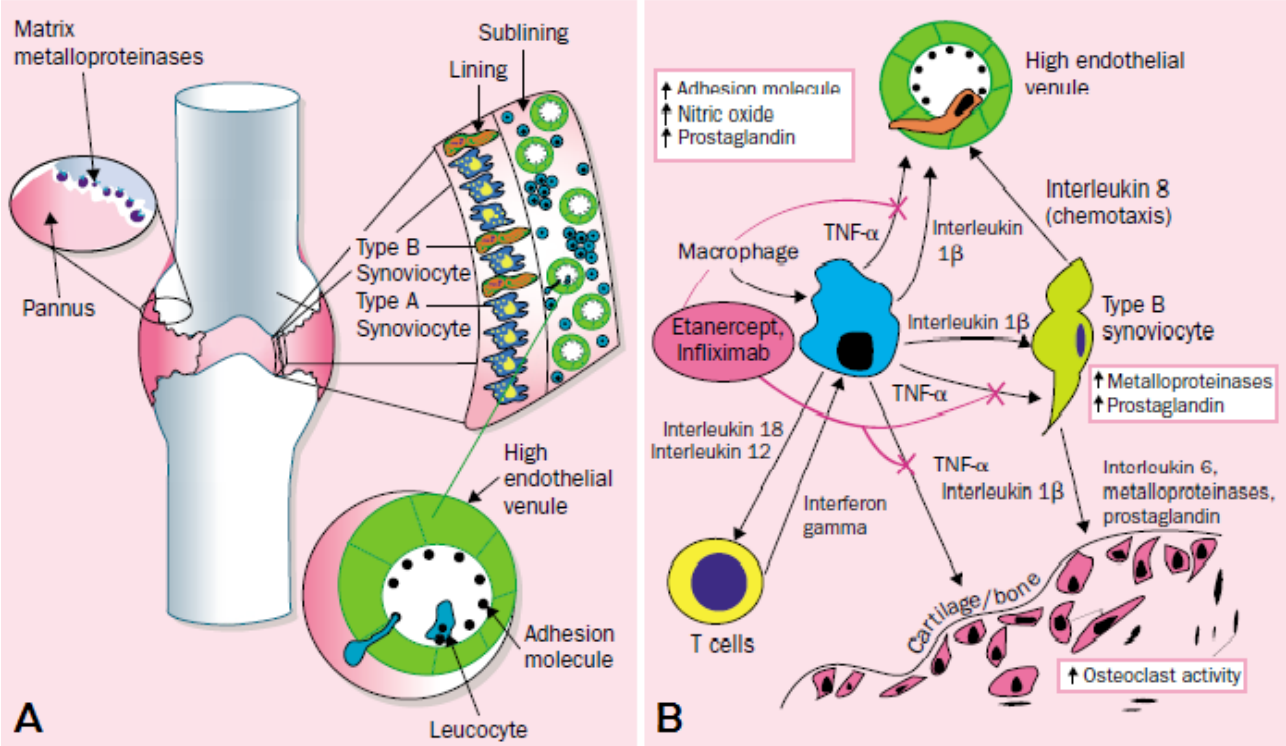


Figure 3 : Principales caractéristiques anatomiques de l'articulation enflammée et le réseau de cytokines dans la polyarthrite rhumatoïde, **(David et *al*, 2001).**

I.3.4.1 Processus immunologiques synoviaux et inflammation :

1. Inflammation :

Le gonflement des articulations dans la polyarthrite rhumatoïde entraîne une inflammation de la membrane synoviale résultant de l'activation immunitaire et se caractérise par l'infiltration de leucocytes dans le compartiment synovial normalement peu peuplé (**figure 4**). La composition cellulaire de la synovite dans la polyarthrite rhumatoïde comprend les cellules immunitaires innées (par exemple, les monocytes, les cellules dendritiques, les mastocytes et les cellules lymphoïdes innées) et les cellules immunitaires adaptatives (par exemple, les cellules T-auxiliaires-1 et T-auxiliaires-17, les cellules B, les plasmablastes et les plasmocytes). Une réponse tissulaire robuste par laquelle les cellules synoviales fibroblastes supposent un phénotype agressif inflammatoire, régulateur de matrice et invasif, ainsi que le catabolisme accru des chondrocytes et l'ostéoclastogenèse synoviale favorisent la destruction articulaire **(Van Gaalen et *al*, 2004)**.

Les fibroblasts activés, ainsi que les cellules T activées et les cellules B accumulées, et les monocytes et les macrophages, déclenchent finalement la génération d'ostéoclastes via l'activateur du récepteur du ligand du facteur nucléaire κ B (RANKL) exprimé sur les cellules T, les

cellules B et les fibroblasts, avec son récepteur RANK sur les macrophages, les cellules dendritiques et les préostéoclastes. Des érosions osseuses s'ensuivent, résultant de la soi-disant zone nue à la jonction entre le cartilage, l'insertion de la membrane synoviale périostée et l'os **(Reynisdottir et *al*, 2015)**.

Des érosions osseuses s'ensuivent, provenant de la zone dite nue à la jonction entre le cartilage, l'insertion de la membrane synoviale périostée et l'os. Le cartilage subit des dommages par des effets cataboliques dans les chondrocytes après leur stimulation par les cytokines. La matrice du cartilage est dégradée par les métalloprotéinases matricielles (MMP) et d'autres enzymes **(Klarenbeek et *al*, 2012)**.Les cytokines se lient aux récepteurs apparentés pour déclencher divers événements de transduction du signal intracellulaire, les intermédiaires entre les événements extracellulaires et l'activation d'un ensemble de gènes qui conduisent ou aggravent l'inflammation et les dommages **(de Hair et *al*, 2012)**.

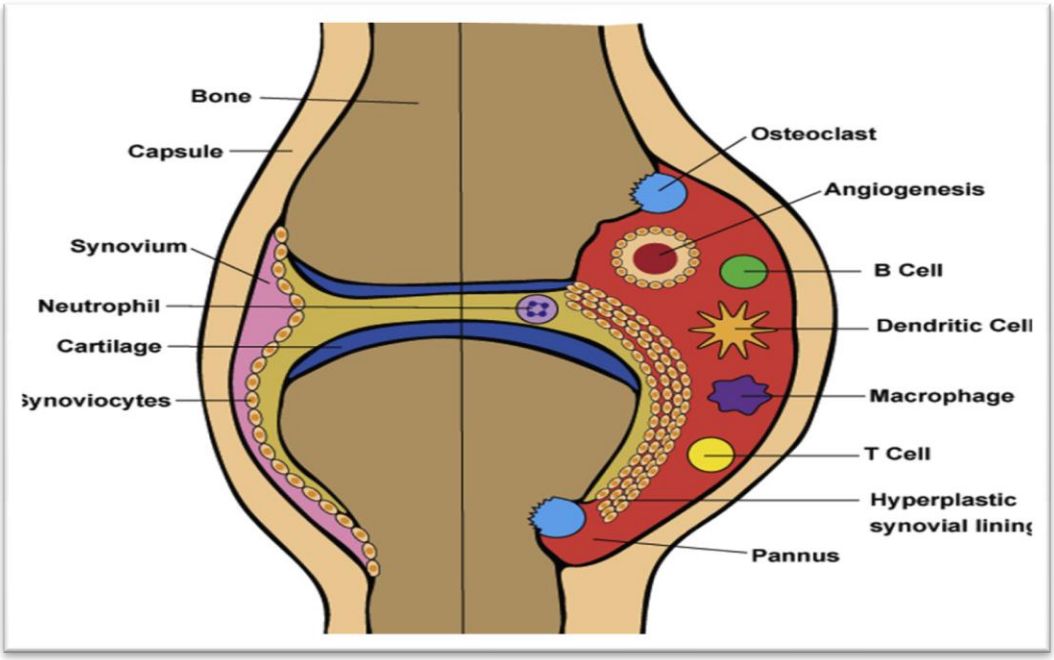


Figure 4 : Processus immunologiques synoviale et inflammation **(Van Gaalen et *al*, 2004)**.

2. Synovite :

Une fois que l'inflammation synoviale se développe à partir de l'auto-immunité dans la PR, des déclencheurs supplémentaires augmentent le processus d'érosion osseuse. La synovite est une riche source de cytokines pro-inflammatoires, qui conduisent le processus de différenciation des ostéoclastes. TNF, IL-1 et IL- 6 améliorent l'ostéoclastogenèse par une action permissive sur l'expression de RANKL dans les cellules mésenchymateuses, ainsi que par des effets directs sur les cellules précurseurs des ostéoclastes, et ce faisant, génèrent un microenvironnement approprié pour l'ostéoclastogenèse **(Pettit et *al*, 2001)**. De plus, l'expression de récepteurs pour la différenciation des ostéoclastes, tels que RANK, est stimulée par des cytokines dérivées de la

synoviale. Il convient de noter que plus la synovite est grave, plus le processus d'érosion est étendu. En conséquence, les études échographiques et IRM ont montré que l'étendue de la synovite et de l'ostéite est liée à la probabilité de lésions osseuses ultérieures. En outre, il semble que les niveaux de réactifs de phase aiguë, tels que la protéine C-réactive, soient également corrélée positivement avec la probabilité de développement d'érosions osseuses dans la PR **(Martel-Pelletier et *al*, 2001)**. Comme la synovite se développe peu de temps avant le début de la maladie clinique chez les patients atteints de PR, il n'est pas surprenant que le risque d'érosion osseuse augmente après le début clinique de la maladie **(Smolen et *al*, 2016)**.

Il est probable que la progression de l'érosion osseuse chez ces patients soit le résultat d'une synovite et d'une ostéite subclinique résiduelle, ce qui est suffisant pour déclencher une différenciation et une érosion osseuses continues. Cependant, on ne peut exclure la possibilité que, chez certains patients atteints de PR, les processus d'inflammation et d'érosion osseuse se dissocient et l'érosion osseuse puisse se poursuivre après la fin de l'inflammation. Ainsi, par exemple, une charge mécanique altérée et d'autres facteurs mécaniques pourraient précipiter de nouveaux dommages osseux dans la PR **(Bakker et *al*, 2012)**, (**Figure 5)**.

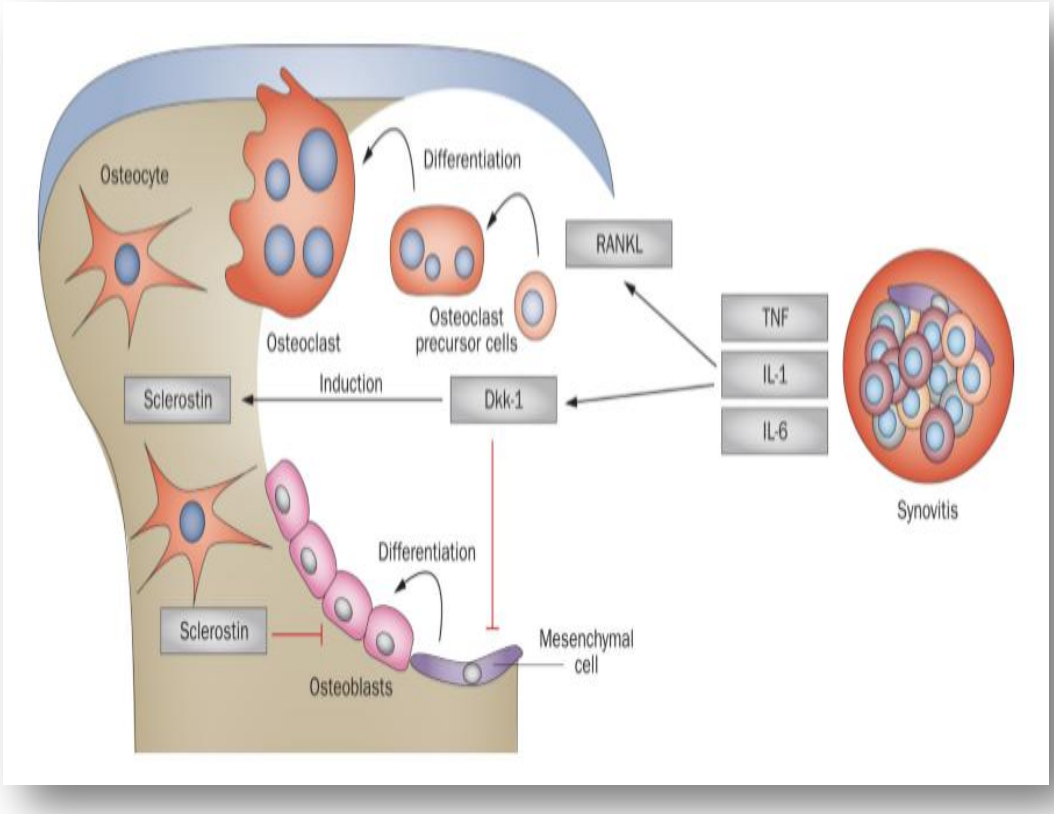


Figure 5 : Perturbation de l'homéostasie osseuse par synovite **(Bakker et *al*, 2012)**.

3. Dommages structurels :

♦ Dommages au cartilage :

Une synoviale hyperplasique est le principal contributeur aux dommages du cartilage dans la polyarthrite rhumatoïde. La perte des effets normalement protecteurs de la synovial (par exemple, une expression réduite de la lubrifine) modifie les caractéristiques de liaison aux protéines de la surface du cartilage, favorisant l'adhésion et l'invasion du FLS (Fibroblastes like-synoviocytes) **Grigor et *al,* 2004**. La synthèse du FLS des MMP (Metalloprotéinase matricielle) en particulier MMP-1, 3, 8, 13, 14 et 16 favorise le désassemblage du réseau de collagène de type II, un processus qui modifie la teneur en glycosaminoglycanes et la rétention d'eau et conduit directement à un dysfonctionnement biomécanique. Le MMP-14 semble être le MMP prédominant exprimé par les FLS pour dégrader la matrice du cartilage collagène. D'autres enzymes matricielles (par exemple, ADAMTS 5) dégradent l'aggrécan et diminuent ainsi encore l'intégrité du cartilage **(Lam et *al,* 2000)**.

Les inhibiteurs d'enzymes endogènes, tels que les TIMP, ne parviennent pas à inverser cette cascade destructrice. De plus, le cartilage articulaire lui-même a un potentiel de régénération limité. Les chondrocytes régulent physiologiquement la formation et le clivage de la matrice : sous l'influence des cytokines synoviales (notamment interleukine-1 et 17A) et des intermédiaires azotés réactifs, le cartilage est progressivement privé de chondrocytes, qui subissent l'apoptose. Ces processus conduisent finalement à la destruction du cartilage de surface et à l'apparence radiographique du rétrécissement de l'espace articulaire **(Lam et *al,* 2000)**.

♦ Érosion osseuse :

L'auto-immunité est parmi les indicateurs pronostiques les plus forts des dommages structuraux dans la PR. Des preuves convaincantes du lien entre l'auto-immunité et l'érosion articulaire ont été révélées par la présence d'anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) et d'anticorps anti-protéines carbamylées dans le sérum des patients atteints de PR, qui peuvent émerger longtemps avant le début de la synovite et prédire indépendamment érosion osseuse chez ces patients. Cette observation est cohérente parmi plusieurs cohortes de patients atteints de PR et est indépendante des mesures de l'activité de la maladie, telles que le score d'activité de la maladie à 28 articulations (DAS28), ou l'inflammation, tel que mesuré par les niveaux de protéine C réactive **(Jansen et *al,* 2001)**.

Une étude réalisée en 2012 a révélé que l'ACPA reconnaît la vimentine citrullinée exprimée à la surface de cellule précurseur des ostéoclastes. La liaison de l'ACPA à la surface cellulaire augmente la différenciation cellulaire en ostéoclastes résorbant les os via la stimulation autocrine de la production de TNF. Les ostéoclastes expriment des niveaux élevés de l'enzyme peptidyl-arginine désaminase de type 2 (PADI2), qui est induite par le flux de calcium et est responsable de la

citrullination des protéines (**Figure 6**).Dans les cellules de la lignée des ostéoclastes, l'activation de PADI2 conduit à une citrullination préférentielle de la vimentine, induisant un changement dans sa localisation subcellulaire et la rendant accessible pour la liaison à l'ACPA **(Cohen et *al*, 2007)**.

L'induction de l'ostéoclastogenèse par la liaison à l'ACPA est également mise en évidence par des niveaux élevés de marqueurs de résorption osseuse dans le sérum des patients atteints de PR, reflétant une résorption osseuse médiée par les ostéoclastes. Il sera intéressant de déterminer si cet effet est spécifique à la vimentine citrullinée ou si des anticorps spécifiques à d'autres protéines citrullinées ont des effets similaires. Ces résultats jettent un nouvel éclairage sur l'interaction entre l'inflammation et les dommages osseux dans la PR, et soutiennent le concept selon lequel des changements structurels osseux se produisent au début de la maladie, ou même avant le début de la maladie, chez les patients atteints de PR **(Georg et Ellen, 2012)**, (**Figure 7**).

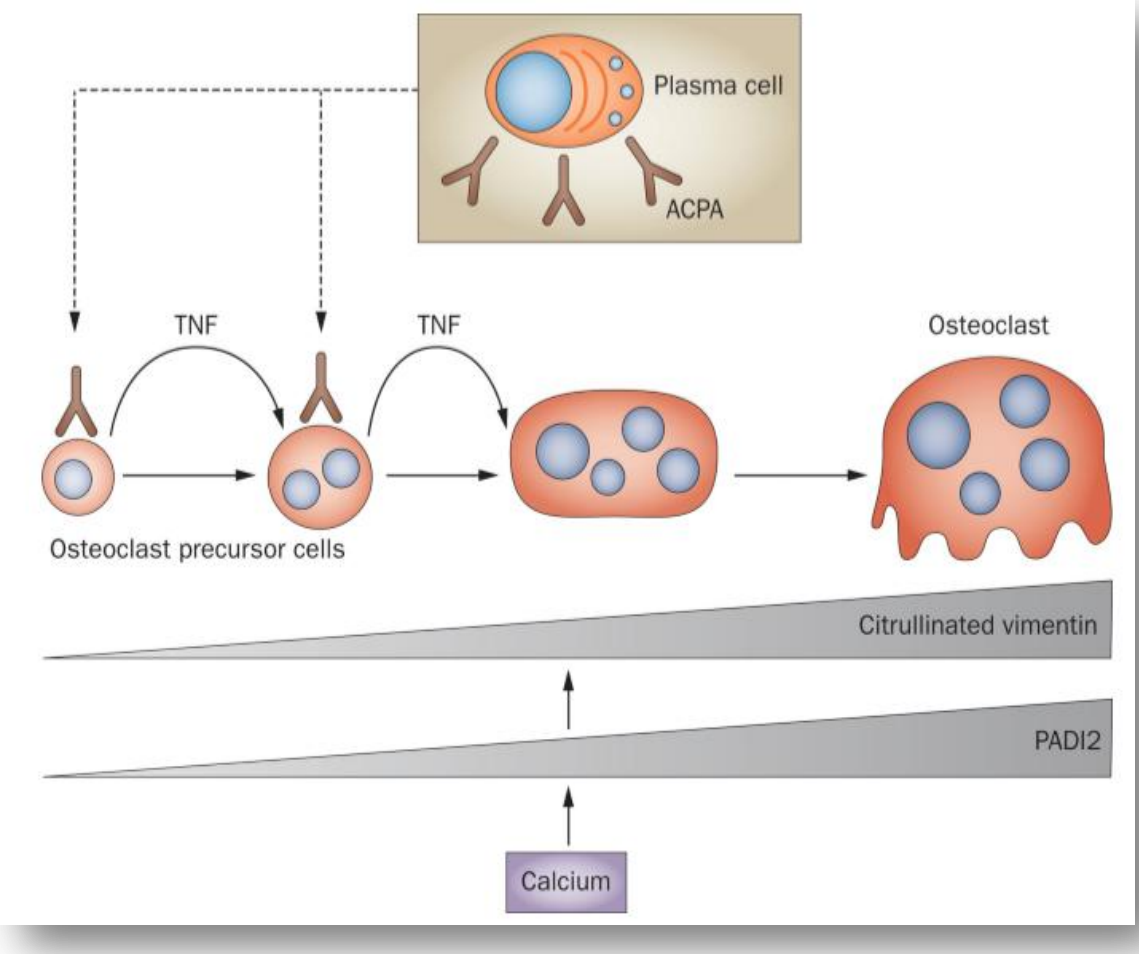


Figure 6: Autoanticorps contre les protéines citrullinées et l'ostéoclastogenèse **(Cohen et *al*, 2007)**.

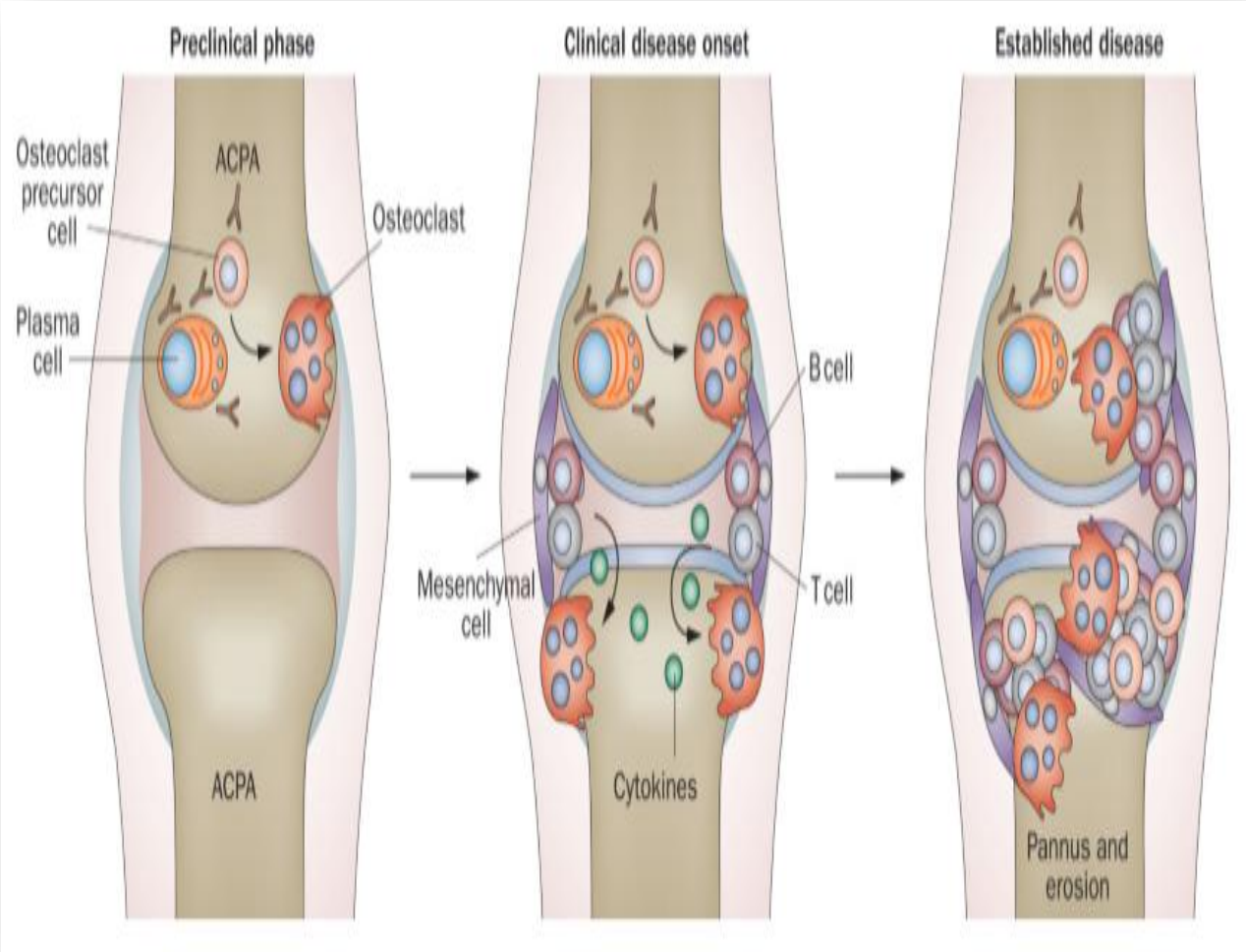


Figure 7 : Evolution de l'érosion osseuse au cours de la PR **(Georg et Ellen, 2012)**.

I.3.4.2 Rôle des cytokines dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) :

La polyarthrite rhumatoïde a été la maladie rhumatismale la plus étudiée, permettant ainsi la plus grande quantité d'informations sur les réseaux de cytokines dans la PR. De plus, plusieurs approches thérapeutiques pour perturber les réseaux de cytokines dans la PR ont été réalisées. Cela a conduit à l'accumulation d'une richesse de connaissances et plusieurs nouvelles approches pour la perturbation des cytokines ont été utilisées et testées dans la PR. Dans cette section, les principales cytokines et leurs effets biologiques et boucles de rétroaction sont décrits **(Sabeh et *al,* 2010)**.

1. Cytokines des cellules T :

L'interféron IFN-ɣ (gamma) était initialement considéré comme une cytokine vitale dans la polyarthrite rhumatoïde, d'après les observations indirectes de l'activité de type IFN dans la

synoviale rhumatoïde. De plus, l'expression de HLA-DR dans la synoviale rhumatoïde avait été notée comme une observation précoce. Cependant, par la suite, avec l'utilisation de tests IFN-ɣ spécifiques, seules de petites quantités d'INF-ɣ ont été notées dans la synoviale rhumatoïde, ce qui indiquait que l'activité de type IFN-ɣ était due à d'autres facteurs **(Rhee et *al,* 2005)**.La plupart des cytokines à cellules T, y compris les cytokines TH1 et TH2, sont manifestement absentes ou présentes à de très faibles niveaux dans la synoviale d'un PR. D'un autre côté, IL-17, une cytokine dérivée des cellules Th17, se trouve en abondance dans la synoviale rhumatoïde. Il agit en synergie avec l'IL-1 et le TNF-a et peut indépendamment ainsi qu'avec ces cytokines induire la production de métalloprotéinases, activer les ostéoclastes et interagir en synergie avec l'IL-1 pour amplifier son effet sur la synovie rhumatoïde **(Sabeh et *al,* 2010)**.

2. Cytokines de macrophages et de fibroblastes :

Contrairement aux cytokines à cellules T, les produits sécrétés par les macrophages activés et les fibroblastes sont les principales cytokines impliquées dans la pathogenèse de la PR et sont abondants dans le liquide synovial et les tissus. Les cytokines primaires comprennent IL-1, TNF-a, IL-6, le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF), les macrophages-CSF (M-CSF), le facteur de croissance transformant-b et plusieurs chimiokines **(Sabeh et *al,* 2010)**.

I.4 Signes cliniques :

La présentation clinique de la PR varie, mais une apparition insidieuse de la douleur avec un gonflement symétrique des petites articulations est la constatation la plus fréquente. L'apparition de la PR est aiguë ou subaiguë chez environ 25% des patients, mais sa les modèles de présentation comprennent également l'apparition palindromique, la présentation monoarticulaire (à la fois les formes lentes et aiguës), la synovite extra-articulaire (ténosynovite, bursite), l'apparition de type polymyalgique et les symptômes généraux (malaise, fatigue, perte de poids, fièvre). Les caractéristiques cliniques de la synovite sont particulièrement apparentes le matin. Une raideur matinale dans et autour des articulations, qui dure au moins 1 h avant une amélioration maximale, est un signe typique de PR. C'est un signe subjectif et le patient doit être soigneusement informé de la différence entre la douleur et la raideur. La durée de la raideur matinale est liée à l'activité de la maladie **(B. Combe, 2007)**.

I.4.1 Évaluations de la polyarthrite rhumatoïde :

Évaluations de base

- Nombre d'articulations (nombre d'articulations sensibles et enflées).
- Évaluation globale (médecin et patient) et score de douleur.
- Laboratoire (taux de sédimentation des érythrocytes et protéine C réactive).

- Invalidité (par exemple, questionnaire d'évaluation de la santé).

Évaluation supplémentaire

- Fatigue.
- Dommages radiologiques.

Indices de statut combinés

- Score d'activité de la maladie.
- Score simple d'activité de la maladie.
- Score d'activité de la maladie clinique.

Changement de statut (essais uniquement)

- Répondeurs ACR20, ACR50 et ACR70, **(Mcinnes et Schett, 2011)**.

I.4.1.1 Maladie extra-articulaire :

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde insuffisamment traitée peuvent avoir diverses manifestations extra-articulaires, notamment une vascularite ou une maladie pulmonaire interstitielle. De plus, l'état inflammatoire chronique de la polyarthrite rhumatoïde a été associé à une amylose secondaire, un lymphome et une maladie cardiovasculaire8 et à une mortalité accrue. Tous ces risques semblent être considérablement réduits avec les stratégies thérapeutiques modernes. Il convient de noter que le méthotrexate peut induire une nodulose, qui ne se distingue pas des nodules rhumatoïdes, et les inhibiteurs du TNF peuvent provoquer des lésions psoriasiques qui ne disparaissent qu'après l'arrêt des médicaments **(Mcinnes et Schett, 2011)**.

Tableau II: Les manifestations extra-articulaire **(Mcinnes et Schett, 2011)**.

1) Nodules.	-
2) Pulmonaire :	a) Nodules pulmonaires b) Effusion pleurale c) Alvéolite fibrosante
3) Oculaire :	a. Kératoconjonctivite sèche. b. Épisclérite. c. Sclérite.

4) Vascularite :	a) Pli des ongles. b) Systémique.
5) Cardiaque :	a) Péricardite. b) Effusion péricardique. c) Cardiopathie valvulaire. d) Défauts de conduction.
6) Neurologique :	a) Piégeage nerveux. b) Myélopathie cervicale. c) Neuropathie périphérique. d) Mononévrite multiplex
7) Cutané :	a) Érythème palmaire. b) Pyoderma gangrenosum. c) Éruptions vasculitiques. d) Ulcération des jambes
8) Comorbidités :	a) Cardiovasculaire. b) Infarctus du myocarde. c) Insuffisance cardiaque. d) Accident vasculaire cérébral. e) Maladie vasculaire périphérique. f) Hypertension

I.5 Signes immunologiques :

I.5.1 Les autos anticorps (ACPA, FR, AAN) :

I.5.1.1 Anticorps anti-protéines citrullinées(ACPA) :

Comme décrit précédemment, les peptides citrullinés sont générés en réponse à une modification post-traductionnelle médiée par les enzymes PAD. De multiples isotypes d'anticorps, y compris des IgG, IgA et IgM dirigés contre ces peptides citrullinés, sont détectés dans la PR **(Visser et *al,* 2002)**. Le liquide synovial des articulations enflammées de la PR contient des protéines citrullinées, ce qui suggère que l'ACPA pourrait se lier à ces antigènes dans l'articulation et éventuellement augmenter l'inflammation locale. Aggraver la synovite préexistante Par conséquent, il est suggéré que plusieurs Bits sont nécessaires pour le développement de la PR **(Shi**

et *al,* 2011). Une hypothèse est que les autoanticorps pourraient spécifiquement conduire à la non-résolution et à la chronicité d'une réponse immunitaire normalement temporaire, par exemple, après un traumatisme ou une infection **(Georg et Ellen, 2012)**.

La présence des différents autoanticorps dans le sérum des (futurs) patients atteints de PR peut être détectée des années avant le début réel de la maladie. La plupart des recherches sur les détails de la réponse des autoanticorps avant la manifestation clinique de la maladie sont effectuées sur l'ACPA. De tous les patients atteints de PR, 50% présentent l'ACPA. Environ 4 ans avant le début de la maladie, 50% des patients qui seront positifs à l'ACPA hébergeront l'ACPA. À ce moment, les niveaux d'ACPA commencent à augmenter **(Firestein et Zvaifler, 1987)**. Le profil des antigènes citrullinés reconnus augmente considérablement et la commutation des isotypes se produit. Ces événements prédisent le développement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients atteints d'arthrite indifférenciée et sont en corrélation avec une augmentation des taux de cytokines inflammatoires. De plus, le schéma de glycosylation du FC change avant le début de la maladie. La galactosylation diminue tandis que la fucosylation augmente, conduisant à un phénotype plus pro-inflammatoire des anticorps **(Dougados et *al,* 2007)**.

