



République algérienne démocratique et populaire
UNIVERSITE ABDELHAMID IBN BADIS DE
MOSTAGANEM
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES MASTER CYCLE LMD
OPTION : BIOCHIMIE A APPLIQUÉE
Présenté par

Melle Chalakh Najet

**Les maladies rhumatismales,
la polyarthrite rhumatoïde et les
biomarqueurs relatifs à cette maladie**

Jugé par le jury composé de :

Président	Dr Nabache Salim	MCA	Université de Mostaganem
Examineur	Dr Douichene Salima	MCB	Université de Mostaganem
Directeur	Dr Saidi Nawal	MCA	Université de Mostaganem

2019 /2020

Remerciements

- *je tiens à remercier le Dieu puissant et tous avoir donné la santé et la volonté*
- *Tout d'abord, je tiens particulièrement à remercier mon encadreur : M^{me} Saidi Nawal pour avoir encadré et dirigé ce travail.*
- *Mes remerciements vont aussi aux membres de jury : Mr Nabache Salim d'avoir accepté de Présider ce jury, M^{me} DOUICHÈNE Salima d'avoir accepté d'examiner ce travail.*
- *Mes vifs remerciements s'adressent aussi à: Dr GHirici et Dr Mediouni houria Spécialistes en rhumatologie au Centre Polycliniques mazagran ;*

Dédicace

Je remercie Allah qui m'a donné la santé, la patience et la volonté pour arriver à ce stade et réaliser ce travail.

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents, de leur confiance, encouragement et de leur sacrifice durant toute ma vie, je souhaite que ce travail soit le fruit de leurs efforts ...

A mes chers frère : MOHAMED ; OTHMEN et OMER

A mes chères soeurs : SOUED ; Fatima et hasna

A toute la famille : Chalah

Madame Saïdi Nawal, directrice du mémoire qui a suivi ce travail., je la remercie encore pour sa gentillesse, sa patience, sa disponibilité durant la réalisation de ce travail.

A mes proches amies, touatia , Hakima ,hasiba et samira qui partagent ma petite vie de tous les jours et qui m'ont soutenue moralement pendant toute cette période de préparation.

Table des matieres

REMERCIEMENTS	
DÉDICACE	
RÉSUMÉ	
ABSTRACT	
المخلص	
LISTE DES ABREVIATIONS	
LISTE DES TABLEAUX	
LISTE DES FIGURES	
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
CHAPITRE I : LES MALADIES RHUMATISMALES	4
I. DÉFINITION DES MALADIES RHUMATISMALES	5
II. ÉPIDÉMIOLOGIE DES MALADIES RHUMATISMALES	5
III. SYMPTÔMES RHUMATISMAUX ET CAUSE	6
IV. CLASSIFICATION DES MALADIES RHUMATISMALES	7
CHAPITRE I-A/ MALADIE RHUMATISMALE NON INFLAMMATOIRE : L'ARTHROSE	8
INTRODUCTION	9
1. MÉCANISMES BIOCHIMIQUES DE DÉGRADATION DU CARTILAGE	9
. RÉPONSE ANABOLIQUE.....	9
. RÉPONSE CATABOLIQUE.....	9
a. Les métalloprotéases matricielles	9
b. . Les cytokines	10
c. Le monoxyde d'azote.....	10
2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ARTHROSE	11
2.1 STRUCTURE ET FONCTION D'UNE ARTICULATION SAINÉ :	11
2.2.1 STRUCTURE GLOBALE	11
2.2.2 LE CARTILAGE ARTICULAIRE	12
a. Structure et composition du cartilage articulaire	12

i. Les chondrocytes.....	12
ii. La matrice cartilagineuse.....	14
iii. La cavité articulaire.....	14
iv. La capsule articulaire.....	14
v. Les ligaments et les tendons.....	14
vi. La membrane synoviale :.....	14
vii. Le liquide synovial.....	15
STRUCTURE D'UNE ARTICULATION ATTEINTE :	15
LES ZONES DE LOCALISATION DE L'ARTHROSE :	16
FACTEURS DE RISQUE.....	17
1.1.1 L'ÂGE :.....	17
1.1.2 L'OBÉSITÉ :.....	17
1.1.3 LES TRAUMATISMES ARTICULAIRES :.....	18
1.1.4 UNE ACTIVITÉ INTENSE ET RÉPÉTITIVE :.....	18
1.1.5 LES FACTEURS GÉNÉTIQUES :.....	18
DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	19
1.1.6 SIGNES FONCTIONNELS.....	19
1.1.7 SIGNES PHYSIQUES.....	19
1.1.8 LE BILAN SANGUIN.....	20
1.1.9 LA RADIOGRAPHIE :.....	20
CLASSIFICATION DES DIFFÉRENTS STADES DE L'ARTHROSE.....	21
LE TRAITEMENT DE L'ARTHROSE PAR LES MÉDICAMENTS.....	22
<u>CHAPITRE I-B/ MALADIE RHUMATISMALE INFLAMMATOIRE : LA GOUTTE.....</u>	<u>23</u>
DEFINITION DE LA MALADIE :.....	24
1.1.10 LA GOUTTE PRIMAIRE, CAUSÉE PAR :.....	24
1.1.11 LA GOUTTE SECONDAIRE, CAUSÉE PAR :.....	24
DÉCOUVERTE DE LA GOUTTE, « MALADIE DES ROIS ».....	25
DÉFINITION.....	26
PHYSIOPATHOLOGIE DE LA GOUTTE.....	26
RÔLE DE L'ACIDE URIQUE DANS LE DÉVELOPPEMENT DE LA GOUTTE.....	26
ACIDE URIQUE.....	26
1.1.12 METABOLISME DE L'ACIDE URIQUE.....	27
1.1.13 ELIMINATION DE L'ACIDE URIQUE.....	27
FACTEURS DE RISQUE DE LA GOUTTE :.....	28
1.1.14 HYPERURICÉMIE.....	28
1.1.15 ÂGE, SEXE.....	29
1.1.16 ALIMENTATION.....	30
1.1.17 MASSE CORPORELLE, HYPERTENSION ARTÉRIELLE, SYNDROME MÉTABOLIQUE :.....	31
TOPOGRAPHIE DE LA MALADIE.....	32
L'EXAMEN CLINIQUE DE LA GOUTTE :.....	33
A L'EXAMEN, L'ARTICULATION ATTEINTE PRÉSENTE DES SIGNES INFLAMMATOIRES IMPORTANTS (RUBINO M ; 2014):.	33
EXAMEN BIOLOGIQUE.....	33
RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES :.....	34
<u>V. LES SPONDYLARTHROPATHIES.....</u>	<u>35</u>

FACTEURS DE RISQUES	35
1.1.18 FACTEURS GÉNÉTIQUE	35
1.1.19 FACTEURS MÉCANIQUES.	35
RHUMATISME OSSEUX : L'OSTÉOPOROSE	36
1.1.20 LES DIFFÉRENTS TYPES D'OSTÉOPOROSE :	36
1.1.21 LES DIFFÉRENTS FACTEURS DE RISQUE	37
d. Âge.....	37
e. Sexe	37
<u>CHAPITRE II : LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE</u>	<u>38</u>
<u>1. GÉNÉRALITÉS SUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (PR) :</u>	<u>39</u>
HISTORIQUE DE LA MALADIE.....	39
DÉFINIR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.	39
LE CARACTÈRE INFLAMMATOIRE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :	40
CARACTÈRE IMMUNOLOGIQUE DE LA DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :	40
ETIOPATHOGÉNIE : CAUSES DE LA PR.....	41
1.1.1 LES FACTEURS GÉNÉTIQUES :	41
1.1.2 LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	41
1.1.3 LE TABAC :	42
1.1.4 LES AGENTS INFECTIEUX :	42
PHYSIOPATHOLOGIE	42
1.1.5 PHYSIOLOGIE DES LÉSIONS ARTICULAIRES :	42
1.1.6 PHASE DE DÉCLENCHEMENT DE LA MALADIE ET INITIATION DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE :	42
1.1.7 PHASE D'INFLAMMATION DE LA MEMBRANE SYNOVIALE :	43
f. -Les cellules présentatrices de l'antigène	43
g. Les cytokines.....	43
h. Les cellules de l'articulation	44
i. Mécanisme d'action les cellules de l'articulation :	44
1.1.8 PHASE DE DESTRUCTION ARTICULAIRE :	44
DIAGNOSTIC :	45
CLASSIFICATIONS	45
EXAMENS RADIOLOGIQUES	47
ASPECTS BIOLOGIQUES DE LA PR :	48
1.1.9 BILAN SANGUIN	48
1.1.10 ANALYSES IMMUNOLOGIQUE	48
TRAITEMENTS :	50
1.1.11 LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES :	50
1.1.12 LES TRAITEMENTS DE FOND :	50
<u>CHAPITRE III : LES BIOMARQUEURS DE LA POLYARTHRITE</u>	<u>52</u>
<u>1. BIOMRQUEURS :.....</u>	<u>53</u>
LES AUTO-ANTICORPS DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	53
MARQUEURS SÉRIQUES D'INFLAMMATION AIGÜE	54

FACTEUR RHUMATOÏDE (FR)	55
Figure 19 : Facteurs rhumatoïdes de classe IgM (Bakkouri Jet Fellah H ; 2014)	56
DÉTECTION DU FACTEUR RHUMATOÏDE.....	56
1.1.1 MÉTHODES D'AGGLUTINATION PASSIVE :	56
1.1.2 LA RÉACTION DE WAALER-ROSE :	56
1.1.3 LE TEST AU LATEX :	57
1.1.4 NÉPHÉLOMÉTRIE LASER :	57
1.1.5 LE TEST ELISA :	57
SPÉCIFICITÉ DU FR :.....	58
ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES	58
DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA RÉALISATION D'UNE TECHNIQUE D'IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE :	59
1.1.6 INTERPRÉTATION	59
DÉTERMINATION DE LA SPÉCIFICITÉ DES ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES	60
1.1.7 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :	60
1.1.8 ANTICORPS ANTI-ADN NATIF TECHNIQUE DE DOSAGE :	60
a. Test de FARR :	60
b. ELISA :	60
1.1.9 ANTICORPS ANTI-ANTIGÈNE SOLUBLE DU NOYAU (ENA : EXTRACTABLE NUCLEAR ANTIGEN)	60
1.1.10 TECHNIQUES DE DOSAGE :	60
LES ANTICORPS ANTI-PROTÉINES CITRULLINÉES.....	61
1.1.11 TEST ANTI-CCP POSITIF/TEST RA POSITIF :	61
 <u>CONCLUSION.....</u>	 <u>63</u>
 <u>RÉFÉRENCE.....</u>	 <u>65</u>

Résumé

Les pathologies rhumatismales représentent un problème de santé publique. Tout retard à la consultation rhumatologique peut influencer négativement le diagnostic, le traitement et le pronostic.

La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent qui entraîne une destruction articulaire progressive conduisant à un handicap en cas d'absence de prise en charge thérapeutique. Il est important d'obtenir un diagnostic précoce de la maladie pour pouvoir bénéficier rapidement d'un traitement efficace et pour éviter les complications. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte se caractérise par la présence de plusieurs autoanticorps qui, s'ils ne sont pas constamment présents chez tous les malades ;

Les marqueurs biologiques de début constituent un des paramètres qui entrent dans le pronostic des rhumatismes inflammatoires chroniques. Les examens biologiques doivent donc servir d'aide au diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde et leur prescription découle d'un examen clinique complet comprenant l'interrogatoire minutieux des signes fonctionnels, les circonstances déclenchantes, des antécédents récents et anciens, personnels et familiaux, et un examen physique complet, articulaire et extra-articulaire. Les autres examens doivent servir au diagnostic différentiel d'une polyarthrite rhumatoïde débutante. Seuls seront demandés ceux qui sont pertinents avec la clinique.

Donc cette année ne permettant pas de réaliser le travail de laboratoire, alors nous sommes satisfaits est une étude théorique qui parle sur les rhumatismes en général, la PR en particulier et les marqueurs biologiques de PR.

Abstract

Rheumatic pathologies represent a public health problem. Any delay in the rheumatology consultation can negatively influence the diagnosis, treatment and prognosis.

Rheumatoid arthritis is the most common chronic inflammatory rheumatism that causes progressive joint destruction leading to disability in the absence of treatment. Getting the disease diagnosed early is important to get effective treatment quickly and to avoid complications. adult rheumatoid arthritis is characterized by the presence of several autoantibodies which, if they do not feel constantly present in all patients;

Early biological markers constitute one of the parameters which enter into the prognosis of chronic inflammatory rheumatism. Biological examinations must therefore serve as an aid in the diagnosis of rheumatic arthritis and their prescription results from a complete clinical examination including the careful examination of the functional signs, the triggering circumstances, recent and old antecedents, personal and family, and a complete physical, joint and extra-articular examination. The other tests should be used for the differential diagnosis of debutant rheumatic arthritis. Only those who feel relevant to the clinic will be asked.

So this year doesn't allow us to do the lab work, so we're happy is a desk study that talks about rheumatism in general, RA in particular, and biological markers of RA.

الملخص

تمثل أمراض الروماتيزم مشكلة صحية عامة. أي تأخير في استشارة طب الروماتيزم يمكن أن يؤثر سلبًا على التشخيص والعلاج والتشخيص.

التهاب المفاصل الروماتويدي هو أكثر أنواع الروماتيزم الالتهابية المزمنة شيوعًا التي تسبب تدميرًا تدريجيًا للمفاصل يؤدي إلى الإعاقة في حالة عدم العلاج. يعد الحصول على تشخيص مبكر للمرض أمرًا مهمًا للحصول على علاج فعال سريعًا ولتجنب المضاعفات. يتميز التهاب المفاصل الروماتويدي عند البالغين بوجود العديد من الأجسام المضادة الذاتية التي ، إذا لم تشعر بوجودها باستمرار في جميع المرضى ؛

تشكل العلامات البيولوجية المبكرة أحد العوامل التي تدخل في تشخيص الروماتيزم الالتهابي المزمن. لذلك يجب أن تكون الفحوصات البيولوجية بمثابة مساعدة في تشخيص التهاب المفاصل الروماتيزمي ونتائج الوصفات الطبية من الفحص السريري الكامل بما في ذلك الفحص الدقيق للعلامات الوظيفية، والظروف المسببة، والتاريخ الحديث والقديم والشخصي والعائلي، والفحص الجسدي الكامل والمفصلي وخارج المفصل. يجب استخدام الاختبارات الأخرى للتشخيص التفريقي لالتهاب المفاصل الروماتيزمية المبكر. سيتم طلب فقط أولئك الذين يشعرون بأنهم ذو صلة بالعيادة.

لذلك لا يسمح لنا هذا العام بالقيام بالأعمال المعملية، لذلك نحن راضون عن دراسة نظرية تتحدث عن الروماتيزم بشكل عام، التهاب المفاصل الروماتويدي بشكل خاص، والعلامات البيولوجية لـ RA.

Liste des Abreviations

AAN :anticorps antinucléaires
AASALs :anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente
AC : anticorps.
ACPA : anticorps anti-peptides citrullinés.
ACR : American College of Rheumatologie
AFA : anticoprs anti fillagrine.
Ag : antigène.
AGE : produits avancés de glycation
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AKA : anticorps anti-kératine.
AMM : autorisation de mise sur le marché
Anti-CCP : anti-protéine cyclique citrullinée.
APN: anticorps anti-périnucléaires.
ATH : Asthme
BMP : Bone Morphogenic Protein
CD-RAP : cartilage-derived retinoic acid-sensitive protien
CH : Hormone de croissance
CMH : Complexe Majeur d’Histocompatibilité
CMH : complexe majeur d’histocompatibilité.
COL11A2 : collagène type XI alpha chaîne
CPA: cellules présentatrices d’antigène.
CRP : C réactive protéine
CRP : protéine C réactive.
DC: cellule dendritique.
DMO : Densité Minérale Osseus
ELISA:Ensyme linked immunologique assay
ERAP-1 :Endoplasmic Rreticulum AminoPeptidase-1
ESSG : European Seronegative Spondylarthropathy Group
EULAR : European League Against Rhumatism
FGF: Fibroblast Growth Factors.
GDF5 :facteur de croissance de la différenciation 5
HDL: High Density Lipoproteins.
HEp2 :cellules de carcinome laryngé humain
HLA: Human leucocyte antigen.

HRP: Horseradish peroxidase.

HTA : Hypertension Artérielle

IFI : immunofluorescence indirecte.

IFN- γ : Interferon gamma.

IgA : Immunoglobuline A.

IgE : Immunoglobuline E.

IGF : Insulin-Like Growth Factor

IGF-1: insulin-like growth factor 1

IgG : Immunoglobuline G.

IgM : Immunoglobuline M.

IL1 : ineterleukine1.

IL-10 : Interleukine 10.

IL-2 : Interleukine 2.

IL-21 : Interleukine 21.

IL-4 : Interleukine 4.

IL-5 : Interleukine 5.

IL-6 : Interleukine 6.

IMC : Indice de Masse Corporelle

INF: interféron gammalPP :

IPP :Articulations interphalangiennes proximales

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRM: Imagerie par résonance magnétique.

LB: Lymphocyte B.

LDL: Low Density Lipoproteins.

LES :lupus érythémateux systémique

LT reg: Lymphocyte T régulatrice

LT: Lymphocyte T.

LTc : Lymphocyte T cytotoxique.

LTh: Lymphocyte T helper.

MAI: Maladie-Auto-Immune

MCV: Mutated Citrullinated Vimentine.

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

MMP : Métalloprotéases Matricielles

MT : Médecine Traditionnelle

MTC : Médecine Traditionnelle Chinoise

NHANES :National Health And Nutrition Examination Survey

NO : Monoxyde d'azote

OMS : Organisation mondiale de la sante

PAM : Plantes Aromatiques et Médicinales

PDG: Platelet-Derived Growth Factor.

PH : Potentiel Hydrogène

PPR :Pseudo-polyarthrite rhizomelique

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

PR: polyarthrite rheumatoide.

R Pso : Rhumatisme Psoriasique

RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand.

RIC : Rhumatisme Inflammatoire Chronique

PAD : peptidyl-arginine désaminases

ScS : Sclérodémie Systémique

SOX9 : SRY –related HMG box

SPA : Spondylarthrite Ankylosante

sRAGE : récepteur solubles aux AGE

TCD4: Lymphocyte T helper.

TCR: T cell receptor.

TG: Triglycérider.

TGF β : Transforming Growth Factor.

TLR :Toll like receptor

TMB: Tetramethylbenzidine.

TNF α : Tumor necrosis factor,

TNF β : Tumor necrosis factor betta.

TP : Tradipraticiens

UMS : urate monosodique

UV : Ultraviolet

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

VS : Vitesse de Sédimentation

Liste des tableaux

Tableau 1: Les différents phénotypes cliniques de l'arthrose

Tableau 2 : Classification des types de gonarthrose selon le stade clinique : (A) douleur, (B) fonction et force, et (C) amplitude articulaire.

Tableau 3: Aliments riches en purines et aliments conseillés en remplacement

Tableau 4: Classification Rhumatismes inflammatoires chroniques

Tableau 5 : Critères de l'ARA révisés en 1987

Tableau 6 : Critères de l'ACR/EULAR 2010

Tableau. 7 : Facteurs rhumatoïdes IgM et IgA et Antipérimucléaires au cours de la PR

Tableau 8 : La différence entre CRP et VS

Tableau. 9 : Prévalence des facteurs rhumatoïdes (pourcentage des positifs)

Tableau 10 : Résultat de la technique d'immunofluorescence indirecte (IFI)

Liste des figures

Figure 1 : Régulation des facteurs anaboliques et cataboliques au cours de l'arthrose

Figure 2 : structure et organisation d'une articulation saine : exemple de l'articulation du genou

Figure 3 : Composition du cartilage articulaire visualisée sur une coupe histologique

Figure 4 : Photographie d'un chondrocyte en microscopie électronique.

Figure 5 : évolution dans le temps d'une articulation arthrosique

Figure 6 : Répartition moyenne des différentes localisations de l'arthrose

Figure 7 : Fréquence de l'arthrose radiologique dans la tranche d'âge 65-75 ans, tous sexes confondus

Figure 8 : Modifications radiologiques liées à l'arthrose

Figure 9 : représente (B) fonction et force, et (c) amplitude articulaire

Figure 10 : Structure chimique de l'acide urique.

Figure 11 : Schéma de synthèse et d'élimination de l'acide urique.

Figure 12 : Différence dans le squelette entre un pied sain et un pied d'une personne atteinte de la goutte

Figure 13 : Différence dans le squelette entre une main saine et une main d'une personne atteinte de la goutte

Figure 14 : accès goutteux typique du gros orteil

Figure 15 : Déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires dans la synoviale rhumatoïde.

Figure 16 : Différentes phases de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

Figure 17 : radiographies standard avec érosions des phalanges, déminéralisation épiphysaire et début de pincement

Figure 18 : Radiographies standards des pieds du même patient.

