

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn  
Badis-Mostaganem  
Faculté des Sciences de la  
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس  
مستغانم  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

## MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

**Benkoula Assiya Halima**

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOLOGIE**

**Spécialité : Biochimie Appliquée**

THÈME

**Effet de la déficience en vitamine D sur quelques  
paramètres inflammatoires (CRP et VS) et le score  
DAS<sub>28</sub> chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde  
dans la localité de Mostaganem**

DEVANT LE JURY

Président	M. Benabdelmoumen Dj	MCA	U.Mostaganem
Encadreur	M. Dahmouni S	MAA	U.Mostaganem
Examineur	Mme Bengharbi Z	MCB	U.Mostaganem

*Année universitaire 2020 /: 2021*

## *Remerciements*

*Au terme de ce travail, je tiens à remercier mon cher encadreur, Mr. Dahmouni S. pour ses orientations, ses conseils, sa disponibilité et toute l'aide qu'il m'a prodigué et le temps qu'il m'a consacré pour finaliser ce mémoire.*

*Je tiens également à remercier les membres du jury, Mme Bengharbi et Mr. Benabdelmoumene de bien vouloir assister et juger ce travail.*

*Mes plus vifs remerciements vont également à Mme. Ghazali qui m'a accueillie avec beaucoup d'égards au sein de son laboratoire.*

*Finalement, je remercie tous ceux qui ont contribué, ne serait-ce que par un petit geste, à l'accomplissement de ce mémoire.*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail à mon trésor le plus cher, mes parents, qui sont et resteront toujours mon soutien le plus fiable,*

*A mes frères et sœurs, qui savent si bien illuminer mes journées par leur gentils mots à l'aigre-douce,*

*A ma grand-mère, qui restera toujours pour moi un exemple de volonté et de bravoure,*

*A la mémoire de mes grands-parents dont le souvenir ne s'estompera jamais de mon cœur,*

*A ma meilleure amie et ma confidente, Nour el Houda, avec qui j'ai partagé les meilleurs moments de ces dernières années universitaires,*

*A Touatia, qui m'inspire beaucoup sans qu'elle le sache,*

*A toute l'équipe encadrée par Mr. Dahmouni... Amina, Ousmane, Fatiha, Hadjer, Sara, Chahinez et Oussama,*

*A C. et à toute l'équipe CSB ..... Vous êtes ma deuxième famille !*

## **Résumé :**

La vitamine D est une hormone synthétisée majoritairement au niveau de l'épiderme sous l'action des rayons ultraviolets. En plus de son rôle clé dans le métabolisme phosphocalcique, cette molécule possède des effets immunomodulateurs via son action sur les cellules immunitaires et est impliquée dans de nombreuses maladies auto-immunes, dont la polyarthrite rhumatoïde (PR). La PR est une maladie auto-immune inflammatoire touchant la membrane synoviale et conduisant à une destruction ostéo-cartilagineuse.

Cette étude vise à démontrer une éventuelle corrélation entre un déficit en calcitriol et l'activité de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Dans ce but, nous avons procédé à des dosages de vitamine D chez 30 patients atteints de PR (17 femmes et 13 hommes) en adoptant la technique ELFA, et évalué la CRP (*C-Reactive Protein*), la vitesse de sédimentation (VS) et le score  $DA_{28}$  (*Disease Activity Score*). Puis, on a comparé entre ces paramètres (CRP, VS,  $DAS_{28}$ ) et le 25(OH) D.

Les résultats obtenus montrent une prédominance de la déficience en vitamine D chez les patients atteints de PR (15% carence, 60% déficience, 20% insuffisance et 5% au dessus de 30 ng/ml). Une corrélation négative a également été constatée entre la CRP, le  $DAS_{28}$  et la vit-D. Aucune corrélation n'a été observée entre cette vitamine et la vitesse de sédimentation VS.

On conclue qu'un déficit en vitamine D pourrait être un facteur de risque d'apparition d'une PR. Cette vitamine agit positivement par son action tolérogène sur l'activité de la maladie en réduisant sa sévérité et en minimisant le degré de l'inflammation. Des suppléments en vitamine D pourraient donc être envisagés comme solution complémentaire aux traitements usuels de la polyarthrite rhumatoïde afin de réduire les destructions articulaires, minimiser les douleurs des patients et améliorer leur qualité de vie.

**Mots clé :** vitamine D, 25(OH) D, polyarthrite rhumatoïde, vitesse de sédimentation, CRP,  $DAS_{28}$ .

**Abstract:**

Vitamin D is a hormone mainly synthesized in the epidermis layer under ultraviolet radiation's stimulation. Beyond its major role in phosphocalcic metabolism, this molecule has immunomodulatory effects via its action on immune cells, and is involved in many autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis (RA). RA is an inflammatory autoimmune disease affecting the synovial membrane and leading to osteo-cartilaginous destruction.