Il existe une caractéristique de l'ACPA, qui diffère considérablement du développement normal des réponses en anticorps. En général, pendant la maturation des cellules B, le changement de classe, l'hypermutation somatique et la maturation par affinité sont des processus physiologiques se produisant dans les centres germinatifs. Les cellules B produisant des anticorps avec une avidité suffisante vont proliférer, améliorant l'efficacité de la réponse immunitaire. Contrairement à une réponse immunitaire contre les antigènes de rappel, la maturation en avidité de l'ACPA est très limitée, entraînant des anticorps à faible avidité **(Scott et *al,* 2010)**. Ceci est intéressant car il suggère que le changement d'isotype et la maturation de l'avidité de l'ACPA sont relativement découplés. Chez les patients ACPA-positifs, ceux avec une avidité plus faible, ACPA ont augmenté la destruction articulaire par rapport aux patients avec ACPA avidité plus élevée, qui pourraient être médié via une puissance plus élevée pour activer le complément **(Schellekens et *al,* 1998)** Après que la maladie soit apparemment cliniquement apparente, le profil et le phénotype de l'ACPA restent stables dans le temps. Le développement global de la réponse autoanticorps au fil du temps soulève de nombreuses questions : il est par exemple difficile de savoir quels sont les facteurs impliqués dans la maturation de la réponse avant le début de la maladie et quel est le début de la maladie **(Schellekens et *al*, 2000)**.

I.5.1.2 Expression FR dans les maladies auto-immunes :

Le FR produite dans les maladies auto-immunes de longue date n'a généralement pas les principaux idiotypes à réactivité croisée que l'on trouve sur les précurseurs FR dans la zone du manteau et sur les paraprotéines FR. La moitié des paraprotéines FR-IgM ont des chaînes légères qui dérivent du sous-groupe mineur de la région V kappa III. En revanche, les analyses d'immunoblot des FR-IgM purifiées du liquide synovial de la polyarthrite rhumatoïde révèlent une distribution des sous-groupes de la région V de la chaîne légère (et lourde) qui n'est pas

remarquablement différente des immunoglobulines sériques totales (Silverman, G.J. et D.A. Carson, observation non publiée). Plusieurs lignées cellulaires lymphoblastoïdes différentes et des hybridomes B-B ont été établis à partir de lymphocytes synoviaux rhumatoïdes. Ceux-ci peuvent afficher les mêmes idiotypes et gènes détectés dans les cellules CLL (leucémie lymphoïde chronique). Cependant, les hybridomes peuvent ne pas être représentatifs des cellules sécrétant des FR chez les patients. Comme indiqué précédemment, les individus normaux ont une fréquence élevée de lymphocytes B en l'absence de production d'autoanticorps FR. Ces cellules peuvent donner lieu à des hybridomes sécrétant des FR, même si elles ne libèrent pas l'autoanticorps in vivo **(Vander Helm et *al*, 2005)**.

Des études récentes confirment le rôle des cellules T dans la génération de FR dans la polyarthrite rhumatoïde. Les FR de l'isotype IgG sont particulièrement abondantes dans la synoviale rhumatoïde, où elles sont produites localement. Cependant, malgré les efforts concertés de ce laboratoire et d'autres laboratoires, les lymphocytes T réactifs avec les IgG autologues n'ont pas été détectés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou chez les souris produisant des autoanticorps. Il semble donc peu probable que les lymphocytes T qui déclenchent la commutation de classe FR reconnaissent des épitopes dans le fragment FC. Plus probablement, les cellules T qui facilitent le passage de la classe FR-IgM à FR-IgG réagissent avec un antigène dans un complexe immun, qui est lié et traité par les lymphocytes B précurseurs FR. Une augmentation de la fréquence des lymphocytes B précurseurs FR accompagne les réponses immunitaires chez les humains et les animaux, bien que de grandes quantités d'autoanticorps ne soient généralement pas libérées dans la circulation **(Nordberg et *al*, 2017)**. L'expansion des précurseurs FR pendant les réponses immunitaires secondaires est contrôlée par les lymphocytes T qui reconnaissent l'antigène piégé dans un complexe immun, plutôt que les IgG. Apparemment, la tolérance aux IgG existe au niveau des cellules T, tandis que les cellules B précurseurs FR sont courantes. Les cellules précurseur B vont proliférer en réponse à l'aide apportée par les lymphocytes T reconnaissant les antigènes exogènes liés aux IgG. Alternativement, une aide non spécifique aux lymphocytes T, telle qu'elle se produit pendant une réponse du greffon contre l'hôte, ou après une exposition à certaines toxines bactériennes, peut déclencher la division des précurseurs FR. On peut facilement concevoir un scénario dans lequel le partage d'épitopes entre soi et non soi altère le développement de réponses immunitaires cytotoxiques efficaces à ces micro-organismes, de sorte que des complexes immuns sont produits à plusieurs reprises **(Derksen et *al,* 2016)**.

Le chargement répété de précurseurs FR avec des fragments peptidiques qui imitent les séquences HLA-DR4 pourraient éventuellement stimuler certaines cellules T auxiliaires qui sont restreintes et donc peuvent se lier aux molécules autologues de classe II, au moins avec une faible affinité. Parce que l'efficacité de l'interaction T-B est fonction de la valence des temps d'affinité, la focalisation des auto-peptides par les précurseurs FR présentant l'antigène peut être un facteur critique dans l'induction de réponses auto-immunes contre une variété d'autoantigènes dans les articulations. Il faut se rappeler que la mutation somatique des gènes de l'anticorps V altère de façon permanente le système immunitaire. Une fois que le changement de classe FR, l'expansion clonale et la maturation d'affinité atteignent un seuil critique, il peut devenir autonome, car une

exposition intermittente à de petites quantités de tout complexe antigène-anticorps stimulerait progressivement la synthèse du FR. **(Verpoort et *al*, 2006)**.

I.5.1.3 Spécificité de l'AAN :

Les anticorps réagissant avec les nucléoles ont été décrits pour la première fois dans le sérum humain par Beck. Probablement en raison de difficultés techniques dans l'isolement des nucléoles, peu de travaux ont été rapportés sur les fines spécificités de ces anticorps **(Suwannalai et *al,* 2012).**

1. Anticorps contre l'ADN :

Les spécificités des anticorps anti-ADN ont été étudiées par inhibition avec de l'ADN provenant de différentes sources, avec des bases de purine et de pyrimidine, des oligonucléotides provenant de digestions enzymatiques, des nucléosides et de l'ADN dénaturé par différentes procédures **(Van Beers et *al,* 2013)**. Une phosphodiestérase spécifique pour l'ADNd et non réactive avec l'ADNn a été utile pour différencier les anticorps contre les deux formes d'ADN **(Harre et *al,* 2015)**. Les sérums contenant des anticorps anti-ADN peuvent être caractérisés en fonction de leur réactivité :**(1)** sérums qui ne réagissent qu'avec une seule forme d'ADN, natif ou dénaturé à la chaleur; et **(2)** des sérums qui réagissent avec les deux de manière égale ou légèrement meilleure avec l'une ou l'autre forme. Il est clair que les anticorps anti-ADN sont hétérogènes et que leurs spécificités sont dirigées vers des sites antigéniques distincts sur la molécule d'ADN **(Hafkenscheid et *al,* 2017)**.

2. Anticorps contre Histone :

Les résultats ont démontré que les sérums variaient dans leurs réactivités relatives avec les différentes fractions d'histones (F1A, F2A, F2A2). Même dans un petit nombre de sérums, il est possible de trouver une hétérogénéité similaire à celle observée avec d'autres spécificités d'anticorps, comme l'ADN et l'ADN-protéine **(Derksen et *al*, 2017)**.

3. Anticorps contre les antigènes nucléaires solubles (SS-A, SS-B, Sm, JOI-1, SCL 70) :

L'AAN dans le sérum de lupus ainsi que dans les sérums de patients atteints d'autres maladies (par exemple, PR) s'est révélé réagir avec des antigènes dans des extraits salins de différents tissus **(Shi et *al,* 2014)**. Les techniques de fractionnement cellulaire ont été utiles pour analyser ces réactions. Bien que cela soit difficile pour isoler des fractions subcellulaires pures, des préparations relativement purifiées ont été obtenues, qui ont permis la reconnaissance d'anticorps dirigés contre les composants nucléaires et cytoplasmiques **(Brink et *al,* 2013)**. La caractérisation partielle de ces antigènes a conduit à l'identification immunologique de différentes macromolécules nucléaires. Bien que de nombreuses réactions antigène-anticorps se soient produites avec différents sérums, trois ont été les plus étudiées. Tous les trois sont liés au motif

moucheté de fluorescence nucléaire. Étant donné que la composition chimique des antigènes solubles n'a pas été complètement définie, ces antigènes sont connus sous le nom d'antigène nucléaire extractible (ENA) **Suwannalai et *al,* 2012.**

I.6 Signes radiologiques :

I.6.1 APERÇU DE LA RADIOLOGIE ET DE LA PATHOLOGIE :

L'élargissement de l'espace articulaire, provoqué par un œdème du cartilage et un épanchement articulaire, est une découverte radiologique précoce mais transitoire. L'enflure des tissus mous causée par l'hyperplasie synoviale et l'œdème et l'hyperhémie des tissus mous est une constatation plus cohérente, en particulier au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes(MCP) des deuxièmes et troisième chiffres, articulation interphalangiennes proximales (PIP) et poignets[79] **(Suwannalai et *al*, 2014)**.

Plus tard, au fur et à mesure que la prolifération synoviale progresse et se forme sous forme de pannus, des érosions se développent au niveau des marges osseuses dépourvues de cartilage, en particulier au niveau des articulations cuboïde styloïdes et MCP. Enfin, tout le cartilage est détruit et les espaces articulaires se rétrécissent de manière diffuse **(Suwannalai et *al,* 2014)**, **(figure 8, 9)**

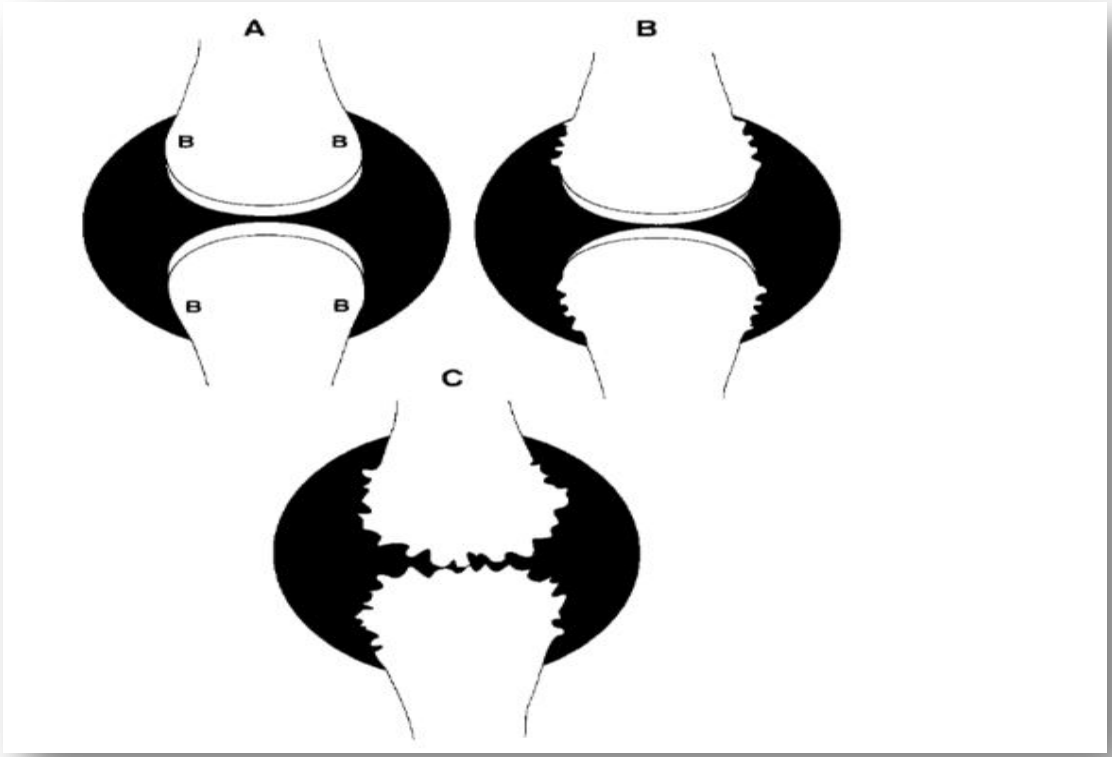


Figure 8 : Le détruits du cartilage **(Suwannalai et *al*, 2014).**

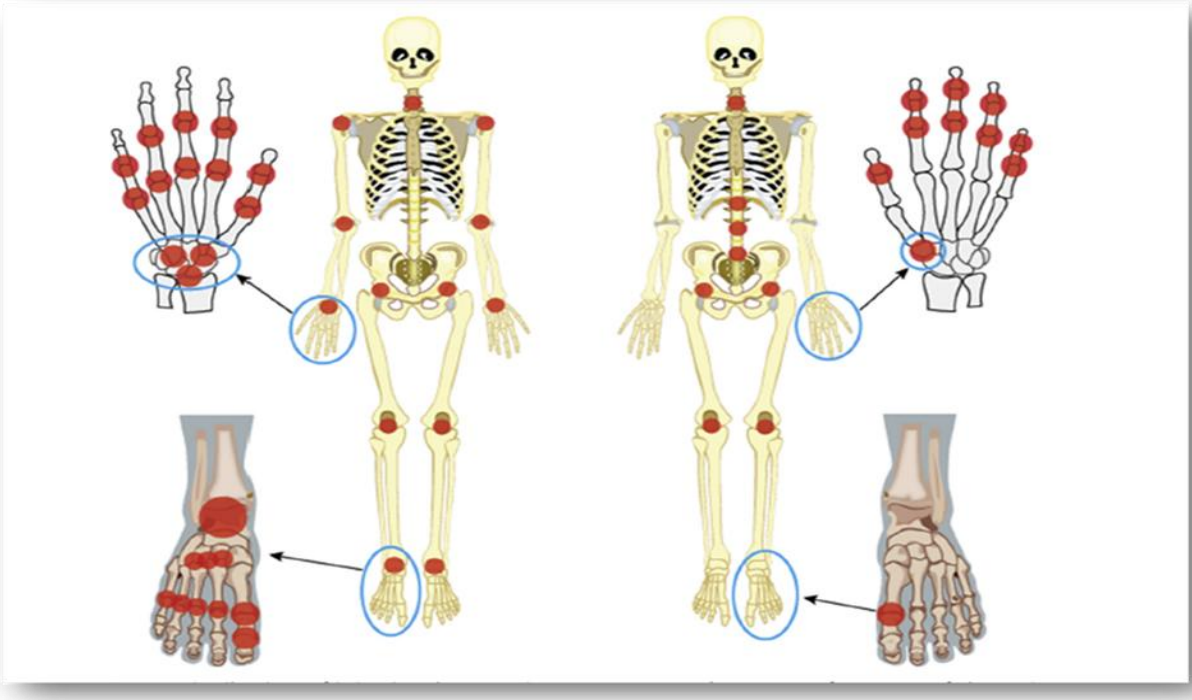


Figure 9: les différents signes radiologiques **(Suwannalai et *al*, 2014).**

I.6.1.1 RÉSULTATS RADIOGRAPHIQUES PAR ENDROIT :

Tableau III: Les résultats radiographique dans les différents endroits **(Cynthia et *al*, 1996).**

1. Mains et poignet	Des érosions symétriques classiques sont présentes au niveau du MCP et des PIP
2. Pieds et chevilles	Également des érosions du calcanéum supérieur causées par une bursite rétrocalcanéenne et à la surface plantaire du calcanéum
3. Genoux et hanches	Un rétrécissement uniforme et pan-compartimental du genou est typique, et un rétrécissement axial sévère des deux hanches avec des acétabules saillantes.

I.7 Critères diagnostics :

I.7.1 Recommandations de diagnostics :

Le diagnostic de PR repose sur un indice élevé de suspicion basé sur une histoire approfondie du patient et un examen physique. En 2010, le collège américain de la rhumatologie (ACR) et Ligue européenne contre les rhumatismes (EULAR) ont présenté les critères les plus récents pour le diagnostic de la PR. Ces directives visent à identifier la PR parmi les patients nouvellement atteints de synovite dans au moins une commune, l'absence d'un diagnostic alternatif mieux explique la synovite et l'obtention d'un score total d'au moins 6 (sur 10 possibles) dans 4 domaines. Ceux-ci comprennent les éléments suivants :**(1)** le nombre et le site des articulations impliquées**, (2)** les anomalies sérologiques (présence de facteur rhumatoïde FR ou d'anticorps peptidique / protéique anti-citrulliné ACPA), **(3)** les élévations des marqueurs inflammatoires (taux de sédimentation des érythrocytes et / ou Protéine C-réactive CRP), et **(4)** la durée des symptômes (tableau 2). Les critères de 2010 diffèrent des critères précédents par leur capacité à identifier et à diagnostiquer une PR précoce (plutôt qu'établie) **Rantapaa-Dahlqvist et *al*, 2003**.

En règle générale, les patients atteints de PR présentent des douleurs articulaires polyarticulaires symétriques et un gonflement, le plus prononcé dans les articulations métacarpophalangiennes (MCP) et interphalangiennes proximales (PIP) des mains. Les autres sites fréquemment touchés au début de la maladie comprennent les poignets, les pouces et les articulations métatarsophalangiennes (MTP) des orteils. L'arthrite des articulations moyennes / grandes peut se manifester tôt dans les coudes, les épaules, les chevilles et les genoux et est associée à une maladie plus grave **(Thompson et *al,* 1990)**.

Rarement, les patients présentent des symptômes extra-articulaires persistants, tels que des douleurs / raideurs généralisées, un syndrome du canal carpien bilatéral, une perte de poids, un retard de croissance ou une atteinte des organes inflammatoires **(Van Snick et *al,* 1983)**.

En cas de suspicion clinique de PR, des tests de laboratoire doivent être obtenus pour aider à confirmer le diagnostic et à évaluer la gravité de la maladie. Ces tests comprennent le facteur rhumatoïde (FR), les anticorps dirigés contre les peptides cycliques citrullinées (ACPA), les marqueurs inflammatoires tels que le taux de sédimentation érythrocytaire (ESR) et le CRP, et les travaux de laboratoire de base tels que la numération formule sanguine complète et le tableau métabolique complet. Les FR et les ACPA sont les anticorps qui définissent un patient comme ayant une PR « séropositive ». Les FR sont des anticorps qui se lient à la portion FC de l'immunoglobuline G (IgG) et peuvent donc être observés dans des Conditions autres que la PR (autres maladies rhumatismales, infections, tumeurs malignes et chez des individus en bonne santé). La sensibilité globale des FR dans la PR a été rapportée à 69%, la spécificité atteignant 85% et même plus dans les populations jeunes et en bonne santé **(Albani et *al,* 1990)**.

I.7.1.1 Diagnostic immunologique :

♦ Facteurs rhumatoïdes (FR) :

Le FR est un anticorps anti-gammaglobuline qui appartient le plus souvent à la classe des immunoglobulines IgM. Il est dirigé contre les IgG humaines ou animales. Certains FR sont hétérospécifiques et réagissent avec des IgG animales, d'autres sont homo spécifiques donnant une réaction dirigée contre des IgG humaines (test au latex), ou auto-spécifiques réagissant alors avec les allotypes des IgG du malade lui-même **(Dennis et *al,* 1990)**.Les tests sérologiques utilisés en pratique courante dans la détection des facteurs rhumatoïdes ne mettent en évidence que les FR de type IgM qui sont seuls agglutinants :

- **Le test au latex en tube** utilise des particules de polystyrène recouvertes d'Ig humaines. Il est considéré comme positif à partir de la dilution au 1/80. Les deux tests sont positifs de façon couplée, mais des réactions dissociées sont possibles avec un test au latex positif de façon isolée en raison d'une plus grande sensibilité **(Stollar et *al,* 1962)**.
- **La réaction de Waaler-Rose** est de moins en moins utilisée (globules rouges de mouton sensibilisés par du sérum de lapin anti-globules rouges de mouton). Elle est considérée positive à partir du titre de 1/64 **(Stollar et *al,* 1962)**.
- **Deux autres méthodes** sont actuellement plus performantes et recommandées par la Haute autorité de santé (HAS). Il s'agit de la détection du FR par néphélométrie qui est une technique d'agglutination précise, rapide et automatisée. Le FR peut également être mis en évidence par technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay ou dosage immuno-enzymatique sur support solide), très sensible pour déterminer les différents isotypes IgM, IgA et IgG **(Stellar et *al*).**

♦ Anticorps anti-peptide cyclique citrulliné (ACPA) :

La présence d'ACPA peut précéder l'apparition du PR jusqu'à 10 ans, sans aucun signe clinique d'arthrite. Fait intéressant, en comparant les caractéristiques de l'ACPA avant et après l'apparition de la maladie, il est devenu clair que la réponse de l'ACPA n'est pas, en moyenne, la même entre ces sujets. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les concentrations en ACPA sont augmentées, utilisent plus d'isotypes, présentent un schéma de glycosylation différent et sont plus réactives aux différents épitopes citrullinés. Fait intéressant, la «maturation» de la réponse ACPA a lieu avant le début de la maladie. Avant le début des symptômes cliniques, une forte augmentation des taux d'ACPA, de l'utilisation des isotypes et du profil de reconnaissance des épitopes est observée. Ces résultats sont conformes à l'idée qu'avant le début de la maladie, la réponse de l'ACPA subit un «coup de seconde», ce qui suggère un rôle pour une réponse de l'ACPA arrivée à maturité dans l'apparition et la pathogenèse de l'ACPA au PR. Comme une réponse ACPA «immature» peut être identifiée dans le sérum jusqu'à 10 ans avant le début de la maladie, cela fournit une fenêtre thérapeutique potentiellement intéressante pour les

interventions empêchant la maturation de la réponse ACPA. Dans la recherche de telles interventions, il est important de comprendre la progression de la positivité ACPA sans maladie chez des sujets sains à ACPA + PR **(Dorsch et Barnett)**, (**figure 10)**.

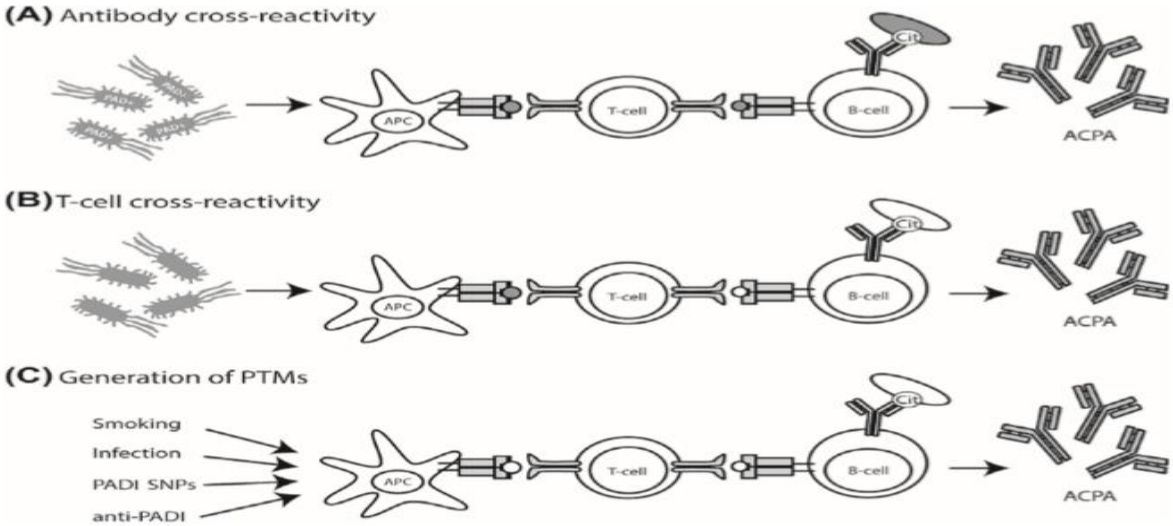


Figure 10 : Les anticorps anti peptide cyclique citrulliné (ACPA) en PR **(Dorsch et Barnett)**.

♦ Anticorps anti-nucléaires (AAN):

Le test des anticorps antinucléaires (**AAN**) est couramment utilisé comme indicateur de laboratoire de la réponse auto-immune du corps**.** Depuis les années 1970, les cellules **HEp-2** ont été de plus en plus utilisées et ont finalement été adoptées comme substrat standard universel dans pratiquement tous les kits de dosage AAN disponibles dans le commerce. Il y a eu de nombreux efforts continus pour normaliser les tests AAN et une réalisation importante a été le développement de réactifs de référence d'autoanticorps **(Stellar et *al,* 1969)**. Au cours des 25 dernières années, le Comité de normalisation des autoanticorps, en tant que sous-comité du Comité d'évaluation et de normalisation de l'Union internationale des sociétés d'immunologie (IUIS), a collaboré avec les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (for Disease Control and Prévention CDC) et d'autres agences pour fournir des étalons de référence pour les autoanticorps (également appelés CDC AAN normes de référence, ou normes de référence IUIS AAN) **(Holman et *al*)**.

A. Modèles nucléaires :

Les schémas nucléaires sont définis comme toute coloration des interphasénucléus HEp-2, indépendamment de la coloration positive des cellules mitotiques. Au total, 6 grands groupes de motifs (rangée du haut sous les modèles nucléaires (**figure 11**), et 11 sous-groupes de motifs mineurs peuvent être reconnus en fonction de la coloration de compartiments nucléaires distincts dans les cellules interphases. Des images représentatives des principaux schémas sont montrées à la (**figure 12)**. La nomenclature respective est principalement basée sur la réactivité observée dans le nucléoplasme (homogène ou moucheté) et les sous-composants qui sont reconnus (centromère or nucléolaire **(Rennet et *al,* 1988)**.

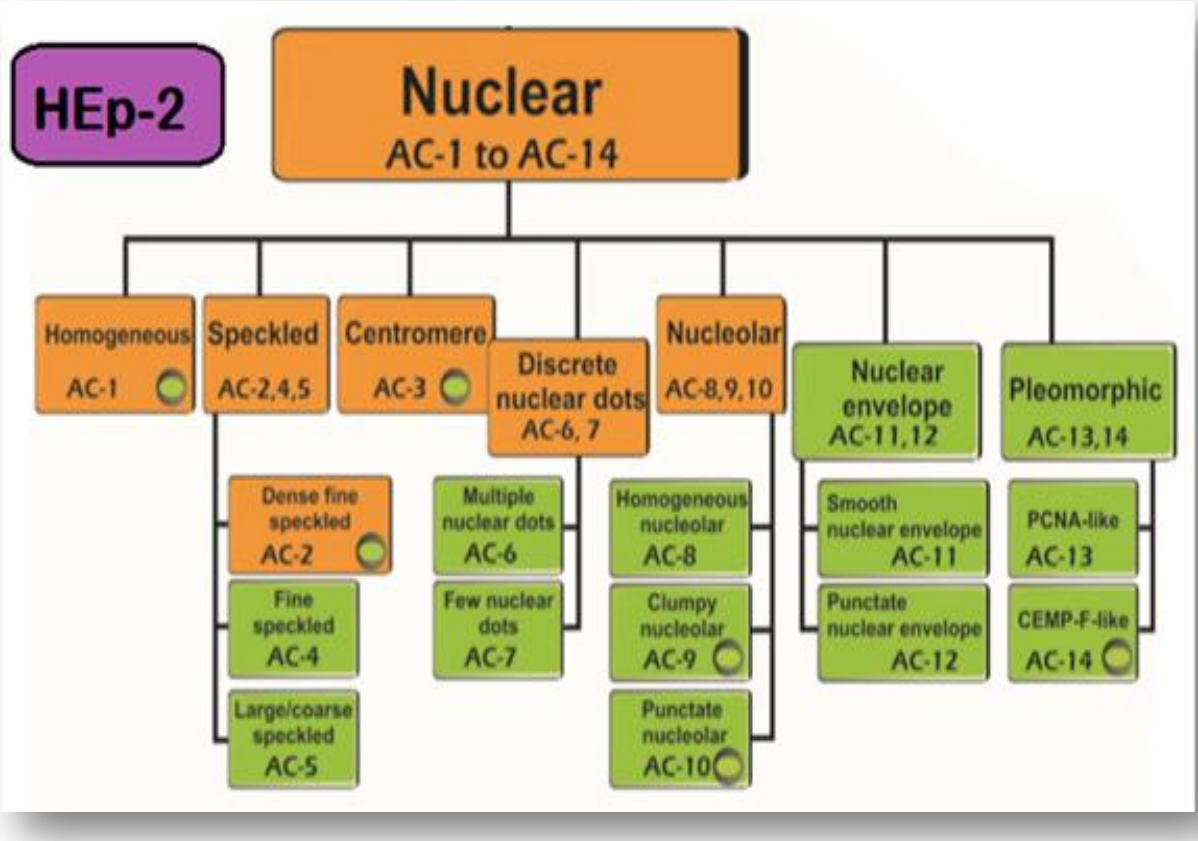


Figure 11 : Nomenclature et arbre de classification pour les modèles de coloration nucléaires par IFI sur substrats cellulaires Hep2 **(Rennet et *al,* 1988)**.

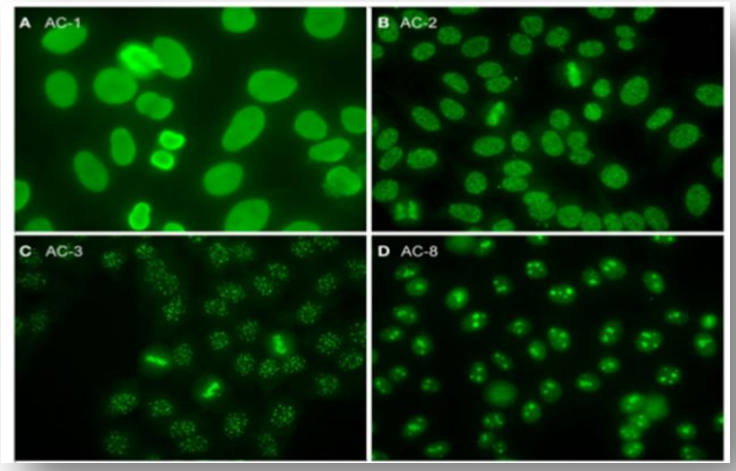


Figure 12: Images représentatives des principaux modèles de cellules HEp-2 sélectionnés **(Rennet et *al,* 1988)**.

(A) nucléaire homogène (AC-1) ; **(B)** fine tache nucléaire dense (AC-2) ; **(C)** centromère (AC-3) ; **(D)** nucléolaire homogène (AC-8).

I.7.3 L'évolution de la polyarthrite rhumatoïde :

I.7.3.1 Phase d'initiation :

Le premier événement du PR pourrait être une réponse inflammatoire non spécifique à un stimulus encore non identifié, avec accumulation locale de monocytes/macrophages qui produisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 (IL-1), le TNF α (Tumor Necrosis Factor) et l'IL-6. Des autoantigènes situés dans l'articulation (collagène de type II, protéoglycanes, protéines de la matrice) pourraient être incriminés, comme des peptides d'origine exogène, issus de bactéries ou de virus **(Resnick et Niwayama)**.

I.7.3.2 Phase de recrutement et inflammation :

Le processus inflammatoire est donc initié par les macrophages. Ces derniers contribuent ensuite au recrutement non spécifique des lymphocytes T et des polynucléaires sanguins, grâce à l'action de cytokines à activité chimiotactique et à l'augmentation, par le TNFα, de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales. Les macrophages interagissent in situ avec les lymphocytes T en leur présentant des peptides antigéniques associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) **Resnick et Niwayama**.