Figure 19 : Facteurs rhumatoïdes de classe IgM

Figure 20 : Principe de la réaction de Waller-Rose et latex

Figure 21 : Principe du test ELISA pour la détection des facteurs rhumatoïdes

Figure 22 : IFI (Immunofluorescence indirecte)

Figure 23 : **Citrullination** hydrolysatation d'un résidu arginine en citrulline avec libération d'une molécule d'ammonium

Introduction générale

Introduction Générale

Les maladies auto-immunes (MAI) sont des maladies dues à l'effet délétère d'une réponse auto réactif dirigé contre des constituants de l'organisme, les autoantigènes (**Chatenoud et Bach, 2012**). Les maladies auto-immunes constituent la troisième cause de morbidité dans les pays développés, après les affections cardio-vasculaires et les cancers, avec une prévalence de 6 à 7% dans la population générale. Prévalence qui augmente avec la population vieillissante. Les MAI sont classées en deux groupes principaux : les MAI spécifiques d'organes qui sont caractérisés par des lésions limitées à un seul tissu, et les MAI systémiques qui sont caractérisées par des lésions concernant plusieurs organes (**Legros-Mekler, 2007**).

Les rhumatismes regroupent une série de pathologies différentes de l'appareil locomoteur qui ont en commun d'être douloureuses. Elles affectent les os, les articulations avec leurs capsules, leurs ligaments, les muscles et leurs tendons, leurs gaines et leurs nerfs.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) fait partie des maladies auto-immunes systémiques. Elle est décrite pour la première fois en 1800 par Landré-Beauvois dans sa thèse sur «*La goutte asthénique primitive*». Puis en 1859, Sir Alfred Garrod invente le terme «rheumatoidarthritis» ou arthrite rhumatoïde. Finalement, ce ne sera qu'à partir de 1941 qu'aura lieu la reconnaissance officielle de la polyarthrite rhumatoïde par l'American Rheumatism Association (**Kahn, et al, 2009**).

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme chronique, poly synovial, acromélique, destructeur, déformant et invalidant. En effet, il existe des anomalies du système immunitaire qui se manifestent par la production d'auto-anticorps principalement les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-kératines et les anticorps anti-protéines citrullinées (**Chellat, 2013**).

La PR est présent dans le monde entier. Elle possède une prévalence qui fluctue selon les pays et est estimée entre 0,5 et 1% de la population générale (**Bontoux, 2015**). En Europe, sa prévalence est un peu plus importante dans le Nord (0,81% en Grande-Bretagne) que dans le Sud (0,33%). La prédominance féminine est très marquée : elle touche 3 fois plus souvent les femmes que les hommes. Sa prévalence en France est de 0,3%, 5 fois plus fréquente chez la femme (0,51 %) que chez l'homme (0,09%) (**Bontoux, 2015**).

En Algérie, la prévalence pour l'ensemble de la population a été estimée à 0,15%, elle est significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (0,25% contre 0,02%) (**Slimani, 2014**).

Introduction Générale

La polyarthrite rhumatoïde est une affection multifactorielle impliquant des facteurs génétiques, environnementaux, et hormonaux. Le risque de survenue d'une polyarthrite rhumatoïde est évalué comme 2 à 3 fois plus élevé dans la descendance d'un patient atteint de la maladie mais elle n'est pas une maladie génétiquement transmissible (**Bontoux, 2015**).

En l'absence de traitement, le cartilage articulaire se détruit. Il est donc nécessaire de pouvoir faire un diagnostic rapide de la maladie (**Charpen, 2011**).

Depuis 2010, de nouveaux critères de classification ont été proposés par l'ACR et l'European League Against Rheumatism (EULAR) et qui ont permis la prise en charge rapide et efficace des malades polyarthritiques. Ces critères introduisent deux tests de biologie distincts : des examens sérologiques (dosages des auto-anticorps, spécifiquement le facteur rhumatoïde et les auto-anticorps anti-protéines cycliques citrullinées), et des marqueurs sériques d'inflammation aiguë (C-réactive protéine [CRP] et vitesse de sédimentation [VS]) (**Beuzit, 2012**).

C'est dans ce cadre que s'inscrit cette étude qui se fixe pour objectifs d'étudier les marqueurs biologiques utilisés dans le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde (facteur rhumatoïde (FR), anticorps anti-kératine (AKA), anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP), et de souligner l'intérêt diagnostique et pronostique de ces auto-anticorps au cours de la maladie.

L'objectif premier de ce travail était de réaliser une étude épidémiologique transversale dans la population de Mostaganem atteinte de la PR. L'enquête aurait permis de recueillir au près de différents laboratoires d'analyses des données concernant des patients présentant des problèmes de PR ou en introspection par le biais des bilans d'un éventuel problème de PR. L'analyse de données aurait été exploitée pour établir les marqueurs biologiques les plus utilisés pour diagnostiquer cette maladie et la prévalence de la PR dans la région de Mostaganem.

Les circonstances exceptionnelles de l'année 2020 ne permettent pas de réaliser un quelconque travail de laboratoire ou sur le terrain, nous avons adapté notre travail et le mémoire réalisé est une étude théorique qui porte sur les rhumatismes en général et la PR en particulier. De ce fait le travail est réalisé principalement de trois chapitres :

Le premier chapitre, dans lequel nous parlons des rhumatismes en générale

Le deuxième chapitre, dans lequel on essaye d'étudier un rhumatisme spécifique qui est la polyarthrite rhumatoïde, sa physiopathologie et ses facteurs de risque.

Le troisième chapitre, comporte l'étude des marqueurs biologiques utilisés dans le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde et les techniques utilisées.

*Chapitre I : Les maladies
Rhumatismales*

I. Définition des maladies rhumatismales

D'origine métabolique ou dégénérative, les rhumatismales regroupent différentes maladies qui touchent les articulations, le tissu conjonctif, les os, les vaisseaux sanguins et les muscles. Elles affectent particulièrement la fonction du système locomoteur engendrant des limitations aux mouvements et des douleurs. Le mot « rhumatisme » est un terme générique qui recouvre **200 maladies** dont les causes, l'évolution et les symptômes sont différents. D'origine métabolique ou dégénérative, les maladies rhumatismales regroupent différentes maladies qui touchent les articulations, le tissu conjonctif, les os, les vaisseaux sanguins et les muscles (**Santos-Eggimann et al ,2002**). Le point commun de ses maladies est qu'elles s'attaquent principalement à l'**appareil locomoteur**, c'est-à-dire aux articulations, à la colonne vertébrale, aux os et aux parties molles en relation comme les muscles, les ligaments ou les tendons. Le système nerveux ou les organes tels que le cœur, les reins, les poumons, l'intestin, la peau et les yeux peuvent, eux aussi, être touchés. Si les rhumatismes peuvent se développer pendant des années en passant inaperçues, ils sont presque toujours associés à des douleurs. Cependant, la plupart des douleurs rhumatismales sont aujourd'hui bien maîtrisées et traitées.

II. Épidémiologie des maladies rhumatismales

Les maladies rhumatologiques sont la cause la plus fréquente de douleurs et d' handicaps. Elles peuvent altérer significativement la qualité de vie des patients mais aussi de leurs aidants et de leurs proches. Malgré ces conséquences majeures, les données épidémiologiques sont encore insuffisantes et surtout la prise en compte des maladies rhumatismales dans les priorités de santé publique. Il est fondamental de mieux comprendre l'impact et le poids de ces maladies non létales afin de développer des stratégies de prévention et de prise en charge.

Fournir des données d'épidémiologie descriptive, analytique et pronostique est essentiel pour comprendre le poids des maladies rhumatologiques (prévalence) et leur évolution dans le temps (incidence), ainsi que leurs déterminants et leurs facteurs pronostiques. Au cours des dernières décennies, le rôle des comorbidités a notamment été souligné. Les résultats montrent qu'il existe une variabilité géographique dans le temps des estimations d'incidence et de prévalence, soulignant la nature dynamique de l'impact des facteurs génétiques et environnementaux mais également des méthodes d'étude utilisées (**Saroux A, 2007**)

Pendant longtemps on a pensé que la population Algérienne autochtone était indemne de rhumatisme articulaire aigu. De la première observation rapportée en 1905, on ne parle de la maladie chez l'enfant Algérien qu'en 1939, et à partir de cette date, les observations vont se multiplier jusqu'en 1966. Depuis et jusqu'en 1984, plusieurs enquêtes ponctuelles donnent une prévalence des cardiopathies rhumatismales avoisinant 3 pour 1 000. Celles menées à partir de 1986 confirment une tendance à la baisse. La tranche d'âge la plus touchée est celle de 4 à 19 ans. Les facteurs socioéconomiques jouent un rôle prépondérant. (Laouamri, et al. 2008)

III. Symptômes rhumatismaux et cause

Les problèmes rhumatismaux les plus susceptibles d'affecter une articulation ou une région du corps

- Tendinite : Inflammation d'un tendon.
- Bursite : Inflammation du coussinet rempli de liquide (appelé « bourse ») qui entoure une articulation.
- Microtraumatismes répétés : Affectent habituellement les mains et les poignets des employés de bureau, mais peuvent se manifester dans d'autres articulations du corps.
- Épaule bloquée : Difficulté à lever le bras, parfois liée à une lésion des tissus (comme un claquage ou une elongation musculaire), parfois sans cause évidente.
- Syndrome du canal carpien : Survient par suite de la pression exercée sur un nerf du poignet, provoquant des picotements dans les mains.
- Douleur au cou : Également décrite comme une douleur à l'épaule, entraîne souvent une difficulté à tourner la tête.
- Goutte : Inflammation des articulations résultant de l'accumulation de cristaux d'acide urique dans les tissus articulaires.
- Arthrose : Il s'agit d'une usure des articulations et non à proprement parler de rhumatismes. Elle provoque toutefois des symptômes semblables de douleur et de limitation des mouvements.
- Douleurs de dos : Peut avoir plus d'une cause, dont certaines (par exemple l'hernie discale) doivent être traitées par un ostéopathe, un chiropraticien ou un spécialiste en orthopédie.

La douleur ou les symptômes rhumatismaux peuvent affecter différentes parties du corps. Ces problèmes font souvent partie de ce que les médecins appellent maladies auto-immunes, c'est-à-dire des maladies qui se déclenchent lorsque le système immunitaire commence à attaquer les propres cellules de l'organisme au lieu de s'en prendre aux éléments pathogènes comme les bactéries et les virus. (2)

Comment expliquer l'apparition de rhumatismes ? Il n'y a pas de cause unique, les rhumatismes inflammatoires peuvent être provoqués par un dérèglement du système immunitaire mais aussi être dus à des facteurs environnementaux comme le tabagisme, notamment impliqué dans les rhumatismes psoriasiques (Évrard , 2016). Pour l'arthrose, on sait qu'il y a des éléments génétiques et des facteurs de sollicitation locale à prendre en considération comme des anomalies de l'architecture du cartilage ou encore une utilisation excessive des articulations.

Quant aux traitements, là encore, tout va dépendre du type de rhumatismes qui nous font souffrir. Quand **les rhumatismes inflammatoires** vont pouvoir se soigner et même guérir dans certains cas, l'arthrose, va être plus difficile à prendre en charge « car même s'il y a eu des progrès dans la connaissance des mécanismes de l'affection, on n'a pas encore trouvé de traitement vraiment efficace.

IV. Classification des maladies rhumatismales

Il faut distinguer deux grandes classes de rhumatisme selon les causes qui le provoque :

Les causes mécaniques, tels que les frottements, les anomalies de l'articulation ou les chocs répétés dit rhumatisme non inflammatoire. Cette catégorie regroupe les arthroses (maladies dégénératives des articulations), les arthropathies cristallines (comme la goutte et le pseudo goutte), le vaste groupe des maladies rhumatismales des parties molles et les maladies osseuses (par exemple, l'ostéoporose). Les douleurs dorsales chroniques font également partie de cette catégorie si elles ne sont pas le symptôme d'une maladie telle que la maladie de Bechterew. L'arthrose entraîne plutôt des douleurs au mouvement, qui diminuent au repos. La déformation de l'articulation est dite "froide", car elle ne s'accompagne d'aucun signe d'inflammation locale

Les causes inflammatoires qui donnent toutes les formes d'arthrites infectieuse y compris celles faisant suite à une infection bactérienne ou virale (arthrite septique), immunitaire (la polyarthrite rhumatoïde) ou même métabolique (la goutte). Les inflammations articulaires d'origines diverses, toutes les formes de spondylarthrite (affections inflammatoires de la colonne vertébrale et des articulations, comme la maladie de Bechterew), ainsi que les collagénoses (maladies du tissu conjonctif telles que la sclérodermie, le syndrome de Sjögren et le lupus érythémateux disséminé. Parfois, elle accompagne aussi un psoriasis : on parle d'arthrite psoriasique. A l'inverse de l'arthrose, la déformation de l'articulation est dite "chaude", car elle s'accompagne de signes physiques comme des rougeurs ou un échauffement local. Elle occasionne des douleurs surtout au repos (notamment la nuit), qui peuvent diminuer lors d'une activité physique ou d'un "dérouillage" matinal. Elle concerne principalement les articulations des mains et des pieds

*Chapitre I-A/ Maladie
rhumatismale non
Inflammatoire :
L'Arthrose*

Chapitre I-A/ Les maladies rhumatismales non Inflammatoires : L'Arthrose

Introduction

L'arthrose est une maladie des articulations. Elle est due à une dégénérescence du cartilage, structure résistante et élastique qui recouvre les extrémités osseuses.

L'OMS définit l'arthrose de la façon suivante :

« L'arthrose est la résultante des phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral. Ce déséquilibre peut être initié par de multiples facteurs : génétiques, de développements, métaboliques et traumatiques. L'arthrose touche tous les tissus de l'articulation et se manifeste par des modifications morphologiques, biochimiques, moléculaires et biomécaniques des cellules et de la matrice cartilagineuse conduisant à un ramollissement, une fissuration, une ulcération et une perte du cartilage articulaire, une sclérose de l'os sous-chondral avec production d'ostéophytes et de kystes sous-chondraux.

Quand elle devient symptomatique, l'arthrose entraîne douleur et raideur articulaire, épanchement articulaire avec des degrés variables d'inflammation locale. »

1.Mécanismes biochimiques de dégradation du cartilage

Les causes d'initiation du déséquilibre entre la dégradation et la tentative de réparation du cartilage sont inconnues. Nous allons voir les différents médiateurs des réponses anaboliques et cataboliques. La **Figure 1** résume leurs interactions.

. Réponse anabolique

Suite à une agression (mécanique, chimique, hormonale), le chondrocyte synthétise des facteurs de croissance dont TGF β et IGF1. Ils ont une action synergique. Ils sont responsables de la synthèse de collagène, de protéoglycanes de petite taille et de l'apparition des ostéophytes.

. Réponse catabolique

Les chondrocytes, les synoviocytes et les cellules de l'os sous chondral synthétisent des substances chimiques chondrolytiques de plusieurs types :

a. Les métalloprotéases matricielles

Premièrement, ils produisent des enzymes protéolytiques : les métalloprotéases matricielles.

Elles sont responsables de la dégradation du collagène et de protéines non collagéniques. De ce fait, elles relèguent des agrécans dans le liquide articulaire qui inflament la synoviale et conduisent l'apoptose des chondrocytes. Leur expression est régulée par des inhibiteurs naturels les Tissue Inhibitor Of MetalloProteinase (TIMP). (**Bourgeoi.L, 2016**)

Chapitre I-A/ Les maladies rhumatismales non Inflammatoires : L'Arthrose

b. Les cytokines

Deuxièmement, ils sécrètent des cytokines pro-inflammatoires. Il s'agit principalement de

l'interleukine 1 (IL-1). Elle a de multiples effets :

- Inhibition de la synthèse du collagène II et des protéoglycanes
- Activation de la dégradation des composants matriciels via l'expression des MMP.
- Augmentation des enzymes pro-inflammatoires : prostaglandine E2 (PGE2)
- Augmentation de la production du monoxyde d'azote (NO). Il provoque lui aussi l'apoptose des chondrocytes

c. Le monoxyde d'azote

Le NO est un gaz libéré par le chondrocyte lors des réactions d'oxydations. Elles sont médiées par des enzymes : les NO synthétases. Dans l'arthrose, la quantité de NO produite augmente.

La surproduction de NO est délétère pour le cartilage. Son rôle est :

- d'inhiber la synthèse des protéoglycanes et du collagène de type II
- d'inhiber les récepteurs IL1-Ra et donc de potentialiser l'action de l'IL-1
- d'activer les MMP (17)(23)

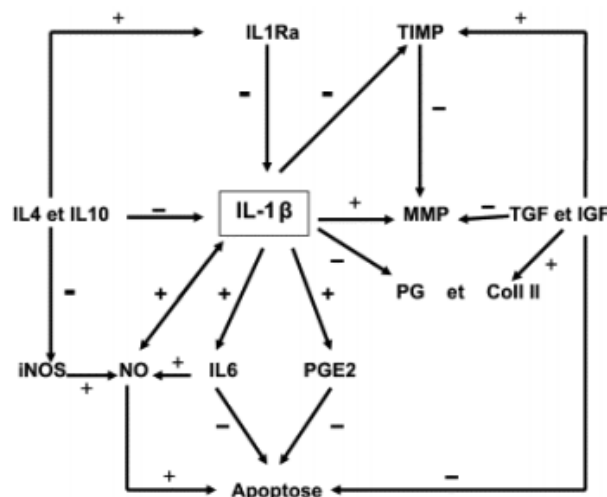


Figure 1 : Régulation des facteurs anaboliques et cataboliques au cours de l'arthrose (LaadhaL, et al. 2007)

En résumé, l'arthrose se caractérise par cinq points importants :

- Une association de phénomènes mécaniques et biologiques,
- Un déséquilibre entre le cartilage et son environnement,
- Des facteurs génétiques et traumatiques,
- Des modifications radiologiques,
- Une diversité des présentations cliniques.

2. Physiopathologie de l'arthrose

L'articulation correspond à la jonction entre deux os afin de les relier et éventuellement leur permettre de bouger l'un par rapport à l'autre. L'amplitude du mouvement dépend de leur forme.

Il en existe trois types :

- Les articulations fixes (crâne...)
- Les articulations semi-mobiles (entre les vertèbres...)
- Les articulations très mobiles (épaule, genou...), au sein d'une articulation mobile, l'extrémité est cartilagineuse et baigne dans la synovie qui facilite le mouvement et limite l'érosion. Les articulations semi-mobiles sont caractérisées par un cartilage fibreux

2.1 Structure et fonction d'une articulation saine :

2.2.1 Structure globale

Une articulation se compose de deux os en regard, recouverts à leurs extrémités de cartilage articulaire, tissu conjonctif élastique. Il assure la lubrification des surfaces de contact entre les deux extrémités osseuses, permettant ainsi leur glissement l'une contre l'autre (**Figure 2**).

Les deux épiphyses osseuses du tibia et du fémur sont reliées en périphérie par la capsule articulaire, tissu conjonctif fibreux assurant la stabilité de l'articulation. Ce tissu est doublé par les ligaments, les tendons et les muscles de l'articulation et délimite avec les surfaces cartilagineuses la cavité articulaire. Cette dernière est tapissée par la membrane synoviale, composée des synoviocytes, capable de sécréter le liquide synovial qui permet de nourrir et de lubrifier le cartilage (**Blalock et al , 2015**). Les différents tissus de l'articulation sont étroitement interdépendants et liés entre eux par une communication constante afin d'assurer la mobilité de notre squelette et l'amortissement des contraintes mécaniques liées aux mouvements.

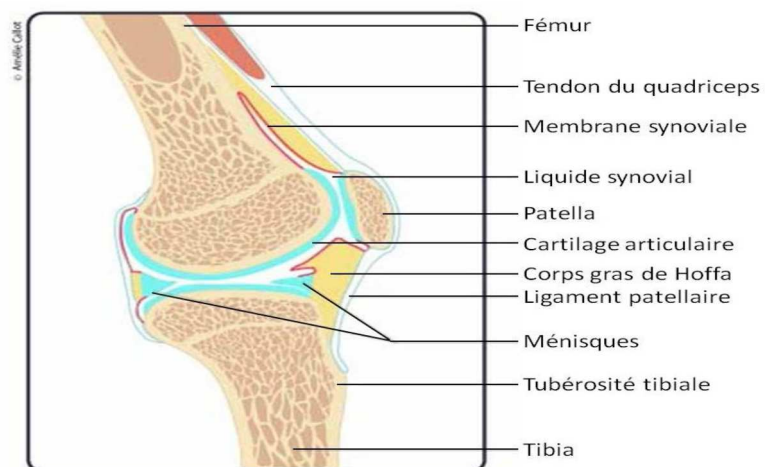


Figure 2 : structure et organisation d'une articulation saine : exemple de l'articulation du genou.