The aim of this study is to demonstrate a possible correlation between calcitriol deficiency and rheumatoid arthritis (RA) activity. To this end, 30 patients with RA (17 women and 13 men) were dosed with vitamin D via ELFA method, and evaluated for CRP (*C-Reactive Protein*), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and DAS28 (*Disease Activity Score*). Then, a comparison was made between these parameters (CRP, ESR, DAS28) and 25(OH) D. Based on the results, a predominance of vitamin D deficiency in patients with PR was found (15% under 30 ng/ml, 60% deficiency, 20% insufficiency, 5% above 30 ng/ml). A negative correlation was also observed between CRP, DAS28 and vit-D. No correlation was observed between this vitamin and the erythrocyte sedimentation rate ESR. Upon this, it has been concluded that vitamin D deficiency may be considered as a risk factor for the development of RA. This vitamin acts positively, by its tolerogenic effects, on the activity of the disease by reducing its severity and minimizing the degree of inflammation. Vitamin D supplementation could be considered as a complementary solution to standard rheumatoid arthritis treatments to reduce joint damage, minimize pain and improve quality of life of the patients.

**Key words** : vitamin D, rheumatoid arthritis, 25(OH) D, ESR, CRP, DAS<sub>28</sub>.

## Liste des abréviations

**1,25(OH)<sub>2</sub>D**: 1,25-dihydroxy-vitamine D.

**25(OH) D**: 25-hydroxy-vitamine D.

**ACR/EULAR**: College of Rheumatology/European League Against Rheumatism

**Ag** : antigène.

**ANR** : apports nutritionnels recommandés.

**BCR**: B cell receptor.

**bDMARD**: biological disease modifying antirheumatic drugs.

**bHLH** : basic helix loop helix.

**Breg** : lymphocytes B régulateur.

**CPA** : cellules présentatrices d'antigènes.

**CREB** : c-AMP Dependent Response Element Binding Protein.

**CRP** : C-Reactif Protein.

**DAS<sub>28</sub>** : disease activity score.

**DC** : dendritic cell.

**DCm** : myeloid dendritic cells.

**ELAM** : Endothelial-Leukocyte Adhesion Molecule.

**ELAM** : Endothelial-Leukocyte Adhesion Molecule.

**ELFA** : Enzyme Linked Fluorescent Assay.

**ELISA** : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.

**ENNS** : Etude Nationale Nutrition Santé.

**ESR** : erythrocyte sedimentation rate.

**FGF 23** : fibroblastic growth factor 23.

**GM-CSF** : Granulocyte macrophage colony stimulating factor.

**GR**: globules rouges.

**HLA II** : Human Leukocyte antigene de type II.

**ICAM-1** : Intercellular adhesion molecule).

**IFN $\gamma$**  : l'interféron  $\gamma$ .

**II** : interleukine.

**II-1 Ra** pour récepteur soluble de l'II-1

**INCA 2** : Etude individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires.

**JIA** : juvenil idiopathic arthritis.

**I'IGF-I**: insuline like growth factor I.

**L<sub>B</sub>**: lymphocytes B.

**NFκB**: nuclear factor-kappa B.

**OPG**: osteoprotegerin.

**pDC** : plasmacytoid dendritic cells.

**PNN** : polynucléaire neutrophiles.

**PTH** : parathormone.

**PXR** : Pregnane X receptor.

**RANKL** : receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand.

**ROS**: Reactive Oxidative Stress.

**RXR**: Retinoic X receptor.

**sDMARD** : synthetic disease modifying antirheumatic drugs.

**SHP**: Small Heterodimere Partner.

**TIMP**: tissue inhibitor of metalloproteases.

**TNF α** : Tumor Necrosis Factors α.

**Treg** : lymphocytes T régulateur.

**UV** : ultra-violets.

**UVB** : ultra-violet B

**VCAM-1** : Vascular Cell Adhesion Molecule.

**VDBP**: vitamin D Binding Protein.

**VDR**: Vitamin D receptor.

**VDRE**: Vitamin D response element.

**VEGF**: Vascular Endothelial Growth Factor.

**vit-D** : vitamine D.

**VS** : vitesse de sédimentation.

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : structure moléculaire de la vitamine D2 et D3 .....	03
<b>Figure 02</b> : synthèse cutanée de la vitamine D .....	05
<b>Figure 03</b> : Hydroxylation hépatique de la vitamine D.....	08
<b>Figure 04</b> : transport du 25(OH) D du tubule proximal vers les cellules rénales .....	09
<b>Figure 05</b> : Schéma résumant le métabolisme de la vitamine D3 .....	09
<b>Figure 06</b> : schéma résumant le métabolisme global de la vitamine D .....	10
<b>Figure 07</b> : mécanismes de la régulation du métabolisme hépatique et rénale de la vitamine D .....	13