- **Angiogenèse, pannus :**

Les lésions observées initialement sont dues à une atteinte microvasculaire et à un infiltrat périvasculaire par des cellules myéloïdes, puis des lymphocytes. L'atteinte vasculaire, segmentaire ou focale, inclut des microthromboses et une néovascularisation. Une hyperplasie des cellules synoviales est également observée. Le tissu synovial inflammatoire et prolifératif, ou "pannus", tend à recouvrir le cartilage articulaire et serait le siège de la production d'enzymes, responsables de la destruction du cartilage et de l'os. **(Resnick et Niwayama)**.

I.7.3.3 Phase de réparation :

La phase de réparation, qui est responsable de la fibrose articulaire, est contemporaine de celle de destruction, mais ne compense pas ce dernier processus. Elle fait participer des facteurs de croissance et le TGFβ **(Resnick et Niwayama)**.

I.8 Traitement :

I.8.1 THÉRAPIE BIOLOGIQUE :

Après la monothérapie avec un DMARD (par exemple : Méthotrexate), Il existe actuellement 6 classes d'agents biologiques approuvés pour utilisation dans la PR. Il s'agit donc d'agents immunosuppresseurs plus puissants que les ARMM (antirhumatismal modificateur de la maladie) conventionnels qui devraient être initiés et principalement surveillés par des spécialistes en rhumatologie. Cependant, les prestataires de soins primaires doivent comprendre les effets des thérapies biologiques, à la fois en général et spécifiques à la classe, et avoir une connaissance pratique des stratégies de dépistage et de surveillance **(Seldge et *al,* 1993).**

Les inhibiteurs du TNF sont les thérapies biologiques de première ligne utilisées en cas de réponse incomplète ou de réaction indésirable aux ARMM conventionnels. Les 5 médicaments de cette classe diffèrent par leur structure, leur demi-vie et leur voie / fréquence d'administration, mais tous agissent en bloquant l'interaction du TNF-α avec ses récepteurs. Le TNF-α est une cytokine pro-inflammatoire importante produite par les macrophages et d'autres cellules, avec une multitude d'actions pertinentes pour la pathogenèse du PR, y compris la stimulation d'autres productions de cytokines pro-inflammatoires, l'expression de molécules d'adhésion de cellules endothéliales, la production de métalloprotéinases et la stimulation d'ostéoclastes. L'inhibition du TNF entraîne une amélioration significative de l'inflammation articulaire et des dommages radiographiques. Des études ont démontré que la thérapie combinée de méthotrexate et d'un anti-TNF est plus efficace que l'un ou l'autre agent seul **(Cynthia et *al,* 1996)**.Les effets secondaires peuvent inclure des réactions d'injection / perfusion, qui sont généralement légères et gérables. Les effets plus graves incluent un risque accru d'infections, en particulier avec des doses de traitement plus élevées. Les autres agents biologiques agissent via plusieurs mécanismes pertinents pour la physiopathologie de la PR, notamment en ciblant d'autres cytokines pro - inflammatoires telles que l'IL-6 (Tocilizumab); cibler les cellules B (Rituximab) et la costimulation des cellules T (Abatacept); et inhiber la signalisation intracellulaire JAK-STAT (Tofacitinib). Ces agents ont également démontré leur efficacité dans le contrôle des manifestations cliniques et la rémission **Scott et *al,* 1997**, **(figure 13).**

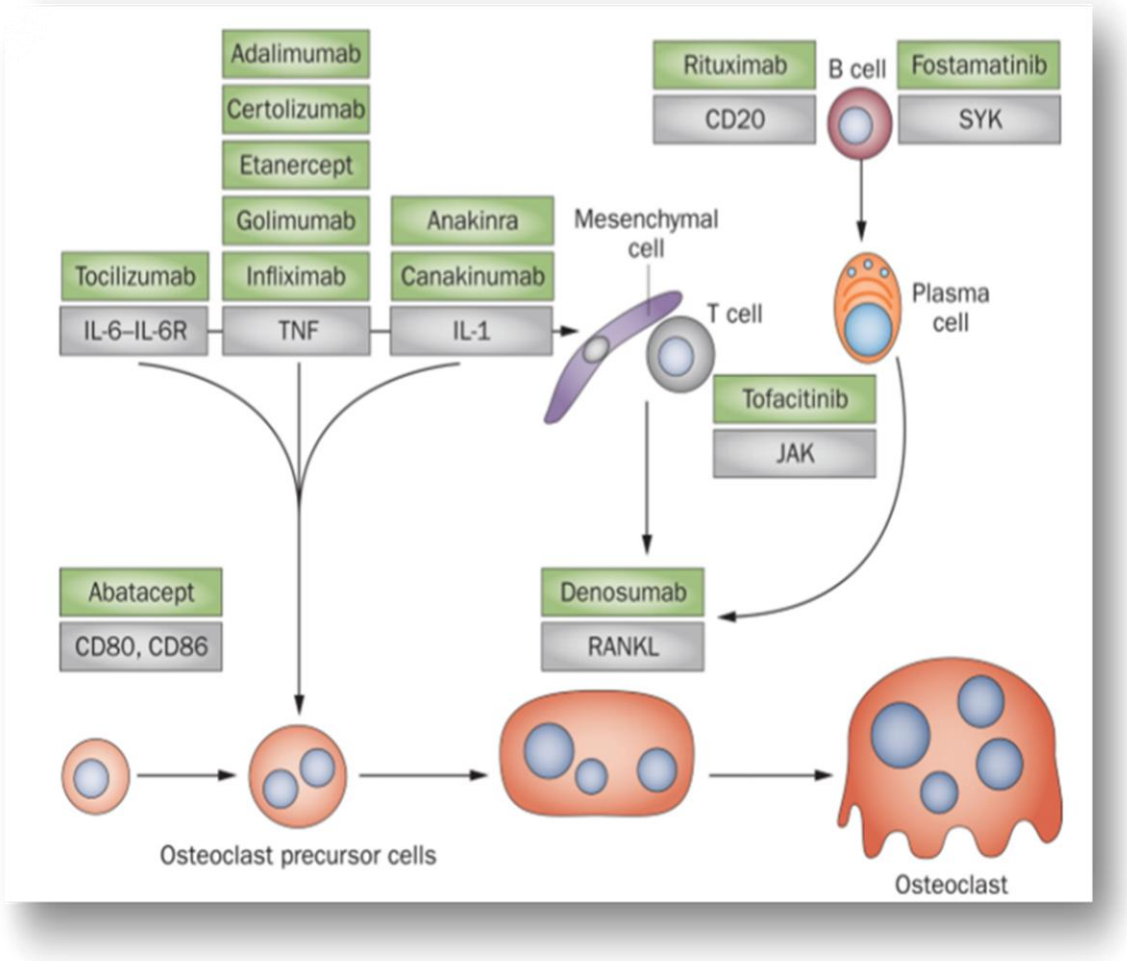


Figure 13 : Site d'action des médicaments antirhumatismaux sur la différenciation des ostéoclastes et l'érosion osseuse **(Scott et al, 1997).**

Chapitre II: Matériel et méthodes.

II.1 Matériels :

II.1.1 Matériel Biologique

II.1.1.1 Étude épidémiologique :

- **Population d'étude :**

Notre étude de la polyarthrite rhumatoïde a été menée au CHU de Blida, en particulier dans l'Unité d'immunologie, qui est le seul centre de certaines wilayas voisines du secteur algérien. De là, les patients ne sont pas seulement des résidents de Blida, mais aussi ceux à l'intérieur du centre. À travers une étude rétrospective, nous avons examiné les enregistrements des dossiers de la polyarthrite rhumatoïde à partir de 2017 jusqu'à le début d'année 2020 (une période de 3 ans). Ce qui nous a permis d'obtenir un nombre important de patients en observant le diagnostic clinique et les paramètres immunitaires en particulier. Concernant l'âge et le sexe, ils nous ont aidés dans l'analyse statistique. Le recueil de données a été réalisé à l'aide d'un questionnaire à partir d'une fiche d'exploitation contenant des données sociodémographiques, des données cliniques, des données para-cliniques et des données sur le traitement administré (Annexe I).

Pour l'étude prospective que nous avons menée au laboratoire de l'unité immunitaire. C'est après que les patients ont prélevé des échantillons de sang qui ont été soumis à un processus de centrifugation, ce qui nous a permis de tester les paramètres immunologiques spécifiques du sérum pour confirmer le statut de la PR. Environ 82 patients, nous avons effectué le test ACPA, avec la différence entre les résultats positifs et négatifs, ainsi que pour un test AAN, nous avons fait environ 20 patients et les avons étudiés au microscope à fluorescence. Grâce à cette étude rétrospective et prospective, nous avons pu mener des analyses statistiques pour connaître le profil et l'exploration immunologique de notre groupe de 465 patients souffrant de PR.

- Echantillonnage :

Les sérums ont été obtenus à partir des patients par des prélèvements veineux sur des tubes secs avec une centrifugation pendant 10 min avec 3000g.

Ces prélèvements ont effectuées au niveau du laboratoire d'immunologie.

- Période d'étude :

Étude mené sur 465 patients pendant 7 mois du février 2020 jusqu'à Août 2020.

♦ Critères d'inclusion:

- Patients présentent des autoanticorps anti CCP associés avec des facteurs rhumatoïdes FR.
- Diagnostique du médecin.
- Selon les signes cliniques.
- Patients présentent des autoanticorps anti CCP mais aucun facteur rhumatoïde FR.
- Ils présentent des facteurs rhumatoïdes FR mais les autoanticorps anti CCP étaient introuvables ou insuffisants.
- La présence d'anticorps anti CCP et des facteurs rhumatoïdes FR mais pas connus comme PR (nouveaux cas).

♦ Recueilles des données :

Toutes les données cliniques biologiques, immunologiques et cliniques ont été obtenus appartient les différents dossiers des patients.

II.2 Méthodes :

II.2.1 Test QUANTA Lite IgG anti CCP3, Enzyme LinkedImmunosorbentAssay (ELISA) :

♦ Application :

Le test QUANTA Lite IgG Elisa est un dosage semi quantitatif pour Elisa, dessiné à la détection des anticorps IgG anti CCP3 (peptide cyclique citrulliné) dans les sérums des patients (les citratés, ou les plasmas EDTA).

La recherche d'anticorps IgG anti CCP3 peut être utilisée conjointement aux signes cliniques et à d'autres tests de laboratoire pour faciliter le diagnostic du PR.

♦ Principe du test :

L'antigène utilisée dans le coffret Elisa QUANTA Lite IgG CCP3 est un peptide cyclique synthétique ayant de grandes sensibilités et spécificité dans la détection d'anticorps chez les patients du PR, est fixé à la surface des puits des plaques de microfiltration.

Des contrôles prédilués (calibrant) et les échantillons des patients dilués ont ajoutés dans des puits distincts afin de permettre à tous les anticorps IgG CCP de se lier à l'antigène immobilisé. Les molécules non liées aux antigènes ont éliminés par lavage.

Un conjugué enzymatique anti IgG humaine est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les autos anticorps des patients. Après une étape d'incubation(30min), le conjugué non fixé a éliminé par lavage.

L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène suivie d'une étape de mesure de l'intensité de la coloration ainsi développée (Annexe VII).

Les résultats peuvent être évalués pour une comparaison entre la couleur du puits d'échantillon et celle des puits de contrôle ou d'une courbe d'étalonnage (Annexe VI).

II.2.2 Recherche de dosage des anticorps anti-nucléaires (AAN) par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellule Hep-2:

- Application de HEp 2 :

NOVA Lite Hep-2 est un test immunofluorescence indirecte (IFI) pour la détection et la détermination semi quantitative des anticorps anti-nucléaires (AAN) dans le sérum humain. La présence d'anticorps anti-nucléaires peut être utilisée conjointement avec d'autres tests sérologiques et résultats cliniques afin d'aider au diagnostic du lupus Erythémateux Disséminé (LED) ou d'autres maladies rhumatismales ou des tissus conjonctifs.

- Principe de test :

Dans la technique par immunofluorescence indirecte, les échantillons sont incubés avec l'antigène fixé sur la lame et les anticorps non liés sont éliminés au lavage. Lorsqu'ils sont vus à l'aide d'un microscope fluorescent, les échantillons ayant une réaction positive aux autoanticorps afficheront une fluorescence vert pomme qui correspond aux zones de la cellule ou des noyaux où l'autoanticorps s'est lié.

- Exécution du test :

1) **Préparation de la lame substrat :** laisser la lame atteindre la température ambiante avant de la retirer de sa pochette. Étiqueter la lame à l'aide d'un crayon et la placer dans une chambre humide adéquate. Ajouter une goutte (20 à 25 µl) de contrôle positif non dilué et du contrôle négatif respectivement sur les puits 1 et 2. Ajouter une goutte (20 à 25µl) de l'échantillon du patient sur les puits restants.
2) **Incubation de la lame substrat :** incuber la lame pendant 30±5minutes dans une chambre humide (un essuie-tout humide placé à plat au fond d'un récipient de plastique ou de verre

fermé permet de maintenir les conditions d'humidité appropriées**). Ne pas laisser le substrat se dessécher pendant la procédure d'analyse.**

3) **Lavage de lame substrat :** après l'incubation, utiliser une pissette de plastique ou une pipette pour éliminer le sérum en rinçant délicatement avec la solution tampon PBS II diluée. Orienter la lame et le flot de solution tampon PBS II de façon à minimiser le débordement des échantillons entre les puits. **Ne pas diriger le flot directement dans les puits sous peine d'abimer le substrat.** Si désiré, placer les lames dans une fiole de Coplin d'amortisseur dilué de PBS II pendant jusqu'à 5 minutes.
4) **Addition du conjugué fluorescent :**éliminer l'excès de la solution tampon PBS II en secouant la lame. Replacer la lame dans la chambre humide et recouvrir immédiatement chaque puits d'une de goutte de conjugué fluorescent. Incuber la lame pendant 30±5 minutes.
5) **Lavage :** Répéter l'étape 3.
6) **Montage de la lame substrat :** Les procédures pour le montage d'une lame à l'aide de lamelles couvre-objet varient d'un laboratoire à un autre ; toutefois, la procédure suivante est recommandée :
    a) Placer une lamelle couvre-objet sur un essuie-tout.
    b) Appliquer le milieu de montage en une ligne continue sur le bord inférieur de la lamelle couvre-objet.
    c) Éliminer l'excès de la solution tampon PBS II et placer le bord inférieur de la lame contre le bord de la lamelle couvre-objet. Abaisser avec précaution la lame sur la lamelle couvre-objet de façon à ce que le milieu de montage coule vers le bord supérieur de la lame sans former de bulles d'air (Annexe VIII).

II.2.3 Tests d'agglutination :

Le facteur rhumatoïde (FR) est un autoanticorps de classe IgM dirigés contre le fragment Fc des immunoglobulines G présent dans 80 % environ des polyarthrites rhumatoïdes.

Le FR a d'abord été mis en évidence par des tests d'agglutination d'un support saturé d'IgG (**réaction de Waaler-Rose, test au latex**).

- Waaler-Rose :

➢ **Principe :**

WAALER-ROSE est basé sur les propriétés spécifiques d'hémagglutination du facteur rhumatoïde, utilisé dans les réactions de type Waaler-Rose.

Le test est composé d'hématies de mouton sensibilisé par une fraction gamma globuline IgG d'un sérum de lapin anti-hématies de mouton.

La présence du facteur rhumatoïde dans le sérum entraine l'apparition d'agglutinats marron sur fond bleu, visibles à l'œil nu. Dans le cas contraire, le mélange reste homogène de couleur marron-vert.

La manipulation est simple et rapide. Elle est effectuée sur sérum pur et les résultats sont obtenus en 2 minutes (Annexe V).

Tableau IV : L'interprétation par le test waaler rose.

Résultats	Interprétation
+ **: Formation d'agglutinats marrons sur fond bleu.**	Présence du FR.
– : Pas d'agglutination, couleur vert-marron homogène.	Absence du FR.

♦ Latex :

- **Principe :**

FR-Latex est une suspension standardisée. Sensible, réalisée à partir de particules de polystyrène recouvertes de globulines IgG purifiées. La protéine FR se conduit comme si elle était une IgM directement dirigée contre les déterminants des globulines IgG.

Le mélange du réactif latex avec le sérum contenant le FR conduit à une réaction antigène-anticorps qui se traduit par une agglutination facilement visible.

La présence ou l'absence d'agglutination indique la présence ou l'absence de FR dans le spécimen (échantillon).

- **Méthode qualitative :**

1. Ramener chacun des composants à température ambiante.
2. Déposer une goutte de contrôle négatif sur un cercle de la lame.
3. Déposer une goutte de contrôle positif sur un cercle de la lame.
4. A l'aide d'une pipette à usage unique fournie, déposer une goutte de spécimen(s) sur un autre cercle de la lame de test.
5. Remettre en suspension par retournements le Réactif Latex.

6. Ajouter une goutte de Réactif Latex à coté de chacune des gouttes de contrôles et spécimen(s).
7. Mélanger à l'aide d'une pipette à usage unique et répartir le mélange sur la totalité de la surface du cercle de test.
8. Balancer doucement la lame pendant 2 minutes et observer l'agglutination dans les cercles de test. Ne pas prolonger l'incubation au-delà de 2 minutes pour éviter les phénomènes d'évaporation pouvant conduire à une erreur d'interprétation (faux positifs).
9. A la fin du test, rincer la lame à l'eau déminéralisée et sécher à l'air (Annexe V).

- **Méthode semi-quantitative :**

Le test semi-quantitatif peut être effectué selon le même mode opératoire que le test qualitatif en réalisant des délutions du spécimen dans NaCl 9 g/L.

- **Prélevement et préparation du Spécimen (echantillon) :**

Sérum fraichement prélevé (par centrifugation de sang coagulé).

Si le test ne peut être réalisé dans la journée, stocker le sérum à 2-8°C pendant au maximum 24 heures. Pour une conservation prolongée, congeler le spécimen à -20°C (une fois seulement).

Ne pas utiliser de plasma.

Ne pas utiliser de sérum hémolysé, lipémique ou contaminé.

II.2.4 FEUILLET TECHNIQUE (CRP) :

a. Principe :

Les particules de CRP-Latex sont recouvertes d'anticorps anti-CRP humaine.

Le réactif CRP-Latex est standardisé pour des taux de CRP dans le sérum aux environs de 6 mg/L, taux considéré comme étant la plus petite concentration ayant une signification clinique.

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

La présence ou l'absence d'agglutination indique la présence ou l'absence de CRP dans l'échantillon (Annexe IX).

b. Méthode semiquantitative :

Le test semiquantitative peut être éffectué selon le même mode opératoire que le test qualitatif (FR-Latex) en réalisant des dilutions du l'échantillon dans NaCl 9 g/L comme suit :

Tableau V : Préparer les dillutions dans des tubes à essais.

Dilutions	**1/2**	**1/4**	**1/8**	**1/16**
NaCl 9 g/L	100µL	100µL	100µL	100µL
Spécimen	100µL	-	-	-
	→	100µL →	100µL →	100µL →
Transférer sur un cercle de la lame de test :				
Spécimen dilué	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL
Réactif (Flacon R1)	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL
Calculer le résultats selon selon la formule suivante :				
6 X N° de dilution	6 X 2	6 X 4	6 X 8	6 X 16
Résultats : mg/L	12	24	48	96

Chapite III : Résultats et discussion.

III.1 Étude épidémiologique :

1. Répartition des patients selon le sexe :

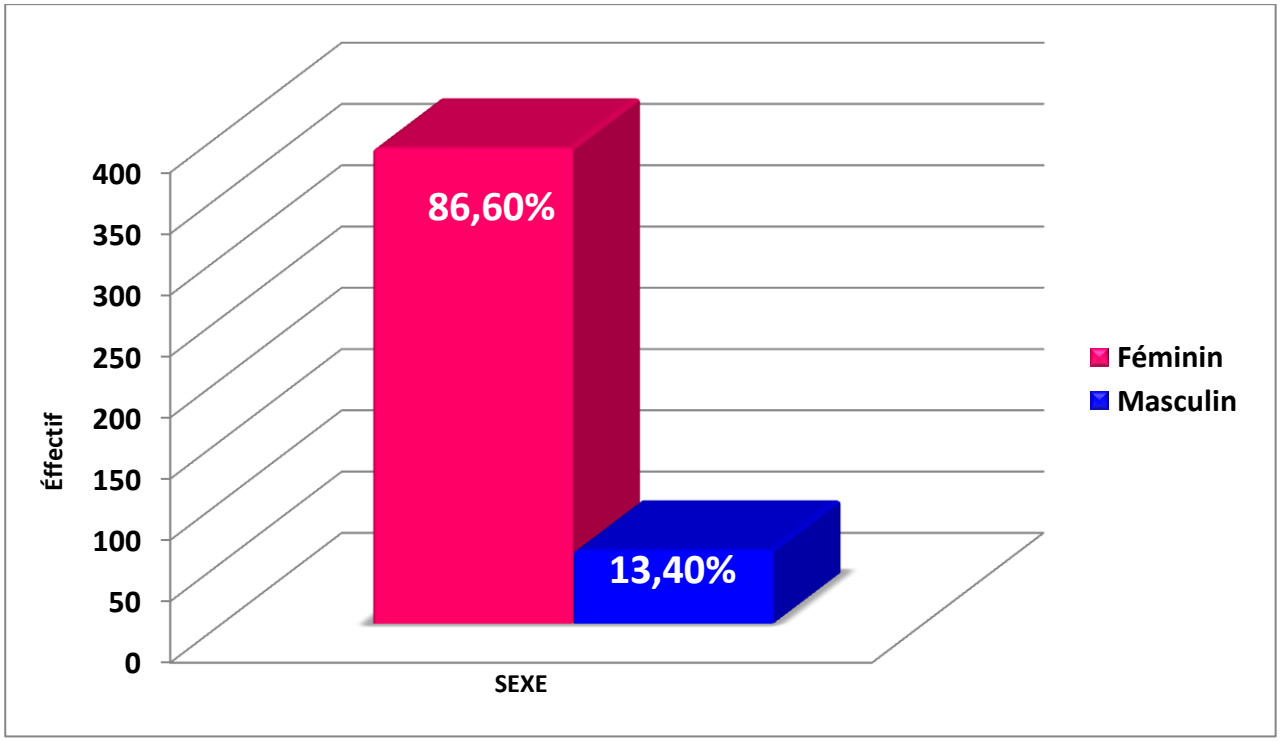


Figure 14 : Répartition des 465 patients atteints du PR selon le sexe.

❖ **Résultats :**

Les résultats de la figure 14 montrent une prédominance féminine de 86,60 % avec un sexe ratio (F/M) de (6.46), c'est à dire 6 femmes pour 1 homme.

Remarque : Sexe non mentionné chez 17 de nos patients.

❖ **Discussion :**

Nos résultats concordent avec les données de la littérature, ils sont ainsi proches de ceux réalisé à l'hôpital ibn Tofail et l'hôpital Militaire Avicenne au Maroc par **(HENDI RAJAE) ;** qui rapporte une étude regroupant 62 malades. Prédominance féminine avec un sex-ratio 5,89 (0,10).

Par contre, nos chiffres sont différents de ceux retrouvés par (**O, Amel et *al***) dans le laboratoire d'immunologie à l'Hôpital Centrale de l'Armée (HCA) en Algérie ; porté sur 70 patients avec un sex-ratio de 2 femmes pour 1 homme (1,08).

Les effets des œstrogènes et de la progestérone au cours de la PR semblent être très différents de ceux observés au cours du lupus érythémateux systémique (LES) notamment en ce qui concerne l'activité de la maladie. Le ratio féminin/masculin à 3:1 pourrait être interprété comme une preuve que ces deux hormones augmentent le risque de la maladie. Cependant, plusieurs observations réfutent cette supposition. Deux études de cohorte ont montré que ni une contraception orale estroprogestative, ni un traitement hormonal substitutif n'étaient des facteurs

de risque de PR.D'autres facteurs que les hormones sexuelles sont donc probablement impliquées pour expliquer le ratio féminin/masculin observé dans la PR. De façon intéressante, comme dans le LES, la nulliparité est associée à une augmentation du risque de développer une PR**(Le Guern, 2020).**

2. L'âge extrême et l'âge moyen des patients :

Tableau VI: Représentation d'âge extrême et d'âge moyen.

L'âge extrême	[5 à 82ans]
L'âge moyen	49,37

L'âge de nos patients varie entre 5 ans et 82 ans avec une moyenne de 49,37 ans.

3. Répartition des patients selon les tranches d'âge :

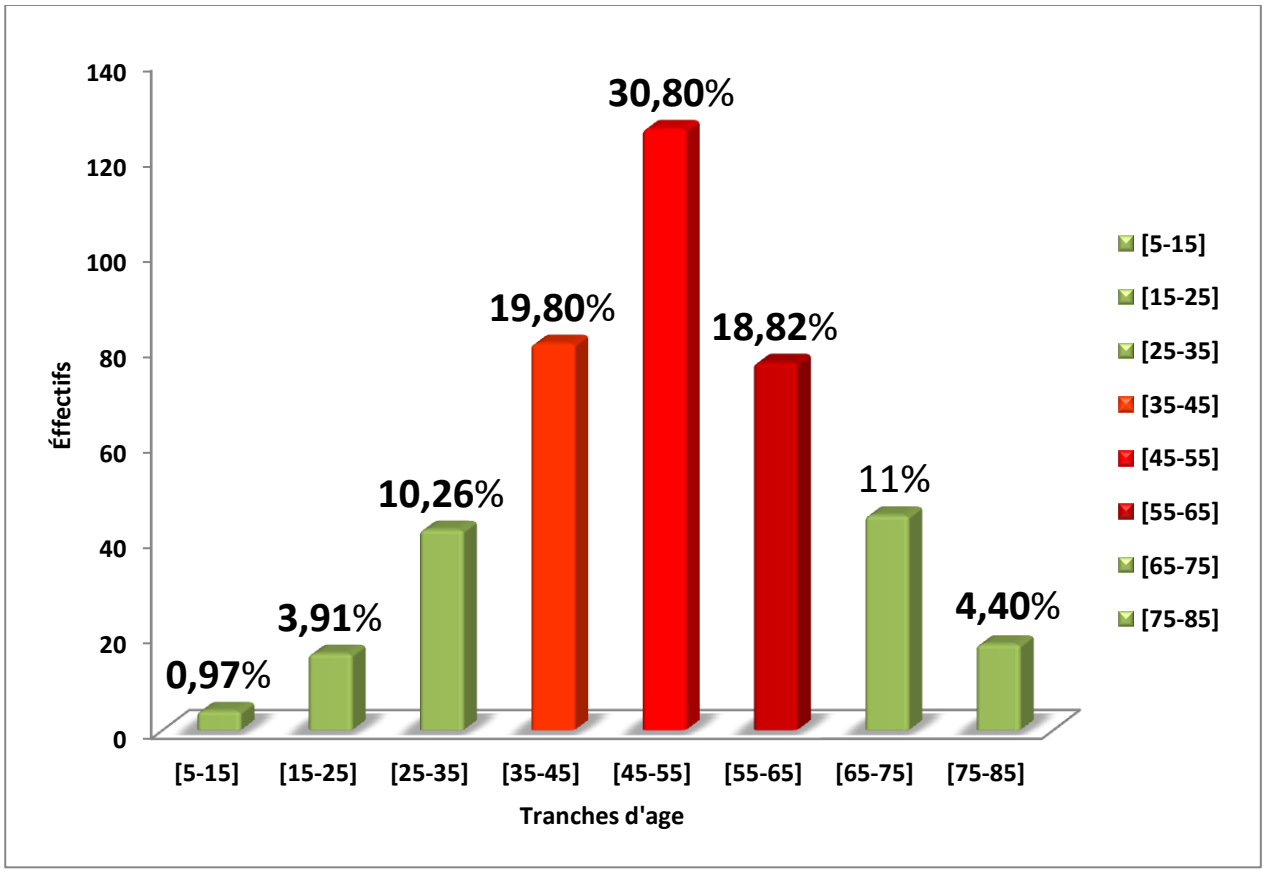


Figure 15 : Répartition de 409 patients selon les tranches d'âge.

❖ **Résultats :**

La figure 15 montre un pic de 30,80% à la tranche d'âge [45-55], alors que les deux tranches d'âge [35-45] et [55-65] représentent 38,62% de la majorité. Par contre la tranche d'âge [5-15] représente la minorité avec 0,97% des cas.

Remarque : les autres patients ont un âge adulte et un âge inconnu.

❖ **Discussion :**

Nos résultats sont compatibles avec l'étude de **DEKHILLI LOUBNA** et **ACHERARAD MERIEME Imane réalisée** au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine, dans le laboratoire central [unité d'immunologie] sur 349 sujets atteints de PR, leur répartition selon les tranches d'âge représente une classe de [44-54] où il y'a l'âge le plus touché.

En 2013, au niveau de CHU Farhat Hached, Service de Rhumatologie, Sousse, Tunisie réalisent une étude transversale prospective qui a porté sur 87 patients avaient un âge qui varie entre 15 à 70 ans avec une classe médiane de [40-50], Alors cette étude est presque similaire à nos études (**HOSNI BEN FREDJ et *al,* 2013**).

4. Répartition des patients selon le sexe par rapport aux tranches d'âge :

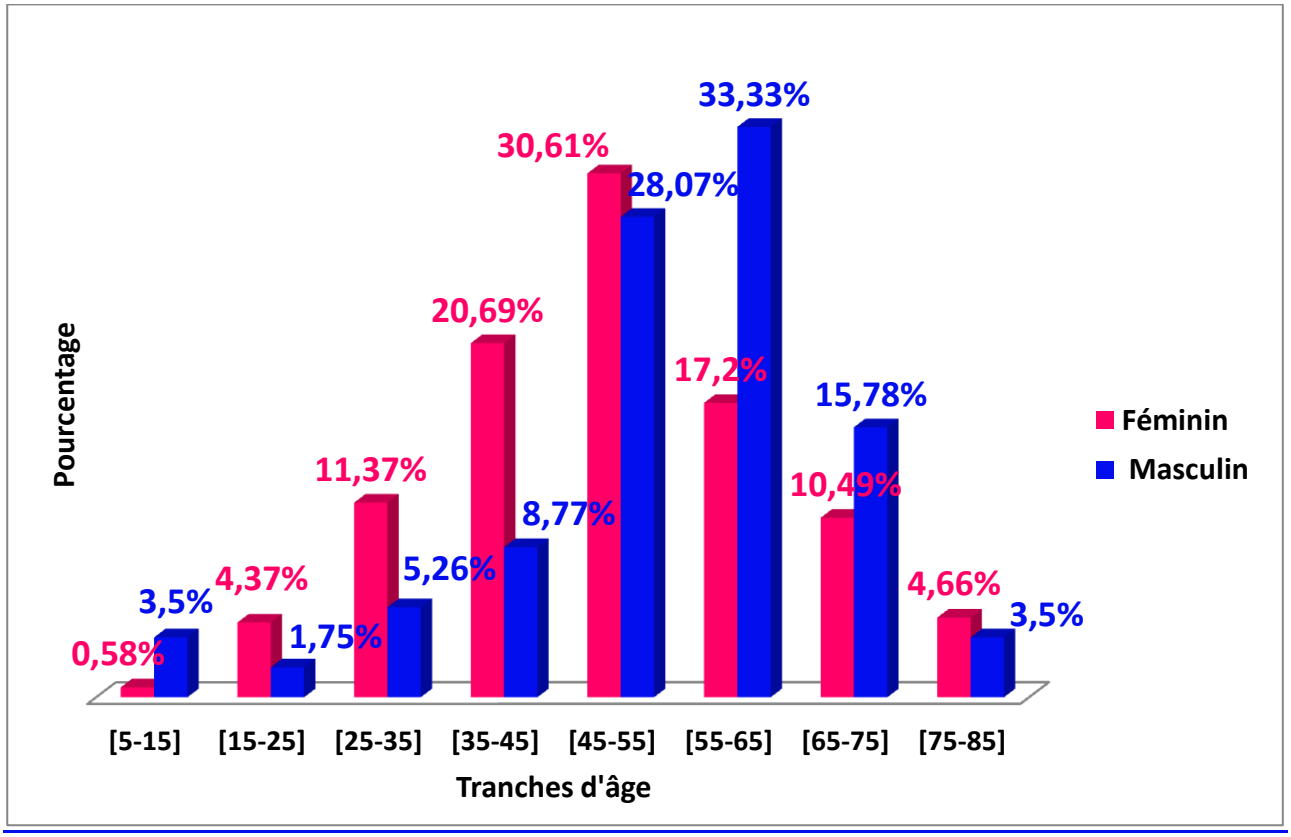


Figure 16 : Répartition des 400 patients selon le sexe par rapport aux tranches d'âge.