2.2.2 Le Cartilage articulaire

a. Structure et composition du cartilage articulaire

Le cartilage est un tissu conjonctif hautement spécialisé. Il recouvre les deux extrémités osseuses d'une articulation afin de leur permettre de glisser l'une contre l'autre avec un minimum de frictions. Chez l'homme, son épaisseur varie selon l'articulation, de 2 à 4 mm pour la hanche contre 6-7 mm pour le genou. Il permet, grâce à sa structure originale et ses propriétés viscoélastiques, d'amortir et de distribuer les chocs mécaniques appliqués sur l'articulation. Contrairement à la plupart des tissus, il est ni vascularisé ni innervé. Il se compose majoritairement d'une matrice extracellulaire (95%) et d'une unique population cellulaire, les chondrocytes (Zhang et al ; 2015) (Figure 3). Son architecture et sa composition sont strictement réglés par les chondrocytes en réponse à des changements chimiques et mécaniques (Nefla.M ;2016).

i. Les chondrocytes

Les chondrocytes sont des cellules résidentes du cartilage articulaire de 10 à 30 µm de diamètre représentant environ 2% du volume total du cartilage articulaire (Jian Ping W et al ;2014). Leur forme, nombre et taille varient en fonction de la zone du cartilage (Alice J et al ;2009) Ils sont généralement arrondis ou polygonaux sauf aux limites des tissus où ils peuvent être aplatis (Archer et Francis-West ;2003). Ils dérivent des cellules souches mésenchymateuses au cours du développement embryonnaire. Le facteur de transcription Sox9 est l'un des premiers marqueurs exprimés lors de cette différenciation. Il est indispensable pour l'expression du collagène de type II ainsi que d'autres protéines spécifiques de la matrice (COL11A2 et CD-RAP) (Tsuchimochi K et al, 2006).

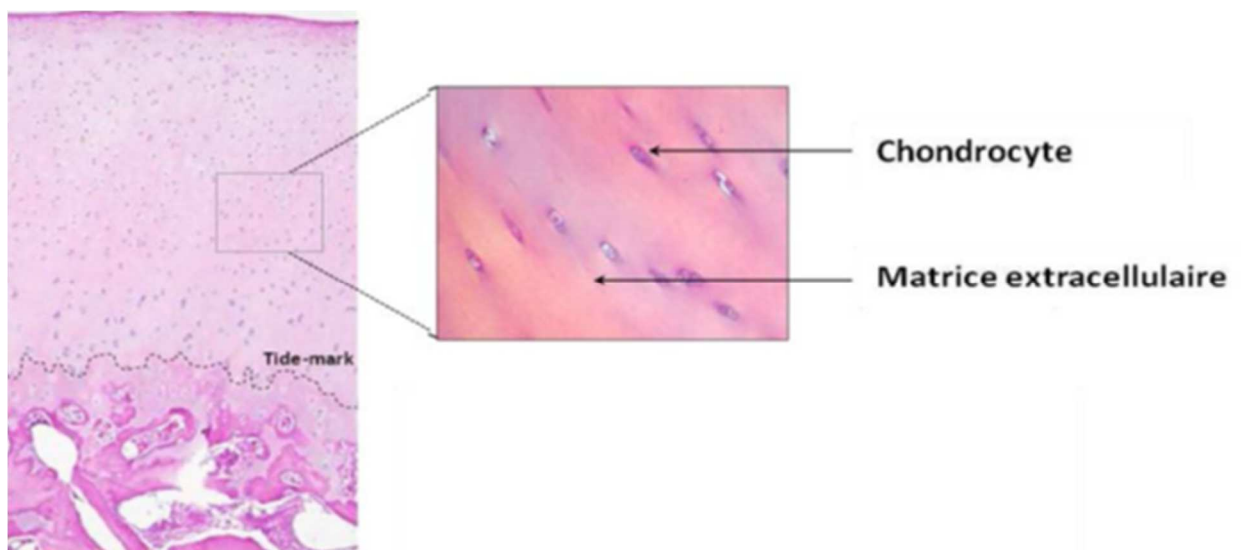


Figure 3 : Composition du cartilage articulaire visualisée sur une coupe histologique (Nefla.M ;2016).

Chapitre I-A/ Les maladies rhumatismales non Inflammatoires : L'Arthrose

Les chondrocytes sont isolés au sein de la matrice extracellulaire. En raison de l'absence de vascularisation au sein du cartilage, ils sont en conditions d'hypoxie (Murphy et al ; 2009). Sans apport direct des nutriments par des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, les chondrocytes dépendent principalement du métabolisme anaérobie (Alice J et al ;2009). Malgré cet isolement, les chondrocytes possèdent tous les organites nécessaires pour assurer l'homéostasie du tissu (Figure 4).

L'oxygène et les nutriments proviennent de la capsule articulaire, la membrane synoviale et l'os sous-chondral (Houard et al ; 2013).

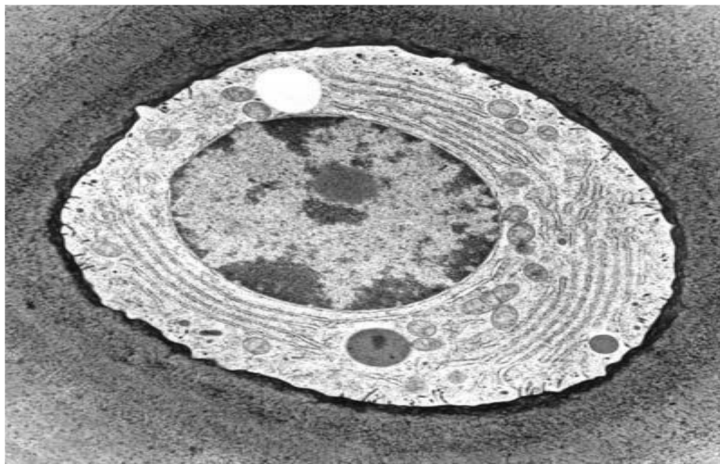


Figure 4 : Photographie d'un chondrocyte en microscopie électronique.

On peut observer un noyau, un réticulum endoplasmique, un appareil de golgi et des mitochondries. (3).

Dans les conditions physiologiques, les chondrocytes maintiennent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation des composants de la matrice extracellulaire, régulant de cette manière l'intégrité structurelle et fonctionnelle du cartilage (Houard et al ; 2013). Ils jouent aussi un rôle dans la mécano-transduction permettant de modifier leur métabolisme en réponse aux modifications physico-chimiques dans le microenvironnement (Abramson Steven B et Mukundan Attur;2009) .Ils détectent les contraintes mécaniques et les changements dans la MEC, essentiellement par des récepteurs pour les composants de la MEC. Les récepteurs aux intégrines, par exemple sont capables de répondre aux stimuli mécaniques ou inflammatoires entraînant une régulation positive des protéases matricielles (aggrécánases et collagénases) (Houard et al ; 2013).

Chapitre I-A/ Les maladies rhumatismales non Inflammatoires : L'Arthrose

ii. La matrice cartilagineuse

La matrice est composée essentiellement de protéoglycannes maintenus par les fibres de collagène (de type II, IX, XI) (Sitelaadhar L et al ; 2007)

iii. La cavité articulaire

Cette cavité contient le liquide visqueux synovial qui est sécrété de façon physiologique. Il contient de l'acide hyaluronique et a des propriétés lubrifiantes mais également nourrissantes pour l'articulation.

iv. La capsule articulaire

La capsule articulaire, qui entoure la cavité articulaire, est composée de deux couches :

- La capsule fibreuse qui est la couche externe.
- La membrane synoviale qui correspond à la couche interne.

C'est cette dernière qui sécrète le liquide synovial qui débarrasse les débris de la cavité articulaire.

v. Les ligaments et les tendons

Les os sont reliés entre eux par des ligaments, permettant au squelette de bouger et de renforcer l'articulation. Ce sont des tissus conjonctifs fibreux et élastiques. Autour de l'articulation, on retrouve les muscles reliés aux os par l'intermédiaire des tendons. Ils assurent la stabilité et la mobilité.

vi. La membrane synoviale :

C'est une membrane qui tapisse la face interne de la capsule des articulations mobiles à l'exception du cartilage et des ménisques. Dans quelques endroits, la membrane synoviale est très mince et mal contenue par les formations voisines, elle forme alors des diverticules extra articulaires, cul-de-sac synoviaux, dans lesquels la synovie peut s'accumuler lors de certains mouvements.

La synoviale a pour fonction de nourrir et lubrifier les surfaces articulaires en produisant le liquide synovial. La membrane synoviale s'organise en deux couches de dehors en dedans :

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

Chapitre I-A/ Les maladies rhumatismales non Inflammatoires : L'Arthrose

importants. La cohésion de l'ensemble de ces couches est assurée par un réseau lâche de fibres de collagène et de fibres élastiques.

vii. Le liquide synovial

Le liquide synovial, ou synovie, est un dialysât de plasma obtenu par filtration dans les glomérules synoviaux. Il joue un rôle important dans la nutrition du cartilage articulaire et dans la lubrification des surfaces articulaires et de la membrane synoviale. Il contient de l'acide hyaluronique (apporté par les synoviocytes), des protéines (albumine et γ -globuline) et des cellules (lymphocytes, monocytes, plasmocytes, synoviocytes de type A et cellules polynucléaires). Il existe au sein de ce liquide de nombreux systèmes enzymatiques ayant un rôle important lors des processus inflammatoires.

Structure d'une articulation atteinte :

Dans le cas d'une articulation atteinte, on parle souvent de maladie du cartilage qui s'use, or c'est l'ensemble des tissus de l'articulation qui est touché. Le cartilage devient plus fin et fragile, peut se fissurer et laisser entrevoir l'os sous chondral. Histologiquement, il devient fibrillaire avec une diminution du nombre de cellules et perte de leur agencement. Les filets de collagène finissent par se rompre, c'est une altération qualitative et quantitative.

Plus précisément :

- La couche superficielle se fissure, les cellules disparaissent sans être renouvelées.
- La couche intermédiaire va se fissurer à son tour et il va y avoir une tentative de réparation qui se traduit par une hypertrophie du cartilage.
- La couche profonde va être atteinte par les fissures qui vont se prolonger jusqu'à la zone calcifiée puis à l'os (Ghey M ;2017).

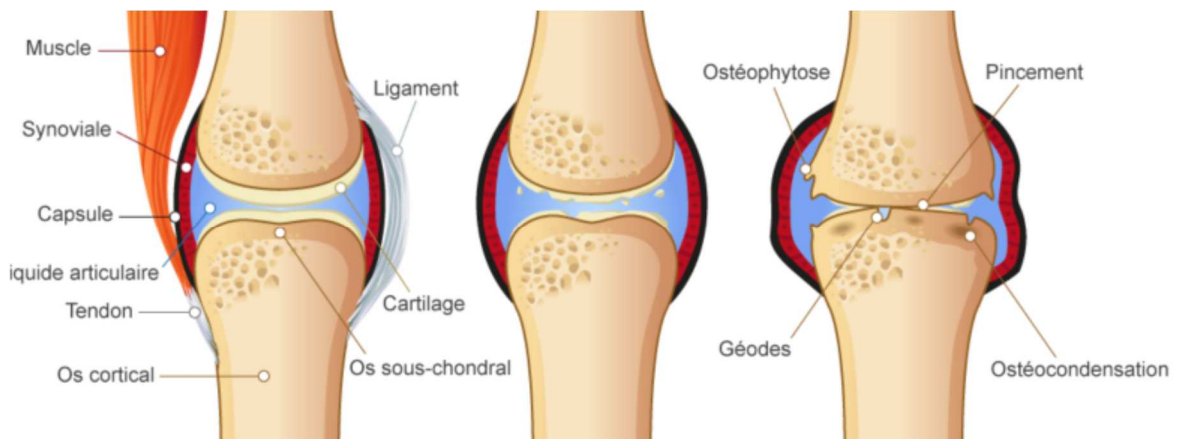


Figure 5 : évolution dans le temps d'une articulation arthrosique (4).

Les zones de localisation de l'arthrose :

En théorie, l'arthrose peut atteindre toutes les articulations. Elle affecte n'importe quelle articulation mais celles qui sont les plus touchées sont la hanche (appelée coxarthrose), le genou (appelée gonarthrose) et la colonne vertébrale (appelée arthrose rachidienne) puisqu'elles sont les premières à supporter le poids du corps. Au contraire, les poignets, les coudes et les chevilles sont généralement épargnés.

Les mains sont fréquemment atteintes également, surtout chez les femmes, cette forme est appelée aussi l'arthrose digitale (**Chevalier ; 2012**) quant à elle se traduit par des déformations et par des poussées douloureuses lors de la formation des ostéophytes.

. Il faut savoir que selon leur localisation, toutes les arthroses n'ont pas les mêmes fréquences et évolution. Elles n'ont donc pas la même gravité et ne nécessitent pas les mêmes précautions au quotidien (**Baillet ; 2012**).

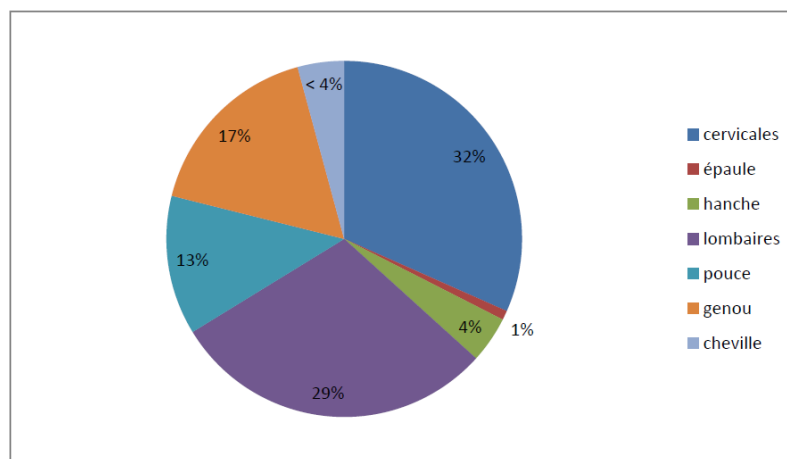


Figure 6 : Répartition moyenne des différentes localisations de l'arthrose

Sur le plan radiologique, la colonne vertébrale et les mains sont les localisations les plus fréquentes d'arthrose. Le genou et la hanche ne sont pas les articulations les plus touchées mais ce sont elles qui ont le retentissement clinique le plus important. En outre, la gonarthrose est l'atteinte la plus fréquente des membres inférieurs. Cependant, l'atteinte du rachis reste souvent silencieuse cliniquement. Ces résultats sont visibles sur la **Figure 7**.

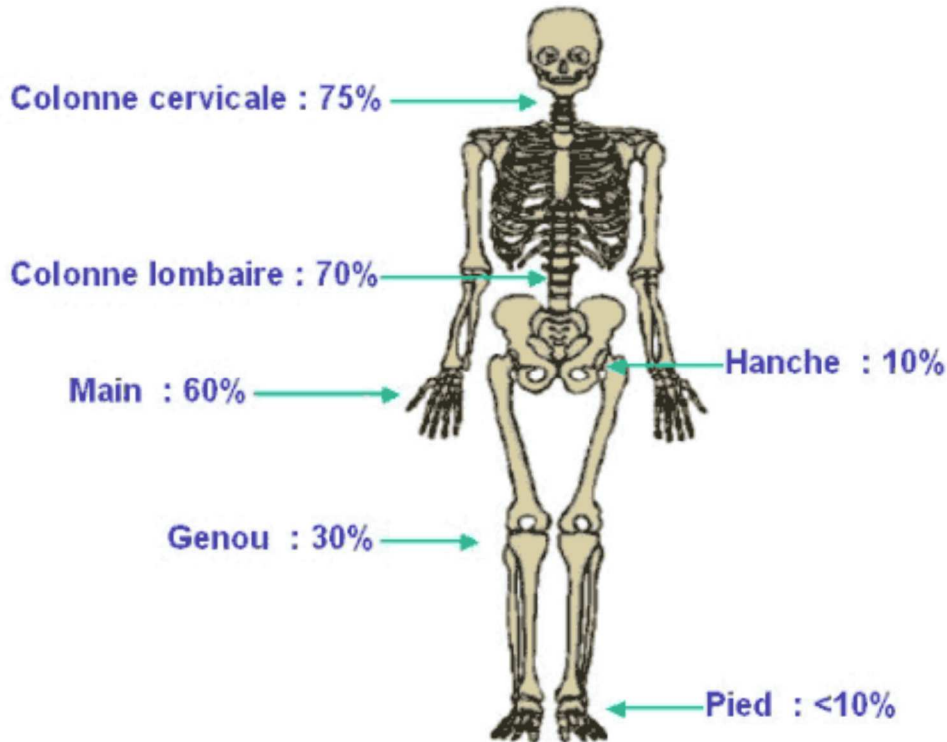


Figure7 : Fréquence de l'arthrose radiologique dans la tranche d'âge 65-75 ans, tous sexes confondus (**Bourgeois ; 2016**).

Facteurs de risque

Les facteurs de risque aboutissant au développement de l'arthrose sont multiples :

1.1.1 L'âge :

Avec l'âge, les chondrocytes perdent leur capacité à renouveler la matrice extracellulaire du cartilage. Étant donné que le processus de vieillissement implique une diminution significative du nombre de chondrocytes dans le cartilage articulaire par apoptose, ce qui est en corrélation directe avec le degré des lésions du cartilage. (**Richette P ; 2008**)

1.1.2 L'obésité :

qui est aussi un facteur de risque majeur de l'arthrose. Des études ont montré que le risque augmente de 15% par point d'indice de masse corporelle (IMC) supplémentaire et qu'une réduction de poids de 5 kg est capable de diminuer de 50% le risque de développer une arthrose du genou. (**Courties A et Sellam J ; 2014**)

L'obésité est également associée à l'arthrose de la main. Ainsi, son impact n'est pas expliqué uniquement par le stress mécanique excessif subi par les zones portantes mais aussi par voie métabolique entre l'obésité et l'arthrose.

1.1.3 Les traumatismes articulaires :

en particulier au niveau des genoux, qui peuvent conduire également à une apparition précoce de l'arthrose, suite à une rupture du ligament croisé antérieur, par exemple, ou une atteinte méniscale. (Ziltener et al ; 2012)

1.1.4 Une activité intense et répétitive :

est l'un des facteurs qui peuvent induire ces lésions articulaires suite à une sollicitation excessive des articulations. Elle favorise l'apparition des lésions microscopiques menant au développement d'une arthrose. (Laroche et Boureau ; 2006)

5- Le sexe : est également impliqué, en effet, le développement d'arthrose est plus fréquent chez les femmes après la ménopause que chez les hommes suggérant un rôle hormonal. Ceci peut être expliqué aussi par d'autres facteurs tels que la différence de la structure des os et des ligaments ainsi que la diminution du volume du cartilage chez les femmes par rapport aux hommes. (Aliane N ; 2016)

1.1.5 Les facteurs génétiques :

peuvent également intervenir dans l'apparition de l'arthrose. De nombreuses études épidémiologiques ont révélé un caractère familial dans l'arthrose des doigts et des genoux. Différentes études ont mis en évidence la présence de plus de 80 mutations de gènes impliquées dans le développement de l'arthrose parmi lesquels on peut citer les gènes codant pour le récepteur de la vitamine D, insulin-like growth factor 1(IGF-1) (Roith et Derek Le ; 2003) collagène de type 2 et le facteur de croissance de la différenciation 5 (GDF5) (Stoyanov et al ; 20 11)

D'autres facteurs peuvent également être à l'origine d'une arthrose comme les troubles de l'architecture des membres de la jambe qui peuvent augmenter les contraintes mécaniques dans le compartiment interne du genou, la densité osseuse élevée et la faiblesse musculaire.

La diversité de ces facteurs de risque, fait qu'on considère aujourd'hui, qu'il existe plusieurs phénotypes d'arthroses. Bien qu'elles entraînent les mêmes conséquences, les mécanismes physiopathologiques y aboutissant sont bien distincts : on ne peut plus parler aujourd'hui d' « une » mais « des » arthroses (voir **Tableau 1**). L'identification de phénotypes cliniques d'arthrose pourrait permettre de définir différents groupes homogènes de patients. Les traitements actuels ou futurs, préventifs ou curatifs, pourraient ainsi être adaptés à chaque sous-groupe.

Chapitre I-A/ Les maladies rhumatismales non Inflammatoires : L'Arthrose

Tableau 1 : Les différents phénotypes cliniques de l'arthrose. (Bradels, 2018)

AGE : produits avancés de glycation, sRAGE : récepteur solubles aux AGE. (Nefla.M ;2016).

	Post-traumatique	Métabolique	Viellissement	Génétique	Douleur
Age	Jeune < 45 ans	Age moyen (45-65 ans)	Vieux > 65 ans	Variable	Variable
Cause principale	-Stress mécanique	-Stress Mécanique -Adipokines -Hyperglycémie -Déséquilibre œstrogène/progéstérone	-Age, -Sénescence chondrocytaire	-Gene associé	-Inflammation - Changement osseux -Perception aberrante de la douleur
Site principal	-Genou -Pouce -Cheville -Épaule	- Genou - Main -Généralisé	- Hanche - Main - Genou	- Hanche - Main -Colonne vertébrale	- Hanche - Main - Genou
Intervention	-Protection des articulations - Stabilisation articulaire -Prévention des chutes -Interventions chirurgicales	- Perte de poids -Contrôle glycémique et lipidique -Hormonothérapie substitutive	-Aucune intervention spécifique -Les sRAGE	Aucune intervention spécifique -thérapie génique	- Analgésiques -Anti-inflammatoires

Diagnostic clinique

1.1.6 Signes fonctionnels

La douleur est le principal symptôme qui amène au diagnostic. Elle débute progressivement et elle est souvent intermittente en début d'évolution. Elle est habituellement de siège inguinal et (ou) postéro-externe, et irradie à la face antérieure de la cuisse jusqu'au genou. De manière trompeuse, cette douleur peut ne siéger qu'au genou (5 à 10 % des cas). Elle est de rythme mécanique, c'est-à-dire déclenchée lors de la mobilisation de l'articulation. Cette douleur peut s'accompagner d'une boiterie à la marche, soit d'esquive (liée à la douleur), soit par perte du pas postérieur ou flexum (liée à une limitation de l'extension de la coxo-fémorale). Enfin, une raideur de l'articulation peut s'installer, gênant le patient dans la vie quotidienne (habillage...).