<b>Figure 08</b> : action génomique de la vitamine D.....	14
<b>Figure 09</b> : différences entre une articulation normale et une articulation d'une personne atteinte de PR .....	17
<b>Figure. 10</b> : étapes d'évolution de la polyarthrite rhumatoïde .....	20
<b>Figure 11</b> : mécanismes impliqués dans la destruction osseuse .....	23
<b>Figure 12</b> : effets de la vitamine D sur les différentes cellules de l'immunité .....	30
<b>Figure 13</b> : effets du calcitriol sur les mécanismes impliqués dans la PR .....	32
<b>Figure 14</b> : taux de vitamine D en fonction de l'âge et du sexe chez des sujets atteints de PR.....	37
<b>Figure 15</b> : variations de la vitamine D et de la CRP en fonction de l'âge et du sexe chez des sujets atteints de PR.....	38
<b>Figure 16</b> : variations de la vitamine D et de la VS de première heure en fonction de l'âge et du sexe chez des sujets atteints de PR .....	40
<b>Figure 17</b> : Variations de la vitamine D et de l'indice DAS <sub>28</sub> en fonction de l'âge et du sexe chez des patients atteints de PR .....	41
<b>Figure 18</b> : étude en composantes principales des paramètres étudiés (vitamine D, CRP, DAS28).....	42

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau 01</b> : différentes sources alimentaires de la vitamine D2 et D3 .....	04
<b>Tableau 02</b> : traitement médicamenteux symptomatiques utilisés dans la PR .....	25
<b>Tableau 03</b> : effets du calcitriol sur les cellules du système immunitaire .....	29

# Table des matières

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

## Partie I : synthèse bibliographique

### Chapitre 01 : la vitamine D

1.1	Présentation de la vitamine D .....	3
1.2	Origine de la vitamine D .....	3
1.2.1	Origine exogène de la vitamine D .....	4
1.2.2	Origine endogène de la vitamine D .....	5
1.2.2.1	Facteurs influençant sur la synthèse endogène de la vitamine D.....	6
1.3	Métabolisme de la vitamine D .....	6
1.3.1	Transport de la vitamine D .....	6
1.3.2	Hydroxylation hépatique de la vitamine D.....	7
1.3.3	Hydroxylation rénale de la vitamine D .....	8
1.4	Catabolisme de la vitamine D.....	10
1.5	Régulation du métabolisme de la vitamine D .....	10
1.5.1	Régulation de la synthèse hépatique de la vit-D (25(OH) D).....	11
1.5.2	Régulation rénale de la synthèse du calcitriol.....	11
1.5.3	Régulation du catabolisme du calcitriol .....	11
1.6	Mécanisme d'action de la vitamine D .....	13
1.6.1	Action génomique du calcitriol.....	13
1.6.2	Action non génomique de la vitamine D .....	14
1.7	Effets de la vitamine D.....	14
1.7.1	Effets classiques de la vitamine D .....	15
1.7.2	Effets non classiques de la vitamine D .....	15
1.7.2.1	Vitamine D et diabète de type I.....	15
1.7.2.2	Vitamine D et cancer .....	15
1.7.2.3	Vitamine D et risques cardiovasculaires.....	15
1.7.2.4	Vitamine D et auto-immunité .....	16
1.7.2.5	Vitamine D et maladies infectieuses .....	16

### Chapitre 02 : La polyarthrite rhumatoïde

2.1	Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde .....	17
2.2	Epidémiologie .....	17
2.3	Facteurs de risques.....	18

2.3.1	Facteurs hormonaux.....	18
2.3.2	Facteurs génétiques .....	18
2.3.3	Facteurs environnementaux .....	18
2.4	Physiopathologie .....	19
2.4.1	Phase d'initiation.....	19
2.4.2	Phase de recrutement et d'inflammation de la synoviale .....	20
2.4.2.1	Migration cellulaire .....	20
2.4.2.2	Infiltration cellulaire de la synovite inflammatoire.....	21
2.4.2.3	Dérèglement des cytokines.....	22
2.4.3	Phase de prolifération synoviale et lésions ostéo-cartilagineuses.....	23
2.4.4	Réparation articulaire.....	24
2.5	Traitements de la PR .....	24
2.5.1	Traitements symptomatiques .....	25
2.5.2	Les traitements de fonds.....	25
2.5.2.1	Traitements de fond chimiques .....	25
2.5.2.2	Traitements de fonds biologiques.....	26

### **Chapitre 03 : vitamine D et polyarthrite rhumatoïde**

3.1	Vitamine D et auto-immunité .....	27
3.1.1	Calcitriol et cellules dendritiques DC.....	27
3.1.2	Vitamine D et macrophages .....	28
3.1.3	Calcitriol et lymphocytes T .....	28
3.1.4	Calcitriol et lymphocytes B.....	29
3.2	Interrelation entre la vitamine D et la PR.....	30
3.2.1	Inhibition de la présentation d'antigènes par les CPAs et activation des lymphocytes régulateurs .....	30
3.2.2	Inhibition de la sécrétion des auto-anticorps par les L <sub>B</sub> .....	31
3.2.3	Limitation des destructions articulaires.....	31