Remarque : 65 patients avaient un âge adulte et non mentionné.

❖ **Résultats :**

L'histogramme montre que nos patients atteints du PR la plupart sont d'un sexe féminin pendant toutes les différentes tranches d'âge, sa exprime une prédominance supérieur à 90% dans certain âge. Alors que le sexe masculin que nous avons compté est de faible pourcentage de 15ans à 85ans.

❖ **Discussion :**

On observe une nette prédominance féminine dans tous les groupes d'âge, avec 88,1 % de femmes, cela correspond à nos résultats. Notre étude montre que la PR est une maladie qui peut apparaitre à tout âge de la vie mais chez la femme elle peut se déclencher à l'âge jeune tandis que chez l'homme, son apparition est tardive **(Brunier, L et *al*, 2018)**.

Chez les femmes, la PR débute le plus souvent après la ménopause avec un pic d'incidence entre 45 et 75ans. L'influence des estrogènes est soit neutre, soit bénéfique dans cette maladie. Sa prévalence augmente avec l'âge pour être plus importante après la ménopause. Une ménopause tardive est moins associée à la PR. Dans une large étude cas contrôle emboîtée dans une grande étude de cohorte en Suède, la ménopause à un âge précoce était associée à plus de PR séronégatif mais pas avec les PR séropositifs. La plupart des études randomisées ou observationnelles ont montré une amélioration des scores cliniques dans cette maladie, sans effets secondaires particuliers. En dehors de femmes ayant un risque vasculaire élevé, le THM n'est pas contrindiqué et pourrait avoir des effets anti-inflammatoires bien que sans doute pas spectaculaires **(A, Gompel, 2020)**.

5. Répartition des patients selon les signes cliniques :

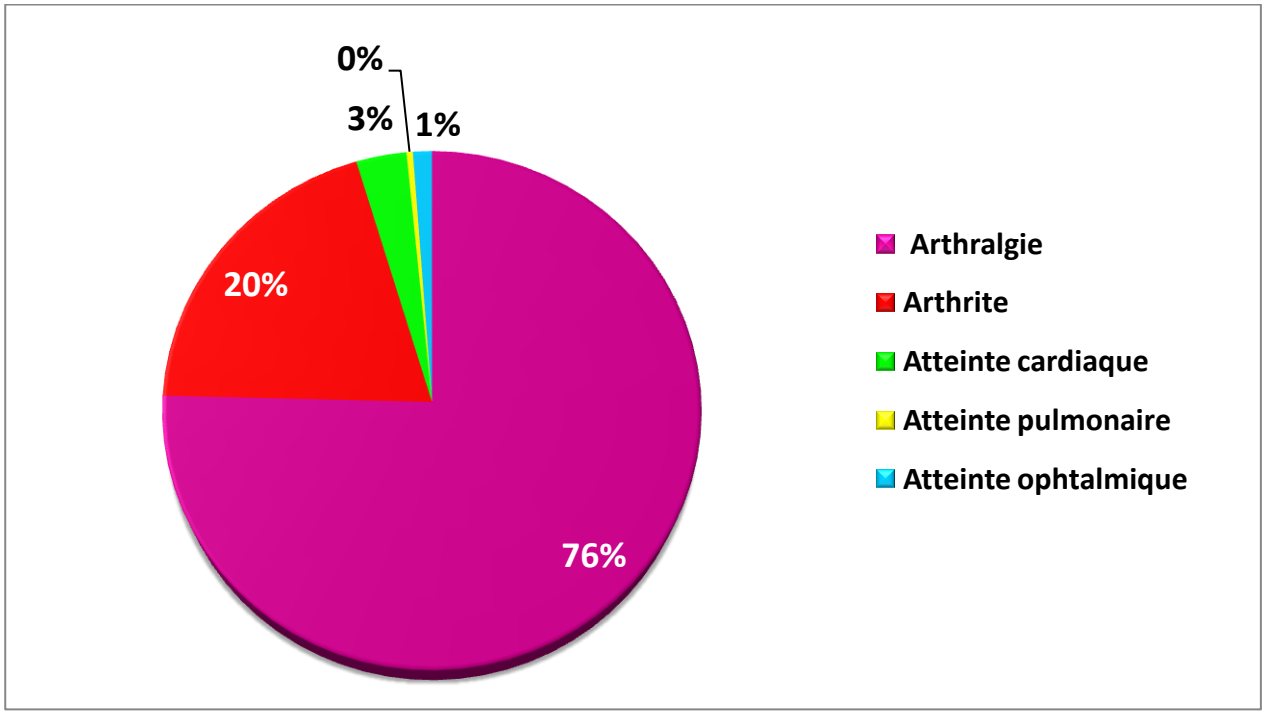


Figure 17 : Répartition des patients selon les signes cliniques.

❖ **Résultats :**

La figure 17 montre que l'arthralgie est la plus fréquente avec une fréquence de 76% des cas, suivie par l'arthrite qui est retrouvée chez 20% des patients, alors que les autres signes extra-articulaires tels que l'atteinte cardiaque, atteinte pulmonaire et l'atteinte ophtalmique sont de 3%, 0% et 1% respectivement.

❖ **Discussion :**

Nos chiffres sont différents de ceux retrouvés dans l'étude menée par **A. Nicoloudi et *al,* en 2007** mené sur 53 patients, qui montrent que 66,03% avait une arthrite.

Les arthralgies, les arthrites sont les symptômes les plus fréquents dans notre étude, alors que la PR est systémique donc l'apparition des manifestations extra-articulaire est possible **(Garba et *al,* 2019)**.

La première phase symptomatique, caractérisée par des arthralgies sans arthrite clinique, constitue l'opportunité pour le clinicien d'identifier les patients à haut risque de progression vers une PR, justifiant un suivi régulier pour détecter précocement l'apparition d'arthrites cliniques, une correction des facteurs de risque modifiables susceptibles de favoriser la progression vers une PR, voire une inclusion dans des études cliniques visant à prévenir ou à différer l'apparition de la PR**(Arnaud et *al,* 2017)**.

6. Réparation des patients selon le FR, ACPA et AAN :

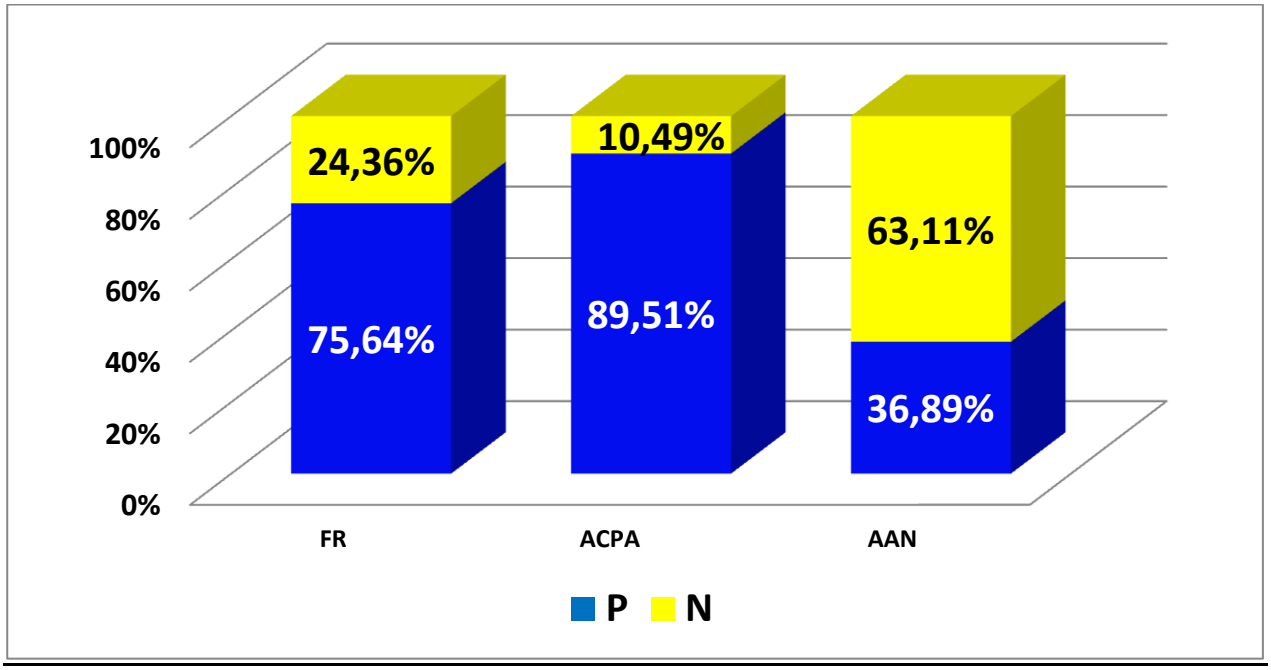


Figure 18 : Répartition de nos patients selon FR, ACPA et AAN.

❖ **Résultats :**

Les résultats de notre étude ont montré la présence :

– d'auto-anticorps anti-CCP (ACPA) chez 89,51% des patients ;
– de facteurs rhumatoïdes (FR) chez 75,64 % des patients ;
– d'auto-anticorps anti-nucléaires (AAN) chez 36,89 % des patients,

❖ **Discussion :**

Notre étude est compatible avec les résultats obtenus par **A. Koszarnyet *al*,** l'étude est menée sur 121 patients atteints de la PR, les ACPA et les FR positifs ont 86,8%, 73,5% respectivement, et ils sont proches de nos résultats **(Arkadiusz et *al,* 2015).**

Nos chiffres concernant les AAN+ sont similaires avec ces ceux obtenus avec **Katherine P et *al,*** qu'ils ont réalisés une étude sur 1,290 sujets avec une PR, et les AAN+ obtenus représentent 34,5% des cas qui est presque égale à que nous avons montrés dans notre étude 36,89% **(Katherine et *al,* 2012)**. Par contre, les AAN+ obtenus avec **A. Koszarny et *al*** ont 23,1%, elles sont moins que nous avons marqués **(Arkadiusz et *al,* 2015).**

Dans notre étude l'ACPA^{+} est le plus fréquent, l'auto-immunité dans une PR caractérise par la sécrétion de FR qui est un autoanticorps moins spécifique que les ACPA mais sa valeur est importante dans le diagnostic du PR, et la combinaison avec ACPA utile pour un diagnostic précis du patient vers une PR. Cependant, même si les FR ne sont pas spécifiques du PR, leur recherche et quantification restent utiles pour la prise en charge d'un rhumatisme inflammatoire. Par contre, les AAN^{+} sont faible par rapport aux autres facteurs dans notre étude, et la majorité est négative.

Les ACPA sont la famille de voitures la plus avancée. Il n'y a pas d'ANA spécifique pour la PR et la présence d'ANA n'est pas un critère diagnostique de la PR. Cependant, les trouver chez le patient peut conduire à un diagnostic de maladie auto-immune, et donc de polyarthrite rhumatoïde (**A. Nicoloudi et *al,* 2007**).

7. Répartition des patients selon les ACPA :

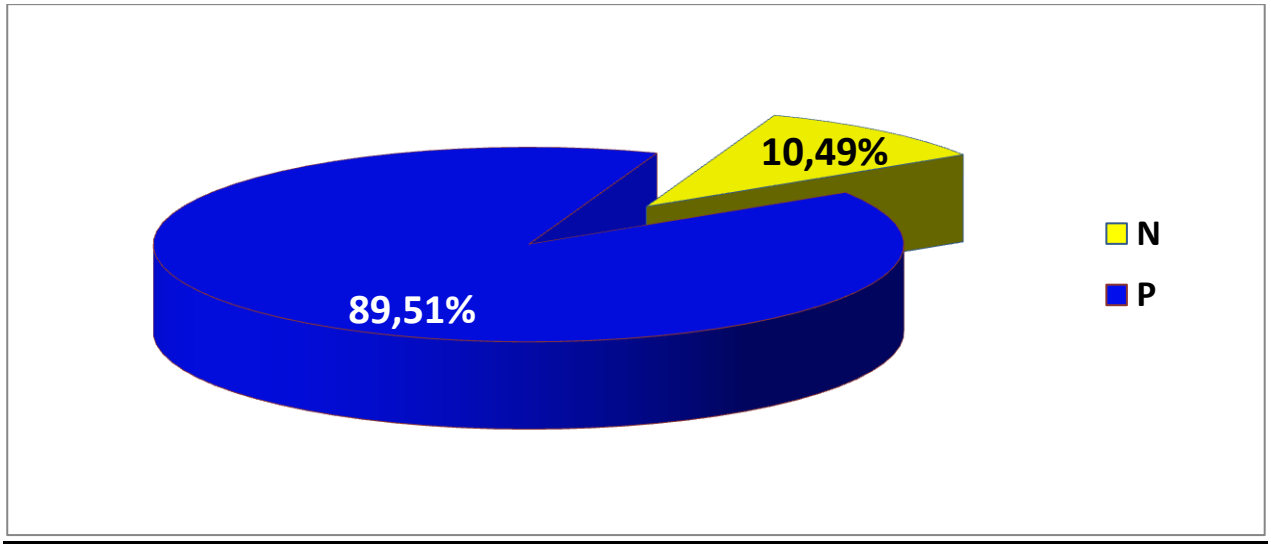


Figure 19 : Répartition des 458 patients selon les ACPA.

Remarque : Sept(7) patients non fait.

❖ **Résultats :**

Les résultats obtenus à partir de nos patients concernant les ACPA donnent un pourcentage à haut degré du 89,51% de l'ACPA positive, par contre les ACPA négatives avaient de faible pourcentage avec 9,49%.

❖ **Discussion :**

Notre étude a montré que la positivité de l'anticorps peptidique citrulliné (ACPA) était supérieure aux résultats obtenus au service de rhumatologie de l'hôpital universitaire Hassan II de Fès, au Maroc, par **(Dr Acaspi N)** pour 127 patients, le test ACPA + ayant donné 86% des patients , Et ACPA - 14% **(A.NESSRINE, 2012)**.

La présence d'autoanticorps spécifiques aux antigènes contenant de la citrulline a été signalée chez des patients atteints de PR. Des études cliniques ont confirmé que l'ACPA était plus spécifique que la FR pour le diagnostic de la PR. Les ACPA ont une sensibilité plus élevée que les FR dans la PR précoce, une spécificité améliorée et une bonne valeur prédictive positive. En conséquence, l'ACPA a été incluse dans les critères révisés 2010 de l'ACR/Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) pour la PR. Ces nouveaux critères de classification différencient les niveaux d'ACPA et de FR faiblement et fortement positifs, une plus grande importance étant accordée aux niveaux d'autoanticorps plus élevés **(Laura et *al*, 2018)**.

8. Répartition des patients selon l'ACPA et le sexe :

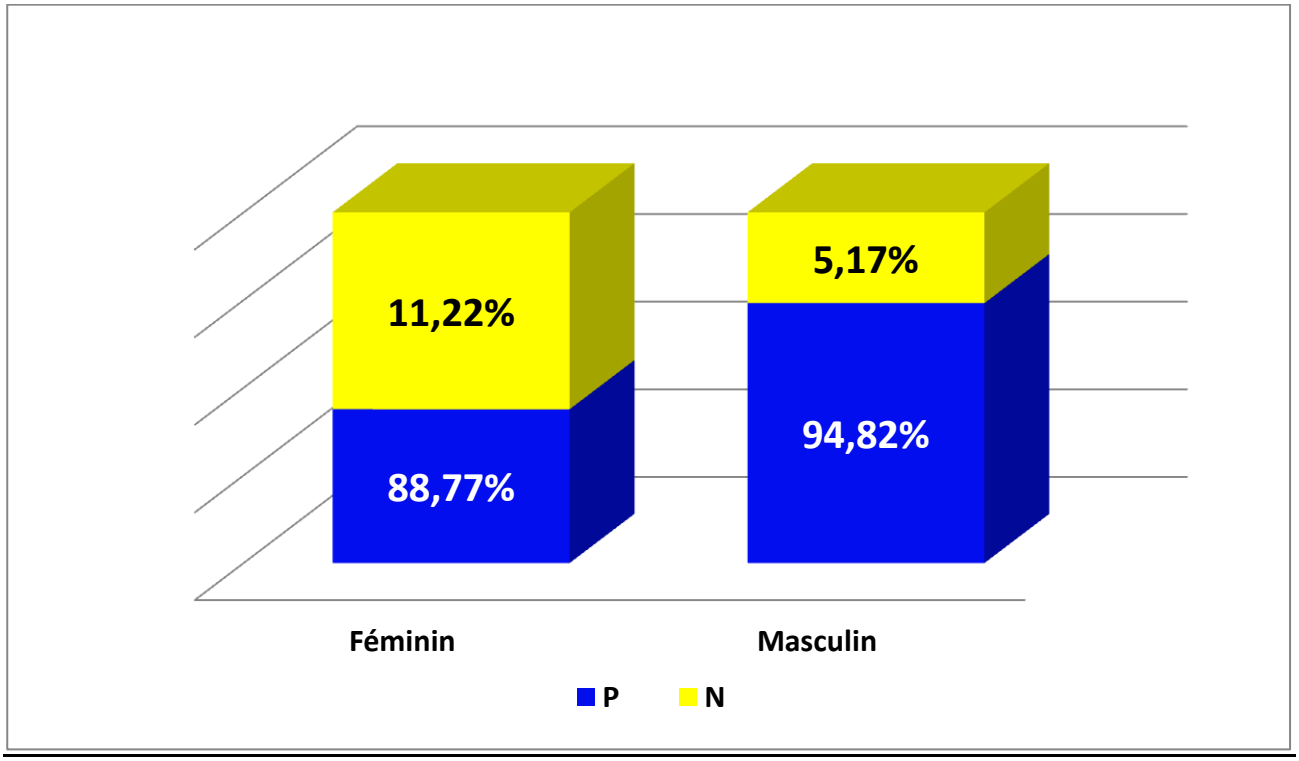


Figure 20 : Répartition des 441 patients selon les ACPA et le sexe.

Remarque : 7 Patients avaient ACPA non fait, et 17 patients avaient un sexe non mentionné.

❖ **Résultats :**

La figure 20 montre que la fréquence des ACPA chez les patients de sexe masculin est de 94,82%, elle est supérieure à cette des patients féminins qui est égale à 88,77%.

❖ **Discussion :**

Notre étude est cohérente avec l'étude de **Goeldner.I et *al*.** En ce qui concerne l'association des ACPA avec le sexe, et les résultats des deux études montrent que l'ACPA est plus fréquente chez les masculins que chez les féminines ; alors que les chiffres obtenus par **Goeldner. I et *al*** étaient inferieure à nos résultats, obtenant respectivement 80% et 74,3%**(Isabela et *al,* 2011)**.

Notre étude indique que les ACPA positifs sont courants chez les patients de sexe masculin, même si nos patients sont majoritairement des femmes. Divers facteurs environnementaux peuvent également influer sur la progression de la maladie, le plus courant étant le tabagisme et certains comprenant l'infection. De nombreuses études épidémiologiques confirment que le tabagisme est un facteur de risque environnemental majeur de la PR. **(Z, Baka et *al,* 2013)**.

9. Répartition des patients selon l'ACPA et les tranches d'âge :

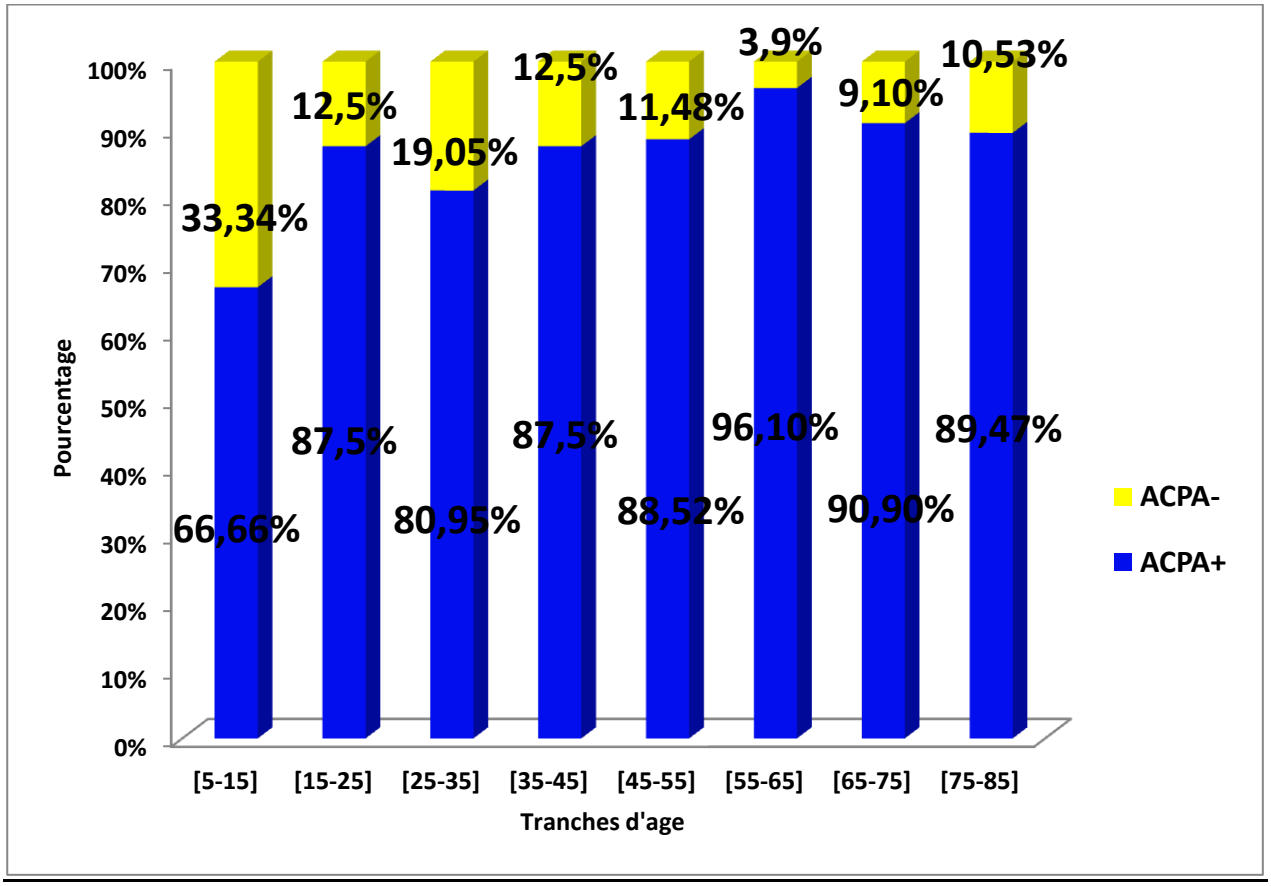


Figure 21 : Répartition de 407patients selon les ACPA et les tranches d'âge.

Remarque : L'âge du reste des patients était adulte et non mentionné.

❖ **Résultats :**

Le graphique de la figure 21 montre que le groupe d'âge [55-65] représente une valeur élevée des ACPA à 96,10%, tandis que la valeur des ACPA dans le groupe d'âge plus jeune [5-15] est inférieure de 66,66% à l'âge adulte.

❖ **Discussion :**

Nos chiffres sont plus proches des résultats obtenus par **Debbie M. Potters et *al.*** Une étude de l'association entre l'âge et l'ACPA dans cinq groupes de PR, Umeå est un groupe témoin de 20 patients âgés de 25 ans représentant environ 75% des ACPA +, et les patients âgés de 25 à 80 ans, ce groupe présentait à peu près les mêmes résultats.

Les ACPA de notre étude donnent une image plus claire du diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde, la séropositivité est présente presque chez tous les patients que nous avons vus dans tous les groupes d'âge. L'ACPA est l'agent le plus communément lié à l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde, et il reste la preuve immunitaire la plus fiable confirmant la présence de la PR.

10. Répartition des patients selon le FR :

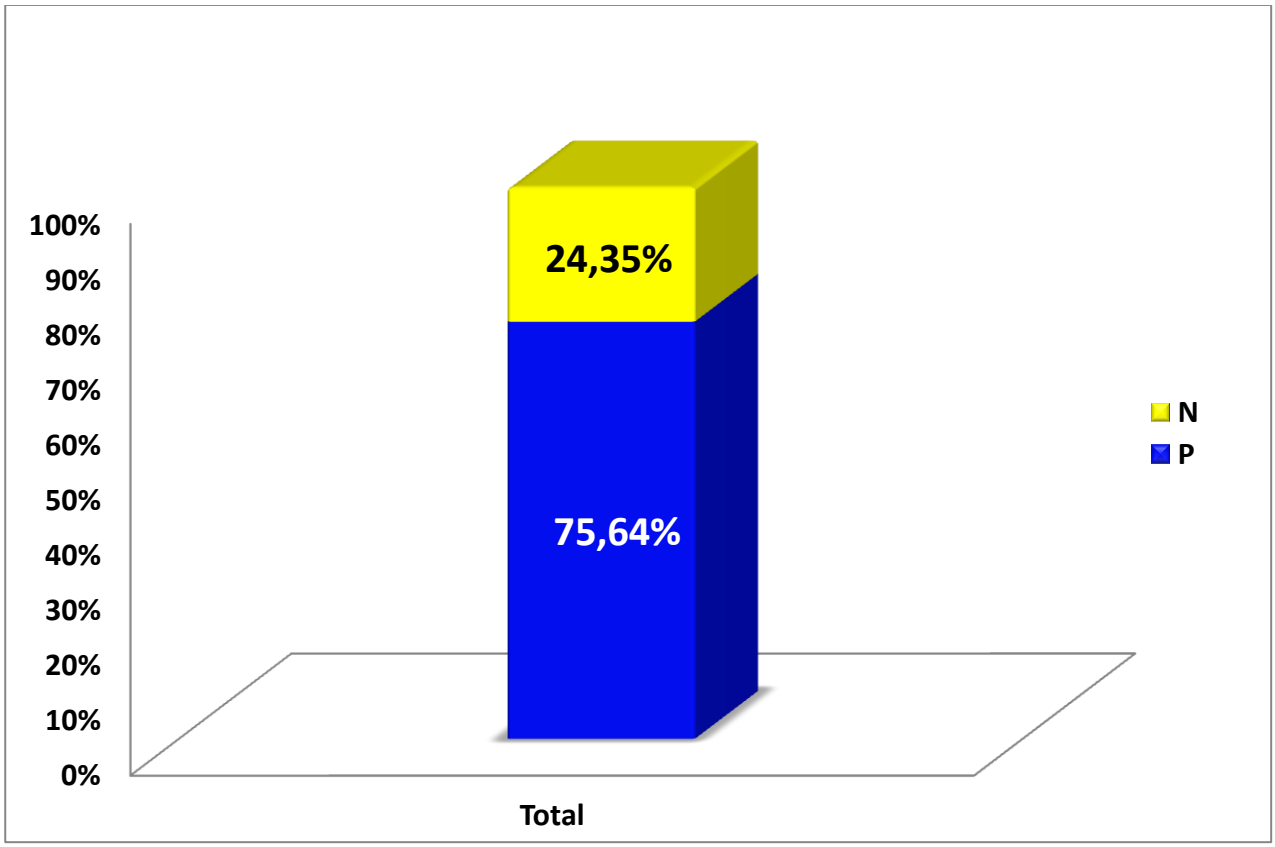


Figure 22 : Répartition des 464 patients selon le FR.

Remarque : un seul cas non fait

❖ **Résultats :**

A partir de patients atteints du PR, nos 351 patients ont un FR positive se traduit par un pourcentage de (75,64%), alors que le reste des 113 patient (24,35%) ont un FR négative.

❖ **Discussion :**

Nos résultats concernant les facteurs rhumatismaux sont plus proches de l'étude marocaine menée par le **Dr Akaspi Nesrin en 2012** au service de rhumatologie du CHU Hassan II Fès, où des échantillons ont été prélevés sur 164 patients, et dans cette série 70% ont FR + et 30% ont FR^- **(A. NESSRINE, 2012)**.

Une mise en garde des tests FR est sa faible spécificité et qu'elle peut être trouvée chez les patients atteints d'infections et d'autres maladies auto-immunes, ainsi que dans une proportion d'individus en bonne santé, avec des taux compris entre 10 et 25% chez les patients âgés sans PR. Malgré cela, le FR était le seul marqueur sérologique inclus dans les critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1987**(Laura et *al,* 2018)**.

11. Répartition des patients selon les FR et le sexe :

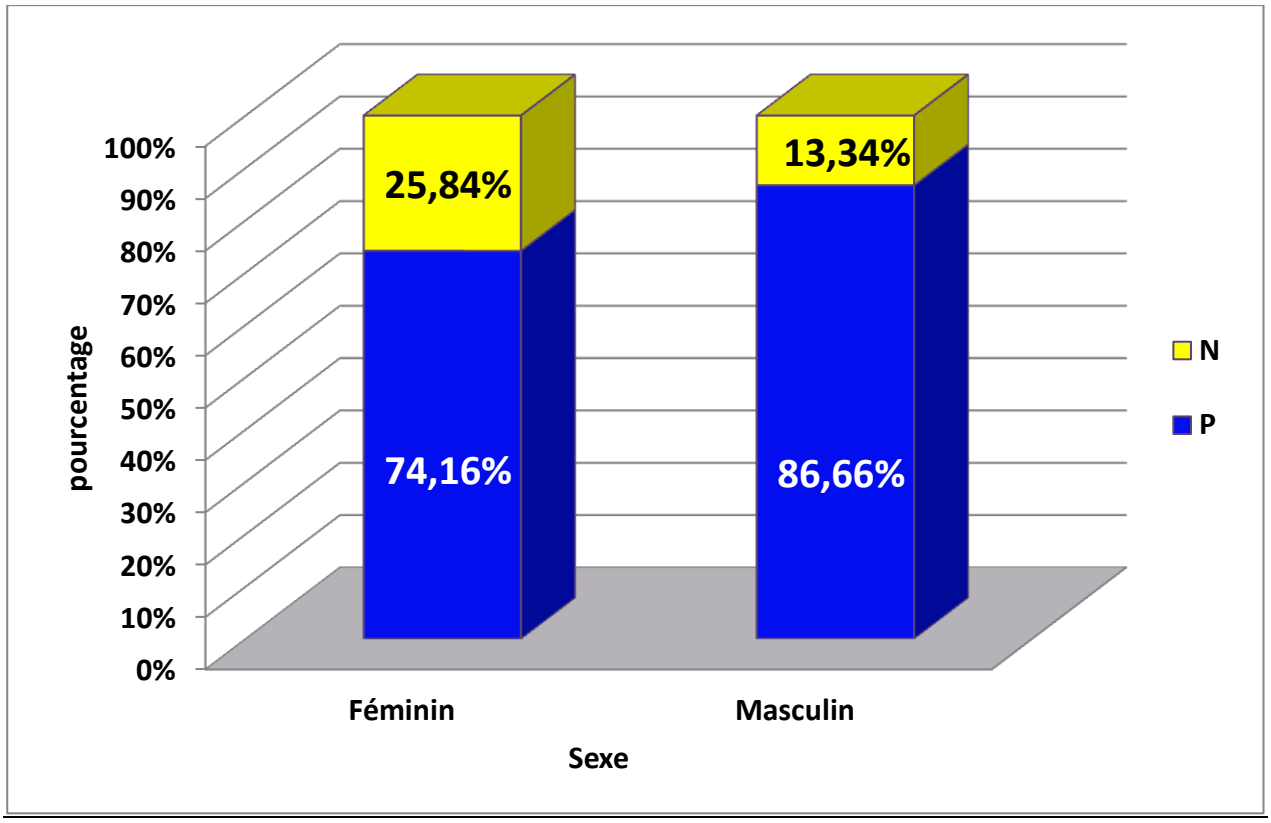


Figure 23 : Répartition des patients selon le FR et le sexe.