1.1.7 Signes physiques

Chapitre I-A/ Les maladies rhumatismales non Inflammatoires : L'Arthrose

Le patient est examiné debout, lors de la marche, en décubitus dorsal puis ventral. La station debout recherche une attitude vicieuse de la cuisse sur le bassin le plus souvent en flexum et rotation externe. La marche étudie une éventuelle boiterie. En décubitus, les trois mouvements passifs le plus précocement limités sont la flexion croisée (qui rapproche le genou du mamelon du côté opposé), la rotation interne et l'extension (recherchée en décubitus ventral). Enfin, il faut rechercher et quantifier par comparaison au membre controlatéral une amyotrophie quadricipitale, qui se révèle le plus souvent après quelques mois ou années. (Richette P ; 2005)

1.1.8 Le bilan sanguin

Lorsque le diagnostic est douteux, des examens sanguins peuvent être utiles afin d'éliminer d'autres pathologies articulaires comme par exemple la goutte ou la polyarthrite rhumatoïde. Ces examens sont :

- Numération de Formule Sanguine (NFS) : normale,
- Vitesse de Sédimentation (VS) et/ou Protéine C Réactive (CRP) : normale ou légèrement augmentée,
- Uricémie : normale (nulle). (Baillet ; 2012)

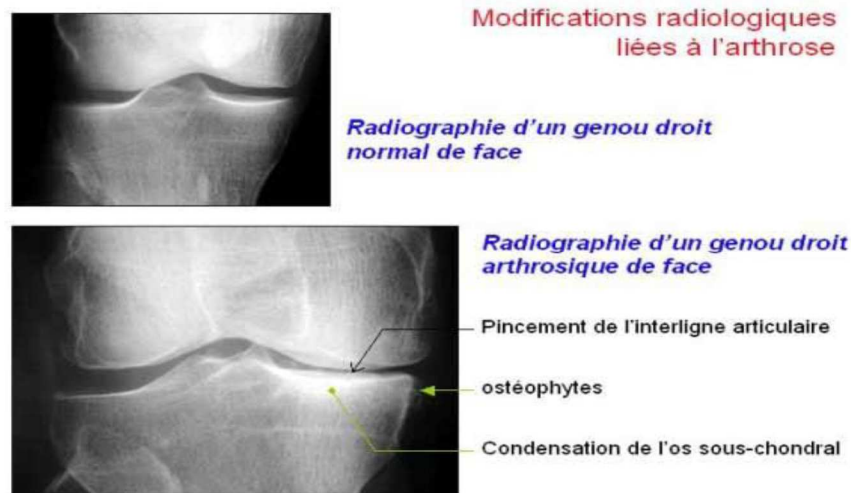
1.1.9 La radiographie :

La radiologie permet de confirmer le diagnostic et les signes caractéristiques Ces signes sont illustrés au niveau de la **Figure 8, on a** :

- Le **pincement de l'interligne articulaire** : diminution de l'espace entre les deux têtes osseuses de l'articulation provoquée par la diminution et la destruction du cartilage,
- La présence d'**ostéophytes** : excroissances osseuses qui élargissent les contours articulaires au cliché,
- La **condensation** (épaississement) ou non **de l'os sous-chondral**, situé sous le cartilage, au niveau du pincement articulaire,

Chapitre I-A/ Les maladies rhumatismales non Inflammatoires : L'Arthrose

- La présence de **géodes** (cavités osseuses) : elles reflètent la résorption (disparition du tissu osseux) au sein de la condensation, elles sont le signe de tentatives de réparation du cartilage



défectueux.

Figure 8 : Modifications radiologiques liées à l'arthrose

La radiographie conventionnelle est la technique actuellement utilisée et validée pour suivre la progression de l'arthrose au niveau du genou et de la hanche.

Classification des différents stades de l'arthrose

. On classe l'évaluation du stade clinique dans trois catégories : précoce, modéré et avancé (Alleyne 2017). (Voir Tableau 2)

Tableau 2 : Classification des types de gonarthrose selon le stade clinique : (A) douleur, (B) fonction et force, et (C) amplitude articulaire. (Alleyne 2017)

<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; margin: 0 auto;">A</div> <p style="color: green; font-weight: bold; margin-top: 5px;">Précoce</p>	<p>Caractérisée par une douleur prévisible occasionnelle aigue ou autre, habituellement causée par un déclencheur (activité, répétition, sport) qui limite éventuellement l'activité excessive mais qui se répercute peu sur les activités quotidiennes.</p>
<p style="color: orange; font-weight: bold; margin-top: 5px;">Modéré</p>	<p>Douleur prévisible de plus en plus associée au verrouillage ou à la flexion (genoux) imprévisible ou à d'autres symptômes articulaires. La douleur est de plus en plus constante et se répercute sur les activités quotidiennes comme la marche et les escaliers</p>
<p style="color: red; font-weight: bold; margin-top: 5px;">Avancé</p>	<p>Douleur sourde constante ponctuée de brefs épisodes de douleur intense imprévisible. Ce cycle de douleur intermittente, intense et souvent imprévisible pousse au genou et à la hanche pousse le patient à éviter les activités y compris celles sociales et récréatives.</p>







Fonction et force: Test du lever de chaise ²			
B			
	<input type="checkbox"/> Précoce: Capable de faire plus de 15 répétitions en 30 secondes	<input type="checkbox"/> Modéré: Capable de faire une à trois répétitions en 30 secondes	<input type="checkbox"/> Avancé: Incapable de faire une répétition avec fonction neurologique et cardiaque normale
Flexion du genou			
La flexion du genou peut s'évaluer en position assise, debout ou couchée. La douleur à la rotule est le mieux évaluée par quart de flexion en position debout			
C			
	<input type="checkbox"/> Précoce: > 115 degrés	<input type="checkbox"/> Modéré: > 90-115 degrés	<input type="checkbox"/> Avancé: < 90 degrés

Figure 9 : Représente(B) fonction et force, et (c) Amplitude articulaire

Le traitement de l'arthrose par les médicaments

La prise en charge médicamenteuse de l'arthrose repose sur plusieurs alternatives pharmacologiques :

- Les **antalgiques simples** : le paracétamol est considéré comme l'antalgique per os de première intention ;
- Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : diclofénac , ibuprofène ;
- Les **anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (AASALs)** : sulfate de chondroïtine, glucosamine, insaponifiables d'avocat/soja, diacérhéine ;
- Les **injections intra articulaires d'anti-inflammatoires stéroïdiens** (corticoïdes) ou d'**acide hyaluronique** ;
- Le **lavage articulaire** permet de débarrasser l'articulation du genou des débris cartilagineux à l'aide de sérum physiologique (sous anesthésie locale). L'efficacité de cette technique est relative et parfois controversée dans la littérature scientifique.
- Par son action sur le superoxyde dismutase (une enzyme qui inactive les radicaux libres), le cuivre a démontré une efficacité sur l'arthrose notamment sur la douleur. (5)

*Chapitre I-B/ Maladie
rhumatismale
Inflammatoire : La
goutte*

Chapitre I - B/ Les maladies rhumatismales Inflammatoires : la goutte

L'arthrite est une inflammation aigüe ou chronique qui atteint une ou plusieurs articulations. On parle respectivement de monoarthrite (une articulation touchée, cas de la goutte). (Lemrhari et al ; 2017), d'oligoarthrite (jusqu'à trois articulations touchées) (Quartier-dit-Maire P ; 2010), et de polyarthrite (quatre articulations et plus touchées) (Badot V ; 2014). Les articulations deviennent rouges, gonflées, chaudes et douloureuses.

Les causes de l'arthrite sont nombreuses : elles peuvent être soit rhumatismales, soit infectieuses. On emploie donc souvent le terme d'arthrite pour désigner de nombreuses maladies qui ont en commun la douleur et l'inflammation. Elles ne sont, heureusement, pas toutes chroniques (6). Nous allons présenter dans un cadre général comme maladie rhumatismale d'origine inflammatoire le cas de la goutte puis spécifiquement le cas de la polyarthrite (PR, arthrite auto-immune)

Definition de la maladie :

La goutte est une arthropathie liée à une forte présence de l'acide urique dans le sang, on parle d'une hyperuricémie. Toutefois, la mauvaise élimination de cette substance peut être causée par différents facteurs. On divise la maladie en deux sous-catégories :

1.1.10 La goutte primaire, causée par :

- Un trouble métabolique héréditaire.
- Une trop grande production d'acide urique.

1.1.11 La goutte secondaire, causée par :

- Certaines maladies des reins.
- L'anémie.
- Une trop grande consommation d'alcool.
- Un diabète non contrôlé.
- Une tumeur.
- Un jeûne prolongé.
- L'obésité.
- Certains médicaments.

Elle est dite « microcristalline » car due aux dépôts de microcristaux d'un sel d'acide urique au niveau tissulaire, notamment au niveau des articulations. Sur le plan clinique, elle se caractérise le plus souvent de manière aigüe par la fameuse crise de goutte très douloureuse touchant l'orteil mais peut aussi provoquer, sans prise en charge, des dégâts au niveau articulaire et rénal de manière silencieuse. La goutte est une maladie chronique s'installant progressivement.

Chapitre I - B/ Les maladies rhumatismales Inflammatoires : la goutte

On considère que l'apparition de la première crise goutte aussi appelée accès goutteux fait suite à une hyperuricémie asymptomatique évoluant depuis plusieurs années. La crise de goutte survient brutalement et souvent dans la nuit. Elle est spontanément résolutive mais, sans prise en charge, peut se répéter à intervalles de plus en plus fréquents. En parallèle, l'état d'hyperuricémie chronique peut entraîner des dégâts notamment au niveau articulaire, c'est la goutte chronique, s'observant en général environ dix ans après la première crise de goutte.

Découverte de la goutte, « maladie des rois »

La goutte est une pathologie connue depuis l'Antiquité sous sa forme aiguë. Identifiée pour la première fois par les égyptiens en 2640 avant J.C., la crise de goutte, touchant prioritairement la première articulation métatarsophalangienne, fut renommée « podagra » ce qui signifie « pris au piège par le pied » par les médecins grecs en raison de la ressemblance du pied goutteux avec la patte d'un animal prise dans un piège. Plus tard, au Vème siècle avant J.C., Hippocrate décrit avec justesse certains aspects épidémiologiques de la goutte comme sa prédisposition pour l'homme, sa rareté chez l'enfant et la femme non ménopausée et son lien avec une alimentation riche en excès.

Six siècles plus tard, Galien fut le premier à décrire des tophi, dépôts sous-cutanés de cristaux d'acide urique apparaissant après des années d'hyperuricémie. En plus de l'association déjà connue de la pathologie goutteuse avec un mode de vie de débauche et d'intempérance, il reconnaît le caractère héréditaire de la maladie.

Au IXème siècle, le mot « goutte » voit le jour. En effet, un médecin grec intègre le rhumatisme (« rheuma ») dans la théorie antique des humeurs consistant à considérer le corps humain en quatre éléments fondamentaux devant être en équilibre pour être en bonne santé. Le rhumatisme est alors décrit comme un poison contenu dans les humeurs « pénétrant goutte à goutte dans les jointures » d'où le terme « goutte », dérivé du mot latin *gutta*. Tout d'abord utilisé pour désigner diverses pathologies rhumatologiques, ce n'est qu'au XVème siècle que le sens de ce mot ne se restreindra qu'à la pathologie goutteuse se substituant ainsi au terme « podagra ».

Tout au long de l'histoire, la goutte a été associée à une alimentation trop riche et à une consommation d'alcool immodérée. Et c'est parce qu'elle a été reliée à ce mode de vie accessible, du moins par le passé, uniquement aux personnes riches que cette maladie fut renommée la « maladie des rois ». (Rubino M ; 2014)

Chapitre I - B/ Les maladies rhumatismales Inflammatoires : la goutte

Définition

La goutte ou arthropathie micro-cristalline est une maladie inflammatoire qui rentre dans la palette des maladies métabolique. Elle se caractérise par une capacité insuffisante à éliminer l'acide urique. La maladie ou la prédisposition à la maladie sont souvent génétiques.

Physiopathologie de la goutte

La persistance de l'hyperuricémie pendant plusieurs années conduit au dépôt de cristaux d'urate monosodique (UMS), au sein du cartilage articulaire et surtout de la membrane synoviale. Ces microtophus peuvent se rompre et libérer les cristaux dans la cavité articulaire, mais sans pour autant déclencher systématiquement une crise aiguë.

Rôle de l'acide urique dans le développement de la goutte

L'acide urique est éliminé en quantités insuffisantes, sa concentration dans le sang augmente, où il forme des cristaux d'urate monosodique (UMS), et se dépose notamment au niveau tissulaires (intra articulaires, péri- articulaires, osseux et cutanés) ou rénale.

Acide urique

L'acide urique est un composé hétérocyclique de formule brute $C_5H_4N_4O_3$, d'un poids moléculaire de 168 Da et sa structure chimique est représentée dans **la figure 10**. C'est un acide faible, peu soluble, circulant sous la forme de monosodium d'urate, dont le seuil de solubilité se situe autour de 420 mmol/l. Il représente le terme ultime de la dégradation du noyau purique chez les primates, qui au cours de l'évolution, ont perdu les systèmes enzymatiques responsables du catabolisme complet de l'acide urique.

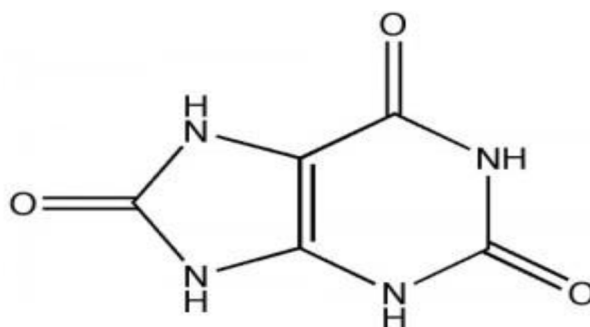


Figure 10 : Structure chimique de l'acide urique.

Les bases puriques, précurseurs de l'acide urique, proviennent de deux origines, une origine exogène formée par le catabolisme des acides nucléiques issus de l'alimentation et une origine endogène résultant, soit par catabolisme des acides nucléiques endogènes qui, comme les autres

Chapitre I - B/ Les maladies rhumatismales Inflammatoires : la goutte

protéines, sont en renouvellement permanent (lyses cellulaires...), soit par la purinosynthèse de novo. (Zeghar M ; 2017)

1.1.12 Métabolisme de l'acide urique

L'acide urique est un produit terminal du catabolisme des bases puriques (adénine et guanine), le catabolisme complet des purines mène à l'acide urique par l'action successive d'une nucléotidase, de la purine nucléoside phosphorylase et de la xanthine oxydase.

Il est principalement hépatique, rénal et accessoirement intestinal. Au niveau hépatique, l'hypoxanthine issue de la dégradation de l'adénosine et de la guanine monophosphate redonne de l'inosine monophosphate, puis de l'adénosine monophosphate, puis de l'adénosine exportable vers les tissus périphériques. (Hang K ; 2011)

1.1.13 Élimination de l'acide urique

L'élimination de l'acide urique est principalement rénale, elle comporte un processus complexe de filtration glomérulaire et de réabsorption au niveau du tube contourné proximal, ensuite une sécrétion au niveau du tube contourné distal. L'acide urique est éliminé dans les urines sous forme libre, peu soluble et sous forme de sel soluble, où les proportions de ces deux formes, libre ou salifiée, dépendent du pH urinaire.

L'élimination intestinale est accessoire et se fait grâce à l'uricase de la flore bactérienne qui transforme l'acide urique en allantoiné (**figure 11**). Par ailleurs, l'uricase qui est une enzyme efficace pour réduire les niveaux d'acide urique en oxydant l'acide urique en allantoiné (très soluble et excrétée sous forme inchangée dans les urines). L'urate oxydase est malheureusement une enzyme non fonctionnelle chez les humains, qui est en conséquence de développement d'une hyperuricémie (Ayache A et Hamimi S ; 2015 /2016)

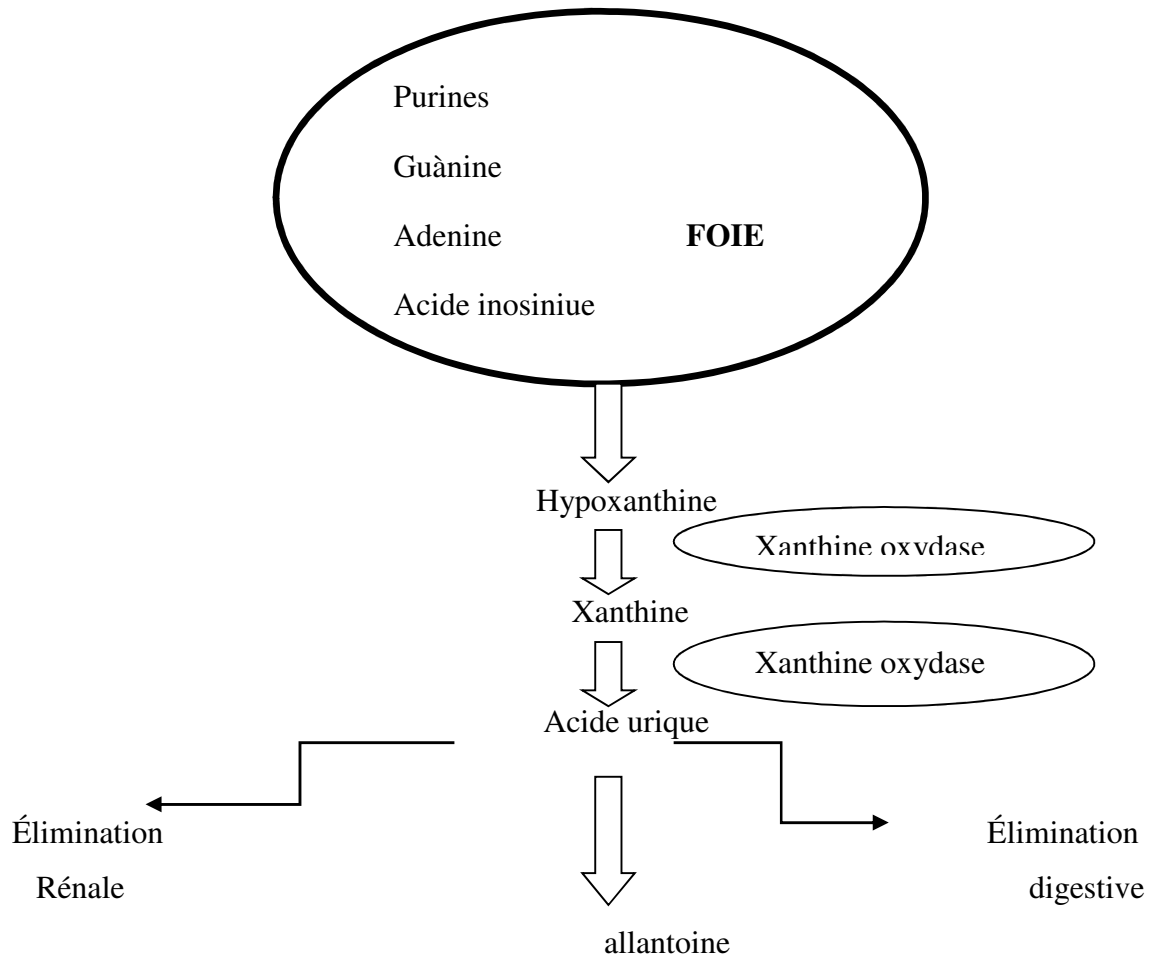


Figure 11 : Schéma de synthèse et d'élimination de l'acide urique.

Facteurs de risque de la goutte :

1.1.14 Hyperuricémie

Les valeurs de référence de l'uricémie sont : **19, 82 (Rubino M ; 2014)**

- 180 à 420 $\mu\text{mol/L}$ (soit 30 à 70 mg/L) chez l'homme
- 150 à 360 $\mu\text{mol/L}$ (soit 25 à 60 mg/L) chez la femme

Dans l'immense majorité des cas, les hyperuricémies sont dites primitives : elles sont rattachées à un terrain génétique familial et au mode de vie caractérisé notamment par des excès alimentaires. Cette hyperuricémie peut être à l'origine de gouttes dites primitives. Il s'agit de la goutte typique apparaissant chez l'homme de 40-50 ans bon vivant.

A l'inverse, des hyperuricémies secondaires peuvent survenir suite à une pathologie particulière ou à la prise de certains médicaments et peuvent être responsables de gouttes dites secondaires.

Chapitre I - B/ Les maladies rhumatismales Inflammatoires : la goutte

Qu'elle soit primitive ou secondaire, l'hyperuricémie résulte d'un déséquilibre entre formation et élimination d'acide urique. Elle peut résulter d'une hyperproduction d'acide urique, d'une hypoexcrétion urinaire d'acide urique ou bien de l'association de ces deux processus.