### **Partie II : matériel et méthode**

1.	Objectif de l'étude.....	33
2.	Lieu de l'étude .....	33
3.	Population étudiée .....	33
4.	Matériel utilisé .....	33
4.1	Matériel de laboratoire : .....	33
4.2	Appareillage.....	33

5.	Processus opératoire.....	34
5.1	Prélèvement .....	34
5.2	Dosage des paramètres biologiques .....	34
5.2.1	Evaluation de la VS .....	34
5.2.2	Evaluation de la CRP .....	34
5.2.3	Dosage de la vitamine D .....	35
5.2.4	Calcul de l'indice DAS28 .....	36
5.3	Etude statistique .....	36
6.	Résultats et discussion .....	37
6.1	Evaluation du taux de vitamine D selon l'âge et le sexe chez des sujets atteints de PR .....	37
6.2	Corrélation entre la vitamine D et la CRP .....	38
6.3	Interrelation entre la vitamine D, la VS de première heure.....	39
6.4	Interrelation entre la vitamine D et le DAS <sub>28</sub> chez les sujets atteints de PR .....	41
6.5	Analyse en composantes principales des paramètres étudiés (ACP).....	42
	Discussion générale.....	44
	<b>Conclusion</b> .....	46
	<b>Bibliographie</b> .....	47

## Introduction

La vitamine D est une hormone pléiotropique remplissant diverses fonctions au sein de l'organisme. Elle est principalement synthétisée au niveau de l'épiderme sous l'action des rayons Ultra-violet (UVs) solaires. Elle subit ensuite deux hydroxylations, hépatique et rénale, pour arriver à sa forme pleinement active, le 1,25-dihydroxycalcitriol [1,25(OH)<sub>2</sub>D].

En plus de son rôle clé dans le métabolisme phosphocalcique, cette vitamine remplit des fonctions antibactériennes, antiprolifératives, anti-inflammatoires et tolérogènes. Elle est donc impliquée dans diverses troubles et pathologies, tels que diabète, cancer, troubles cardiovasculaires et maladies auto-immunes.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est l'une des maladies auto-immunes rhumatismales les plus répandues. Elle touche 1% de la population mondiale, avec une prédominance chez la femme (80% des patients). Cette pathologie serait initiée par divers facteurs, incluant une prédisposition génétique associée à des facteurs environnementaux et hormonaux. Elle se traduit par une inflammation articulaire, causée par une réaction immunitaire anormale dirigée vers les cellules de la membrane synoviale.

La vitamine D joue un rôle majeur au niveau du système immunitaire. Elle inhibe l'effet pro-inflammatoire des lymphocytes T, active les lymphocytes régulateurs et stimule la production de cytokines immuno-modulatrices. Elle agit également sur les cellules dendritiques en induisant une réponse tolérogène. La vitamine D permet donc de réduire les mécanismes d'auto-réaction retrouvés dans les maladies auto-immunes dont la polyarthrite rhumatoïde.

La prévalence de cette maladie, constatée dans les pays où l'exposition au soleil est minimale, laisse supposer qu'une carence en vitamine D pourrait être incriminée dans l'initiation et le développement de la polyarthrite rhumatoïde.

L'objectif de ce mémoire est d'évaluer certains paramètres de cette maladie (CRP, VS, DAS<sub>28</sub>) et de doser la vitamine D afin de démontrer s'il existe une corrélation entre cette vitamine et la PR chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Cette étude s'articule en deux parties. La première est divisée en 3 chapitres. Le premier traite de la vitamine D, de son métabolisme, catabolisme, origine et ses divers effets. Le deuxième chapitre donne un aperçu général de la polyarthrite rhumatoïde et son mécanisme physiopathologique. Le dernier chapitre met en lumière la relation entre la vitamine D et cette maladie auto-immune.

## ***Introduction***

La deuxième partie comprend le matériel utilisé et les méthodes adoptées pour les dosages de la Vitamine D et l'évaluation de la CRP, VS et DAS<sub>28</sub>. Elle est suivie par une étude statistique révélant les résultats obtenus, leur interprétation et une discussion générale en se terminant par une conclusion et les perspectives futures.