❖ **Résultats :**

L'histogramme montre que le FR^+ chez le sexe féminin est de 74,16%, alors que le sexe masculin représente 86,66% de FR^+.

❖ **Discussion :**

Les résultats que nous avons obtenus étaient correspondants à l'étude qui réalisée par **I. Goeldner et *al***, menée sur 156 patients atteints de la PR, ils remarquaient que le FR chez les sujets masculins est de 80% plus fréquent que chez les féminines qui est de 66,2% **(Isabela et *al*, 2011)**.

Nos chiffres concernant le FR montrent qu'il est prioritaire chez le sexe masculin. Il est connu déjà comme un facteur de diagnostic de la PR, tandis que nos patients presque la majorité ont diagnostiqués positivement qui augmente la possibilité d'une PR. Alors, le FR cela ne reflète pas la prédominance féminine.

Depuis de nombreuses années, le tabagisme est impliqué comme jouant un rôle occasionnel dans le cancer du poumon et les maladies cardiovasculaires, mais ce n'est que récemment le tabagisme a été étudié comme pathogène potentiel agent dans la PR. Le tabagisme peut avoir des effets biologiques directs sur la PR en augmentant le facteur rhumatoïde sérique (FR) et en modifiant la fonction immunitaire dans les poumons et systémique. On a observé que le tabagisme augmentait le nombre total de globules blancs, et les gros fumeurs montré des anomalies dans les lymphocytes circulants **(Shirley A et *al*, 2001)**.

12. Répartition des patients selon les FR et les tranches d'âge :

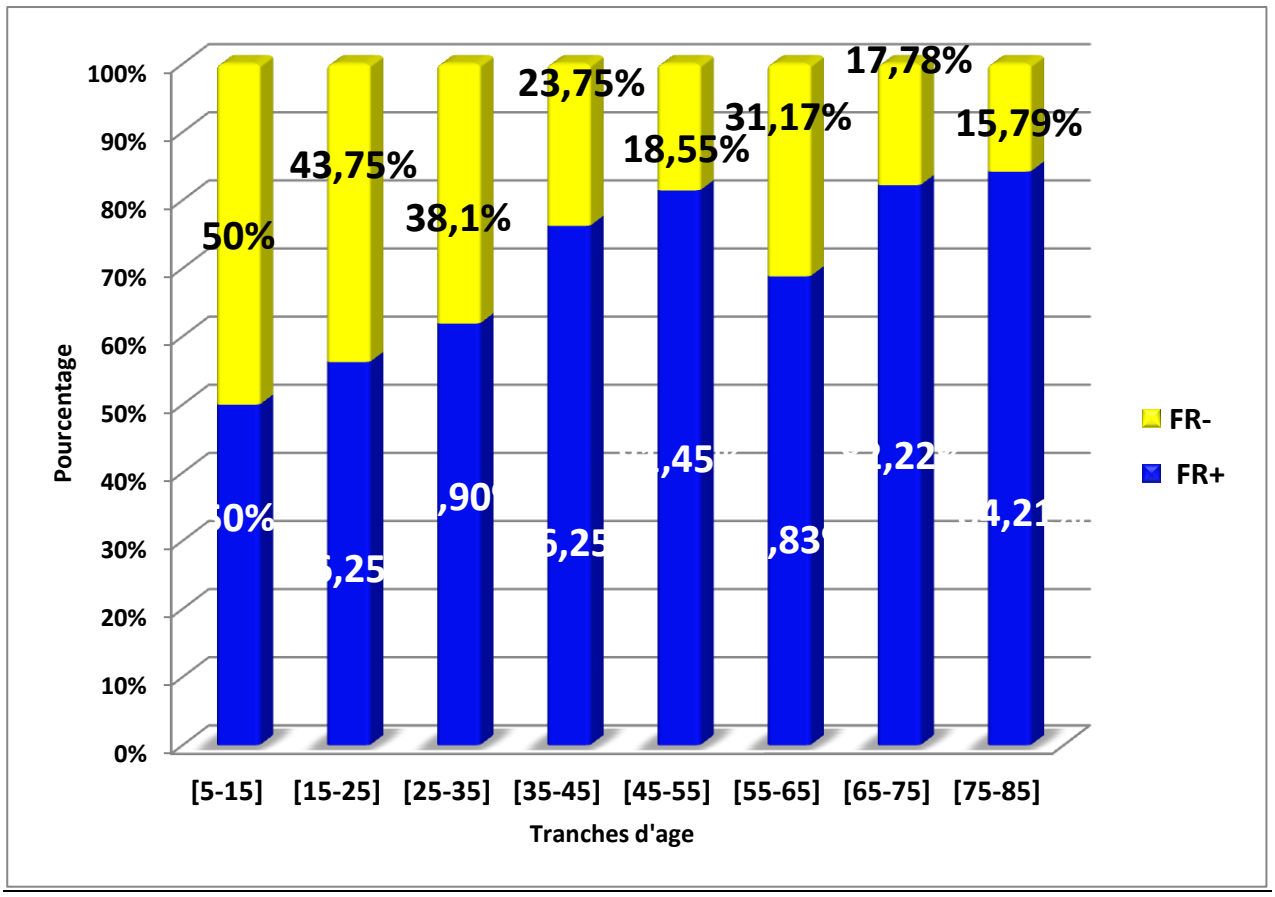


Figure 24 : Répartition des 407 patients selon le FR et les tranches d'âge.

Remarque : Le reste des patients avaient un FR non fait et le sexe non connu.

❖ **Résultats :**

Nos résultats obtenus à partir de la répartition des patients selon FR et les différentes tranches d'âge, permets à nous d'observer que la tranche d'âge [45-55] représente un taux le plus fréquent de FR avec 81,45%, Par contre à l'âge plus jeune de [5-15] montre que la valeur de FR est faible de 50%.

❖ **Discussion :**

Notre étude indique qu'il y a une convergence de nos ratios avec l'étude qu'ils ont menée par I. **Goeldner et al** sur les 156 patients atteint du PR, la répartition des patients selon le FR pendant les tranches d'âges [18-30] et [31-60] montre respectivement 62,5%, 73,1%. Tandis que, c'est l'âge était supérieur à 60 ans indiqué 41,7% qui est inferieures à nos résultats **(Isabela et *al,* 2011)**.

Les résultats de nos travaux sur les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde montrent que les tranches d'âge les plus touchées par cette maladie se situent entre 35 et 85 ans, le FR + ayant un pic maximal surtout dans la tranche d'âge [45-55].Ces autoanticorps constituent un procédé physiologique d'élimination d'immuns complexes circulants ; leur fréquence augmente par exemple chez le sujet âgé. En revanche, leurs titres élevés, leur persistance, et leurs capacités de reconnaître des IgG animales (stigmate de polyclonalité) traduisent un processus inflammatoire chronique et probablement un dérèglement du système immunitaire, encore une fois, non spécifique de la PR **(Sylvain, D et *al,* 2008)**.

13. Répartition des patients selon les ACPA/FR :

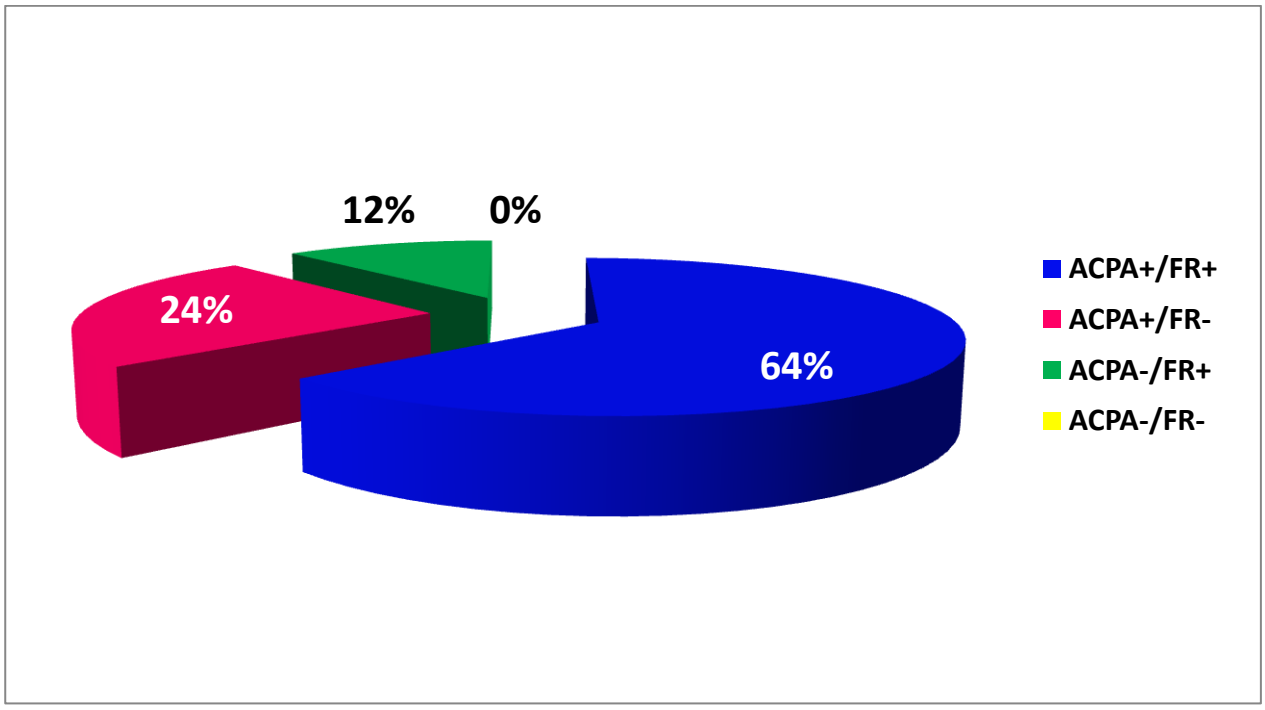


Figure 25 : Répartition des 464 patients selon FR et les ACPA.

❖ **Résultats :**

La figure 25 montre que parmi nos patients, 64% présentent les ACPA et les FR positifs, alors que 0% de la population étudiée présentent les deux sont négatifs (ACPA-/FR-) ; et quand l'un des deux est positif donne une somme de 36% des cas.

❖ **Discussion :**

Les résultats de notre étude sont presque compatibles avec les chiffres qui ont obtenus par **Janet E Pope et *al,* 2018** concernant les ACPA+/FR+ ont de 54,7%, et les ACPA-/FR+ de 12,1%. Par contre, Les résultats sont différents pour les ACPA+/FR- qui ont de 6,2% et les ACPA-/FR- ont un pourcentage de 27%, alors que ces derniers dans notre études sont nulle 0%.

A partir des fiches de renseignements, certains de nos patients étaient sous traitement ; la possibilité d'avoir une PR avec FR^- et $ACPA^+$était supérieur à celle d'avoir une PR à un FR^+et ACPA-. Cette différence probablement être dû aux thérapies qui baissent très rapidement les FR par contre les ACPA ne modifient pas de façon significative.

La sérologie positive pour ACPA et le FR font partie des critères de diagnostic définitif de la polyarthrite rhumatoïde (PR) selon l'American College of Rheumatology 2010 / critères de classification pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) Ces autoanticorps peut être prédictif de l'évolution de la maladie clinique de la PR. La littérature est en conflit quant à l'impact de l'ACPA et des FR sur l'activité de la maladie. Certaines études ont montré qu'un ACPA positif et un FR positif sont associés à une maladie plus active, y compris une progression radiographique ; tandis que d'autres études ont montré une association entre l'ACPA positif et une faible activité clinique de la maladie. L'ACPA et le FR ont été considérés comme une exposition et, en fonction de leur statut, les patients ont été classés en quatre groupes : (1) ACPAnég/FRnég ; (2) ACPAnég/FRpos ; (3) ACPApos/FRnég et (4) ACPApos/FRpos (**Janet E Pope et *al,* 2018).**

14. Répartition des patients selon l'AAN :

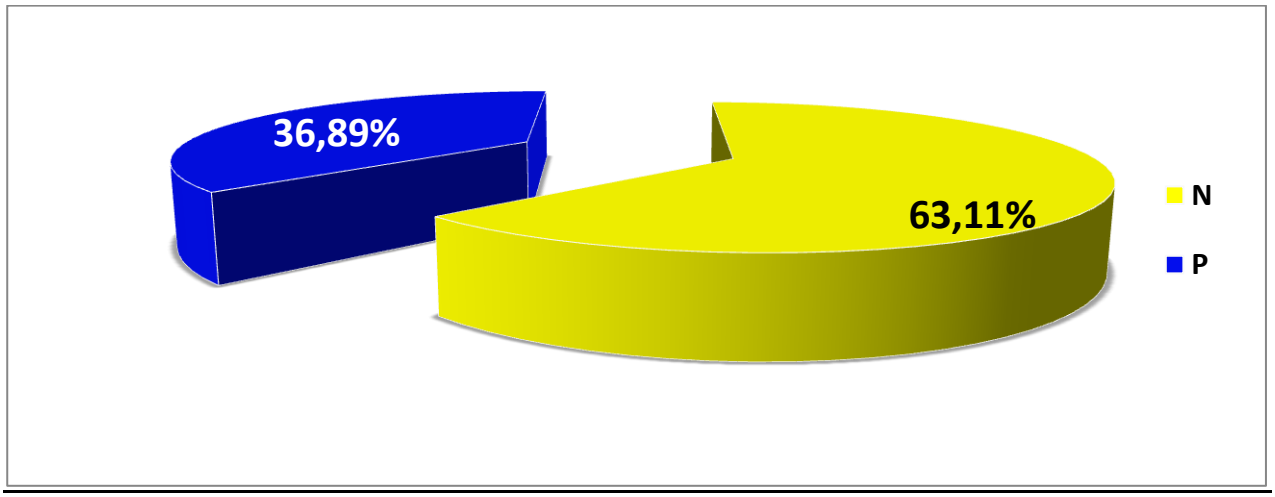


Figure 26:Répartition de nos patients selon l'AAN.

Remarque : 53 patients avaient AAN non fait.

❖ **Résultats :**

La figure 26 montre les résultats des anticorps anti nucléaires AAN, la majorité du AAN est négatif avec un pourcentage élevé de 63%, alors que l'AAN est positifs à faible pourcentage de 37%.

❖ **Discussion :**

Ces résultats en accord avec ceux obtenus par **S. FEKI et *al,* 2012**, une étude menée au laboratoire d'immunologie du CHU Habib Bourguiba de Sfax (Tunisie). Le dépistage d'AAN par IFI a révélé 829 sérums positifs (le titre seuil étant de 1/160), parmi ces sérums 312 (37,6% des AAN positifs).

Les AAN sont principalement recherchés au cours de maladies auto-immunes non spécifiques d'organes. Ils sont positifs dans 40 à 50 % des cas de PR. Il n'existe pas des AAN spécifiques de la PR et la présence des AAN ne constitue pas un critère diagnostique de PR. Néanmoins, leur mise en évidence chez un patient porteur d'une polyarthrite encore inclassée peut orienter vers un diagnostic de maladie auto-immune, donc de PR **(Edward K et *al,* 2015)**.

Il faut systématiquement chercher l'AAN, plus pour éliminer une autre connectivite que pour le diagnostic d'une PR. L'AAN est positif à titre faible dans 15- 30% des PR **(L. Musset et *al,* 2013)**.

15. Répartition des patients selon les résultats de l'auto anticorps anti antigènes solubles (Sm, SSA, SSB) :

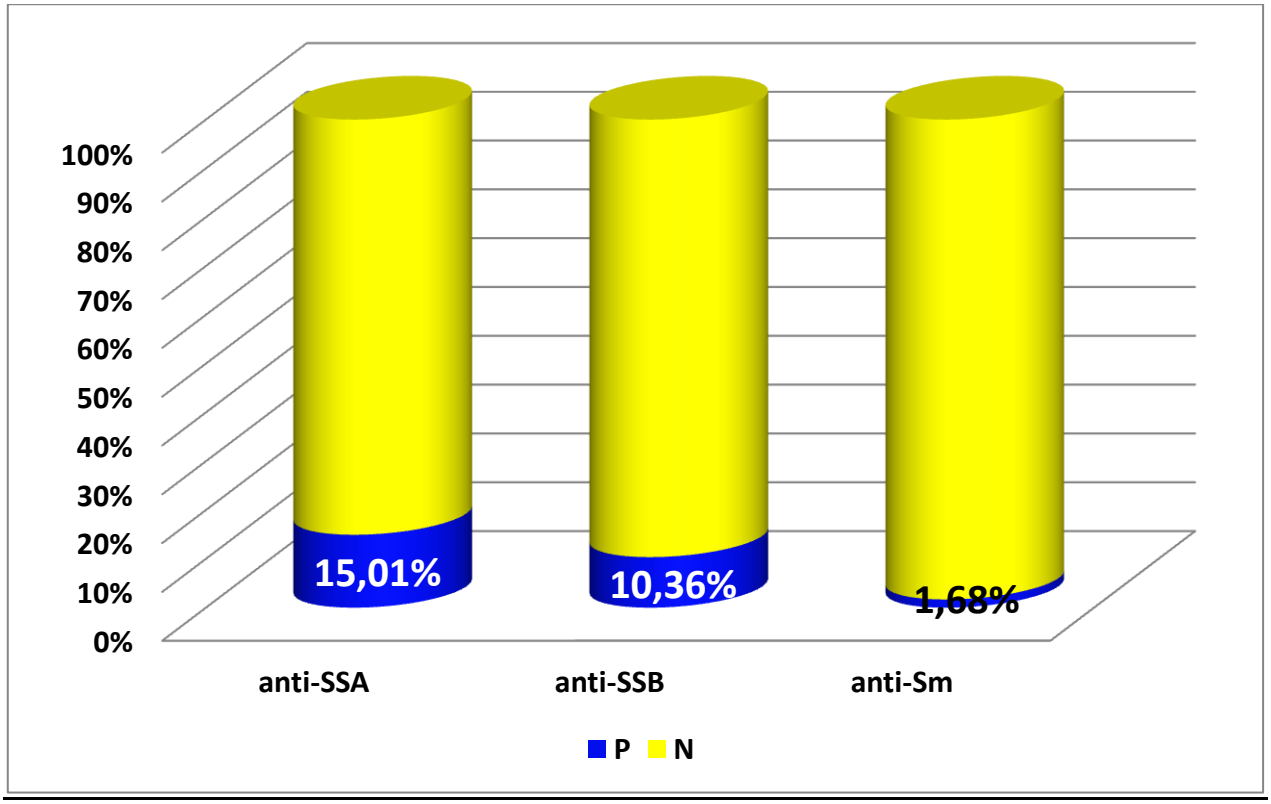


Figure 27: Répartition des patients selon les anti-Sm, anti-SSA et anti-SSB.

❖ **Résultats :**

L'histogramme de la figure 27 montre que les anti-SSA ont 15,01% des antigènes solubes, par contre les anti-Sm représentent 1,68% chez nos patients.

Les résultats de notre étude représentent que la positivité des antigènes solubes était faible pour la majorité de nos patients .Cependant, l'anti-SSA est l'autoanticorps le plus positif chez les patients que nous avons diagnostiqués.

❖ **Discussion :**

Les résultats de notre étude Approximativement égal avec les qu'elles obtenus par **T.Nojima et *al,*** ayant obtenu des anti- SSA avec 29%, anti- SSB de 10% et anti-Sm avec un pourcentage de 2%.

Alors que nos chiffres concernant les anti-SSA sont différents de celle ceux retrouvés dans le Service d'Immunologie CHU Mohammed VI. Marrakech, les Ac anti-SSA étaient présents dans 3,4% des patients atteints de la PR **(M. HARAKAT, 2012)**.

La détection des anticorps anti antigènes solubes repose sur démarche en cascade, car toute recherche d'AAN commence avec un dépistage par immunofluorescence indirecte (IFI). A partir d'un titre d'AAN > 1/80 un test de confirmation par ELISA est réalisé, jusqu'à l'obtenir un résultat positif pour les anticorps anti-nucléoprotéines et spécifiquement SSA, SSB, Sm **(Marcel et *al,* 2002)**.

16. Répartition des patients selon l'ACPA et les AAN :

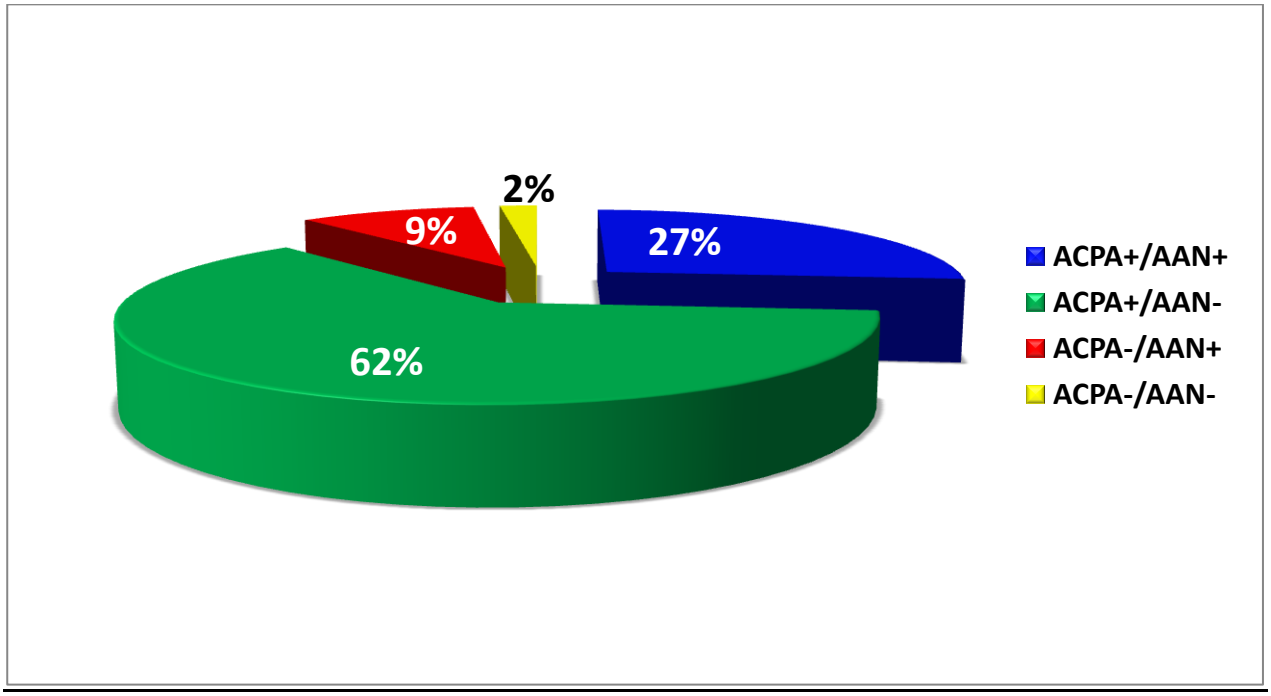


Figure 28 : Répartition des patients selon l'ACPA et AAN.

Remarque : Le nombre des patients qui avaient des ACPA et des AAN non fait est 53 patients.

❖ **Résultats :**

A partir de la figure 28, les ACPA et les AAN sont positifs avec 27% de nos patients, et les deux sont négatifs avec 2%.Alors que, L'un des deux est positive avec 71%.

❖ **Discussion :**

Dans la littérature, Les ACPA sont très spécifique pour les sujets atteints de la PR que les AAN, sa ce qui montre appartient de nos patients que la majorité avec des ACPA positifs sans AAN, et ces résultats indiquent la valeur des AAN par rapport aux ACPA pour le diagnostic d'une PR. Par contre, les patients qui ont des AAN positifs avec aucun ACPA positif ne sont pas très nombreux, en conclure que la spécificité des ACPA est très clair sans où bien avec la positivité des AAN au moment de diagnostic de la PR.

17. Répartition des patients selon le FR et les AAN :

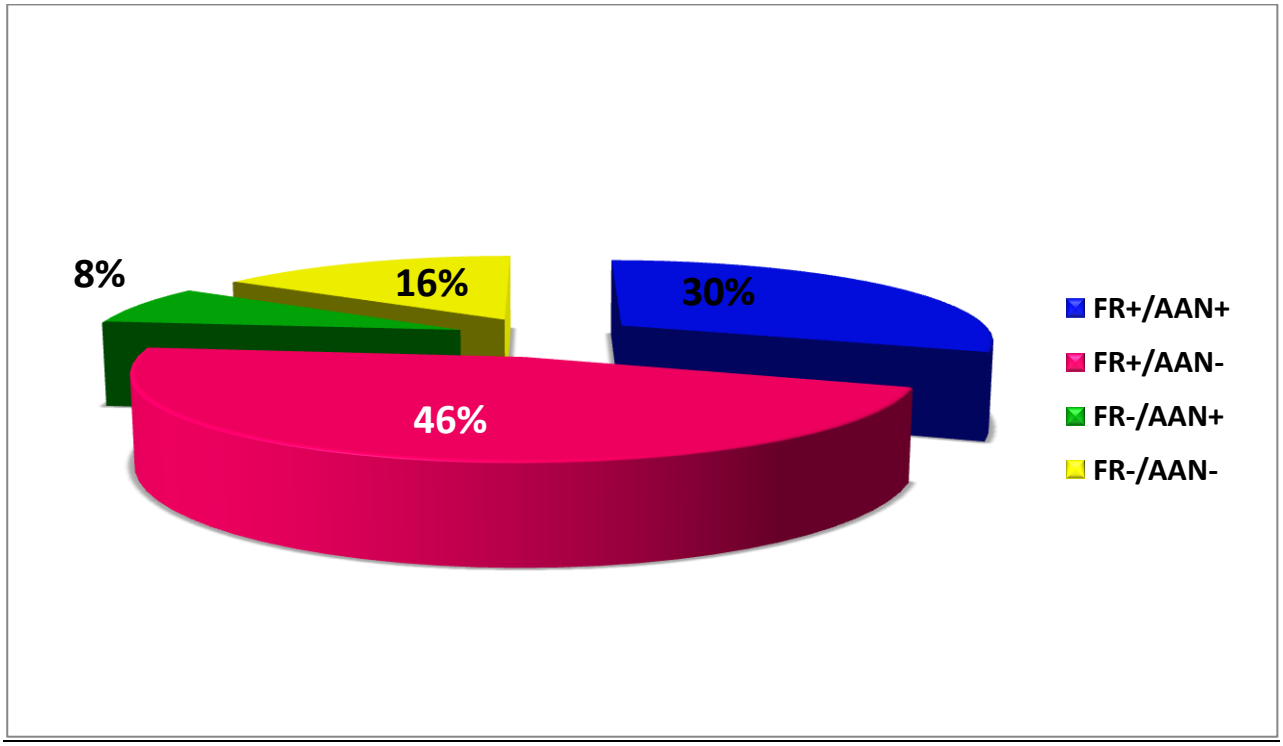


Figure 29 : Répartition des 418 patients selon le FR et l'AAN.

Remarque : Les autres patients avaient de FR et l'AAN non fait.

❖ **Résultats :**

La recherche des FR et des AAN a permis d'obtenir les résultats présentés dans la figure 29, les deux sont positifs FR+/AAN+ avec (30%) et les FR-/AAN- sont obtenus avec un pourcentage de (16%), alors que le pourcentage de (54%) est le plus élevé dans les combinaisons FR+/ AAN- et FR-/AAN+.

❖ **Discussion :**

Dans notre étude, l'association des FR et AAN représente des résultats différents en comparaison avec l'étude de **S. S PAPIHA**, ils ont obtenus que FR+/AAN+ de 19,55%, les FR+/AAN- représentent 73,33% et la combinaison FR-/AAN- de 6,66%, donc aucun concordance par rapport à nos résultats**(S. S PAPIHA et *al,* 1986)**.

Les FR sont parmi les facteurs immunologiques pour un diagnostic du PR, Alors dans **notre étude** les sujets qui ont des FR+ en absence des AAN sont classés en 1er rang, sa signifie que les FR sont plus importants que les AAN. Cela ne les empêche pas d'être présents les uns avec les autres à un rythme inférieur à celui des premiers (FR+/AAN-) dans un groupe de patients, et cela permet un diagnostic plus clair de la maladie de PR. L'absence totale des FR en présence des AAN ceci est de faible valeur chez les patients qui souffrent de la PR. Donc, notre étude montre que les trois familles d'auto-Ac présentent un intérêt. Du moins spécifique au plus spécifique, on trouve les Ac antinucléaires (AAN), les FR et les ACPA.

18. Répartition des 404 patients selon ACPA, FR et AAN :

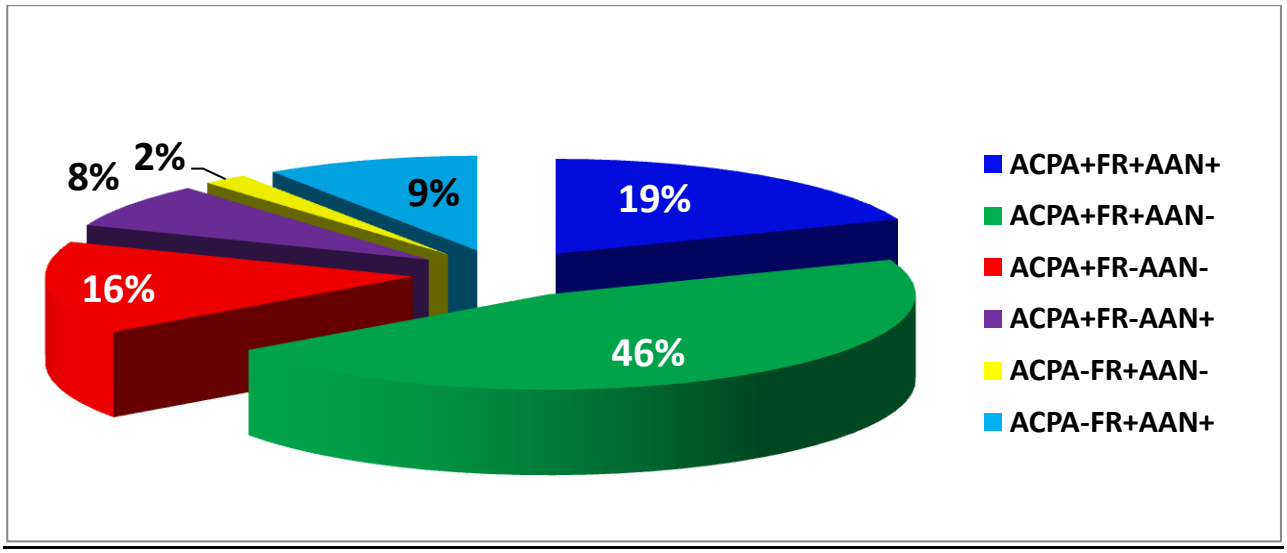


Figure 30 : Répartition des 404 patients selon les ACPA, FR et AAN.

Remarque : 61 patients étaient non réalisés.

❖ **Résultats :**

La figure 30 représente le profil des patients selon les facteurs immunobiologiques, la présence des trois autoanticorps (ACPA+FR+AAN+) représente majoritairement 19%.

❖ **Discussion :**

Nos résultats pour les combinaisons positives d'ACPA +, FR + et AAN + sont plus proches de ceux de **Margarita K et *al,* 2014**, tandis que leurs chiffres pour ACPA + / FR + / AAN + sont de 17,5%.