La goutte, définie par le dépôt de cristaux d'urate de sodium dans l'organisme, est due à l'élévation de l'uricémie au-dessus de la valeur du point de saturation de l'urate de sodium dans les conditions de pH et de concentration sodée du plasma, qui se situe entre 360 et 420 μM , selon la température. L'hyperuricémie est ainsi le principal facteur de risque de la goutte. La proportion de patients hyperuricémiques atteints de goutte est souvent estimée à 10 à 15 %, ce qui montre que la constatation d'une hyperuricémie n'a qu'une très faible spécificité pour le diagnostic de la goutte. Il n'y a pas de goutte sans hyperuricémie mais une hyperuricémie n'implique pas forcément l'apparition d'une goutte ce qui suppose l'implication d'autres facteurs dans le développement de la pathologie goutteuse

La *Normative Age Study*, menée à Boston dans les années 1970 à 1980, a permis le suivi prospectif sur 15 ans de 2 000 hommes, qui n'avaient pas de goutte au début de l'étude. Le risque de goutte apparaît lorsque l'uricémie de départ atteint 360 μM (point de saturation de l'urate de sodium à 35 °C) et augmente avec l'uricémie. L'incidence annuelle de la goutte passe de 0,1 ‰ pour une uricémie inférieure à 420 μM , à 0,9 ‰ pour une uricémie de 420 à 480 μM , et à 49 pour_mille lorsque l'uricémie dépasse 540 μM .

1.1.15 Âge, sexe

La prévalence de la goutte augmente avec l'âge, ce qui s'explique sans doute par la lenteur de la formation des dépôts cristallins pathogènes d'urate monosodique. Le risque de goutte dépend donc du degré et de la durée de l'hyperuricémie. Dans la *National Health Interview Survey* de 1996, la prévalence était ainsi chiffrée à 1,8 ‰ dans la tranche d'âge 18-44 ans, à 22,4 pour_mille chez les 45-64 ans et à 30,8 pour_mille dans la population d'âge égal ou supérieur à 65 ans. Elle était, dans toutes les tranches d'âge, plus élevée chez l'homme que chez la femme, même si cette prédominance masculine s'atténuait avec l'âge. Du fait de l'effet uricosurique des estrogènes, l'uricémie est plus faible chez la femme adulte que chez l'homme jusqu'à la ménopause, où l'uricémie de la femme rejoint les valeurs de l'uricémie de l'homme. La goutte survient ainsi plus tardivement chez la femme que chez l'homme. Les formes consécutives à un traitement diurétique, notamment, sont plus fréquentes dans les gouttes féminines, plus encore lorsque la goutte commence avant la ménopause, ce qui est rare.

Chapitre I - B/ Les maladies rhumatismales Inflammatoires : la goutte

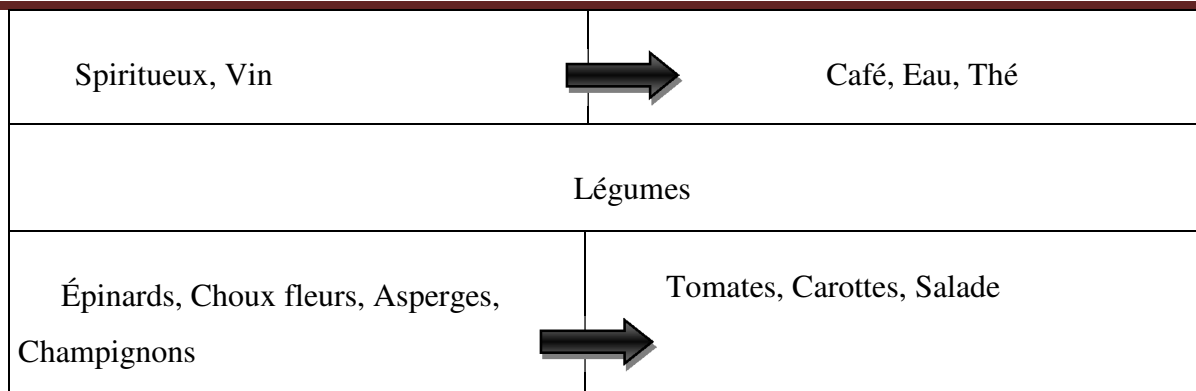
1.1.16 Alimentation

Le rôle de l'alimentation a été reconnu de longue date dans la pathogénie de la goutte. Plusieurs études ont récemment réexaminé leurs liens. Au cours d'une étude prospective de 12 ans, portant sur 47 150 professionnels de santé (Boileau et al ; 2007), de sexe masculin, non goutteux au départ, le risque de survenue de la goutte a été corrélé à des apports importants de purines animales (viande ou produits de la mer) et à la consommation de bière et de spiritueux. Les apports de fructose, tels qu'on en trouve dans les sodas sucrés, augmentent le risque de goutte, chez l'homme et chez la femme. Les sodas de régime, qui ne contiennent pas de fructose, n'ont pas cet effet. La consommation de produits laitiers, dont on sait qu'ils augmentent l'uricémie, semble au contraire protéger de la goutte ; celle de purines végétales ou de vin ne paraît pas avoir d'influence. La même équipe a aussi étudié l'influence de l'alimentation sur l'uricémie en utilisant les données de la 3e *National Health And Nutrition Examination Survey* (NHANES) qui portent sur 14 809 adultes suivis de 1988 à 1994 et elle a observé les mêmes effets sur l'uricémie. (Richette et Bardin ; 2012)

Tableau 3 : Aliments riches en purines et aliments conseillés en remplacement(7)

Aliments riches en purines (ou susceptibles de déclencher une crise de goutte)	Aliments conseillés en remplacement (pauvres en purines)
Produits carnés, œuf	
Abats (foie, ris de veau, cervelle...), Viande rouge, Gibier, viande faisandée, Viande séchée, Charcuterie, saucisses	Filet de poulet ou de dinde (sans la peau), Jambon blanc, Œufs
Produits de la mer	
Coquillages, crustacés, Soupe de poissons, poissons en conserve, Anchois, Harengs, Œufs de poissons	Poissons frais (sans la peau)
Produits laitiers	
Fromage à plus de 20 % de matières grasses, Lait entier, Crème	Yaourt ou fromage à moins de 20 % de matières grasses (limiter le fromage à ne portion/jour), Lait écrémé, demi-écrémé
Boissons	

Chapitre I - B/ Les maladies rhumatismales Inflammatoires : la goutte



1.1.17 Masse corporelle, hypertension artérielle, syndrome métabolique :

L'association de l'obésité à la goutte a été récemment confirmée par l'étude prospective de la cohorte de professionnels de santé mentionnée plus haut. Le risque de goutte y augmentait avec le poids corporel et le rapport tour de hanches/tour de poitrine. Le risque relatif de goutte était ainsi proche de 3 chez les hommes dont l'indice de masse corporelle dépassait 35. Une perte de poids fait diminuer l'uricémie et réduit le risque de goutte (**Atkinson K et al, 2005**)

L'hyperuricémie et la goutte sont fortement associées au syndrome métabolique qui inclut obésité, HTA, intolérance au glucose ou diabète, dyslipidémie avec hypertriglycémie et diminution du HDL cholestérol (**Schlienger JL, 2010**). L'association augmente avec l'uricémie et l'âge. Elle est encore plus forte chez la femme (**Choi HK et al, 2007**)

Cette association peut s'expliquer par l'hyperinsulinisme du syndrome métabolique : l'insuline augmente la réabsorption tubulaire d'urate. De plus, les fortes consommations de fructose sont source d'hyperuricémie et d'obésité, si bien que la goutte et le syndrome métabolique ont des facteurs diététiques communs.

Topographie de la maladie

L'accès goutteux touche de préférence le membre inférieur, et en particulier l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil. Cette atteinte, connue anciennement sous le nom de « podagre », correspond à la première manifestation clinique d'une goutte chez la moitié des patients

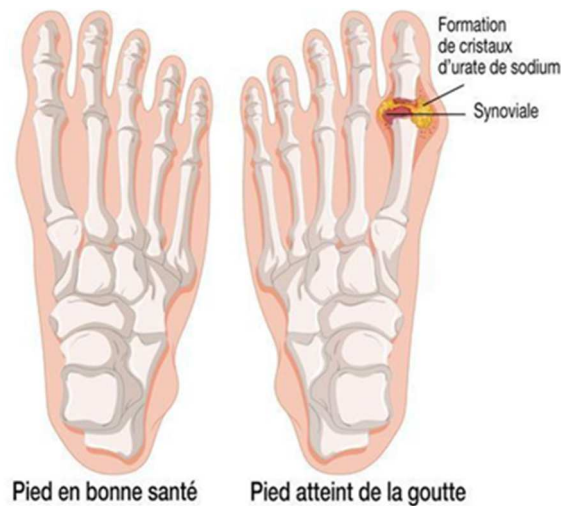


Figure 12 : Différence dans le squelette entre un pied sain et un pied d'une personne atteinte de la goutte

La crise de goutte peut aussi se manifester au niveau du tarse, de la cheville et du genou ainsi qu'au niveau du membre supérieur, plus particulièrement au niveau de la main, du poignet, parfois du coude et plus rarement de l'épaule. (Rubino M ; 2014)

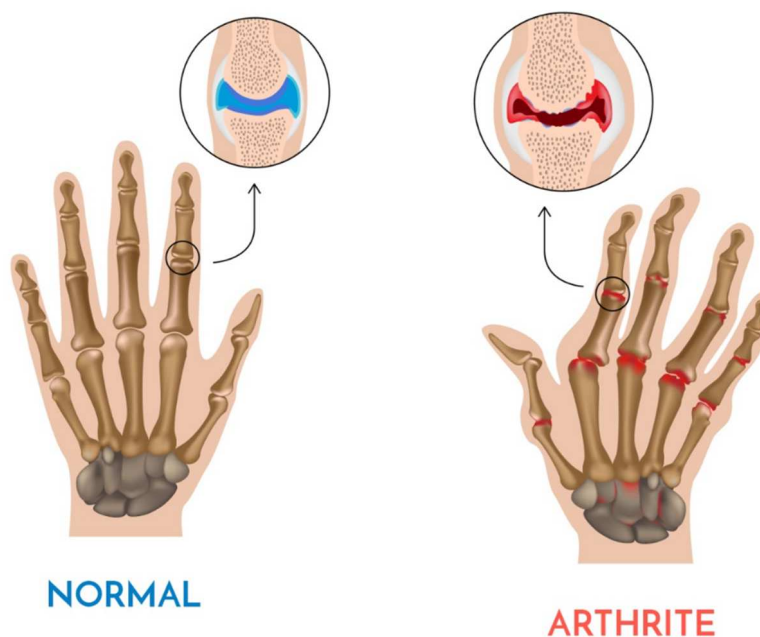


Figure 13 : Différence dans le squelette entre une main saine et une main d'une personne atteinte de la goutte

Chapitre I - B/ Les maladies rhumatismales Inflammatoires : la goutte

L'examen clinique de la goutte :

A l'examen, l'articulation atteinte présente des signes inflammatoires importants (Rubino M ; 2014):

1. *Rougeur* : elle est érythémateuse de couleur rouge pivoine voire violacée (lie-de-vin) en lien avec la dilatation veineuse. La peau est luisante avec parfois un « piqueté » purpurique.
2. *Œdème* : un gonflement articulaire est observé, débordant parfois dans le tissu sous-cutané. La peau est tendue, fine et luisante.
3. *Chaleur* : la chaleur locale augmente
4. *Douleur* : comme décrit précédemment, la zone atteinte est très sensible et douloureuse



Figure 14 : accès goutteux typique du gros orteil (Rubino M ; 2014)

Examen biologique

Les bilans biologiques peuvent présenter une augmentation de la vitesse de sédimentation et une hyperleucocytose. L'uricémie peut rester normale lors d'un accès goutteux même si elle augmente la plupart du temps. Sans traitement, l'hyperuricémie chronique peut entraîner des dépôts de cristaux d'urate de sodium :

- au niveau sous-cutané à l'origine de tophi sous-cutanés
- au niveau articulaire et osseux à l'origine de complications ostéoarticulaires variées
- au niveau rénal à l'origine de lithiases ou de néphropathies

Conseillez à vos patients de :

- Prendre l'habitude de manger 3 repas variés et équilibrés par jour.
- Boire beaucoup d'eau (plus de 2 litres par jour dans l'idéal) pour faciliter l'élimination de l'acide urique par les reins.
- Limiter fortement la consommation de boissons alcoolisées.
- Réduire la consommation d'aliments riches en purine, au profit t d'autres aliments

Chapitre I - B/ Les maladies rhumatismales Inflammatoires : la goutte

Rhumatismes inflammatoires chroniques :

Les rhumatismes inflammatoires sont un groupe de maladies touchant les articulations et causés par une inflammation. Ils sont généralement chroniques, c'est-à-dire qu'ils persistent dans le temps. Les plus connus de ces rhumatismes sont la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite chronique juvénile, le rhumatisme psoriasique et les spondylarthrites. Les différences entre l'arthrose et l'arthrite font toutes deux partie de la grande famille des rhumatismes, mais ce sont deux maladies bien différentes. L'arthrose est une altération du cartilage due à un dérèglement de l'activité des cellules du cartilage, les chondrocytes. En réponse à la destruction du cartilage, on observe parfois des « becs de perroquets » ou « ostéophytes », qui sont formés par l'os. L'arthrite, quant à elle, est un rhumatisme inflammatoire. L'inflammation touche la membrane synoviale (8)

Tableau 4 : classification Rhumatismes inflammatoires chroniques (Meyer O ; 2001)

Rhumatismes inflammatoires chroniques :
1. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte
2. Spondylarthropathies séronégatives :
• Spondylarthrite ankylosante axiale
• Spondylarthrite périphérique
• Rhumatisme psoriasique
3. Pseudo-polyarthrite rhizomélisque (PPR)
4. Sarc de l'ose articulaire chronique
5. Rhumatismes microcristallins :
• Goutte tophacée
• Chondrocalcinose
6. Polyarthrite des connectivites :
• LED
• Sclerodermies
• Sjögren primitif
• Polymyosite et dermatomyosites
7. Polyarthrite des vascularites :
• PAN
• Wegener
• Churg et Strauss
• Herren
• Takayasu...

Chapitre I - B/ Les maladies rhumatismales Inflammatoires : la goutte

V. Les spondylarthropathies

Représentent un groupe de rhumatismes inflammatoires pouvant toucher les articulations mais caractérisé par l'atteinte de la colonne vertébrale et du bassin. Elles se traduisent aussi par des douleurs de type inflammatoires, par un raidissement de la colonne vertébrale, et plus rarement par des lésions articulaires irréversibles. Leur fréquence est proche de celle de la polyarthrite rhumatoïde mais leur évolution moins sévère. Les spondylarthropathies (ou spondylarthrites) sont un groupe de maladies étroitement liées par une association avec l'antigène HLA-B27 et des manifestations articulaires et extra-articulaires. Ces maladies regroupent les pathologies suivantes : spondylarthrite, syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ou arthrites réactionnelles, manifestations rhumatismales associées à la maladie de Crohn et à la rectocolite hémorragique, et certaines des manifestations rhumatismales associées au psoriasis cutané. (6)

Facteurs de risques

1.1.18 Facteurs Génétique

Le rôle de la génétique a été largement étudié durant ces dernières années, permettant d'identifier de multiples facteurs de prédisposition qui exercent chacun une influence généralement faible et ne rendent compte qu'en partie du déterminisme de ces maladies. Les progrès biologiques ont permis la reconnaissance, à côté de HLA-B27, d'autres facteurs génétiques, dont certains (ERAP-1, polymorphismes nucléotidiques du récepteur de l'IL-23 ou d'IL-1...etc.) sont impliqués dans l'immunopathogénie de la maladie, particulièrement dans la différenciation TH17. Ce volet est développé dans le chapitre consacré à la génétique des spondylarthrites.

1.1.19 Facteurs Mécaniques.

En dehors de l'interaction microbienne, les facteurs mécaniques pourraient déclencher eux aussi une enthésite. En effet, l'interaction entre ces facteurs et les médiateurs de l'inflammation avait déjà été suggérée. Un travail récent confirme cette hypothèse en montrant dans un modèle murin qu'un mécanisme de mécano-transduction serait à l'origine de l'enthésite et que la taille de la formation osseuse au niveau de l'enthèse était proportionnelle à la contrainte mécanique. L'enthésite se développe de façon identique en présence ou absence de cellules B et T matures, soulignant l'importance des cellules stromales. La mise en décharge du membre inférieur des animaux (diminution de la sollicitation mécanique) supprime l'inflammation du tendon d'Achille comparativement aux animaux en charge. L'ossification est activée par le stress mécanique de l'enthèse et est corrélée au degré de l'inflammation. Cette inflammation associée à la mécanotransduction implique d'autres voies de signalisation. (Abourazzak k ;2018)

Chapitre I - B/ Les maladies rhumatismales Inflammatoires : la goutte

Rhumatisme osseux : L'Ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie très fréquente, liée à l'âge et qui touche préférentiellement les femmes après la ménopause. Près d'une femme ménopausée sur deux sera victime d'une Fracture liée à l'ostéoporose.

Elle peut également toucher l'homme, le Plus souvent après 70 ans. Plus rarement, certaines maladies chroniques et certains traitements, notamment la prise de cortisone sur une longue période, peuvent être responsables d'une ostéoporose, à n'importe quel âge. L'os est un tissu vivant, qui se renouvelle en permanence : du nouvel os apparait (on parle de « formation osseuse »), tandis que l'os usé est éliminé (on parle de « résorption osseuse »).

Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune, la formation osseuse est plus rapide que la résorption osseuse, la masse osseuse augmente, ce qui permet alors de grandir et d'avoir des os solides. À partir de l'âge de 35 ans environ, la situation s'inverse progressivement, la résorption osseuse devient plus rapide que la formation osseuse, conduisant à une diminution progressive de la masse osseuse en rapport avec l'âge. Les Os deviennent moins résistants. Chez La femme à la ménopause, la diminution de la masse osseuse s'accélère fortement pendant une dizaine d'années. Chez Certaines personnes la masse osseuse, mais aussi la qualité de l'os, deviennent insuffisantes, conduisant à une fragilité de l'os : Des fractures peuvent survenir « Facilement », c'est-à-dire pour un traumatisme léger et banal (faire Une chute en marchant), voire sans aucun traumatisme. C'est l'ostéoporose. (**Menkès J., 2004**)

1.1.20 Les différents types d'ostéoporose :

- Ostéoporoses primitives :
- Ostéoporose post-ménopausique
- Ostéoporose sénile : touche les 2 sexes après 75 ans.
- Ostéoporoses secondaires : A éliminer avant de poser le diagnostic d'ostéoporose primitive
- Hypercorticisme, hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance rénale chronique
- Cancers, myélomes(**Menkès J., 2004**)

Chapitre I - B/ Les maladies rhumatismales Inflammatoires : la goutte

1.1.21 Les différents facteurs de risque

d. Âge

- Facteur de risque le mieux documenté, indépendant de la densité osseuse.
- Dommages structurels au niveau de la qualité osseuse associés à une réduction progressive de la densité osseuse avec l'âge.
- Risque de chutes augmente avec l'âge.

e. Sexe

- Il est établi que les femmes ont un risque de fracture plus élevé que les hommes.
 - La définition de l'OMS relative à l'ostéoporose est, dans l'état actuel des connaissances, également valable pour les hommes (en utilisant une population témoin masculine).
- Sur la base des données de l'OMS, dans le cadre de la prévention primaire, l'âge, le sexe et la densité osseuse déterminent la valeur de départ sur laquelle se fonde le calcul du risque absolu de fracture à 10 ans.
- Les facteurs de risque suivants (ainsi que tout autre facteur le cas échéant) sont également à prendre en compte pour le calcul du risque absolu de fracture. **(Schmid L et Ralph M ; 2014)**

*Chapitre II : La
Polyarthrite Rhumatoïde*

1. Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde (PR) :

Historique de la maladie

La première description de la PR a été faite par Augustin Jacob Landré-Beauvais dans sa thèse de médecine soutenue en 1800. Il présente la PR comme « goutte asthénique primitive ». En 1853, Jean Martin Charcot va consacrer sa thèse à la PR. Il décrit le rhumatisme articulaire chronique en le différenciant de la goutte. En 1859, Sir Alfred Baring Garrod donne le nom de « Rheumatoid Arthritis ». Dans les années 1930, Jacques Forestier utilise les sels d'or dans le traitement de la PR. À la fin des années 30, le travail de Waaler et Rose aboutit à la naissance du « facteur rhumatoïde » qui met la PR au rang de première maladie auto-immune. À la fin des années 30, on assiste à la découverte de la cortisone et de ses dérivés. Durant les années 50 et 60, la recherche évolue sur les traitements de fond et on utilise la D-Pénicillamine ainsi que l'Azathioprine. Au début des années 1980, le méthotrexate à faible dose est utilisé dans la PR, par la suite les biothérapies anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) ont vu le jour. **(Billaud ;2012/2013)**

Définir la polyarthrite rhumatoïde.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique touchant principalement les articulations. Elle touche plus particulièrement les femmes vers l'âge de 40-50 ans. Sa prévalence est de 1% de la population générale. La PR se manifeste principalement par une polyarthrite bilatérale et symétrique touchant les mains et les pieds. Elle peut toucher l'ensemble des articulations présentant une membrane synoviale et le rachis cervical (au niveau de la jonction atloïdo-axoïdienne). En absence de traitement, dans la majorité des cas, les arthrites pourront occasionner des douleurs et un handicap. **(Frédéric, 24 juin 2010)**

Elle fait partie des maladies systémiques **(Maghraoui ; 2012)**, une maladie inflammatoire de la synoviale des articulations des membres réalisant une polysynovite dont l'étiologie reste imprécise. L'évolution chronique se caractérise par l'érosion et la destruction articulaire. Les lésions sont généralement symétriques **(Diarra ;2007-2008)**.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune, souvent associée à d'autres maladies de cette famille. Parmi les atteintes les plus fréquentes, citons l'atteinte des glandes muqueuses, notamment des glandes salivaires et lacrymales responsables d'un syndrome de Gougerot-Sjögren, de la thyroïde (thyroïdite de Hashimoto) ou du pancréas (diabète). Les accidents vasculaires (angine de poitrine, angine de poitrine, symptôme caractéristique d'une maladie coronarienne et qui se manifeste par une douleur thoracique suite à un manque d'oxygène au niveau du cœur (ischémie du myocarde), infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux) sont plus fréquents chez ces patients qu'en population générale. La polyarthrite rhumatoïde est une maladie grave qui entraîne une surmortalité.