# Synthèse bibliographique

# Chapitre I :

# La vitamine D

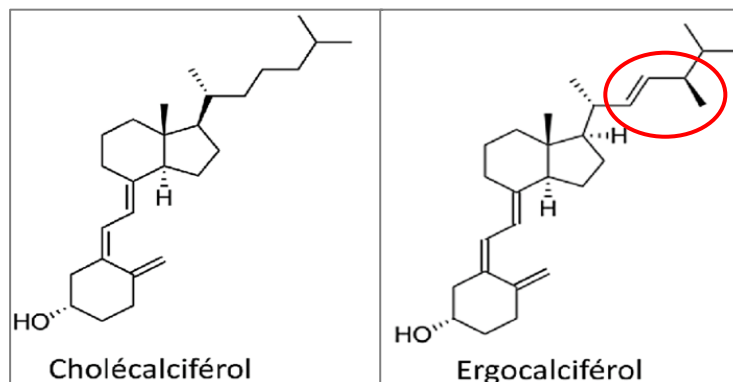
## 1.1 Présentation de la vitamine D

La vitamine D regroupe un ensemble de composés liposolubles, dérivés du cholestérol et dotés d'une structure dite sécostéroïde (**Herrman *et al.*, 2016**). Elle présente une activité antirachitique, est relativement stable à la chaleur (jusqu'à 38°) mais se dégrade au contact de la lumière et de l'oxygène.

Le terme de vitamine D englobe près de 50 métabolites. Toutefois, on différencie deux formes principales : la vitamine D2 et la vitamine D3 (**Landrier, 2014 ; Tissandié *et al.*, 2006; Lips, 2006**).

On a :

- La vitamine D2 : ou ergocalciférol dérivée de l'ergostérol végétal ;
- La vitamine D3 : ou cholécalciférol dérivé du cholestérol animal.



**Figure 01** : structure moléculaire de la vitamine D2 et D3 (**Landrier *et al.*, 2014**) (modifié).

La différence entre ces deux composés réside dans la chaîne latérale : la vitamine D2 se caractérise de la D3 par la présence d'une double liaison entre les carbones C22 et C23 en plus d'un groupement méthyle sur le carbone C24 (**Figure. 01**) (**Herrman *et al.*, 2016**). Toutefois, sur le plan biologique, le cholécalciférol est doté de 3 fois plus d'efficacité que l'ergocalciférol.

## 1.2 Origine de la vitamine D

La vitamine D possède une double origine : exogène et endogène. Cette molécule est donc considérée comme une hormone et non pas comme une vitamine puisque le terme « vitamine » désigne une molécule « vitale » que le corps ne peut pas synthétiser et dont la source se fait uniquement par un apport alimentaire. Ce qui ne s'applique pas à la vit-D

(Vitamine D) puisque celle-ci présente une capacité de synthèse endogène au niveau de l'épiderme (Souberbielle, 2013).

### 1.2.1 Origine exogène de la vitamine D

L'apport exogène en vitamine D provient principalement de l'alimentation. Toutefois, les sources alimentaires des vitamines D2 et D3 ne sont pas nombreuses, et ne représentent que 10 à 20% de l'apport totale en vitamine D. D'après l'étude INCA 2 (Etude individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires), l'alimentation apporterait seulement 2,6 µg/j en vitamine D chez l'adulte et 1,9 µg/j chez l'enfant, ce qui est loin d'être suffisant pour couvrir les apports nutritionnels recommandés (ANR) (Landrier, 2014 ; Herrman *et al.*, 2016).

Les sources de la vit-D2 sont très rares. Les seules sources significatives sont les champignons Shitake séchés, les céréales et certaines levures. Quant à la D3, on la retrouve principalement dans l'huile de foi de morue, les poissons gras marins, les œufs et quelques produits laitiers (tableau. 01).

**Tableau 01** : différentes sources alimentaires de la vitamine D2 et D3 (Souberbielle, 2013).

Vitamine	Source alimentaire	Teneur en Vitamine (µg/100g)
<b>D2</b>	Champignon Shitake séché	20 - 25
	Huile de foi de morue	500
	Thon, saumon, hareng,	15 – 25
	Saumon d'élevage	7-10
<b>D3</b>	Huitres	10
	Sole	2
	Truite	5
	Jaune d'œuf	2-3
	Foie de veau	0,5
	Beurre	0,6-1,5

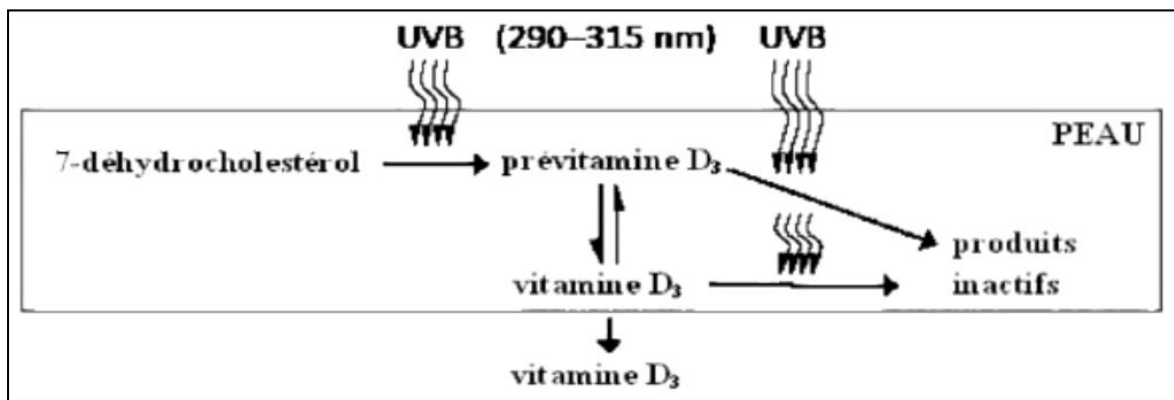
Aujourd'hui, on trouve des aliments enrichis en vitamine D, tel que les laitages, le beurre et les fromages. Il existe aussi des suppléments vitaminiques lesquels contribuent à améliorer l'apport de la vit-D.