19. Répartition des 412 patients selon FR/ACPA/Sm/SSA/SSB :

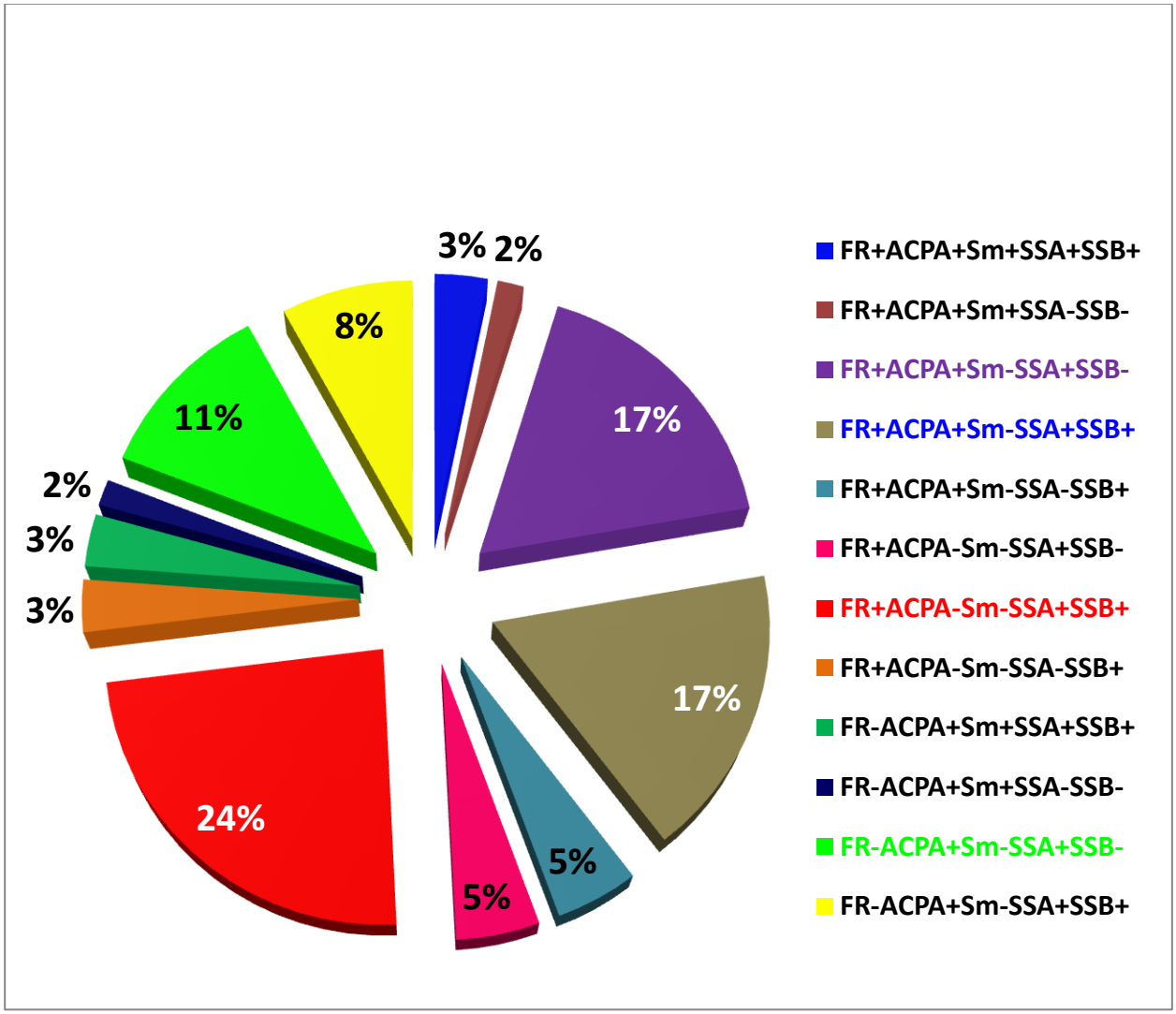


Figure 31:Répartition des 63 patients selon FR/ACPA/Sm/SSA/SSB.

Remarque : Des patients étaient non réalisés, et des patients qui avaient AAN-.

- **Résultats :**

La figure 31 montre que la positivité des FR, SSA et SSB en absence des ACPA et de Sm est de 24%pour la majorité des patients donne une idée concernant le profile le plus échangé.

- **Discussion :**

Le profile complet de nos patients selon le plan immunobiologique en particulier les ACPA, les FR et les AAN (SSA, SSB, Sm) a représenté par la majorité à travers (FR+ACPA-Sm-SSA+SSB+), et dans notre étude l'absence des ACPA ne signifie pas que chez les patients touchés par une PR n'ont pas obligés de savoir un diagnostic positif de l'ACPA.

20. Répartition des 7 patients selon le Sm+, FR, ACPA et AAN:

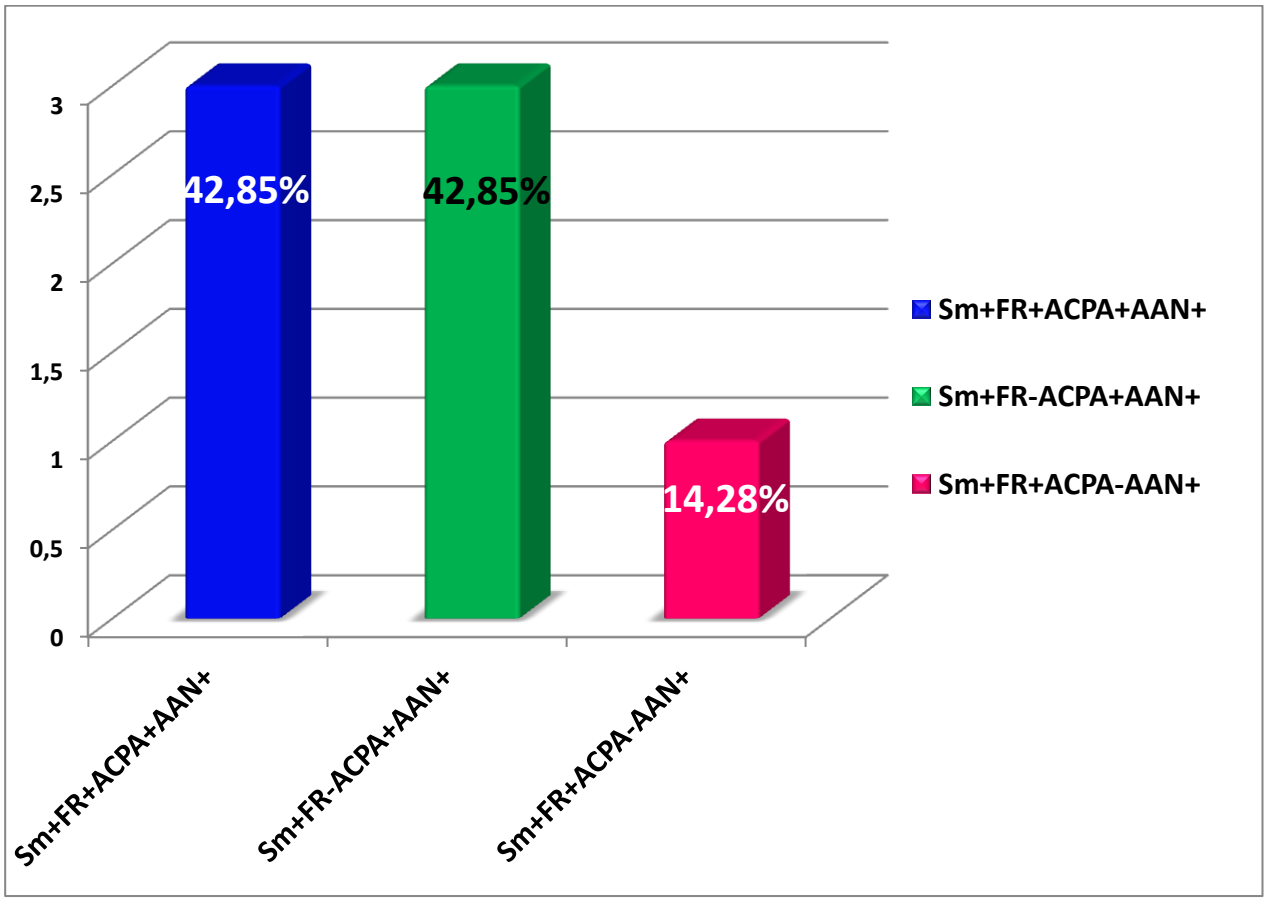


Figure 32 : Répartition des 7 patients selon le Sm+, FR, ACPA et AAN.

Remarque : Nous avons prends les patients qui avaient Sm+.

Tableau VII : Profils des associations chez les 7 patients positifs en anti-Sm.

Profils d'auto-anticorps	anti-Sm	FR	ACPA	AAN	Patients (n=7)
Profile 1	+	+	+	+	**3 (42,85%)**
Profile 2	+	-	+	+	**3 (42,85%)**
Profile 3	+	+	-	+	**1 (14,28%)**

❖ **Résultats :**

Nos résultats montre que les associations des anticorps anti-Sm, FR, ACPA et les AAN retrouvées chez trois patients et avec le même effectif en trouve une association entre les anticorps anti-Sm, ACPA et les AAN en absence de FR. Par ailleurs, le profil de l'association des anticorps anti-Sm avec le FR et l'AAN a été retrouvé chez seulement 1 patient, ce qui représente 14,28% des cas.

❖ **Discussion :**

Dans notre étude, l'association la plus fréquente des anti-Sm avec les autres auto-anticorps est celle observée avec l'ACPA et le FR, chez 3 patients, parmi les 7 patients avec anti-Sm positif, répartis en des profils. Ces profils sont souvent retrouvés dans le syndrome de chevauchement entre le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde, appelé syndrome rhupus.

21. Répartition des patients selon L'ACPA, FR et l'Arthrite :

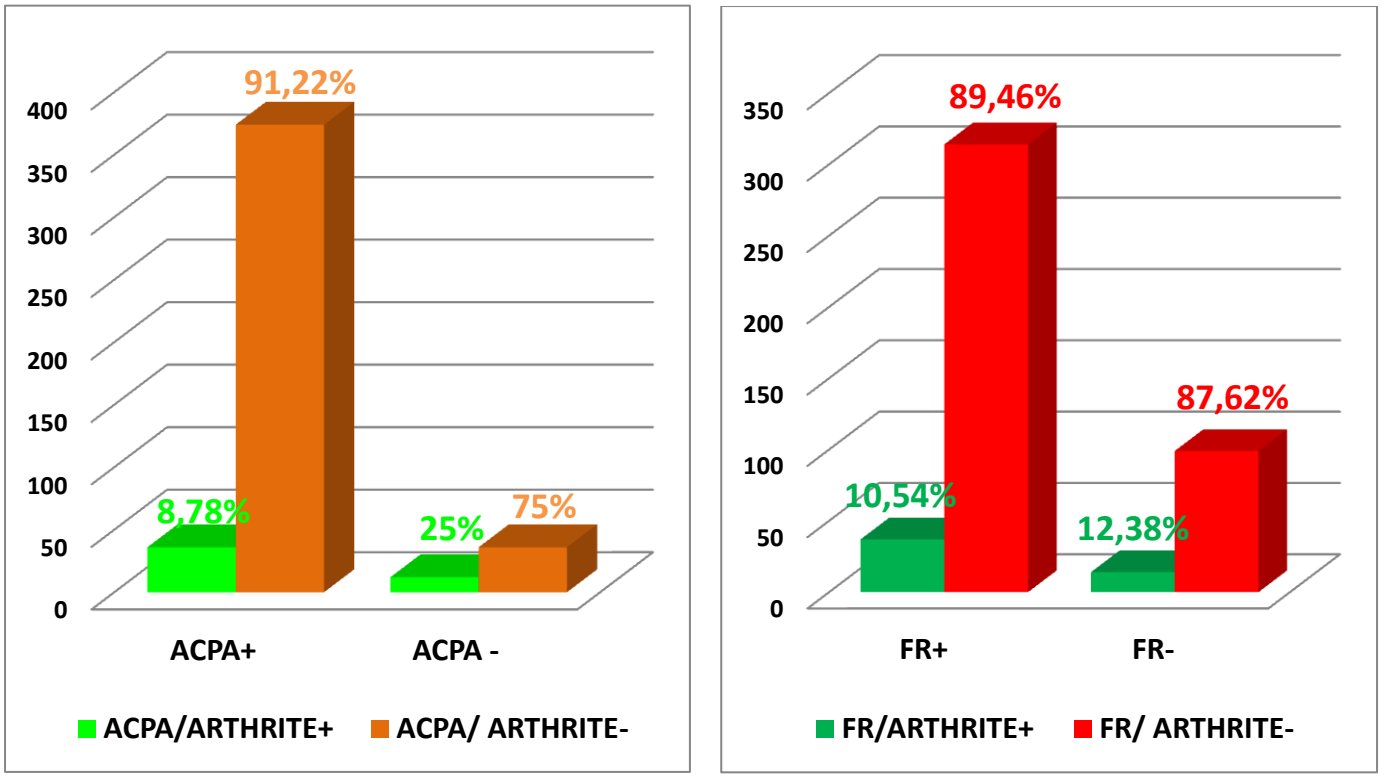


Figure 33 : Répartition des 458 patients selon l'ACPA et l'Arthrite, et Répartition des 464 patients selon le FR et l'Arthrite.

Tableau VIII: Analyse statistique des ACPA et des FR (Odds ratio, P-value).

	OR	P
ACPA	0,28<1	0,00011<0,05
FR	0,83<1	0,72>0,05

❖ **Résultats :**

En plus de ces profils d'association des anticorps, les résultats de la figure 33 montrent que l'arthrite est observée chez 48 patients soit 29,39 % des cas. 36 patients parmi les 48 présentant

l'ACPA, soit 8,78% % avaient des arthrites, tandis que seulement 12 patients parmi les 48 patients sans ACPA avaient des arthrites, ce qui représente 25% des cas. Cette fréquence est significative de l'arthrite chez les patients ACPA+ par rapport aux malades ACPA- (P = 0,00011 ; OR = 0,28).Et d'après notre étude, nos malades avaient une apparition de l'arthrite avec une valeur moyenne, et l'association entre le FR et l'arthrite a pu montrer que le FR (OR=0,83<1) est apparu comme un facteur protecteur à l'arthrite mais non significative (P= 0,72 ; OR : 0,83).

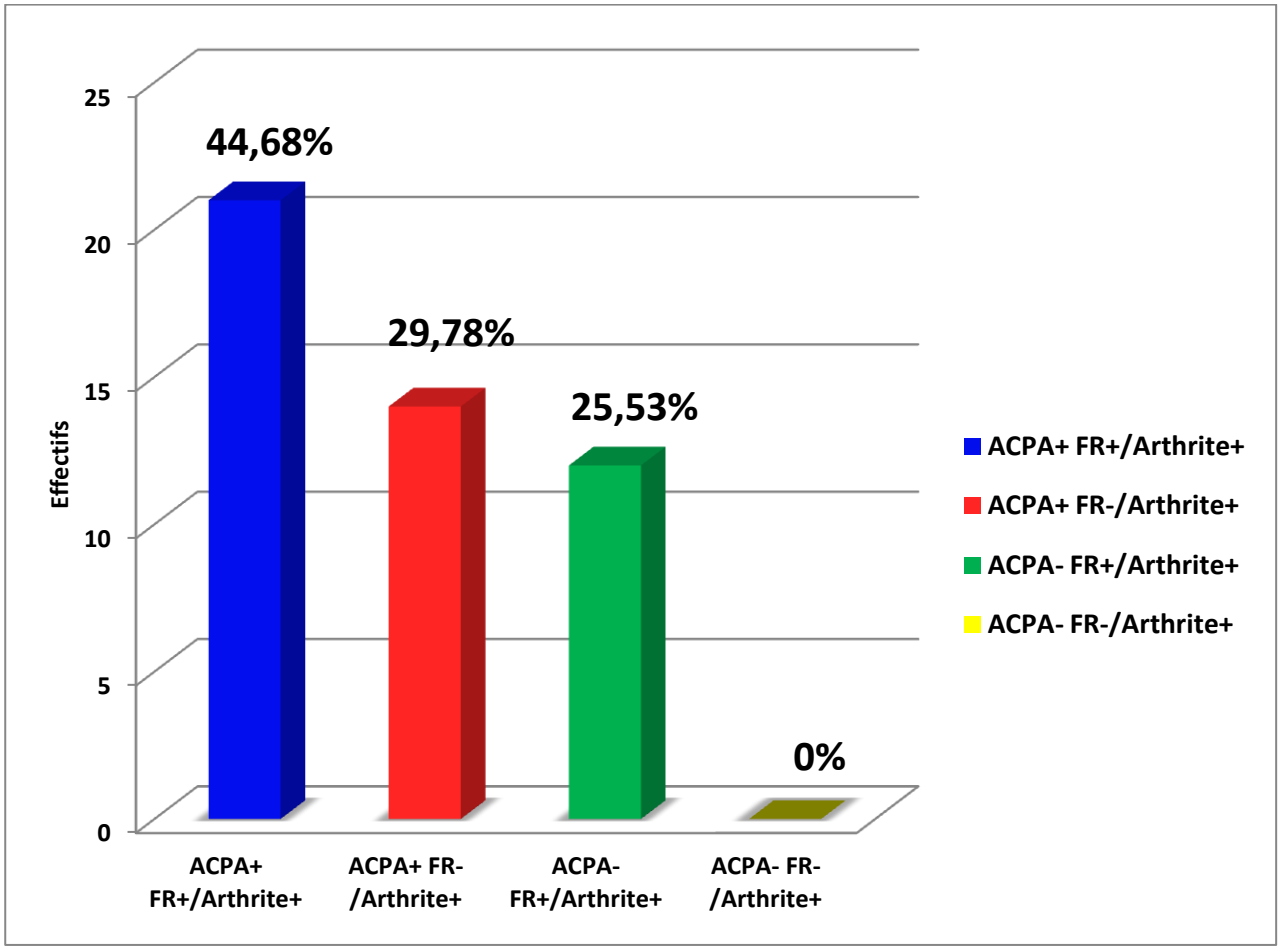


Figure 34 : Répartition des 47 patients selon les ACPA, FR et l'arthrite+.

Remarque : Nous avons prends que les patients qui avaient une arthrite+.

❖ **Résultats :**

Nos résultats indiquent que l'apparition d'Arthrite est de 44,68% chez nos patients qui ont une combinaison entre les ACPA et les FR, Alors qu'elle est nulle 0% lorsque les ACPA et les FR sont négatifs.

❖ **Discussion:**

Le lien entre les ACPA et les FR est la principale cause de développement de l'arthrose ; Nos résultats confirment qu'en cas d'association positive entre ces auto-anticorps, il y a une forte apparition d'arthrite. Alors que ce pourcentage diminue progressivement en l'absence de l'un

d'eux, surtout l'absence des ACPA, et en cas de résultats négatifs pour les deux autoanticorps ; cela correspond à une absence totale d'arthrite.

22. Répartition des patients se le FR, l'ACPA et l'Arthralgie :

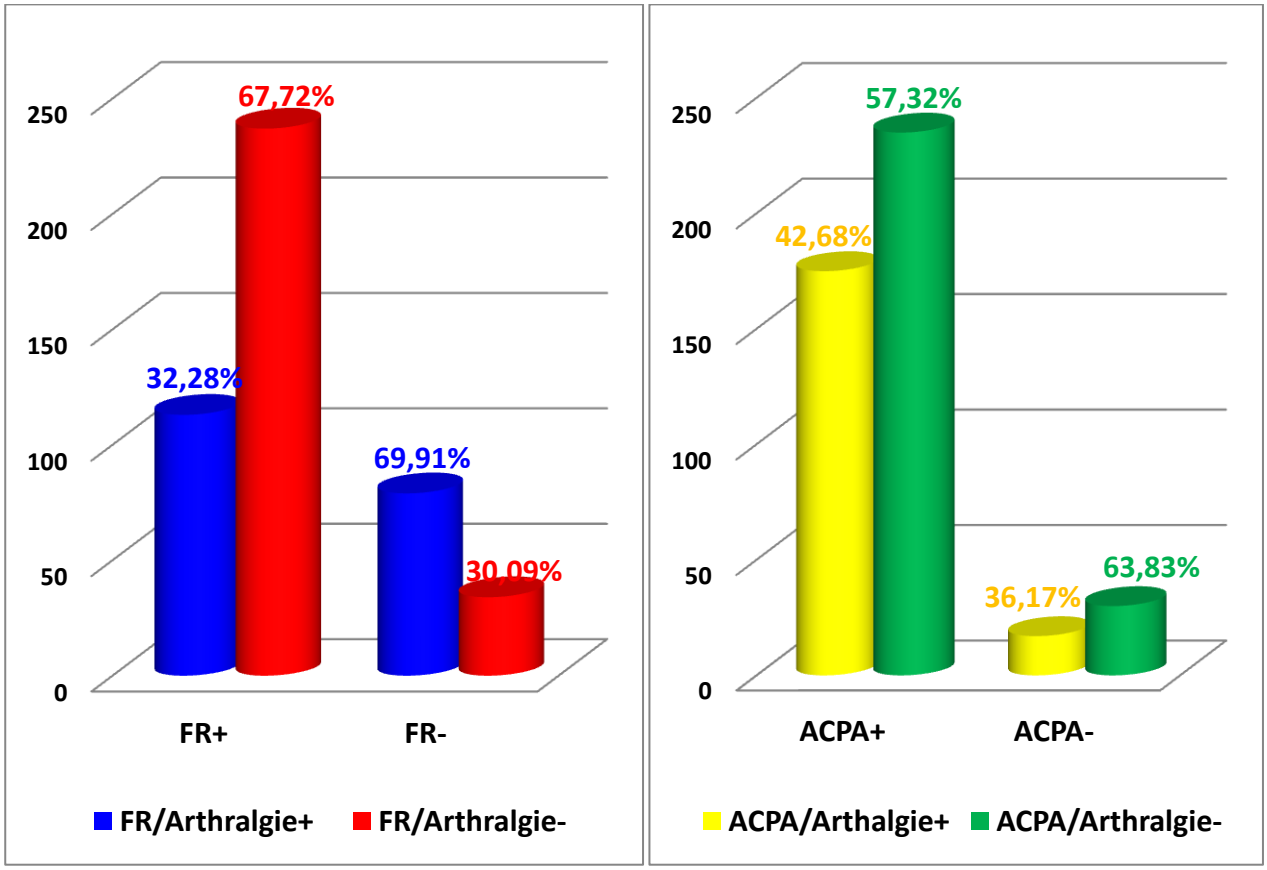


Figure 35: Répartition des 463 patients se le FR et l'Arthralgie, Répartition des 458 patients selon l'ACPA et l'Arthralgie.

Tableau IX: Analyse statistique des ACPA et des FR (Odds ratio, P-value).

	OR	P
ACPA	1,31>1	0,16>0,05
FR	0,20<1	2,13>0,05

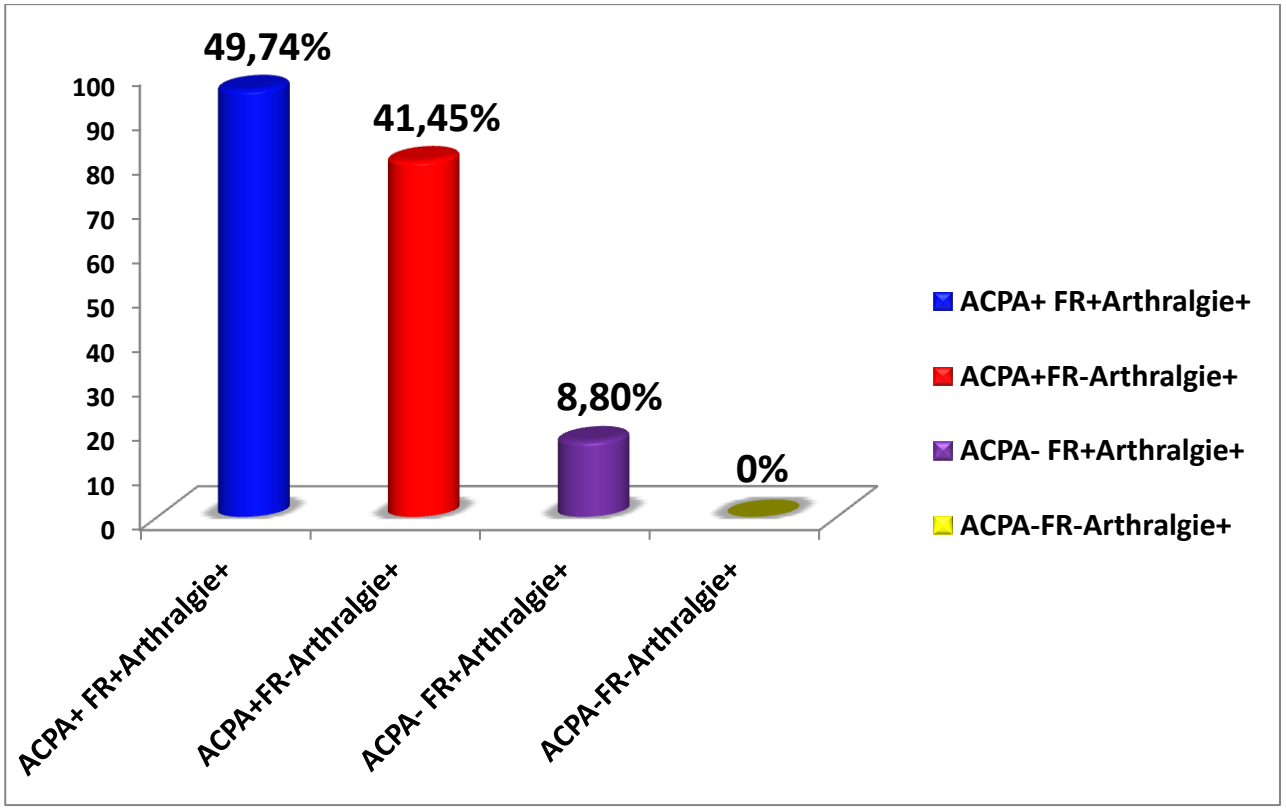


Figure 36: Répartition des 193 patients selon FR, l'ACPA et l'Arthralgie +

Remarque : Les autres patients n'avaient pas d'arthralgie.

❖ **Résultats :**

La figure 36 indique que la positivité des ACPA et des FR a une valeur fréquente de 49,74% avec l'arthralgie ; par contre la négativité des deux est nulle 0%, tandis que 50,25% est la somme des ACPA-/FR+ et ACPA+/FR- pour une arthralgie.

❖ **Discussion :**

Les arthralgies représentent le 1er rang entre les signes cliniques de nos patients atteints du PR, et spécifiquement à un nombre important avait des ACPA+/FR- ; alors que la combinaison entre les deux autoanticorps était moins fréquente pour les patients qui souffrent par ces arthralgies. (**A. Constantin et *al,* 2017**), Certains patients consultant pour des arthralgies ont un risque élevé d'apparition d'arthrites cliniques et/ou de PR. L'évaluation du risque individuel repose sur l'interrogatoire et l'examen physique : PR chez un apparenté au premier degré, localisation aux métacarpophalangiennes, raideur matinale articulaire ≥ 60 minutes, notion de gonflements articulaires rapportés par le patient, difficulté à serrer le poing, positivité du squeeze test des métacarpophalangiennes. Elle repose aussi sur la recherche de biomarqueurs : élévation de la CRP, présence d'ACPA et/ou de FR **(Arnaud C et *al,* 2017)**.

23. Répartition des patients selon les antigènes solubes et l'Arthrite^{+} :

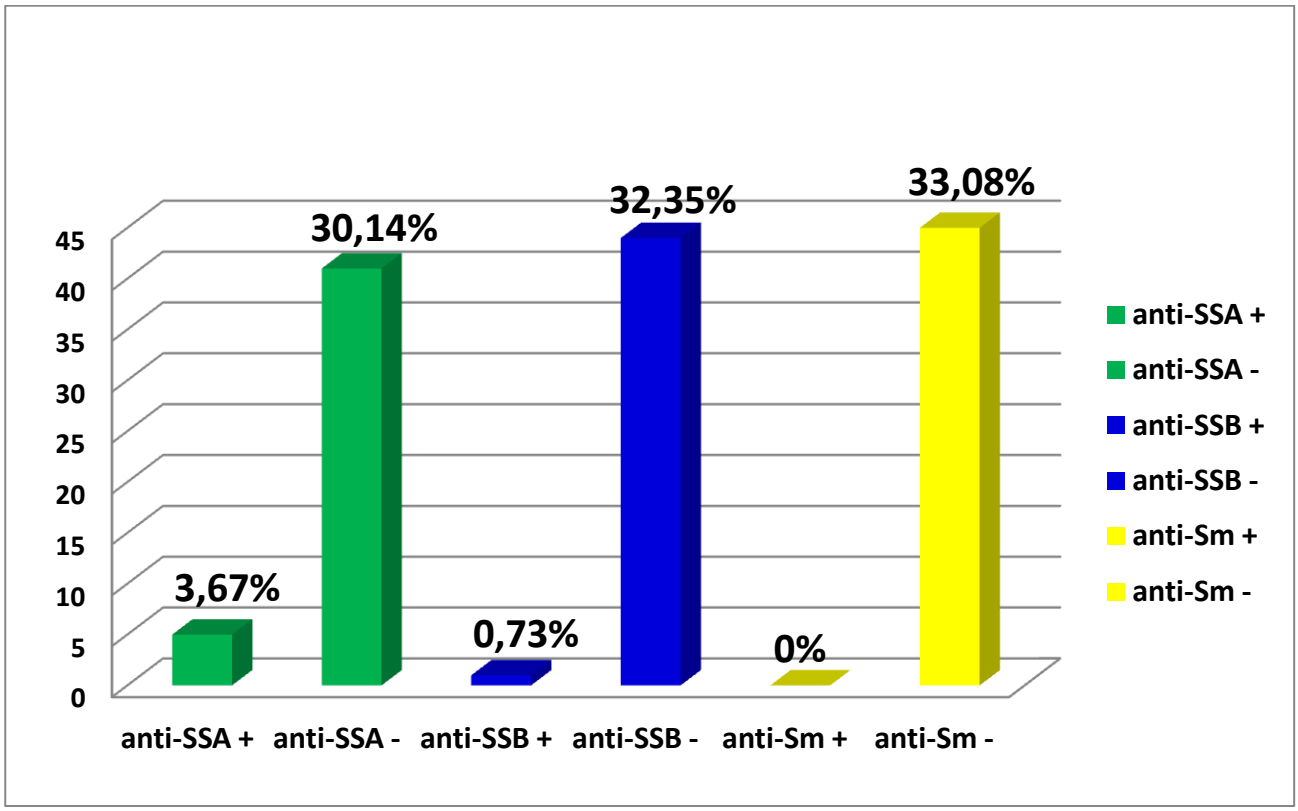


Figure 37 : Répartition des 163patients selon les antigènes solubes et l'Arthrite^{+}.

Remarque : Nous avons prends que les patients qui avaient une arthrite+.

Tableau X: Analyse statistique des AAN (Odds ratio, P-value).

	OR	P
AAN	0,73<1	0,41>0,05
Anti-SSA	0,65<1	0,24>0,05
Anti-SSB	0,12<1	0,11> 0,05
Anti-Sm	0	0,38>0,05

❖ **Résultats :**

La figure 37 montre que les anti-SSA, anti-SSB et anti-Sm négatifs sont les plus fréquents avec une Arthrite qui est positif chez nos patients. Alors que les anti-SSA, les anti-SSB et les anti-Sm positifs représentent 3,76%, 0,73% et 0% respectivement.

❖ **Discussion :**

Généralement les AAN avaient une association protectrice, pour la diminution du risque d'atteint par une arthrite lorsque l'Odds ratio (OR=0,73), particulièrement les résultats concernant la répartition des anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm selon l'apparition des arthrites chez nos patients, elle montre que l'anti-SSA était un facteur associé à une diminution de la maladie (facteur protecteur, OR= 0,65), et statiquement était une association non significative lorsque le (P= 0,24). Les anti-SSB et les anti-Sm avaient les mêmes interprétations que les anti-SSA, l'association était pour une diminution de la l'arthrite mais non significative.