Le caractère inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde :

Des facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et immunologiques caractérisent la pathogénie de la PR qui est une maladie inflammatoire synoviale caractérisée par des mécanismes auto-immuns (**McInnes et al ; 2019**). Comme les autres maladies auto-immunes, la PR est un modèle complexe dont on ne comprend pas totalement l'induction et la pérennisation.

Une articulation normale comporte du cartilage et une membrane synoviale qui tapisse tous les tissus fibreux (ligaments, tendons, capsules) servant à unir les extrémités osseuses. La polyarthrite rhumatoïde se caractérise par une synovite (inflammation des membranes articulaires) agressive, c'est à dire l'inflammation de la membrane synoviale.

On observe d'abord la présence de quelques cellules inflammatoires, la multiplication des vaisseaux, puis un épaissement considérable du tissu synovial quelquefois appelé « pannus ». La membrane synoviale comporte alors de nombreuses couches au lieu d'une seule : le tissu synovial et sous-synovial est infiltré par de très nombreuses cellules inflammatoires, monocytes (Type de globule blanc capable de capturer, ingérer et détruire des particules ou des microorganismes). Macrophages, cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigènes responsables du déclenchement d'une réponse immune adaptative), lymphocytes, et polynucléaires neutrophiles (globules blancs peu spécifiques chargés d'ingérer et détruire des particules ou microorganismes toxiques). (**Goux P ;2013**)

Caractère immunologique de la de la polyarthrite rhumatoïde :

Les synovites caractérisent cliniquement la PR, maladie définie par une inflammation systémique et se manifeste par un dérèglement du système immunitaire et l'apparition d'auto-anticorps plusieurs années avant les premiers signes cliniques. Ces auto-anticorps (anti-CCP ou ACPA) sont dirigés contre des anti-antigènes citrullinés. Si ces derniers peuvent apparaître chez tout le monde, seules les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde développent ces auto-anticorps. Ils sont un facteur essentiel de pathogénie de la maladie, impliqués dans la survenue des destructions osseuse.

Le dysfonctionnement de régulation de la réponse immunitaire dans la PR dépend, en partie, de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux, outre la survenue de destructions articulaires et d'une détérioration de la qualité de vie (**Goux P ;2013**).

Les lymphocytes T régulateurs qui contrôlent habituellement la réponse immunitaire présentent une activité insuffisante et de nombreuses populations lymphocytaires se comportent de façon anormale. Le système immunitaire inné est également stimulé de façon aberrante. Cette réaction immunologique n'est pas limitée à l'articulation, elle se déroule également dans les ganglions lymphatiques, le poumon et d'autres organes : la polyarthrite rhumatoïde est une maladie systémique. Ces conditions conduisent au développement d'une réaction inflammatoire chronique

Il faut essayer de comprendre l'initiation de cette maladie articulaire qui pourrait être induite par des phénomènes inflammatoires extra-articulaires (pulmonaires, buccaux, etc.) capables de déclencher une réponse auto-immune qui se développerait dans la moelle osseuse et éventuellement le tissu lymphoïde ganglionnaire périarticulaire avant de diffuser dans l'articulation. (Sibilia, J. et al 2017)

Etiopathogénie : causes de la PR

La PR est une maladie multifactorielle, la PR est une maladie auto-immune polyfactorielle associant à un terrain génétique de susceptibilité, des facteurs extérieurs intervenant dans le déclenchement de la maladie. En effet, outre les prédispositions génétiques, d'autres facteurs sont suspectés comme les chocs psychologiques (deuil, séparation, accident, accouchement...), les facteurs hormonaux (apparition fréquente de la maladie en période péri-ménopausique chez la femme) ou encore les facteurs environnementaux (microparticules, pollution, tabac...)

1.1.1 Les facteurs génétiques :

Le « poids » des facteurs génétiques est estimé à 30%. Les mieux connus aujourd'hui sont les antigènes d'histocompatibilité de classe II près de 70 – 90% des malades porteurs d'un antigène HLA DR4 (40 à 60%) et/ou DR1 (20 à 30%). Il s'agit d'antigène qui ont en commun un épitope dit de susceptibilité retrouvé sur une portion de leur chaîne β 1 soit correspondant aux allèles *0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, et *01001.

1.1.2 Les facteurs environnementaux

Dans certains zones ou pays, la PR est plus ou moins fréquente, ce qui suggère que des facteurs environnementaux peuvent influencer la prévalence de la maladie et peut-être même son expression. (Sany.J ;2003). Parmi les facteurs d'environnement on retient :

1.1.3 Le tabac :

Il est identifié comme le principal facteur de susceptibilité environnementale de la PR. Le tabagisme est connu pour être associé à la production de facteurs rhumatoïdes (FR), ce qui permet de conclure que le tabagisme augmente le risque de développer une PR. En effet, plusieurs études ont souligné le lien potentiel entre l'intoxication tabagique et l'existence d'un FR conforté par la corrélation entre le FR et les taux sériques de thiocyanates et de nicotine. (Michiels.Y.et . Pillon F ; 2013)

1.1.4 Les agents infectieux :

Parmi les facteurs d'environnement on retient certains agents infectieux très répandus comme les mycobactéries (notamment *Mycobacterium tuberculosis*), *Escherichia coli*, le virus d'Epstein-Barr et certains rétrovirus. Ces agents pourraient initier la maladie par un mécanisme de similitude moléculaire. En effet, certains antigènes bactériens ont une structure moléculaire qui est proche de celle de certains antigènes articulaires (par exemple protéine du choc thermique 65kd). De plus, il existe une homologie de séquence entre l'épitope partagé et la protéine DNA-j d'*Escherichia coli*, ce mimétisme moléculaire pourrait expliquer le développement d'une immunité croisée. Ces facteurs eux seuls pourraient déclencher de façon non spécifique une polyarthrite. (Sany J ; 2003)

Physiopathologie

1.1.5 Physiologie des lésions articulaires :

La PR est l'une des maladies auto-immunes dont la physiopathologie est la mieux connue car elle a été largement étudiée. Son origine exacte reste encore inconnue même si les connaissances ont nettement progressé. La PR est caractérisé par une dysrégulation du système immunitaire. Elle fait intervenir 3 phases :

1.1.6 Phase de déclenchement de la maladie et initiation de la réponse immunitaire :

Cette phase fait surtout intervenir l'immunité innée avec la participation des cellules comme les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages, les mastocytes et les polynucléaires neutrophiles. L'immunité innée correspond à la première défense de l'organisme lors de la pénétration d'un élément étranger. Elle implique les facteurs hormonaux, génétiques,

environnementaux. Les agents environnementaux tels que les agents infectieux peuvent induire une immunité innée par activation des Toll like receptor (TLR).

1.1.7 Phase d'inflammation de la membrane synoviale :

L'inflammation rhumatoïde est due à l'infiltration de la synoviale par des cellules inflammatoires. Les lymphocytes T, les lymphocytes B, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles sont au cœur du processus inflammatoire. L'inflammation de la membrane synoviale fait intervenir différents acteurs :

f. -Les cellules présentatrices de l'antigène

Elles sont constituées par les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes

B. Elles sont capables de présenter l'antigène aux lymphocytes T et expriment à leur surface les molécules HLA de classe II. Les lymphocytes B ont un rôle essentiel dans l'inflammation. Ils sont capables de présenter l'antigène, d'activer les lymphocytes T, de produire des auto-anticorps et des cytokines.

Dans la synovite rhumatoïde, le profil TH1 prédomine. Il génère la production de cytokines de type interféron gamma ($INF\gamma$), interleukine 2 (IL-2). Il y a aussi l'intervention d'une autre population lymphocytaire : TH17 qui joue un rôle important par l'intermédiaire des cytokines pro-inflammatoires et par le recrutement des polynucléaires neutrophiles.

g. Les cytokines

Ce sont des protéines solubles qui permettent un échange d'informations entre les différentes cellules. Dans la PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires telles que : tumor necrosis factor alpha ($TNF\alpha$), IL-1, IL-6, IL-17 au détriment des cytokines anti-inflammatoires telles que IL-10, IL-4 (**Figure 15**). Ces cytokines ont un rôle local dans la destruction de l'os et du cartilage. Le but des traitements ciblés est de rétablir l'équilibre en inhibant les cytokines pro-inflammatoires ou en apportant les anti-inflammatoires.



Figure 15 : Déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires dans la synoviale rhumatoïde.

h. Les cellules de l'articulation

Les synoviocytes fibroblastiques ont la capacité de proliférer mais une prolifération anormale de ces cellules est caractéristique de la PR.

i. Mécanisme d'action les cellules de l'articulation :

Les antigènes sont présentés aux lymphocytes T par une cellule présentatrice de l'antigène (surtout par la cellule dendritique). Le lymphocyte T « actif » entraîne la sécrétion des cytokines, soit directement, soit indirectement via les macrophages. Les lymphocytes TH1 majoritairement impliquent la sécrétion des cytokines comme l'INF γ et IL-2. Une grande variété de cytokines va agir sur les macrophages présents sur la membrane synoviale entraînant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et TNF α). Ces dernières vont agir sur les synoviocytes fibroblastiques, activer les chondrocytes ainsi que les ostéoclastes. Parallèlement, les lymphocytes B activés vont synthétiser des auto-anticorps tels que les facteurs rhumatoïdes ou les anticorps anti peptides citrullinés. Les fibroblastes synoviaux se mettent à proliférer de plus en plus.

La synovite rhumatoïde est caractérisée par un phénomène inflammatoire, une augmentation de la prolifération cellulaire ainsi qu'une hypoxie. Ceci entraîne une néovascularisation qui a pour effet la synthèse de facteurs pro-angiogéniques tels que le vascular endothelial growth factor (VEGF). Ce phénomène d'angiogénèse joue un rôle dans le développement et l'entretien de la synovite rhumatoïde. C'est un phénomène nécessaire à la croissance du pannus en favorisant l'apport de nutriments, de cytokines et de cellules inflammatoires dans la synoviale (**Figure 16**).

1.1.8 Phase de destruction articulaire :

Il est secondaire à l'action des cytokines. Les synoviocytes vont être déréglés. On observe un défaut d'apoptose et la production de certains facteurs pro-angiogéniques. Les ostéoclastes, sous l'effet du récepteur activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) seraient activés et interviendraient dans la destruction ostéo-articulaire. L'IL-1 et le TNF α participent à la destruction articulaire en induisant la production de facteurs de croissance nécessaire à la prolifération de la synoviale ainsi que la production par les synoviocytes de métalloprotéinases, collagénases responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage

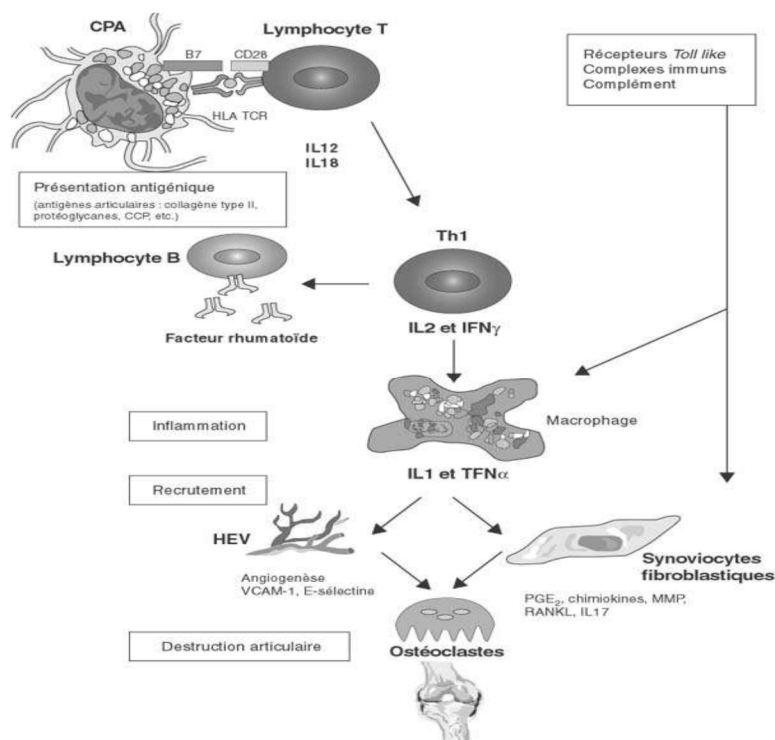


Figure 16 : Différentes phases de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde
(Billaud ;2012/2013)

Diagnostic :

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie très hétérogène, avec des évolutions cliniques variables d'un patient à un autre. Cette grande hétérogénéité a nécessité la mise au point de critères de diagnostic et de classification (Combe B et Schaeferbeke T ; 2013). Jusqu'à quelques années, le diagnostic se faisait à partir des critères de classification définis en 1987 par l'American College of Rheumatology (ACR) qui reposaient essentiellement sur des arguments cliniques et radiologiques. Pour l'aspect biologique, seul le facteur rhumatoïde (FR) faisait partie de ces critères. Ces critères de classification qui devaient évoluer portent sur le manque de sensibilité et de spécificité (Musset.L. et Ghillani-Dalbin.P 2013). Depuis 2010, de nouveaux critères ont été développés par l'ACR et l'EULAR, qui permettent un diagnostic plus précoce de la PR . (Luong Ba.K et Gabay. C, 2014)

Classifications

Malheureusement, Les critères de (ARA) ont été révisés en 1987 (tableau 5). Ils ne sont pas performants pour un diagnostic précoce de PR. De plus, l'atteinte de l'avant-pied, précoce dans la PR, n'est pas prise en compte.

La nécessité d'une prise en charge thérapeutique très précoce de la PR justifie désormais un diagnostic dans les 3 à 6 premiers mois qui suivent le début des symptômes. De nouveaux critères

ont donc été établis en 2010 pour diagnostiquer les PR débutantes (**tableau 6**), c'est-à-dire avant la survenue des complications, notamment articulaires. C'est pour cette raison que les érosions radiographiques n'ont pas été intégrées. Cependant, la présence d'érosions radiographiques typiques dans au moins 3 articulations différentes (IPP et poignet) permet de classer les patients en PR, même si leur score est < 6.

Si ces critères paraissent très sensibles, leur spécificité reste encore discutée. De plus, bien que l'examen physique soit le gold standard dans la détection des arthrites, il est moins sensible que l'échographie et l'IRM, notamment à un stade précoce de la maladie.

Tableau 5 : Critères de l'ARA révisés en 1987

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde ne peut être retenu qu'en présence d'au moins quatre de ces critères :
<ol style="list-style-type: none"> 1. raideur matinale d'au moins une heure pendant au moins 6 semaines 2. gonflement d'au moins trois articulations pendant au moins 6 semaines 3. gonflement des poignets, et IPP pendant au moins 6 semaines 4. gonflements articulaires symétriques pendant au moins 6 semaines 5. nodules rhumatoïdes 6. facteur rhumatoïde sérique 7. lésions radiographiques caractéristiques des mains

Tableau 6 : Critères de l'ACR/EULAR 2010 (Cotten, A et al ;2013).

Un score supérieur à 6 permet de classer le patient comme PR	
Type d'atteinte articulaire (0–5)	
1 grosse articulation (coude, épaule, hanche, genou ou cheville)	0
2–10 grosses articulations	1
1–3 petites articulations (poignet, IPP)	2
4–10 petites articulations	3
> 10 articulations (au moins une petite articulation)	5
Sérologie (0–3)	
FR négatif et ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1 à 3 × la normale) ou ACPA faiblement positif (1 à 3 × la normale)	2
FR fortement positif (> 3 × la normale) ou ACPA fortement positif (> 3 × la normale)	3
Durée des symptômes (0–1)	
< 6 semaines	0

≥ 6 semaines	1
Marqueurs de l'inflammation (0-1)	
CRP normale et VS normale	0
CRP anormale ou VS anormale	1

Examens Radiologiques

Un examen radiographique des articulations symptomatiques est à réaliser dans les cas de susceptibilité de PR. Les radiographies réalisées, dès les premiers stades de la maladie, permettront dans un premier temps d'évaluer l'évolution au fur et à mesure des consultations.

L'analyse pourra également mettre en exergue les premières déminéralisations, ou œdèmes dans les cas de PR précoce, ou d'érosions dans celles plus avancées (**Figure 17**).



Figure 17 : radiographies standard avec érosions des phalanges, déminéralisation épiphysaire et début de pincement (club rhumatismes et inflammation 2014)

Les lésions articulaires n'étant pas systématiques durant la maladie, les examens radiographiques normaux ne permettent pas de rejeter le diagnostic de PR. Il est possible de confirmer la décision avec une échographie ou une imagerie par résonance magnétique (IRM), mais ces dernières s'avèrent plus onéreuses bien que plus sensibles (plus particulièrement pour les synovites et ténosynovites) (**Gerhard W ;2014**).

Aspects biologiques de la PR :

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

1.1.9 Bilan sanguin

Selon les recommandations de la HAS, ce bilan devra au minimum :

- Rechercher l'existence d'un syndrome inflammatoire par mesure de la vitesse de sédimentation ou VS et le dosage de la protéine C ou CRP.
- Rechercher une variation de la numération de la formule sanguine (NFS).

Dans 90% des cas, le bilan sanguin mettra en évidence un syndrome inflammatoire par une augmentation de la VS supérieure à 20mm à la 1^{ère} heure et une CRP supérieure à 10 mg/l. Précisons toutefois, que la présence d'une inflammation n'est absolument pas spécifique de la PR. La NFS pourra révéler dans près d'un tiers des cas une hyperthrombocytose inflammatoire et plus rarement une anémie, une leucocytose ou encore une leucogranulopénie (Baclé, M ;2012).

1.1.10 Analyses immunologiques

Au stade de PR débutante, les analyses immunologiques n'apportent pas toujours les résultats escomptés. En effet, les auto anticorps recherchés n'apparaissent généralement qu'après 6 mois à 1 an d'évolution de la maladie.

Un bon marqueur immunologique utilisé pour le diagnostic d'une pathologie doit avoir une spécificité et une sensibilité les plus fortes possibles :

- la spécificité est la capacité d'un test à donner un résultat négatif quand la pathologie n'est pas présente. Ainsi une spécificité de 90% de la PR signifie que si ce marqueur est détecté chez un patient, il a 90% de risque d'être atteint de la PR et 10% de chance que ce soit une autre pathologie ou qu'il soit un patient sain positif.
- la sensibilité est la capacité d'un test à donner un résultat positif quand la maladie est présente. Par exemple une sensibilité de 60% pour la PR signifie que 60 malades atteints de PR sur 100 présentent ce marqueur et donc que les 40 restants souffrent de PR mais n'expriment pas ce marqueur.

Dans le cadre de la PR et son diagnostic, les principaux anticorps recherchés sont présentés dans le **tableau 7** suivant avec leur sensibilités et spécificités respectives.

Tableau. 7 : Facteurs rhumatoïdes IgM et IgA et Antipérimucléaires au cours de la PR (Baclé, M ;2012).

Anticorps	Fréquence dans La population générale	Sensibilité	Spécificité	Valeur pronostic	Valeur évolutive
FR IgM	5 à 10%	70-80%	65-85%	Oui	Non
FR IgA	5 à 10%	60-80%	60-80%	Oui	Non
Antipérimucléaire	3%	40-90%	73-90%	Oui	Non

a. Liquide et l'histologie synoviale

Le liquide synovial est inflammatoire, riche en cellules, constitué en majorité de polynucléaires neutrophiles. Parfois la formule est à prédominance lymphocytaire. Une ponction articulaire est utile si le diagnostic étiologique d'une arthrite n'est pas établi (monoarthrite ou oligoarthrite). Une recherche de microcristaux et de germes doit systématiquement être effectuée sur le liquide articulaire. Une histologie synoviale n'est utile qu'en cas de monoarthrite pour éliminer une étiologie infectieuse. Il n'y a pas d'indication diagnostique d'une biopsie synoviale pour établir le diagnostic de PR même si de nouvelles techniques de microbiopsies de petites articulations se développent.