### 1.2.2 Origine endogène de la vitamine D

La néo-synthèse endogène représente la source principale de la vitamine D. En effet, environ 80 – 90% de la vitamine D circulante dans l'organisme est obtenue par synthèse cutanée au niveau de l'épiderme sous l'action des rayons ultraviolets (UVs) du soleil (**Holick et al., 2007**).

Cette production se fait à partir du 7-déhydrocholestérol (provitamine D), un métabolite dérivé du cholestérol et présent en grandes concentrations au niveau des cellules plasmiques de l'épiderme (au niveau de la strate basale et de la strate épineuse de l'épiderme).

Au contact des UVBs solaires (longueur d'onde allant de 290 à 315 nm), le 7-déhydrocholestérol va subir une photolyse conduisant à la dégradation de la liaison entre les carbones C9 et C10, et la production de la pré-vitamine D. Au niveau cutané, seule la conformation (cis-cis) est formée. Cette molécule est instable sur le plan thermodynamique ; elle subira donc une isomérisation pour produire du cholécalciférol ou vitamine D<sub>3</sub> qui sera par la suite éjectée vers le milieu extracellulaire pour rejoindre la circulation sanguine (**Figure.02**) (**Holick et al., 2007 ; Herrman et al., 2016 ;** ).



**Figure. 02** : synthèse cutanée de la vitamine D (**Tsiaras et al., 2011**).

A ce stade, la vitamine D n'est toujours pas active ; elle est donc considérée comme une pro-hormone et subira plusieurs hydroxylations avant d'être biologiquement active. Sous cette forme, sa demi-vie est d'environ 2,5h. Au cas d'une trop grande production de pré-

vitamine D, celle-ci sera transformée en composés inactifs : le tachystérol et le lumistérol (Heraud, 2016 ; Herrman, 2016).

### 1.2.2.1 Facteurs influençant sur la synthèse endogène de la vitamine D

Comme la production endogène de la vitamine D dépend principalement de l'énergie solaire, tout élément pouvant influencer sur l'exposition de l'épiderme aux rayons UVB pourrait avoir un impact dramatique sur sa synthèse (Holick *et al*, 2007 ; Wimalawansa, 2019).

Parmi les premiers éléments affectant cette synthèse cutanée, on a les saisons, la latitude et l'horaire d'exposition au soleil. C'est pourquoi, il a été observé que dans les zones se situant à plus de 35° d'altitudes, la production de D3 est quasi nulle à cause des rayons solaires trop faibles pour induire une néo-synthèse. La même chose est remarquée en saison hivernale.

D'autres facteurs anthropomorphiques affectent également la production endogène de la D3. Avec l'âge, la concentration de 7-déhydrocholestérol dans l'épiderme diminue considérablement limitant ainsi sa photolyse en vit-D3. L'obésité conduit à la solubilisation de la vit-D dans les couches lipidiques, limitant ainsi son activation en produit actif.

La mélanine, considérée comme un écran solaire naturel, absorbe les UVB, qui n'atteignent qu'en très petite quantité les couches de l'épiderme. Similairement, les crèmes solaires d'un indice de protection supérieur à 8 absorberaient entre 92% et 95% des photons solaires, diminuant ainsi la photosynthèse de la D3 dans la peau. La pollution ainsi que le port de vêtements couvrant influenceraient également sur la production de la vitamine D3 (Holick & Chen, 2008 ; Landrier, 2014).

## 1.3 Métabolisme de la vitamine D

### 1.3.1 Transport de la vitamine D

Qu'elle soit apportée par l'alimentation ou synthétisée in-situ, la vitamine D reste inactive sous ses deux formes (D2 ou D3). Elle sera donc transportée jusqu'au foie puis aux reins afin d'y subir une double hydroxylation. A la fin, on obtiendra du calcitriol, métabolite pleinement actif des vitamines D2 et D3 (Heraud, 2016).