24. Répartition des patients selon le CRP :

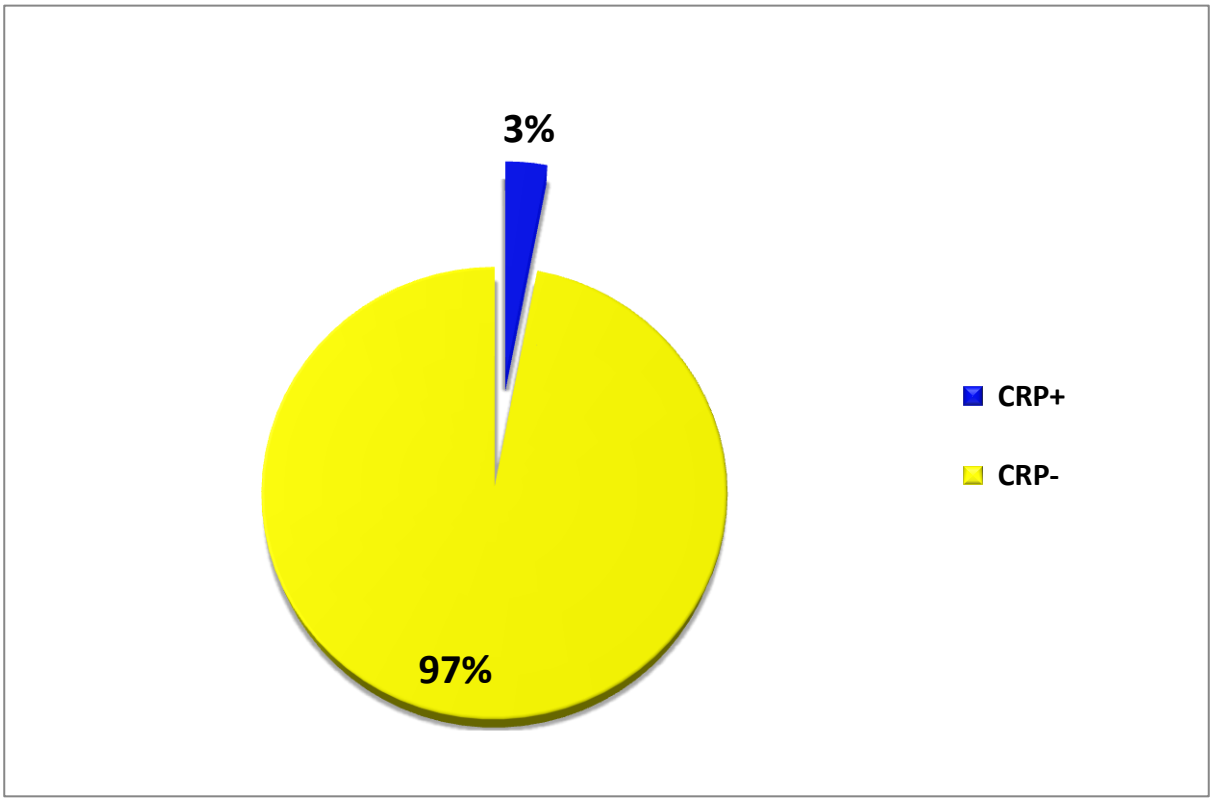


Figure 38 : Répartition des patients selon le CRP.

❖ **Résultats :**

La figure 38 montre que nos patients ont un CRP^- de 97%, qui est très élevé par rapport au CRP^+.

❖ **Discussion :**

Alors nos résultats montrent que le CRP est négatif dans la majorité des patients, lorsque la PR est une maladie inflammatoire chronique, tandis que nous avons trouvés un nombre faible de patients ceux qui ont CRP+ probablement la maladie est passé par une phase aiguë, ce qui

provoque une augmentation du CRP chez certains patients. Donc la CRP est un marqueur du PR mais qui n'est pas spécifique.

S'agissant d'une maladie inflammatoire chronique, un bilan sanguin simple à la recherche de marqueur de l'inflammation est nécessaire, le dosage de CRP comme marqueur biologique de l'inflammation aiguë. A l'état normal, la CRP existe sous forme de trace dans le sang, mais quelques minutes après l'événement aigu, une blessure, une inflammation ou une infection, on observe très rapidement une augmentation de la concentration de cette protéine jusqu'à 1000 fois sa concentration initiale **(Ivan G. Otteness, 1994)**.

IV. Conclusion :

La PR est une maladie systémique chronique non spécifique d'organes à composantes inflammatoire et auto-immune. Elle touche les articulations périphériques de façon symétrique et débute typiquement entre 35 et 65 ans. C'est la plus fréquente des arthropathies inflammatoires chroniques. Elle prédomine chez la femme et se caractérise par une inflammation chronique et une destructrice de la membrane synoviale, la recherche des auto-anticorps a un intérêt majeur dans le diagnostic permettant d'affiner l'étiologie des ces polyarthrites rhumatoïdes, grâce à leur grande valeur diagnostique et/ou pronostique :

Les ACPA et les FR sont utiles pour statuer dans le diagnostic de la PR, et la positivité combinée améliore la probabilité d'une vraie positivité dans le diagnostic. La positivité du FR présente une faible spécificité, et doivent être intégrés à d'autres examens pour établir un diagnostic final.

D'après les résultats obtenus, on conclut que le facteur rhumatoïde (FR) est un marqueur biologique qui peut être lié à 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 inflammatoires associées à des arthrites.

La détermination associée des ACPA et du FR augmenterait significativement la valeur prédictive positive du diagnostic de PR par rapport à l'utilisation d'un seul test. Donc, le rendement diagnostique des ACPA est amélioré par la recherche conjointe des FR, qui permet en outre un diagnostic plus précoce des PR. En effet, le diagnostic de PR est quasi certain en cas de positivité conjointe des FR.

Tandis que la recherche des AAN a démontré que leur spécificité est faible par rapport auc ACPA et FR pour un diagnostic final du PR.Il faut systématiquement chercher AAN, plus pour éliminer une autre connectivite que pour le diagnostic d'une PR.

L'association des ACPA et des FR représente un grande valeur pour l'apparition d'arthrite et des arthralgies chez nos patients, Cependant, les arthralgie sont souvent les plus important de tous les symptômes associés à la PR dans cette étude.

❖ Perspectives :

Les différents aspects des AAN et les différents antigènes solubes et non solubes,Ils font partie des éléments les plus importants que nous cherchons à étudier avec précision et individuellement pour voir son effet sur les patients atteints de la PR.

le tabagisme, le gène HLA et les prtéines de cittrulination, Ce sont des facteurs majeurs du développement de la maladie. Et à partir de là, il faut ouvrir une étude approfondie pour comprendre la source des ACPA.

Essayer de comprendre les cytokines pro-inflammatoires (l'IL-1, l'IL-6 et TNFα) qui jouent un rôle pathogénique clé sur les processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage et le développement du PR.

L'un de nos objectifs est d'étudier les gènes HLA qui confèrent le plus fort risque de maladie génétique auto-immune , et les allèles HLA-DRB1 qui sont spécifiques prédisposent à la polyarthrite rhumatoïde (PR).

Les hormones sexuelles restent parmi les diverses causes de la maladie, nous cherchons à savoir comment il affecte le développement de la polyarthrite rhumatoïde.

La pandémie nous a empêché d'effectuer un diagnostic complet de nos patients grâce à l'utilisation dela fiche de reseignement.

V. Bibliographie

A

1. A, Gompel. 2020. Ménopause et maladies auto-immunes. Presse Med Form 2020 ; 1 : 36-41.
2. A, Meriem Imene, D, Loubna. 2016. Apport de l'anti-CCP dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.
3. A, NESSRINE. 2012. LES FACTEURS PRDICTIFS D'INFECTION AU COURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE E.
4. A, NESSRINE. 2012. LES FACTEURS PRDICTIFS D'INFECTION AU COURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE E.
5. A. Nicoloudia, Y. Renaudineaua, V. Devauchelleb, A. Sarauxb, P. Youinoua,*. (2007). Apport des nouveaux examens biologiques au diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde. Immuno-analyse et biologie spécialisée 22 (2007) 167–172.
6. A. Nicoloudia, Y. Renaudineaua, V. Devauchelleb, A. Sarauxb, P. Youinoua,*. 2007. Apport des nouveaux examens biologiques au diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde. Immuno-analyse et biologie spécialisée 22 (2007) 167–172.
7. Abul K. Abbas, MBBS. Andrew H. Lichtman, MD, PhD. (2005). Livre « Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique ». Chapitre1: introduction au système immunitaire, page: 3, 4. Elsevier (2005).
8. Abul K. Abbas, MBBS. Andrew H. Lichtman, MD, PhD. Livre « Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique ». Chapitre1: introduction au système immunitaire, page: 3, 4. Elsevier (2005).
9. Albani, S., D. A. Carson, and J. Roudier. 1990. Molecular mechanisms involved in the association between HLA-DR4 and rheumatoid arthritis. In Septieme Symposium International D'Immuno-Rhumatologie. J. Clot, J. Sany, and J. Brochier, editors. Editions de l'Interligne, Paris. 191-198. Annals of the Rheumatic Diseases, 1986; 45, 881-891.
10. Arkadiusz Koszarny[1], Maria Majdan[1], Dorota Suszek[1], Magdalena Dryglewska[1], Jacek Tabarkiewicz[2]. (2015). Autoantibodies against gliadin in rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome patients.
11. Arnaud Constantin[a, b, c], Yannick Degboé[a, b, c], Adeline Ruyssen-Witrand[a, c, d], Alain Cantagrel[a, b, c]. 2017. Les arthralgies à risque de progression vers une polyarthrite rhumatoïde. Publié par Elsevier Masson SAS pour la société française de rhumatologie.
12. Arnaud Constantin[a, b, c], Yannick Degboé[a, b, c], Adeline Ruyssen-Witrand[a, c, d], Alain Cantagrel[a, b, c]. 2017. Les arthralgies à risque de progression vers une polyarthrite rhumatoïde. Revue de Rhumatisme Monographies, 84 ; 331-335.

B

13. B. Combe. (2007). Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic. Elsevier Masson SAS ; 14-220-A-10.

14. Bakker MF, et al. Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann. Intern. Med. 2012; 156:329–339. [Pub Med: 22393128].

15. Behrens F, Koehm M, Burkhardt H. Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis—strengths and weaknesses. CurrOpinRheumatol 2011; 23(3):282–7.

16. Bogen B, Dembic Z, Weiss S (1993) Cl&al deletion of specific thvmocytes by an immunoglobulin idiotype. EMBO 1 12, 357.

17. Borchers A, Keen C, Cheema G, et al. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2004; 34(1):465–83.

18. Brink M, Hansson M, Mathsson L et al (2013) Multiplex analyses of antibodies against citrullinated peptides in individuals prior to development of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 65(4):899– 910.

19. Brocker T, Riedinger M, Karjalainen K: Targeted expression of major histocompatibility complex (MHC) class II molecules demonstrates that dendritic cells can induce negative but not positive selection of thymocytes in vivo. J Exp Med 185:541-550, 1997.

20. Burmester, G. R., & Pope. J. E. (2017). Novel treatment Strategies in rheumatoid arthritis. The Lancet, 380(10086), 2338-2348.

C

21. Cohen G, et al. Radiological damage in patients with rheumatoid arthritis on sustained remission. Ann. Rheum. Dis. 2007; 66:358–363. [Pub Med: 16935911].

22. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic. EMC (Elsevier Masson SAS). Appareil locomoteur. 2007;14:220-A-10.

23. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis 2014; 73:1316-22.

24. Cynthia A. Britton & Mary Chester Wasko. (1996). Rheumatoid Arthritis. From the Departments of Radiology and Medicine, Univer- sit)/of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA.

D

25. de Hair MJ, Zijlstra IA, Boumans MJ, et al. Hunting for the pathogenesis of rheumatoid arthritis: core-needle biopsy of inguinal lymph nodes as a new research tool. Ann Rheum m Dis 2012; 71: 1911–12.

26. Dennis A. Carson, Pojen P. Chen, and Thomas J. Kipps. (1990). New Roles for Rheumatoid Factor. Department of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, California 92093-0945.

27. Derksen VF, Ajeganova S, Trouw LA et al. (2016). Rheumatoid arthritis phenotypeat presentation differs depending on the number of autoantibodies present. Ann Rheum Dis 76(4):716–720.

28. Derksen[1]V.F.A.M. & T.W.J. Huizinga1&D.van der woude1. (2017). the role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. Department of

Rheumatology, Leiden University Medical Center, C1-R-041, Albinusdreef 2, PO Box 9600, 2300 RC Leiden, the Netherlands. 1(10), 2(10).

29. Dieckmann D, Plottner H, Berchtold S, et al: Ex vivo isolation and characterization of $CD4^+$ $CD25^+$T cells with regulatory properties from human blood. J Exp Med 193:1303-1310, 2001.

30. Dorsch C, Barnett EV: The occurrence and nature of precipitating antibodies in anti- DNA sera. ClinImmunolImmunopathol 2:310, 1974.

31. Dougados M, Aletaha D, van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. ClinExpRheumatol 2007; 25 (5 suppl 46): S22–29.

E

32. Edward K et al, 2015. Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014-2015.Front Immunol.

33. Ernst B, Lee DS, Chang JM, et al: The peptide ligands mediating positive selection in the thymus control T cell survival and homeostatic proliferation in the periphery. Immunity 11:173-181, 1999.

F

34. Farquharson D, Butcher JP, Culshaw S (2012) Periodontitis, Porphyromonas, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Mucosal Immunol 5(2):112–120.

35. Firestein GS, Zvaifler NJ. Peripheral blood and synovial fluid monocyte activation in inflammatory arthritis. II. Low levels of synovial fluid and synovial tissue interferon suggest that gamma-interferon is not the primary macrophage activating factor. Arthritis Rheumatol 1987; 30(8):864–71.

36. Forster I, Hirose R, Arbeit IM, Clausen BE, Hanahan D (1995) Limited capa- citv for tolerization of CD4+ T cells specific for a pancreatic beta cell neo- antigen. Immunity 2, 573.

G

37. Garba Idé Adamou, Seydou Alassane, Moussa Fanata. 2019. Polyarthrite Rhumatoïde en Consultation Rhumatologique à Maradi, Niger. European Scientific Journal April 2019 edition Vol.15, No.12 ISSN: 1857 – 7881 (Print) e - ISSN 1857- 7431.

38. Georg, C., &, Ellen, S. (2012). Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. Nat Rev Rheumatol. 2012 November; 8(11): 656–664.

39. Georg, S., Ellen, G. (2012). Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. Nat Rev Rheumatol. 2012 November; 8(11): 656–664.

40. Georg, C., &, Ellen, S. (2012). Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. Nat Rev Rheumatol. 2012 November; 8(11): 656–664.

41. Grigor C, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. Lancet. 2004; 364:263–269. [Pub Med: 15262104].

H

42. Hafkenscheid L, Bondt A, Scherer HU et al (2017) Structural analysis of variable domain glycosylation of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis reveals the presence of highly sialylatedglycans. Mol Cell Proteomics 16(2):278–287.

43. Harre U, Lang SC, Pfeifle R et al (2015) Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. Nat Commun 6:6651.

44. Hawiger D, Inaba K, Dorsett Y, et al: Dendritic cells induce peripheral T cell unresponsiveness under steady state conditions in vivo. J Exp Med 194:769-779, 2001.

45. HENDI RAJAE, 2015. EVALUATION A LONG TERME D'UNE DEMARCHE EDUCATIVE DE PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE RHUMATOIDE.

46. Holman HR: Partial purification and characterization of an extractable nuclear antigen which reacts with SLE sera. Ann NY AcadSci 124:800, 1965.

47. Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation. Annu Rev Immunol 2012; 30: 759–95.

48. Hosni Ben Fredj1, Helmi Ben Saad2, 3, Nizar Mhaouech2, 3, Ilyes Bouajina1, Zouhair Tabka2, 3, Sonia Rouatbi2, 3. 2013. La fonction respiratoire dans la polyarthrite rhumatoïde chez une population tunisienne. LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°04).

I

49. Isabela Goeldner & Thelma L. Skare. Iara T. de Messias Reason & Renato M. Nisihara. Marília B. Silva & Shirley R. da Rosa Utiyama. Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabagism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil. Clin Rheumatol (2011) 30:975–980.

50. Ivan G. Otterness. 1994. The Value of C - reactive protein Measurement in Rheumatoid Arthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 124; 1994: pp 91-104.

J

51. James EA, Rieck M, Pieper J et al (2014) Citrulline-specific Th1 cells are increased in rheumatoid arthritis and their frequency is influenced by disease duration and therapy. Arthritis Rheum 66(7); 1712–1722.

52. Janet E Pope,[1] Mohammad Movahedi,[2,3]Emmanouil Rampakakis,[2] Angela Cesta,[3] John S Sampalis,[2,4] Edward Keystone,[5] Carter Thorne,[6] Claire Bombardier,[3,5,7]. 2018. ACPA and RF as predictors of sustained clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: data from the Ontario Best practices Research Initiative (OBRI). RMD Open 2018; 4:e000738.

53. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2001; 60:924–927. [Pub Med: 11557647].

54. Juarez M, Bang H, Hammar F et al (2016) Identification of novel antiacetylatedvimentin antibodies in patients with early inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 75(6):1099–1107.

K

55. Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM et al (2007) Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. Am J Hum Genet 80(5):867–875.

56. Katherine P. Liao,[1] Fina Kurreeman,[2] Gang Li,[1] Grant Duclos,[1] Shawn Murphy,[3] Raul Guzman,[4] Tianxi Cai,[5] Namrata Gupta,[6] Vivian Gainer,[4] Peter Schur,[1] Jing Cui,[1] Joshua C. Denny,[7] Peter Szolovits,[8] Susanne Churchill,[9] Isaac Kohane,[10] Elizabeth W. Karlson,[1] and Robert M. Plenge[11]. Associations of Autoantibodies, Autoimmune Risk Alleles, and Clinical Diagnoses from the Electronic Medical Records in Rheumatoid Arthritis Cases and Non–Rheumatoid Arthritis Controls. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 65, No. 3, March 2013, pp 571–58.

57. Klarenbeek PL, de Hair MJ, Doorenspleet ME, et al. Inflamed target tissue provides a specific niche for highly expanded T-cell clones in early human autoimmune disease. Ann Rheum m Dis 2012; 71: 1088–93.

58. Klein, K, Korouzakis, E., &Gay, S. (2018). Rheumatoid Arthritis and Epigenitics. The Epigenitics of Autoimmunity, 149-166.

59. KleinL, KleinT, &Ruther U, etal: CD4Tcell tolerance to human C-reactive protein, an inducible serum protein, is mediated by medullary thymic epithelium. J Exp Med 188:5-16, 1998.

60. Konig MF, Abusleme L, Reinholdt J et al (2016) Aggregatibacteractinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. SciTransl Med 8(369):369 ra 176.

61. Koskinen E, Hannonen P, Sokka T. Palindromic rheumatism: longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84. J Rheumatol 2009; 36(9):1873–5.

62. Kourilovitch, M., Galarza-Maldonado, C., & Ortiz-Prado, E. (2014).Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. Journal of Autoimmunity, 48-49, 26-30.

L

63. L. Musset ∗, P. Ghillani-Dalbin. 2013. La polyarthrite rhumatoïde : apport de la biologie au diagnostic et au suivi thérapeutique. Immuno-analyse et biologie spécialisée (2013) ; 281-286.

64. L. Musset ∗, P. Ghillani-Dalbin. 2013. La polyarthrite rhumatoïde : apport de la biologie au diagnostic et au suivi thérapeutique. Immuno – Analyse et biologie spécialisée, 28 ; 281-286.

65. Lam J, et al. TNF-α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. J. Clin. Invest. 2000; 106:1481–1488. [Pub Med: 11120755].

66. Laura Martinez-Prat1, Michael J. Nissen2, Céline Lamacchia2, Chelsea Bentow[1], Laura Cesana[1], [3], Pascale Roux-Lombard[4], Cem Gabay[2] and Michael Mahler[1]. 2018. Comparison of serological Biomarkers in rheumatoid arthritis and their combination to improve Diagnostic Performance. Front. Immunol. 9:1113.

67. Laura Martinez-Prat1, Michael J. Nissen2, Céline Lamacchia2, Chelsea Bentow[1], Laura Cesana[1], [3], Pascale Roux-Lombard[4], Cem Gabay[2] and Michael Mahler[1]. 2018. Comparison of serological Biomarkers in rheumatoid arthritis and their combination to improve Diagnostic Performance. Front. Immunol. 9:1113.

68. Lauren Brunier [a], Marie Bleterry[a], Sylvie Merle [b], Christian Derancourt [b], KatlynPolomat [c], Véronique Dehlinger[a], Christophe Deligny[c], Georges Jean-Baptiste[a], Serge Arfi[c],

RishikaBanydeen[b], Michel De Bandt[a], 2017. Prévalence de la polyarthrite rhumatoïde aux Antilles franc¸ aises : résultats de l'étude EPPPRA en Martinique. 2017 Société Française de Rhumatologie.

69. Laurent Gapin[1], Jean-Pierre Cabanio[2], Ricardo Cibotti[2], Yolanda Bravo De Albal[1], Philippe Kourilsky[1], Jean Kanellopoulosl[1]. (1996). Tolérance et rupture de tolérance. ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, PARIS. 7, 2,97-118.

70. Laurent Gapin[1], Jean-Pierre Cabanio[2], Ricardo Cibotti[2], Yolanda Bravo De Albal[1], Philippe Kourilsky[1], Jean Kanellopoulosl[1]. (1996). Tolérance et rupture de tolérance. ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, PARIS. 7, 2,97-118.

71. Littlejhon, E. A, & Monrad, S. U. (2018). Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. Primary care: clinic in office Practice, 45(2), 273-255.

72. Littlejohn, E. A, & Monrad, S. U. (2018). Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. Primary care: clinic in office Practice, 45(2), 237-255.

73. Littlejohn, E. A, & Monrad, S. U. (2018). Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. Primary care: clinic in office Practice, 45(2), 237-255.

74. Littlejohn, E. A, & Monrad, S. U. (2018). Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. Primary care: clinic in office Practice, 45(2), 237-255.

M

75. M. HARAKAT, B. ADMOU*. (2012). Signification clinique des autoanticorps au cours des polyarthralgies inflammatoires. Faculté de Médecine et de Pharmacie – Marrakech.

76. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS et al (2000) Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis Rheum 43(1):30–37.

77. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK et al (2008) Smoking increases peptidylargininedeiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. Ann Rheum Dis 67(10):1488–1492.

78. MarcelFrancisKahn[1]*, Maggy Grossin[2]. 2002. Apport de l'histologie synoviale pour le diagnostic d'une polyarthrite débutante. Rev Rhum [Éd Fr] 2002 ; 69 : 177-80.

79. Margarita Kurti1, Zamira Ylli1, Elizana Petrela2, Genc Sulcebe1. (2014). Diagnostic Value of Specific Auto-Antibody Markers in Albanian Patients with Rheumatoid Arthritis. International Journal of Health Sciences & Research (www.ijhsr.org) 27 Vol.4.

80. Markus Y. Mapara and Megan Sykes. (2004). Tolerance and cancer: Mechanisms of Tumor Evasion and strategies for Breaking Tolerance. American Society of Clinical Oncology, 3(16).

81. Martel-Pelletier J, Welsch DJ, Pelletier JP. Metalloproteases and inhibitors in arthritic diseases. Best Pract Res ClinRheumatol 2001; 15: 805–29.

82. Mcinnes, I.B, & Schett, G. (2011). The pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. New England Journal of Medcine, 365(23), 2205-2219.

83. Muirden KD. The developing relationship between the world health organization and the international league against rheumatism. J Rheumatol 1991; 18:793-5.

N

84. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2007; 146:797.

85. Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E et al (2017) Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARDnaive patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. Ann Rheum Dis 76(2):341–345.

O

86. O, Amel, S, Nesrine. 2015. Etude immunologique et bilan lipidique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

87. Oton, T., & Carmona, L. (2020). The epidemiology of established rheumatoid arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 101477.

88. Otón T, Carmona L, (2019). The epidemiology of established rheumatoid arthritis, Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 1521-6942.

P

89. Pelaez-Ballestas I, Granados Y, Quintana R, Loyola-Sanchez A, Julian-Santiago F, Rosillo C, et al. Epidemiology and socioeconomic impact of the rheumatic diseases on indigenous people: an invisible syndemic public health problem. Ann Rheum Dis 2018; 77:1397-404.

90. Pettit AR, Ji H, vonStechow D, et al. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. Am J Pathol 2001; 159: 1689–99.

91. Prof. Dr méd. BurkhardMöllera, Dr méd. Alexandra Studhalter-Pallinib.Polyarthrite. SWISS MEDICAL FORUM – FORUM MÉDICAL SUISSE 2016; 16(46):984–991.

R

92. Rainsford K, Parke A, Clifford-Rashotte M, et al. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. Inflammopharmacology 2015; 23(5):231–69.

93. Ramsdell F, Fowlkes BJ: Clonal deletion versus clonal anergy: The role of the thymus in inducing self-tolerance. Science 248:1342-1348, 1990.

94. Rennet WR, Weinstein AS: Early changes of rheumatoid arthritis in the hand and wrist. RadiolClin North Am 26:1185-1193, 1988.

95. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E et al (2003) Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 48(10):2741–2749.

96. Resnick D, Niwayama G: Rheumatoid arthritis, in Resnick D, Niwayama G (Eds): Diagnosis of Bone and Joint Disorders, vol 2 (Ed 2). Philadelphia, PA, Saunders, 1988, pp 955-1067.

97. Reynisdottir G, Olsen H, Joshua V, et al. Signs of immune activation and local inflammation are present in the bronchial tissue of patients with untreated early rheumatoid arthritis. Ann Rheum m Dis 2015; published online Nov 3.

98. Rhee DK, Marcelino J, Baker M, et al. The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth. J Clin Invest 2005; 115:622-31.

S

99. S S PAPIHA,' J S LANCHBURY,' AND B PAL2 . Genetic structure of the population with rheumatoid arthritis in north east England: a genetic approach to define different subtypes.

100. S. Feki[a], F. Frikha[b], *, Y. Ben Hadj Hmida[a], S. Abed[a], M. Ben Ayed[a], H. Turki[c], J. Hachicha[d], S. Baklouti[e], Z. Bahloul[b], H. Masmoudi[a]. 2012. Prévalence et valeur diagnostique des anticorps antinucléaires de spécificité antigénique indéterminée : étude rétrospective à propos d'une série de 90 patients. La Revue de médecine interne 33 (2012) 475-481.

101. Sabeh F, Fox D, Weiss SJ. Membrane type I matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function. J Immunol 2010; 184:6396-406.

102. Sany J, combe b, JorgenSen C. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte (1), Aspects cliniques. EMC (Elsevier, Paris). Appareil locomoteur. 1997;14-220-A10, p. 19.

103. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH et al (1998) Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest 101(1):273–281.

104. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA et al (2000) the diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthritis Rheum 43(1):155–163.

105. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW (2010) Rheumatoid arthritis. Lancet 376(9746):1094–1108.

106. Scott LD, WoLfe f, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2010;376:1094-108.

107. Scott, D. Wolfe, F, & Huizinga, T. W. (2010). Rheumatoid arthritis. The lancet, 376(9746), 1094-1108.

108. Scott, D. Wolfe, F, & Huizinga, T. W. (2010). Rheumatoid arthritis. The Lancet, 376 (9746), 1094-1108.

109. Seldge CB: Introduction to surgical management, in Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al (Eds): Textbook of Rheumatology (Ed 4). Philadelphia, PA, Saunders, 1993, pp 1745-1751.

110. Shapira, Y., Agmon-Levin, N., &Shoenfeld, Y. (2010). Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. Nature Reviews Rheumatology, 6(8), 468–476. doi:10.1038/nrrheum.2010.86

111. Shi J, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2011; 108:17372– 17377. [PubMed: 21987802].

112. Shi J, Knevel R, Suwannalai P et al (2011) Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. ProcNatlAcadSci U S a 108(42):17372–17377.

113. Shi J, van deStadt LA, LevarhtEWet al (2014) Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 73(4):780–783.

114. Shirley A. Albano, Ernesto Santana-Sahagun, and Michael H. Weisma. 2001. Cigarette Smoking and Rheumatoid Arthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism 31: 146-159.

115. Smolen, J., Aletaha, D, &Mclnnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. The Lnacet, 388(1055), 2023-2038.

116. Stellar BD, Levine L, Lehrer HI, et al: The antigenic determinants of denatured DNA reactive with lupus erythematosus serum. Proc Nat1 AcadSci USA 48:874, 196.

117. Stellar BD: Varying specificity of sys- temic lupus erythematosus sera for histone fractions and a periodate-sensitive antigen associated with histone. J Immunol 103:804, 1969.

118. Stockinger B, Zal T (1994) Self antigen presentation for induction of tole- rance or autoimmunity in MHC class II T cell receptor transgenic mice. J Cell Biochem (Suppl 18D), V510.

119. Stollar BD, Levine L, Marmur J: Anti- bodies to denatured deoxyribonucleic acid in lupus erythematosus serum. 11. Characterization of antibodies in several sera. BiochemBiophysActa 61:7, 1962.

120. Suwannalai P, Britsemmer K, Knevel R et al (2014) Low-avidity anticitrullinated protein antibodies (ACPA) are associated with a higher rate of joint destruction in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 73(1):270–276.

121. Suwannalai P, van de Stadt LA, Radner H et al (2012) Avidity maturation of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 64(5):1323–1328.

122. Sykes M, Auchincloss HJ, &Sachs DH: Transplantation immunology, in Paul WE (Ed): Fundamental Immunology. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, pp 1481-1555.

123. Sylvain Dubucquoia,*, Sandrine Fily-Nalewajka. 2008. Prise en charge de la Polyarthrite rhumatoïde en 2008 : la biologie qui peut-elle répondre aux attentes de clinicien ? REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JUILLET-AOÛT 2008 - N°404.

124. Symmons DMC, Pfleger B. Global burden of rheumatoid arthritis in the year 2000. 2006. WHO Report 2006.

T

125. T. Nojima[1], M Kamata, T Matsunobu, T Mimori, M Matsumura, T Fujii, M Akizuki. Detection of autoantibodies in sera from in patients with rheumatoid arthritis.

126. Tan EM, Feltkamp TEW, Alarcon-Segovia D, Dawkins RL, Homma M, Kalden JR, et al. Reference reagents for antinuclear antibodies. Arthritis Rheum (1988) 31:1331.

127. Tarbell, K. V., &Egen, J. G. (2018). *Breaking self-tolerance during autoimmunity and cancer immunity: Myeloid cells and type I IFN response regulation. Journal of LeukocyteBiology, 103(6), 1117–1129.*

128. Thompson, K. M., I. Randen, J. B. Natvig, R. A. Mageed, R. Jefferis, D. A. Carson, and D. Forre. 1990. Human monoclonal rheumatoid factors derived from the polyclonal repertoire of rheumatoid synovial tissue: incidence of cross-reactive idiotypes and expression of VH and Vk subgroups. Eur. J. Immunol. 20:863-868.

129. Tonegawa S (1994) High incidence of spontaneous autoimmune encephalo- myelitis in immunodeficient anti- myelin basic protein T cell receptor transgenic mice. Cell 78, 399.

V

130. V, Le Guern. 2020. Hormones sexuelles et auto-immunité. Presse Med Form 2020 ; 1 : 36-41.

131. V. F. A. M. Derksen1 & T. W. J. Huizinga1 & D. van der Woude[1]. (2017). The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center.

132. Van Beers JJ, Schwarte CM, Stammen-Vogelzangs J et al (2013) The rheumatoid arthritis synovial fluid citrullinome reveals novel citrullinated épitopes inapolipoproteinE, myeloidnucleardifferentiation antigen, and beta-actin. Arthritis Rheum 65(1):69–80.

133. Van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW, et al. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50: 2113–21.

134. Van Heemst, J, van der woude, D., Hnizinga, T. W., & Toes, R. E. (2014). HLA and rheumatoid arthritis; How do they connect? Annals of Medcine, 46(5), 304-310.

135. Van Heemts.J. Van der Woud, D., Huizinga, T. W., & Toes, R. E. (2014). HLA and rheumatoid arthritis; How do they connect? Annals of Medcine, 46(5), 304-310.

136. Van Snick, J., and P. Coulie. 1983. Rheumatoid factors and secondary immune responses in the mouse. I. Frequent occurrence of hybridomas secreting IgM anti-IgG antibodies after immunization with protein antigens. Eur. J. Immunol. 13:890-897.