Ces techniques encore de recherche visent à faire une étude immuno-histo-chimique de la synoviale pour faciliter le diagnostic et préciser le pronostic notamment la sensibilité aux médicaments. Dans la PR, la synovite est un tissu hétérogène hypervascularisé avec un infiltrat inflammatoire polymorphe, composé de neutrophiles, de macrophages et de lymphocytes. Il existe une hyperplasie des cellules synoviales qui se répartissent en plusieurs couches successives donnant un aspect « proliférant ». Des nodules lymphoïdes constitués en majorité de lymphocytes T CD4 + s'organisent en follicules périvasculaires. Ces lymphocytes sont de type « mémoire » et activés. Si l'ensemble de ces lésions est évocateur de la PR, aucune n'est totalement spécifique.



Figure 18 : Radiographies standards des pieds du même patient.

- a. Aspect discrètement interrompu de la corticale de la face médiale de la deuxième tête métatarsienne (flèche verte) et une petite érosion de la face médiale de la base de P1 en regard (flèche rouge).
- b. Évolution à cinq mois. Apparition d'une érosion de la corticale médiale de la deuxième métatarsienne (flèche verte).
- c. Évolution à deux ans. Majoration de l'érosion de la face médiale de la deuxième métatarsienne (Sibilia, J ; 2017)

Traitements :

Les principes du traitement de la polyarthrite rhumatoïde ont considérablement évolué depuis dix ans (arli.P, et al. 2009). Les médicaments existant à ce jour pour les patients atteints de PR ne visent pas tous les mêmes objectifs. On pourrait les classer en deux catégories :

1.1.11 Les traitements symptomatiques :

les antalgiques comme le paracétamol permettant de calmer la douleur et les anti-inflammatoires qui ont pour objectif de lutter contre l'inflammation et donc limiter la douleur. Les anti-inflammatoires utilisés sont souvent non stéroïdiens (A.I.N.S), afin d'éviter les corticoïdes (cortisones), en raison des effets secondaires

(Jacquier.M ; 2009).

1.1.12 Les traitements de fond :

tels que le méthotrexate (le plus couramment utilisé en première intention), l'hydroxychloroquine ou la sulfasalazine qui visent à prévenir ou retarder les dommages articulaires et à freiner l'évolution de la maladie (Michiels.Y. et Pillon F ; 2013). Depuis quelques années, une nouvelle catégorie de médicaments appelés «biologiques» est apparue. Contrairement aux autres

médicaments antirhumatismaux, qui combattent l'action du système immunitaire de façon non spécifique, ces nouvelles thérapies sont conçues pour cibler plus précisément les substances qu'on croit directement responsables de l'inflammation et de la destruction articulaire. Les premiers représentants de cette classe de médicaments sont les agents anti-TNF- α . Les inhibiteurs du TNF se lient au TNF- α , l'empêchant ainsi de se fixer sur ses récepteurs spécifiques et d'agir sur les cellules.

Cependant, 1/3 des patients développent une réponse inadéquate aux anti-TNF α selon les experts, ce qui amène le médecin à prescrire un deuxième, voire un troisième anti-TNF α . Cette stratégie thérapeutique est appelée la rotation des anti-TNF α (**Delville C. 2011**). En revanche après échec d'au-moins un anti-TNF α , un anti-CD20, le rituximab est utilisé. La fixation du rituximab sur le CD20 entraîne la lyse du lymphocyte B. Ce médicament a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 1997 dans le traitement des lymphomes B et en 2006, dans celui de la PR active. Son efficacité a été démontrée au cours de l'étude REFLEX. Qui a montré que le rituximab administré à 1 g à J1 et J15, en coadministration avec le méthotrexate, permettait également une réponse thérapeutique supérieure. A la poursuite du méthotrexate seul, dans une population de patients insuffisamment répondeurs à au-moins un anti-TNF α (**Combe B et Schaeffer T ; 2013**).

*Chapitre III : Les
biomarqueurs de la
Polyarthrite*

1. Biomrqueurs :

Un biomarqueur est un paramètre mesuré qui sert à évaluer un processus physiopathologique ou physiologique, une maladie ou la réponse de l'organisme à une intervention pharmacologique. Lorsque le paramètre utilisé est le résultat d'un dosage ou d'une mesure à partir d'un échantillon biologique, le terme de biomarqueur est utilisé. Ces biomarqueurs peuvent être diagnostiques, utilisés pour estimer la survenue d'une maladie ou pronostiques, pour suivre la réponse à une intervention thérapeutique ou de substitution

Le diagnostic est le processus permettant d'affirmer, d'identifier et de classer la maladie présentée par le patient. Le clinicien, dans sa démarche diagnostique, utilise des symptômes, des signes cliniques et des examens complémentaires pour étayer son hypothèse. Ces outils sont autant de « tests » qui devraient, dans l'idéal, catégoriser les patients comme ayant ou n'ayant pas la maladie.

Un test est un procédé de recueil d'information qui permet de diminuer le taux d'incertitude diagnostique et qui est utilisé dans une démarche diagnostique par le clinicien. La connaissance précise des caractéristiques du test doit permettre d'interpréter et d'appliquer les résultats du test pour un patient donné. La plupart du temps, le test ne peut répondre de façon formelle à la question « malade » ou « non malade ». Les biomarqueurs vont aider le clinicien à catégoriser le patient. **(Charpentier S ; 2011)**

Bien qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun marqueur sérologique spécifique de la maladie, certains paramètres biologiques peuvent aider au diagnostic comme les marqueurs inflammatoires ou la présence d'autoanticorps. Maladie impliquant la production de cytokines pro-inflammatoires, il est très fréquent que la PR s'accompagne, surtout lorsqu'elle est active, mal contrôlée ou lors d'une poussée, d'une élévation des paramètres biologiques de l'inflammation comme la vitesse de sédimentation (VS) et la C-réactive protéine (CRP). Ces paramètres seront d'ailleurs utilisés dans les mesures d'activité de la maladie

Les auto-anticorps dans la Polyarthrite Rhumatoïde

Bien qu'il n'existe pas de marqueur spécifique à 100% de la polyarthrite rhumatoïde, on peut être amené à rechercher par une prise de sang, la présence d'**auto-anticorps** de type **facteur rhumatoïde** et d'anticorps anti-Peptides cycliques citrullinés (anticorps anti-CCP) ou ACPA (anticorps-anti-

citrulline). Dans le cadre de la PR, ces **auto-anticorps** sont fortement associés au diagnostic de PR, mais leur absence ne permet pas d'éliminer ce diagnostic.

Le facteur rhumatoïde est rarement positif au début de la maladie, mais peut le devenir par la suite puisque l'on évalue que 70 % des patients atteints de PR évoluant depuis plus de 2 ans ont ces auto-anticorps. Ces facteurs ne sont néanmoins pas spécifiques de la PR puisqu'ils peuvent être retrouvés dans de nombreuses autres maladies et chez le sujet sain.

Les anticorps anti-CCP sont présents dès le début de la maladie et pour environ 70 % des patients. Ils sont beaucoup plus spécifiques de la maladie que les facteurs rhumatoïdes, c'est-à-dire que lorsqu'ils sont positifs, le risque d'avoir une PR est élevé. **(9)**

Marqueurs sériques d'inflammation aiguë

L'inflammation possède généralement une traduction biologique. Certaines molécules plasmatiques connaissent une augmentation de leur taux plasmatiques d'au moins 25% par rapport à leur taux normal : ce sont *les protéines de la phase aiguë de l'inflammation*.

La situation clinique la plus fréquente pour l'utilisation d'épreuves de laboratoire en rhumatologie est sans doute dans le but de renforcer ou de diminuer l'impression diagnostique d'une maladie inflammatoire. Les épreuves de laboratoire utiles dans ces circonstances sont

- **Formule sanguine complète** (FSC ; Anémie, Thrombocytose)
- **La vitesse de sédimentation des globules rouges (VS)** se calcule en mesurant dans un tube capillaire la différence entre la hauteur au départ d'une colonne de sang anticoagulé (200 mm dans la technique Westergren et 100 mm dans la technique Winthrobe) et la hauteur des globules rouges sédimentés au fond du tube après une heure.
- **La protéine C-réactive ou CRP** est une protéine sérique pratiquement indétectable en situation normale, mais dont le niveau peut s'élever de plus de 1000 fois en présence d'inflammation. La CRP représente donc mieux l'état inflammatoire récent. **(Gilles B ; Novembre 2008)**

C R P	VS
<p>Élévation rapide, en moins de 4 heures (pic : 24-72 heures)</p> <p>Diminution rapide (baisse de 50% en 24 heures)</p> <p>Non influence par d'autres facteurs</p> <p>Lorsque très élevée (plus de 40 fois la normale de 8 g/L) : infection bactérienne ou vasculite systémique</p> <p>Disponible en tout temps</p>	<p>Élévation lente (jours)</p> <p>Demeure élevée plus longtemps (baisse de 50% en 1 semaine)</p> <p>Influencée par plusieurs variables (anémie, sphérocytose, âge, hypergammaglobulinémie)</p> <p>Lorsque très élevée (>100 mm/h) : infection bactérienne ou vasculite systémique</p> <p>Peu couteux, mais pas disponible le soir, la nuit et les weekends</p>

Tableau 8 : la différence entre CRP et VS

Facteur rhumatoïde (FR)

Le FR est reconnu depuis plusieurs années comme étant un marqueur biologique de diagnostic et de pronostic de la PR. IL représente un auto-anticorps dirigé contre la fraction constante des immunoglobulines G. Il peut être de différentes classes mais en pratique quotidienne, on ne s'intéresse généralement qu'aux IgM anti-IgG. Ces auto-anticorps constituent un procédé physiologique d'élimination d'immuns complexes circulants, dans ce cas ils sont transitoires et à taux faibles. La production des FR est donc liée aux processus inflammatoires et n'est pas synonyme de PR. En revanche, leurs titres élevés, leur persistance traduisent un processus inflammatoire chronique et probablement un dérèglement du système immunitaire, encore une fois, non spécifique de la PR. (**Bakkouri Jet Fellah H ; 2014**)

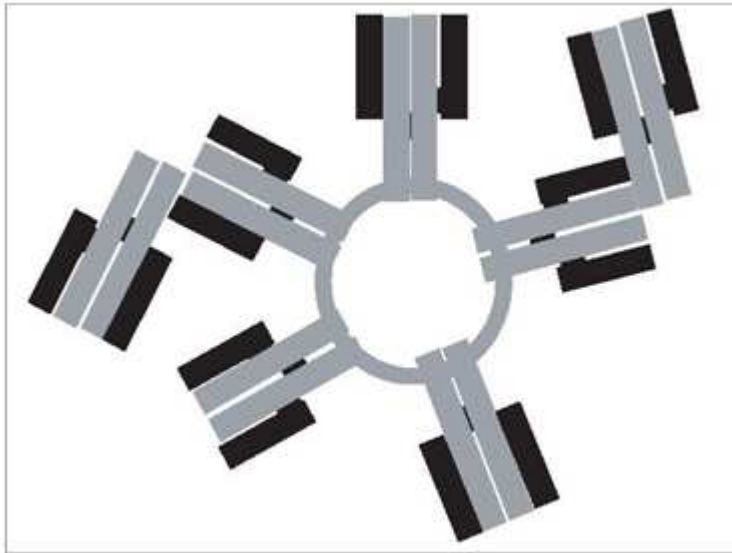


Figure 19 : Facteurs rhumatoïdes de classe IgM (Bakkouri Jet Fellah H ; 2014)

Détection du facteur rhumatoïde

La recherche du FR peut se faire par des méthodes d'agglutination, des méthodes automatisées (néphélométrie, turbidimétrie) ou des tests immunoenzymatique (ELISA).

1.1.1 Méthodes d'agglutination passive :

ce sont les premières techniques décrites. Elles sont basées sur l'emploi d'IgG liées à un support visible, érythrocytes ou latex. Lorsque le support est constitué d'hématies, les IgG sont des anticorps spécifiques anti- globules rouges. Lorsque le support est fait de particules de latex, les IgG sont liées de façon non spécifique. Le FR présent dans le sérum du malade se fixe spécifiquement à plusieurs IgG elles-mêmes liées au support, provoquant une réaction d'agglutination. Étant donné le principe même de ce type de méthode, seuls les FR de type IgM sont détectés (classe ayant les plus forte propriétés d'agglutination). (Preud'homme J et al 1999)

1.1.2 La réaction de Waaler-Rose :

de moins en moins utilisée, elle consiste en l'agglutination des globules rouges de mouton sur des IgG de lapin (**figure 19**). Cette technique se révèle positive à partir du titre de 1/64 (Goux P ;2013).

1.1.3 Le test au latex :

Ce test utilise des particules de polystyrène recouvertes d'IgG humaines (figure). Il est considéré comme positif à partir de la dilution au 1/80. (Youinou .P et al ; 2004)

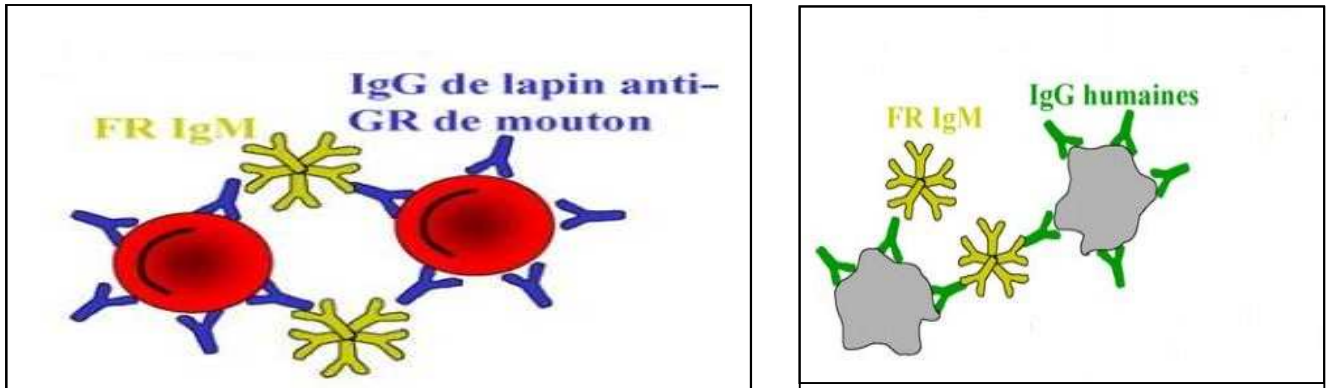


Figure 20 : Principe de la réaction de Waller- Rose et latex(Youinou .P et al ; 2004)

Des résultats contradictoires pour ces tests sont possibles : Latex positif, Waaler-Rose négatif ; l'inverse est exceptionnel.

1.1.4 Néphélométrie laser :

c'est une technique d'agglutination rapide, automatisée et d'une bonne précision. Cette technique se révèle positive à partir du 40 UI/mL pour le test au latex ; 30 UI/L pour la réaction de Waaler-Rose.

1.1.5 Le test ELISA :

le FR peut également être détecté par Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), méthode très sensible et qui peut déterminer les différents isotopes (IgM, IgA, IgG) (figure 21). Cette technique se révèle positive à partir de 20 UI/mL.

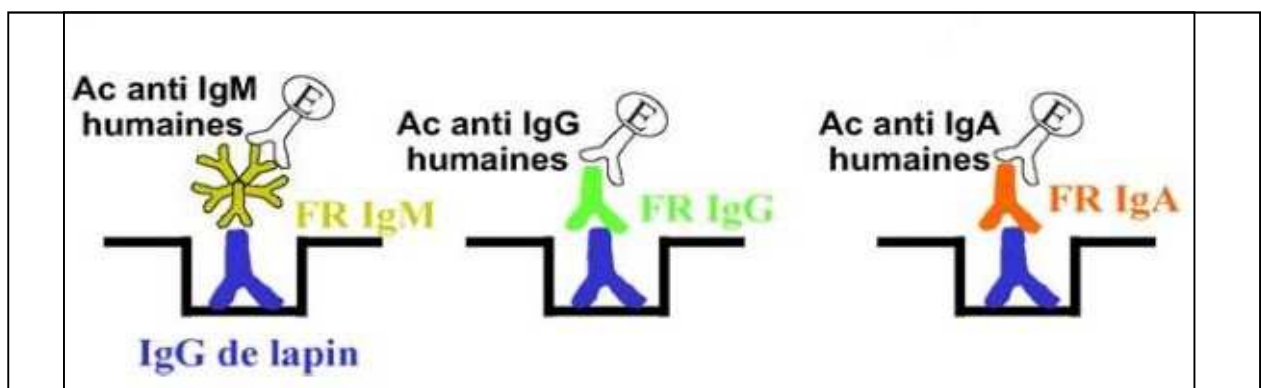


Figure 21 : Principe du test ELISA pour la détection des facteurs rhumatoïdes (Youinou .P et al ; 2004)

Spécificité du FR :

le FR est peu spécifique à la PR puisqu'on peut le mettre en évidence chez les sujets sains et dans d'autres pathologies (**Tableau. 10**).

Tableau 9 : Prévalence des facteurs rhumatoïdes (pourcentage des positifs. (**Youinou .P et al ; 2004**))

	Anti-IgG human	Anti-IgG de lapin
Polyarthritisme rhumatoïde	76	64
Syndrome de Gougerot-Sjögren	96	74
Lupus érythémateux disséminé	21	10
Maladie de Still	10	5
Endocardite d'Osler	48	22
Hépatite virale	24	21
Viroses bénignes	17	14
Cirrhose éthylique	36	16
Leucémie lymphoïde chronique	35	16
Asthme	17	0
Témoins normaux	5	2

Anticorps antinucléaires

Les anticorps antinucléaires (AAN) appartiennent à la grande famille des autoanticorps. Ils peuvent être dirigés contre toute structure du noyau (acides nucléiques, protéines ou complexes formés des deux), mais seul un nombre très limité d'entre eux a une réelle valeur diagnostique et/ou pronostique ou encore un intérêt dans la prise en charge thérapeutique des patients. Source spécifiée non valide.

Certains antigènes sont cependant présents dans le cytoplasme. Ils sont mis en évidence par technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellule HEp2 (cellules de carcinome laryngé humain).

Différentes étapes de la réalisation d'une technique d'immunofluorescence indirecte :

- Fixation de l'antigène sur la lame (certaines lames sont commercialisées avec l'antigène déjà fixé)
- Dépôt du sérum du patient et incubation
- Lavage
- Ajout des anticorps anti-immunoglobulines humaines marqués par le fluorochrome
- Lavage
- Lecture à l'aide d'un microscope à fluorescence (10)

La fluorescence détectée se localise sur le noyau ou dans le cytoplasme et peut prendre différents aspects : homogène, granuleux, péri-nucléaire et nucléolaire, centromère

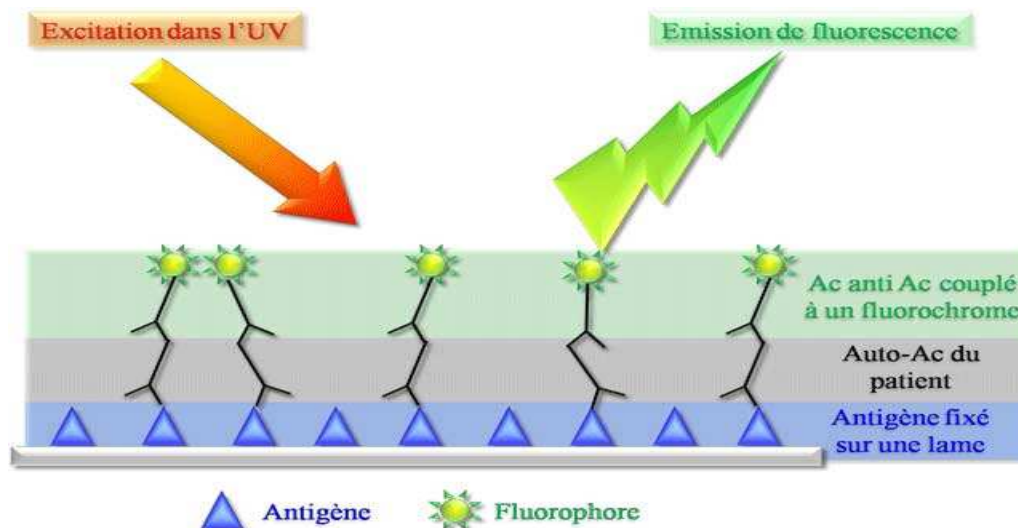


Figure 22 : IFI (Immunofluorescence indirecte)

1.1.6 Interprétation

La présence d'anticorps antinucléaires est associée à de nombreuses pathologies : maladies auto-immunes, polyarthrite rhumatoïde, infections virales, néoplasies, intoxications, maladies inflammatoires. Leur prévalence est de 15% au sein de la population générale.

Tableau 10 : résultat de la technique d'immunofluorescence indirecte (IFI)

1/80	Peu significatif
Jusqu'à 1/320	Titre faible
1/640	Titre significatif
Au-delà de 1/640	Titre fort

Détermination de la spécificité des anticorps antinucléaires

1.1.7 Diagnostic biologique :

Les anticorps anti-ADN natif sont presque toujours associés à la détection d'ANA en IFI et la fluorescence est généralement homogène. Ils sont un des principaux marqueurs biologiques du diagnostic de lupus érythémateux systémique (LES).