Apportée par l'alimentation, la vitamine D sera absorbée au niveau du tubule proximal de l'intestin grêle, soit par translocation passive ou bien, via des transporteurs spécifiques au cholestérol (SR-B1, CD36, NPC1L1). Par la suite, elle sera incorporée aux chylomicrons pour être redirigée vers le foie (**Tissandié, 2006 ; Reboul et al, 2011**).

Quant à la vitamine D3 néo-synthétisée, elle est véhiculée à travers le sang liée à son transporteur spécifique, le VDBP (*vitamin D Binding Protein*), ou DBP. L'albumine et les lipoprotéines contribuent également, mais à un moindre degré, au transport de la vitamine D (D2 et D3), leur affinité étant moindre que celle de la VDBP (**Adriana et al., 2005 ; Souberbielle, 2013**).

### 1.3.2 Hydroxylation hépatique de la vitamine D

Une fois arrivée au niveau du foie, la vitamine D subira une première hydroxylation au niveau du carbone C25 pour obtenir de la 25-hydroxy-vitamine D ou 25(OH) D, appelé aussi calcidiol (**Figure 03**).

L'enzyme clé responsable de cette hydroxylation est la CYP2R1 microsomale, un cytochrome de la famille des P450. D'autres enzymes peuvent également catalyser cette réaction : le CYP27A1 mitochondrial, le CYP3A4 et le CYP2J2 microsomal (**Figure. 05**) (**Adriana, 2005 ; Tissandié, 2006 ; Landrier, 2014**).

La régulation de cette hydroxylation hépatique est quasi nulle. La production de 25(OH) D est donc proportionnelle au taux de vitamine D disponible : plus il y aura de vitamine D absorbée ou synthétisée, et plus la concentration de la 25-hydroxy-vitamine D sera élevée dans le sang (**Souberbielle, 2013**).

La concentration de la DBP étant très élevée dans le sérum, le 25(OH) D lié constitue l'une des principales formes de vitamine D circulante et son taux sérique permet de déterminer le statut vitaminique des patients (**Briot, 2009**).

La demi-vie de la 25(OH) D est de 3 à 4 semaines. Cela grâce à sa grande affinité avec son récepteur, le DBP. Le plasma constitue donc un site de réserve important de calcidiol lié à son vecteur. La vit-D peut également être stockée sous ses deux formes (vitamine D2/D3 et 25(OH) D) au niveau des tissus adipeux, des muscles, et du foie (**Tissandié, 2006 ; Souberbielle, 2013**).

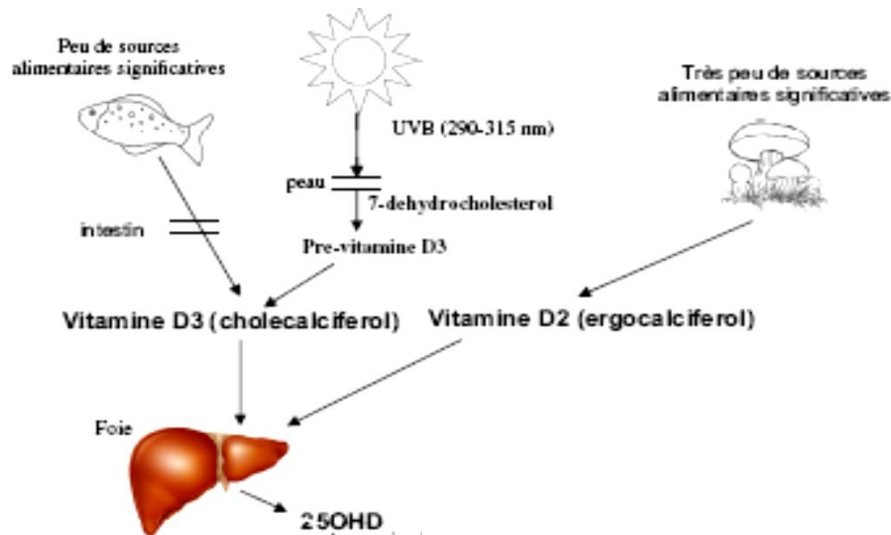


Figure. 03 : Hydroxylation hépatique de la vitamine D (Souberbielle, 2014) (Modifié).

### 1.3.3 Hydroxylation rénale de la vitamine D

La 25(OH) D liée à son transporteur DBP sera dirigée à travers la circulation sanguine jusqu'aux reins. Là, elle subira une  $1\alpha$ -hydroxylation au niveau du carbone C1. On obtient ainsi de la 1,25-dihydroxy-vitamine D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] ou calcitriol qui constitue la forme pleinement active de la vitamine D (Figure. 05) (Schnoidre *et al.*, 2012 ; Landrier, 2014).