137. Vander Helm-van MilAH, Verpoort KN, BreedveldFCetal (2005) Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 7(5):R949– R958.

138. Vasquez NJ, Kaye J, Hedrick SM (1992) In vivo and in vitro clonal de- letion of double-positive thymocytes. J Exp Med 175, 1307.

139. Verpoort KN, Jol-vanderZijde CM, Papendrecht-vanderVoort EA et al. (2006). Isotype distribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis reflect sanongoing immune response. ArthritisRheum54 (12):3799– 3808.

140. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum. 2002; 46:357–365. [Pub Med: 11840437].

Z

141. Zhao, J., & Li, Z. (2018). The challenges of early diagnosis and therapeutic prediction in rheumatoid arthritis. International Journal of Rheumatic Diseases, 21(2), 2059-2062.

142. ZsuzsannaBaka[a], BenceGyörgy[a], PálGéher b, Edit I. Buzás [a], AndrásFalus[a], GyörgyNagy[a, b]. 2013. La citrullination en situations normale et pathologique. Revue de Rhumatisme 80 (2013) 18-24.

VI. Annexes :

Annexe I

Université Saad Dahleb de Bida **Blida le :**
Faculté de médecine
Département de médecine
Hôpital Hassiba Benbouali
Laboratoire: Unité d'Immunologie

Fiche de renseignements (PR)

Nom: Prénom: Date de naissance:
CHU : Service : Médecin traitant :
Origine : Adresse : N de Tél :

Antécédents :

Personnels :

- Maladie auto immune spécifique d'organe :
  Oui : laquelle : non :
- Maladie auto immune non spécifique d'organe :
  Oui : laquelle : non :
- Allaitement : Au sein : artificielle : mixte :
- Infection virale : Oui : laquelle : non :
- Autres pathologies :
- Tabagisme : Oui : non :

Familiaux :

- Maladie auto immune spécifique d'organe :
  Oui : laquelle : non :
- Maladie auto immune non spécifique d'organe :
  Oui : laquelle : non :
- Autres pathologies :

Conditions socioéconomiques

- Profession :
- Habitat : citadin rural : semi rural :

Histoire de la maladie :

- Date de début :
- Le(s) signe révélateur :
- Evolution :

Signes cliniques :

- **Signes cutanés : oui lesquels : non :**
- **Signes articulaires : oui lesquels : non :**
- Signes neurologiques : oui lesquels : non :
- Signes psychiatriques : oui lesquels : non :
- Signes pleuro pulmonaires : oui lesquels : non :
- Signes cardio vasculaires : oui lesquels : non :
- Signes digestives : oui lesquels : non :
- Signes rénales : oui lesquels : non :
- Autres signes :

Signes biologiques

- FNS
- VS
- CRP
- Vit D
- Autres

Examens immunologiques demandés :

- **Profil protéique** / EDP

- **ANA** : Sm SSA SSB RNP SCL70 JO1
  DNA C1q Nucleosome
- **Anti CCP:** **FR**
- **APL** : B2GP1 ANTI CARDIOLIPINES
- **ANCA** : MPO PR3

Signes radiologiques :

Traitement :

Annexe II

Les critères ACR/EULAR 2010 pour le diagnostic d'une Polyarthrite rhumatoïde débutante.

Devant une polyarthrite débutante avec des radiographies normales et en l'absence d'un diagnostic d'une autre maladie :

Tableau 2 : Critères de classification ACR-EULAR pour la polyarthrite rhumatoïde 2010

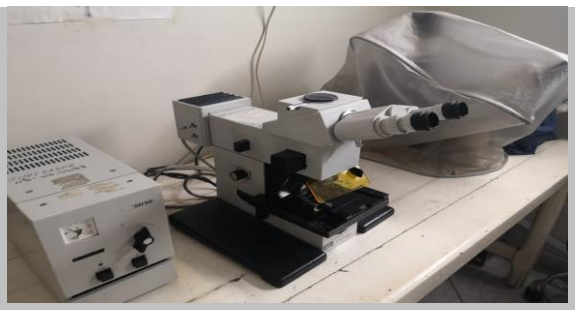
Population cible : patients avec au moins 1 articulation avec une synovite clinique définie (gonflement) et sans autre cause de synovite (par exemple, autres conditions d'arthrite inflammatoire, infection, traumatisme)		
	Critères	**Points (besoin de≥ 6 au total)**
Participation conjointe	**1 grande**	0
	2 à 10 grands	1
	1 à 3 petits	2
	4–10 petits	3
	> 10 (au moins 1 petit)	5
Sérologie	**FR et CCP Négatives**	0
	FR et CCP Faiblement positives	2
	FR et CCP Fortement positives	3
Réactifs en phase aiguë	**CRP normale ET ESR normale**	0
	CRP anormale ou ESR anormale	1
Durée des symptômes	**<6 semaines**	0
	≥6 semaines	1

Le diagnostic de PR est posé si le score est superieur ou égale à 6 (> ou = à 6)

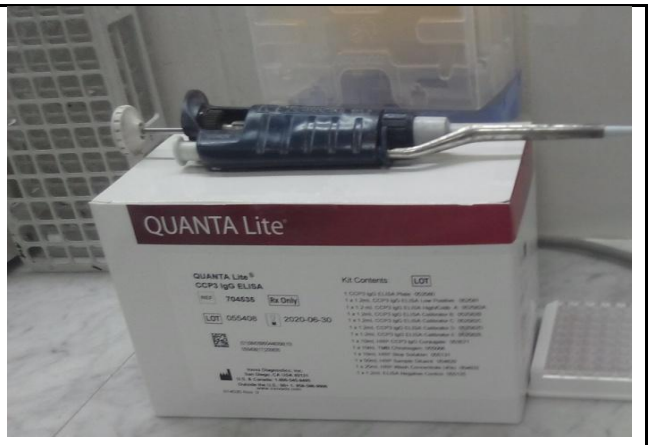
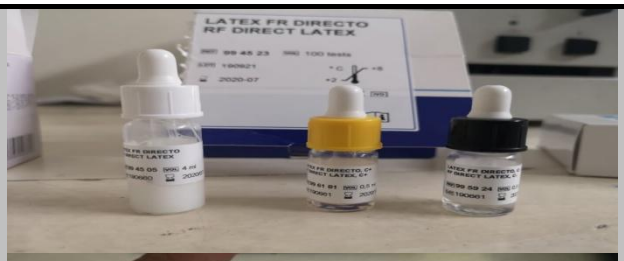
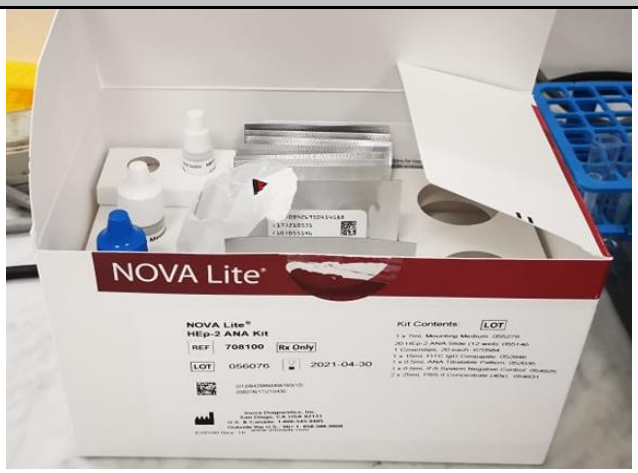
Annexe III

Matériel non biologique

- Appareillage

Centrifigeuse Jouan de type CR3 i multifonction.	
Congélateur Jouan (-80°C)	
Agétateur magnétique	
Pour l'IFI : microscope à fluorescence type Jenamed 2 marque Carl Zeiss	
Pour ELISA : lecteur ELISA à micro plaques de type MRXe marque Dynex	

- Réactifs

Pour ELISA : On utilise le coffret ELISA QUANTA Lite IgG Elisa pour détecter les AC anti-CCP3 d'isotype IgG.	
le coffret QUANTA Lite FR pour la détection du FR (Waaler Rose, LATEX)	 
Pour IFI : Coffret NOVA Lite HEp-2.	
Pour la CRP : DIAGNO- CRP	

Annexe IV

Dosage des anticorps anti-nucléaires (AAN)

♦ Préparation du test :

1) Amener tous les réactifs et échantillons à la température ambiante (20-26°C) et bien les mélanger avant de l'utiliser.
2) Diluer le concentré PBS II : **IMPORTANT** : diluer le concentré PBS II 1 :40 en ajoutant le contenu de la bouteille de concentré PBS II à 975 ml d'eau distillé ou déionisée et bien mélanger. Le tampon PBS II est utilisé pour diluer les échantillons des patients et comme tampon de lavage. Le tampon dilué peut être conservé jusqu'à 4 semaines à une température comprise entre 2 et 8 °C.
3) Diluer les échantillons des patients :

- Dépistage initial : diluer les échantillons des patients1 :40 avec la solution tampon PBS II dilué (c'est–à-dire, ajouter 50µl de sérum à 1,95ml de solution tampon PBS II).
- Titrage : diluer en série en double à partir de la dilution de dépistage initiale pour tous les échantillons positifs en utilisant la solution tampon PBS II (c'est-à-dire 1 :80,1 : 160,1 :2560).

♦ Information concernant le test :

Le terme « anticorps anti-nucléaires » décrit divers autoanticorps qui réagissent avec les composants de noyaux cellulaires dont l'ADN, l'ARN et plusieurs protéines et ribonucléoproteines. Ces autoanticorps sont très souvent présents chez des patients atteints de maladies rhumatismales ou des tissus conjonctifs, en particulier le lupus érythémateux disséminé. Pratiquement tous les patients atteints de LED ont une réaction positive aux AAN. Cette sensibilité du diagnostic a donné suite à l'incorporation des testes de détection des AAN dans les critères pour la classification de lupus érythémateux disséminé lors de la modification de ceux-ci en 1982 par un sous comité du collège américain de la rhumatologie (Américain college of Rheumatology). Bien que le test de détection des ANA soit un excellent test de dépistage de LED (un résultat négatif exclut pratiquement le LED en évolution), il est loin d'être un test spécifique.

Les patients atteints d'autre maladies des tissus conjonctifs telles que l'arthrite rhumatoïde, la sclérodermie et la dermatomyosite ont souvent une réaction positive et des titres AAN faibles peuvent être observés d'autres états des maladies et chez la population normale. Des résultats AAN positifs peuvent avoir lieu suite à des brulures graves ou une infection virale et ont été notés chez des personnes normales et en bonne santé, surtout au sein des populations âgées. Du fait de

ce manque de spécificité, il est recommandé que tous les échantillons ayant une réaction positive aux AAN soient titrés jusqu'à la dernière dilution et que des testes plus spécifiques soient effectués pour la détection des autoanticorps anti-ADN double brin (ds ADN) et des autoanticorps aux antigènes nucléaires solubles (ENA).

L'immunofluorescence indirecte (IFI) est la méthode de référence pour les testes des détections d'AAN. Les substrats communément utilisés sont de fines coupes d'organes de rongeurs ou de divers types de lignées cellulaires. En général, il est reconnu que les substrats de lignées cellulaire sont préférables aux coupes d'organe car ces cellules qui se divisent rapidement ont des niveaux plus élevés de certaines antigènes cliniquement significatifs, y compris les centromères, SSA(Ro),(Scl-70)et PCNA/Cycline.

En plus du type de substrat, trois autres facteurs sont essentiels à la performance d'un test de détection d'AAN :

1) Le fixateur utilisé dans la préparation de la lame.
2) Le rapport entre la fluorescéine et la protéine (F/P).
3) La spécificité de la sous-classe d'immunoglobulines du conjugué.

Il a été établi que certains fixateurs ou combinaisons de fixateurs peuvent détruire les antigènes nucléaires. Il est donc recommandé de ne pas les utiliser. La sensibilité et la coloration non spécifique du fond d'un conjugué sont définies par le rapport F/P alors que la spécificité d'un conjugué pour une pathologie est définie par la réactivité de la sous-classe d'immunoglobuline. Quasiment tous les anticorps cliniquement importants affichent une spécificité de sous-classe IgG même en présence d'AAN IgM et IgA spécifique. Par contre, en général, les AAN détectés chez les donneurs de sang en bonne santé sont exclusivement des sous-classes IgM et IgA. De ce fait, un conjugué de type IgG est plus spécifique é la maladie. Le substrat sélectionné pour NOVA Lite Hep-2 AAN est de préférence une lignée cellulaire épithéliale humaine fixe (Hep-2) et le conjugué anti-IgG humain purifié para affinité possédant un rapport F/P choisi avec soin.

Ces paramètres de réactifs permettent au test NOVA Lite Hep-2 AAN de détecter les autoanticorps cliniquement significatifs (y compris SSA et Scl-70) qui ne sont pas détectés par d'autres testes de détection d'AAN disponible sur le marché. Par ailleurs, la spécificité du conjugué IgG élimine les résultats physiologiques faussement positifs causés par des autoanticorps anti-IgM faible titre que l'on détecte souvent chez les personnes plus âgées mais en bonne santé.

Annexe V

Test d'agglutination (réaction de Waaler-Rose)

- **Méthode qualitative :**

1. Tempérer les réactifs et les échantillons à température ambiante. La sensibilité du test réduit à températures basses.

2. Déposer **50 µL** de l'échantillon à tester ainsi **qu'une goutte de chaque substance de contrôle Positif et négatif s**ur cercles différentes d'une porte.

3. Mélanger le réactif de WR vigoureusement ou avec l'agitateur vortex avant utilisation. Déposer une goutte (**50 µL**) à coté de chacune des gouttes précédentes. 4. Mélanger les gouttes au moyen d'une baguette, en essayant d'étendre le mélange sur toute la superficie intérieure du cercle. Utilisez des baguettes différentes pour chaque échantillon.

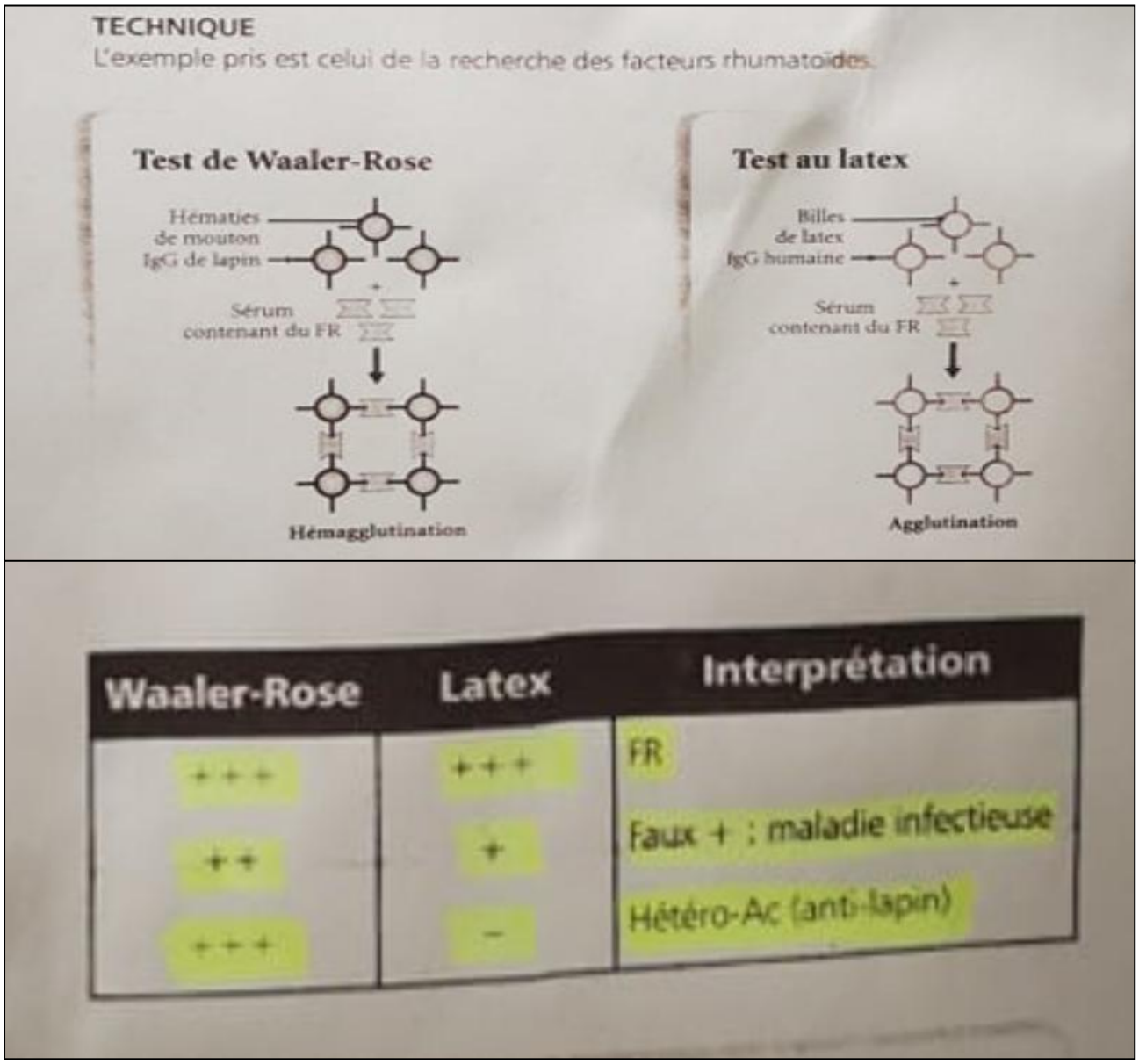
5. Situer la porta sur une superficie lisse et plane durant 2 minutes.

6. Tout de suite après, incliner la porte à 45°à l'horizontale et laisser reposer pendant 1 minute. L'excès de temps peut entraîner l'apparition de résultats positifs erronés.

- **Méthode semi-quantitative :**

1. Réaliser des dilutions doubles de l'échantillon dans une solution saline 9 g/L.

2. Our chaque dilution, procédez comme pour la méthode qualitative.



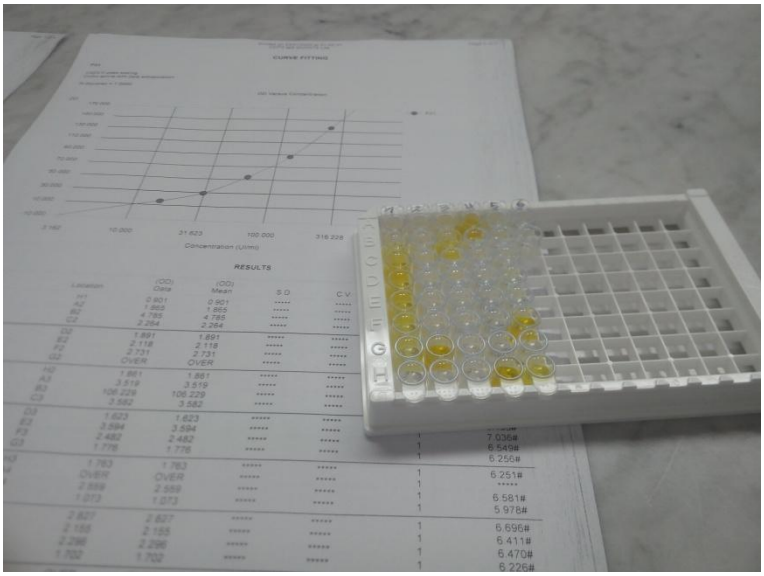
Techniques d'agglutination.

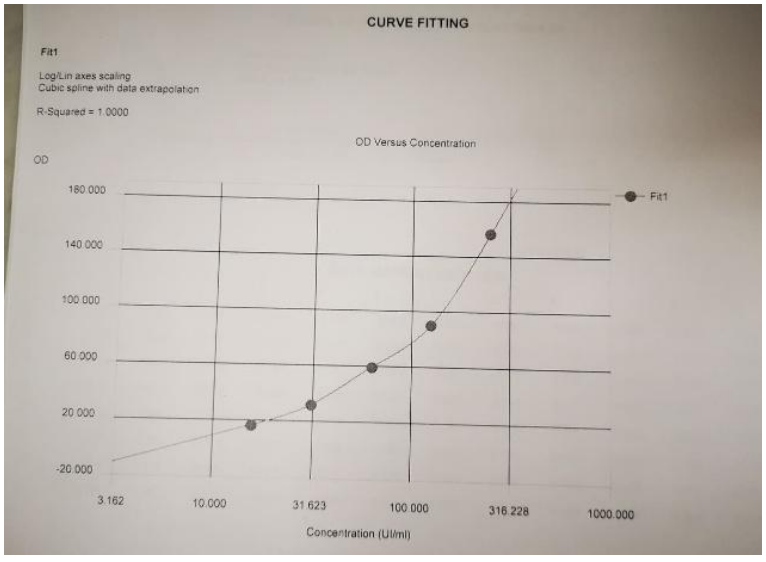
- Réactifs

Waaler-Rose : **couvercle blanc.**	**Suspension des hématies stabilisés de chèvres et sensibilisés avec de la IgG de lapin anti-hématie de chèvre, pH, 8,2. , Conservateur.**
Contrôle + **: couvercle rouge.**	Sérum humain avec une concentration de **FR > 30UI/mL**. Conservateur.
Contrôle - **: couvercle bleu (noir).**	Sérum animal. Conservateur.

Annexe VI

La courbe d'étalonnage





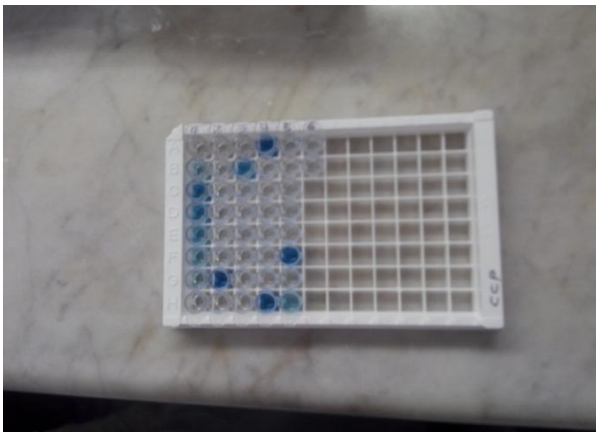
La courbe d'étalonnage

Annexe VII

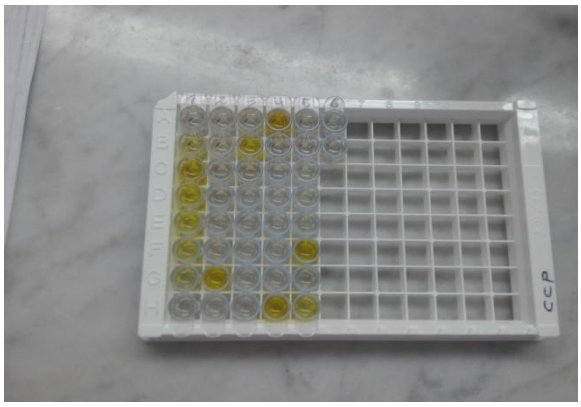
Les ACPA



La solution préparé (SP) avec le réactif QUANTA Lite et la plaque de microtitration.



La coloration des puits après l'addition du conjugué enzymatique suivie par un substrat chromogène.



L'arrêt des réactions après l'addition de la solution d'arrêt.



Lecteur ELISA pour déterminer les résultats et la courbe d'étalonnage.

Annexe VIII

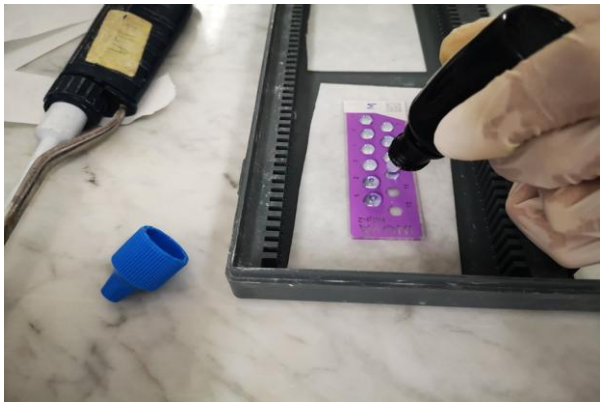
Les anticorps anti-nucléaires (AAN)



Le contenu du réactif NOVA Lite HEp-2 ANA Kit.



Le flacon du conjugué fluorescent.



Ajouter des goutes de conjugué fluorescent à la lame substrat qui contient les échantillons.



Incubation de la lame dans une chambre humide (récipient en verre).



Incubation de la lame dans un contre-colorant Bleu d'Evans.



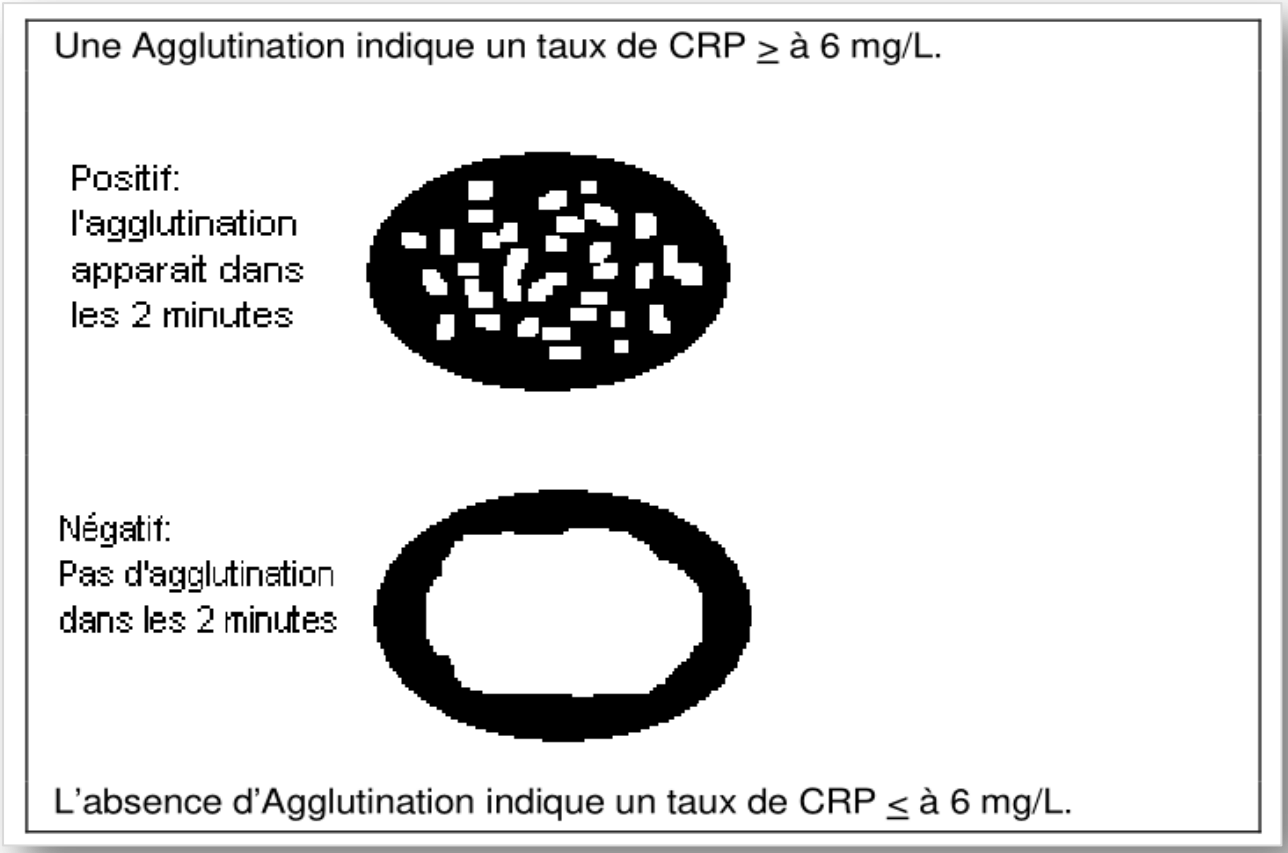
La lame substrat au moment de séchage.



Les sérums des patients sur les tubes secs, avec la lame substrat posé dans une température ambiante.

Annexe IX

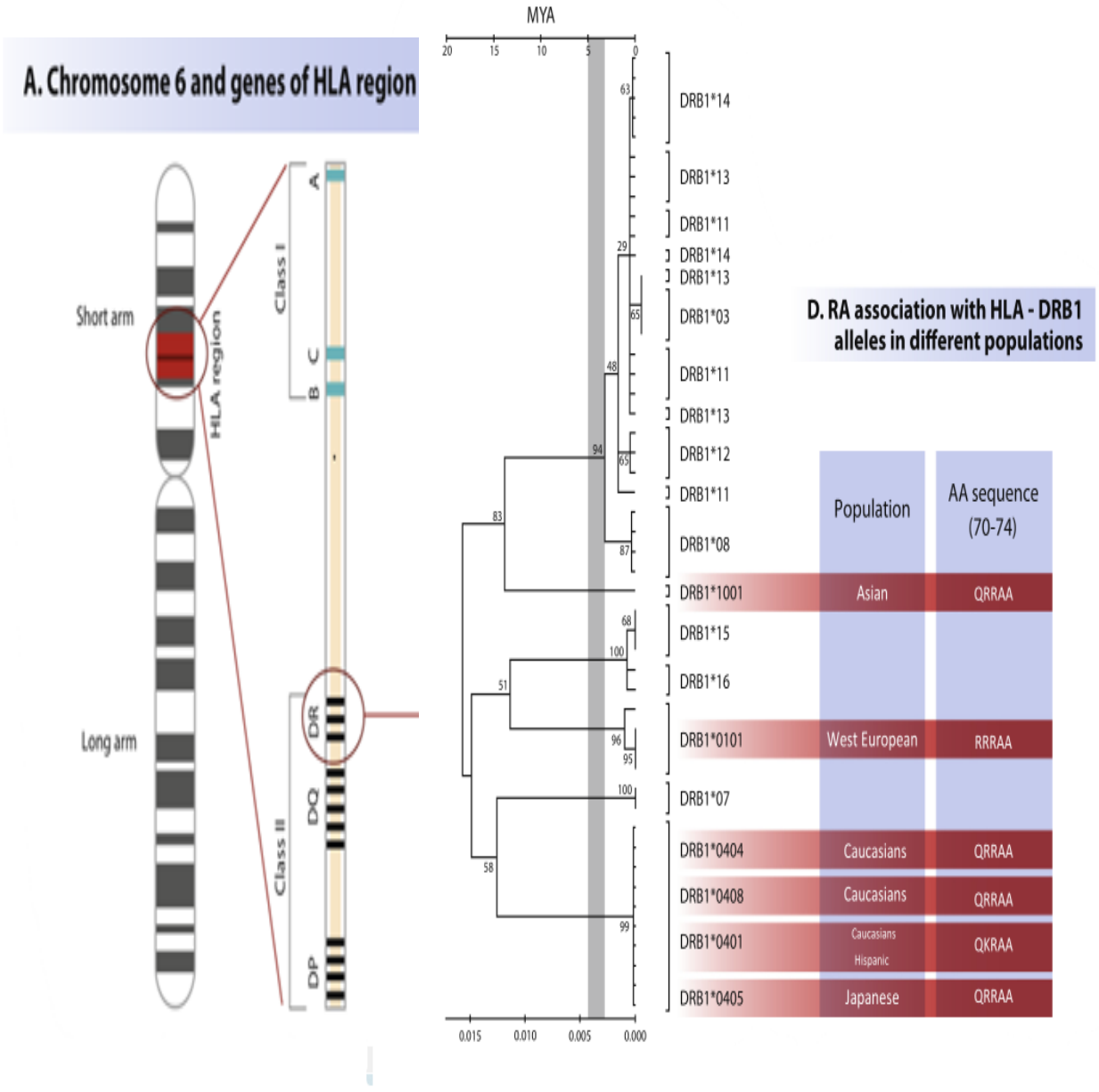
FEUILLET TECHNIQUE (CRP)



Lecture des lames pour la recherche et le titrage de la CRP.

Annexe X

Système HLA



la dérive génétique dans l'origine et la pathogenèse de la PR.

Un gagnant est un rêveur qui n'abandonne jamais.

-Nelson Mandela