Dans le LES, ils sont corrélés à l'évolutivité de la pathologie. Les fluctuations du taux d'anti-ADN natif sont des arguments en faveur d'une rémission, d'une rechute, d'une réponse au traitement ...leur suivi biologique est donc indispensable.

1.1.8 Anticorps anti-ADN natif Technique de dosage :

a. Test de FARR :

Dosage radio-immunologique qui met en évidence les anticorps de forte affinité : grande spécificité (>90%) mais sensibilité ~ 70%. Le test de Farr est une technique de dosage radio-immunologique : elle utilise de l'ADN double brin marqué par un radio-isotope (125I).

b. ELISA :

Détecte les anticorps de forte et de faible affinité : plus sensible mais moins spécifique que le test de FARR.

1.1.9 Anticorps anti-antigène soluble du noyau (ENA : Extractable Nuclear Antigen)

1.1.10 Techniques de dosage :

ELISA screening : Un puits est recouvert par différents antigènes solubles du noyau : Sm, SSA/Ro, SSB/La, U1-RNP, JO1, Scl70

ELISA identification : en cas de screening positif, on identifie ainsi la cible antigénique de l'auto-anticorps.

Les anticorps anti-protéines citrullinées

Anti-CCP est un dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) pour la détermination semi-quantitative des autoanticorps de type IgG spécifiques des peptides cycliques citrullinés (CCP) dans le sérum ou le plasma humain. La détection des anticorps anti-CCP est utilisée comme aide dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et doit être utilisée avec d'autres informations cliniques. Les taux d'autoanticorps ne représentent qu'un paramètre du processus de diagnostic à critères multiples, comprenant à la fois les évaluations cliniques et les analyses de laboratoire. **(Weil B et Batteux F., 2003)**

Produits dans l'articulation, au sein de la synoviale rhumatoïde, ces anticorps reconnaissent des épitopes citrullinés qui apparaissent sur diverses protéines (filaggrine, fibrine, etc.) du tissu synovial inflammatoire par suite de la transformation de leurs résidus arginyl en résidus citrullyl. Cette désamination de protéines, fréquemment qualifiée de citrullination, est une modification post-traductionnelle catalysée par une famille d'enzymes, les peptidyl-arginine désaminases (PAD).

1.1.11 Test anti-CCP positif/test RA positif :

Si des signes et symptômes d'arthrite, des résultats positifs aux deux tests anti-CCP et RA sont hautement prévisibles d'une polyarthrite rhumatoïde et vous pourriez développer la forme plus progressive et sévère.

Test anti-CCP positif/test RA négatif**Test anti-CCP faiblement positif/test RA faiblement positif**

Si des signes suggestifs de polyarthrite rhumatoïde et des résultats positifs aux anti-CCP, mais négatifs au test RA, ou si vous êtes symptomatique montrant des résultats faibles aux deux tests, il est probable que vous soyez dans la phase précoce de la maladie ou encore qu'elle va se développer dans le futur.

Test anti-CCP négatif/test RA positif

Le dosage des anticorps anti-CCP est prescrit en même temps ou suite à un RA test (voir cette rubrique) si vous présentez des signes et symptômes suggestifs d'une arthrite inflammatoire. Les signes et symptômes peuvent inclure :

- des articulations douloureuses, chaudes, enflées le plus souvent aux mains et aux poignets
- parfois de la douleur aux coudes, au cou, épaules, hanches, genoux et pieds
- de la raideur dans les articulations au lever, raideur qui diminue pendant la journée
- de la fatigue et de la fièvre
- le développement de nodules sous la peau, en particulier au niveau des coudes

- un sentiment général de malaise (11)

Si vos résultats sont négatifs au test anti-CCP, mais positifs au test RA, ce sont les symptômes et les signes cliniques qui détermineront le diagnostic de la maladie.

Test anti-CCP négatif/test RA négatif

Si vos résultats sont négatifs pour les deux tests (anti-CCP et RA), il est probable que l'arthrite soit due à une autre cause que la polyarthrite rhumatoïde. (11)

La citrullination

La citrullination est une réaction enzymatique réalisée par des peptidylarginine-déiminases (PAD). Elle consiste à transformer un résidu arginine en un résidu citrulline, plus acide (**figure 24**). Cette modification qui entraîne des changements dans la charge, le poids moléculaire peut jouer sur la conformation tri-dimensionnelle et l'immunogénicité des protéines. Les PAD sont impliquées dans de nombreux mécanismes physiologiques et pathologiques (**Bas S., 2005**)

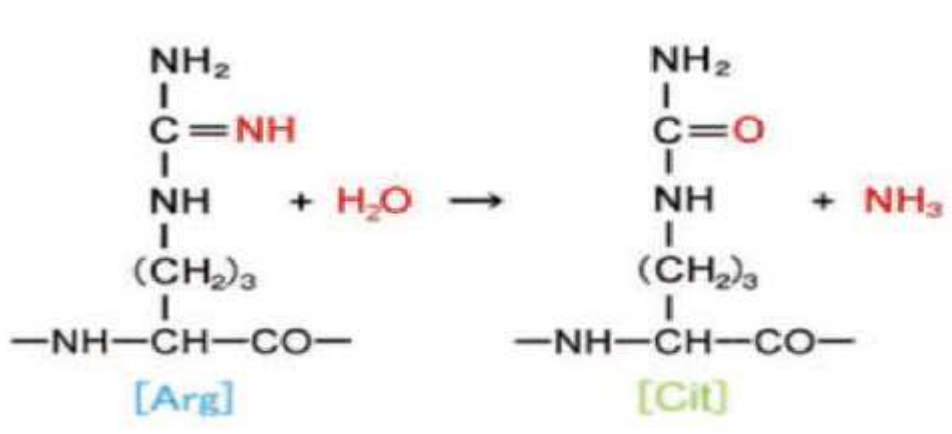


Figure 24 : Citrullination hydrolyse d'un résidu arginine en citrulline avec libération d'une molécule d'ammonium

Conclusion

CONCLUSION

La polyarthrite rhumatoïde qui est une maladie auto-immune accompagnée de la production de plusieurs auto-anticorps. Ces auto-anticorps servent de marqueurs diagnostique et pronostique pour cette pathologie. Dans cette étude, nous avons utilisé certains marqueurs, dont le facteur rhumatoïde et les anticorps-anti kératines qui sont les premiers marqueurs décrits dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde, et les anticorps anti-protéine citrullinées qui sont de découverte récente.

Les facteurs rhumatoïdes sont des marqueurs immunologiques importants dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde étant donné qu'ils sont présents en fréquence élevée (76%) chez les patients polyarthritiques,

La présence de FR ne suffit donc pas à confirmer le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde, mais sa présence est un indice de mauvais pronostic.

Le facteur rhumatoïde augmente progressivement avec l'âge, cependant les traitements utilisés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde baissent les titres de ce facteur.

Les anticorps anti-kératines sont plus spécifiques que le facteur rhumatoïde pour la polyarthrite rhumatoïde, puisqu'ils sont présents chez 86% des polyarthritiques, mais du fait de leur faible sensibilité, ils ne sont pas inclus dans les critères de l'ACR/EULAR (2010).

La découverte de nouveaux anticorps dirigés contre les protéines citrullinées donne de meilleures performances du point de vue de la spécificité pour la PR par rapport au facteur rhumatoïde et aux anticorps anti-kératine. Ces anticorps anti-protéine-citrullinées sont retrouvés chez 87% des polyarthritiques, et dans 16% des polyarthrites séronégatifs. Avec l'apparition de ces nouveaux anticorps, les anticorps anti-kératines sont abandonnés.

Ce travail pourrait être enrichi et développé par une étude épidémiologique qui permettrait de recenser parmi les personnes atteintes de la PR les différentes méthodes de diagnostic et l'évolution de cette maladie dans la population de Mostaganem.

Référence

Références

A

Abourazzak., Fatima Ezzahra. , 2018 «Les Spondyloarthrites.» Copyright Société Marocaine de Rhumatologie p 180.

Abramson Steven B et Mukundan Attur,2009(Developments in the scientific understanding of osteoarthritis) 11:227

Aliane N. , 2016 «évaluation de l'utilisation des traitements non conventionnels par les patients atteints d'arthrose.» 33: 1156-1161.

Alice J. Sophia,Fox, Asheesh Bedi, et Scott A. Rodeo. 2009«The Basic Science of Articular Cartilage:Structure, Composition, and Function.» 35: 1972-1977.

Alleyne ,2017 Généralités sur l'arthrose. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris) Appareil locomoteur. 14-003-C-10.

Archer W., et Philippa Francis-West. 2003 «The chondrocyte.» 89.

Arli.P, Landais C., Aletti M., Cournac J.M., Poisnel E., et Paris J.F. ,2009 «Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde. Revue de médecine interne.» 1067-1079

Atkinson K, Choi HK, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, 2005.hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. Arch InternMed;165:742-8.

Ayache,A, et Hamimi S. ,2015 /2016 «Effet des extraits de Pistacia lentiscus sur les enzymes lysosomales dans le cas de l'arthrite goutteuse expérimentale.»p 51.

B

Baclé, M. (2012). La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine.pp 224.

Badot, V. 2014 «Diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde.» 9: 10-17.

Baillet,. 2012 «Quelle place pour le complément alimentaire dans l'arthrose à l'officine ?» p 179.

Bakkouri, J, et Fellah H ,2014. «Marqueurs immunologiques de la polyarthrite rhumatoïde.» Rev Mar Rhum; 28: 3-9

Bardales, Maria Celia BAZAN. 2018 «L'effet de la suppression de la douleur sur la biomécanique tridimensionnelle du genou et de la cheville chez des patients gonarthrosiques.»p 88.

Références

Bas S., 2005. Utilité des anticorps antiprotéines citrullinés dans le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue médicale suisse*. N°10 :674-685.

Beuzit, 2012. Utilité des anticorps antiprotéines citrullinés dans le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue médicale suisse*. 674-685.

Billaud., 2013 «La polyarthrite rhumatoïde: le point sur la thérapeutique.». p90.

Blalock, Darryl, Miller Andrew, et Tilley Michael. 2015«Joint Instability and Osteoarthritis.» p55

Boileau, Jean-Michel, B. Pharm. 2007 «Le traitement de la goutte.»P234.

Bongartz., T., Sutton A.J., Sweeting M.J., Matteson E.L., Buchan I., et Montori V. 2006«Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in rand.»P907.

Bontoux, 2015., La polyarthrite rhumatoïde : le point sur la thérapeutique .Thèse de doctorat en pharmacie. Lille: Université de Lille 2 :2013

Bourgeo

Bourgeois L;2016 (Comment lutter contre l'arthrose ? allopathie, homeopathie, phytothérapie et nutrithérapie. Enquête chez les patients atteints d'arthrose)p 147.

Bradels, 2018 Arthrose et douleurs associées : Traitement et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de cette pathologie particulièrement invalidante (focus coxarthrose et gonarthrose). Thèse. Université de limoges

C

Charpen, 2011. La polyarthrite rhumatoïde : un vieux système dans un nouveau concept. *Revue Francophone des Laboratoires*. 51-58

CHarpentier, S. 2011 .«Les biomarqueurs.». 317-332.

Chatenoud ;Bach, 2012. Epidémiologie des maladies rhumatismales. *Appareil locomoteur*. 8 .

Chellat, 2013. Réfleions rhumatologiques : Comment définir l'activité d'une PR. JBH Santé édit. Tome 17: 1-7

Chevalier, 2012 «Nouveaux aspects de l'arthrose digitale et de sa prise en charge.»P264.

Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, 2005(weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study). *Arch InternMed*;165:742-8.

Combe B ., Schaevebeke T. 2013. Réfleions rhumatologiques : Comment définir l'activité d'une PR. Vol. Tome 17. JBH Santé édit., 1-7.

Références

Costantino, Félicie. 2014 «Recherchedenouveauxfacteursgénétiquesde susceptibilité àlaspondyloarthritegrâceàuneapproche associantétudesfamilialesetgénomiquefonctionnelle Génétique humaine UniversitéRenéDescartes-ParisV,2014.Français..»P272.

Cotten, A., Philippe, P., & Flipo, R.-M. (2013). Polyarthrite rhumatoïde.. Elsevier Masson SAS. 2 , 97-124.

Courties, A., et J. Sellam. 2014 «Obésité et arthrose, du lien mécanique au lien métabolique.» 295(19): 2275-2285.

D

Delville C. 2011 « Optimiser l'utilisation des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde vers une medecine personnalisée [En ligne]. Thèse de doctorat en pharmacie. Nantes: Université de Nantes: 2011. Disponible sur <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/200623>.» P623.

DIARRA, R. (2007-2008). la polyarthrite rhumatoïde : caracteres clinique, biologique et radiographique dans le service de rhumatologie au chu du point g. 2.

E

Évrard, Barthélémy. 2016 «Le psoriasis:physiopathologie,traitements et conseils à l'officine en2016.»P07.

F

Frédéric, B. J. (24 juin 2010). *Etude de l'influence des facteurs de risque traditionnels et de l'inflammation sur le*. Toulouse. P290

G

Gerhard, W. (2014). La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert. 184.

Ghey.M. 2017 «Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'arthrose.» 50: 12-15.

Gilles B. Novembre 2008 «le rhumatologue.» Dépôt légal - Bibliothèque nationale du Québec,P 40 : 711-712..

GOUX, P. L. (2013). Polyarthrite rhumatoïde :les éléments biologiques,diagnostiques et pronostiques utiles à la prise en charge en pratique. p07.

H

Hang Korng,. 2011 «De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie.»P46.

Houard, Xavier, Mary B, et Goldring. 2013«Homeostatic Mechanisms in Articular Cartilage and Role of Inflammation in Osteoarthritis.» Revue du Rhumatisme, 74: 440-443..

Références

i.L. 2016 «comment lutter contre l'arthrose ? Allopathie, homeopathie, phytothérapie et nutrithérapie.» P195

J

Jacquier.M. 2009. «La polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme chronique.» Futura sciences,. 1-10.

Jian Ping Wu,He, Bo, Thomas Brett Kirk, et John A Carrino. 2014.«Arthritis Research & Therapy.» 421: 581-584

K

Kahn M.F., Bardin T., Dieudé P., Lioté F., Meyer O., Orcel P., Richette P., 2013.L'actualité rhumatologique. Elsevier Health Sciences édit. 500

L

LaadhaL, r, Zitouni M, Kalle-Sellami M, et Mahjoub M. 2007 «Physiopathologie de l'arthrose. Du cartilage normal au cartilage arthrosique: facteurs de prédisposition et mécanismes inflammatoires.» 82-84.

Laouamri, S., B. Bioud, M. Hamdi Cherif, et M.S. Issad. 2008 «SFP-P161 – Epidémiologie Le rhumatisme articulaire aigu en Algérie. Devenir et perspectives.» 257.

Laroche, F., et F. Boureau. 2006 «l'arthrose.» 76.

Le Goux P. 2013 «Polyarthritis rhumatoïde : les éléments biologiques, Diagnostiques et pronostiques utiles à la prise en charge en pratique.» *Revue Générale Polyarthrite rhumatoïde.*, 54 : 3-9.

Legros-Mekler, 2007. Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue médicale suisse.* 421.

Lemrhari, Yassine, et Imane El Bouchti. 2017 «La monoarthrite aiguë.» 19.

Luong Ba.K, et Gabay. C. 2014 «Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.» *Revue médicale suisse.*, 595-602.

M.

M.F, kahn, Bardin T., Dieudé P., Lioté F., et Meyer O. 2013 «L'actualité rhumatologique.» Elsevier Health Sciences édit., 500 pp.

Maghraoui, A. E., Niamane, R., Achemla, L., Allal, F., & Bahiri, R. (Juin 2012). Polyarthrite Rhumatoïde. (12) , 198.

McInnes, I. B., F.R.C.P, Ph.D, & Schett, G. (2019). The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. p. 2219.

Menkès J., 2004. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Masson édit. : 149 pp

Références

Meyer O . 2011 «Spondylarthrite ankylosante.» n° 297.. 17.

Meyer, O. 2001 «LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES .» 303-308.

Michiels.Y., et . Pillon F. 2013. «Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde.» Vol. 52. Actualités Pharmaceutiques, 531: 6-13.

Murphy, Christopher L, Brendan L Thoms, et Rasilaben J Vaghjiani 2009. «HIF-mediated articular chondrocyte function: prospects for cartilage repair.» 303-308.

Musset.L., et Ghillani-Dalbin.P. 2013 «La polyarthrite rhumatoïde : apport de la biologie au diagnostic et au suivi thérapeutique.» 281-286.

N

Nefla, Meriam. 2016. «Etude de l'interaction entre 14-3-3ε et CD13/APN dans la communication os/cartilage au cours de l'arthrose.» 228 PP.

P

Preud'homme.J.L, Clot J., Pasquali J.L., Youinou P., Saraux A., et Musset L Le Goff P. 1999 «Autoimmunité et autoanticorps.» 13: 72 pp.

Q

Quartier-dit-Maire, Pierre. 2010 «L'oligoarthrite juvénile.»P983.

R

Richette, P. 2005 «Arthrose.» *La revue du praticien* . 55,. 1933-1942.

Richette, P. 2008(Généralités sur l'arthrose : épidémiologie et facteurs de risque).65P.

Richette, P., et T. Bardin. 2012 «Épidémiologie de la goutte.» *La Lettre du Rhumatologue*, n° 384 P 500.

Roith, Derek Le. 2003 «The Insulin-Like Growth Factor System.»P44.

Rubino, M. «La goutte en 2014 : La pathologie et ses traitements, rôle du pharmacien d'officine.» 2014. 175.

S

Santos-Eggimann, B., PD, et MER. 2002 «Impact des maladies rhumatismales sur la population âgée en Suisse et sa consommation de soins.» P163.

Sany.J. 2003 «Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle...» John Libbey Eurotext édit., 298 pp.

Saraux, Alain. 2007 «Épidémiologie des maladies rhumatismales en France.» *Revue du Rhumatisme* (74) 9-11.

Schlienger JL. 2010 .Conséquences pathologiques de l'obésité. *Presse Med* ; 39:913-20

Références

Schmid, Lukas, et Ralph Melzer. 2014. L'ostéoporose Diagnostic et traitement au cabinet du médecin de famille. P649.

Sibilia, Rahal, Petit, & Durckel, 2017 .La polyarthrite rhumatoïde : prise en charge médicale à l'heure des biothérapies, 110

Sitelaadhar.L, Zitouni M, Kalle-Sellami M, Mahjoub M, Sellami S, et Makni S. 2007. Physiopathologie de l'arthrose. Du cartilage normal au cartilage arthrosique: facteurs de prédisposition et mécanismes inflammatoires. P80

Slimani, 2014. Analyses de laboratoire en odontostomatologie: Maladies ostéo-articulaires. Elsevier masson sas édit.: 238

Stoyanov, J.V., B. Gantenbein-Ritter, A. Bertolo, N. Aebli, et M. Baur. 2011. «role of hypoxia and growth and differentiation factor-5 on differentiation of human mesenchymal stem cells towards intervertebral nucleus pulposus-like cells.» 28: 281-286

Tsuchimochi, B Kaneyuki, Mary, et Kosei Ijiri. 2006 «The Control of Chondrogenesis.» 856 pp

W

Weil B., Batteux F., 2003. Immunopathologie e réactions inflammatoires. De Boeck Supérieur édit.: 312 pp

Y

Youinou .P, Renaudineau Y., Devauhelle-Pensec V., et . Saraux A. 2004. «Apport des examens sérologiques au diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde : les leçons du suivi de 270 malades pendant trois ans.» Revue Immuno-analyse et Biologie spécialisée., 19 : 306-3.

Z

Zeghar, M. 2017 «Physiopathologie de l'acide urique : Étude biochimique auprès des adultes de la commune d'EL KHROUB.» 13: 72 pp.

Zhang, Xiaoming, et Blalock Darryl. 2015 «Classifications and Definitions of Normal Joints.» 150 : 14-20.

Ziltener, Jean-Luc, Sandra Leal, et Stéphane Borloz. 2012 «Activités physiques – sport et arthrose.» .72:287-289.

Sites internet

- 1- www.ligues-rhumatisme.ch s.d.
- 2- <https://www.avogel.ca/fr/sante/muscles-articulations/rhumatismes/> s.d.
- 3- www.master-biomed.ethz.ch/education/bio_courses
- 4- <http://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/quest-ce-que-larthrose>
- 5- https://www.doctissimo.fr/html/sante/principalespatho/sa_93_arthrose_fatal.htm
- 6- www.polyarthrite.org 2019
- 7- www.nutripro.nestle.fr/ s.d.
- 8- [https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-polyarthrite-rhumatoide- rhumatisme-chronique-898/page/6/](https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-polyarthrite-rhumatoide-rhumatisme-chronique-898/page/6/)
- 9- <https://www.public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/comment-diagnostiquer> s.d
- 10- https://www.memobio.fr/html/immu/im_au_nu.html s.d.
- 11 - <https://www.biron.com/fr/centre-du-savoir/parole-de-specialiste/anticorps-anti-ccp/> s.d