Cette réaction s'effectue au niveau des cellules du tubule proximal rénal. L'enzyme responsable de cette hydroxylation est la CYP27B2, un cytochrome de la famille des P450, fortement exprimé au niveau des reins mais qu'on retrouve de façon ubiquitaire sur de nombreux autres tissus. Cela laisse donc à penser qu'il existe des sites de synthèse autocrine de vit-D active : le cerveau, le pancréas, le placenta, prostate, colon, parathyroïdes, monocytes, lymphocytes et kératinocytes (Figure. 05) (Tissandié, 2006 ; Souberbielle, 2013).

La translocation du complexe  $1,25(\text{OH})_2\text{D-DBP}$  du tubule vers les cellules parenchymateuses s'effectue via la mégaline, une protéine de surface qui agit en synergie avec la cubiline. La cubiline aura pour rôle de capter le complexe 25(OH)D-DBP afin qu'il puisse être internalisée dans les cellules via la mégaline.

Au niveau du plasma cellulaire, les transporteurs DBP seront dégradés dans des lysosomes ; la 25(OH) D sera véhiculée vers les mitochondries via d'autres transporteurs

spécifiques (IDBP-3) et où elle sera hydroxylé pour produire le calcitriol [1,25(OH)<sub>2</sub> D] (Figure 04). Sa demi-vie est de 4h (Adriana *et al.*, 2005 ; Landrier, 2014).

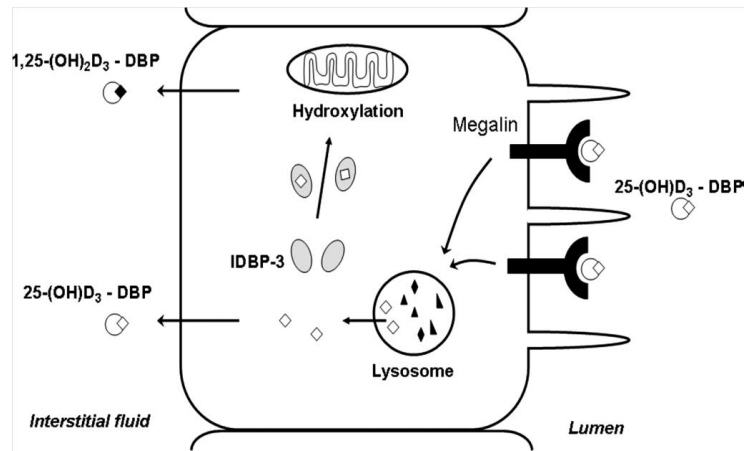


Figure.04 : transport du 25(OH) D du tubule proximal vers les cellules rénales (Adriana *et al.*, 2005).

La 1,25(OH)<sub>2</sub> D obtenue va agir sur différents tissus cibles, notamment les os, les reins, les intestins et la parathyroïde. On retrouve également d'autres sites d'action : l'épiderme, le système nerveux et les cellules du système immunitaire (Tissandié, 2006).

A savoir qu'une partie de la 25(OH) D peut être re-libérée dans la circulation sanguine liée au DBP et sans subir aucunes modifications.

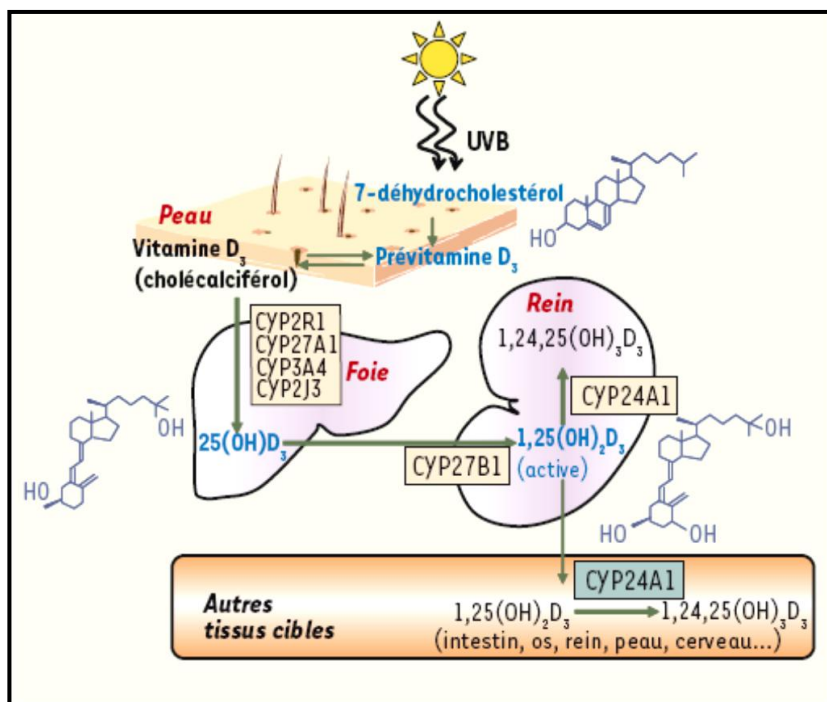
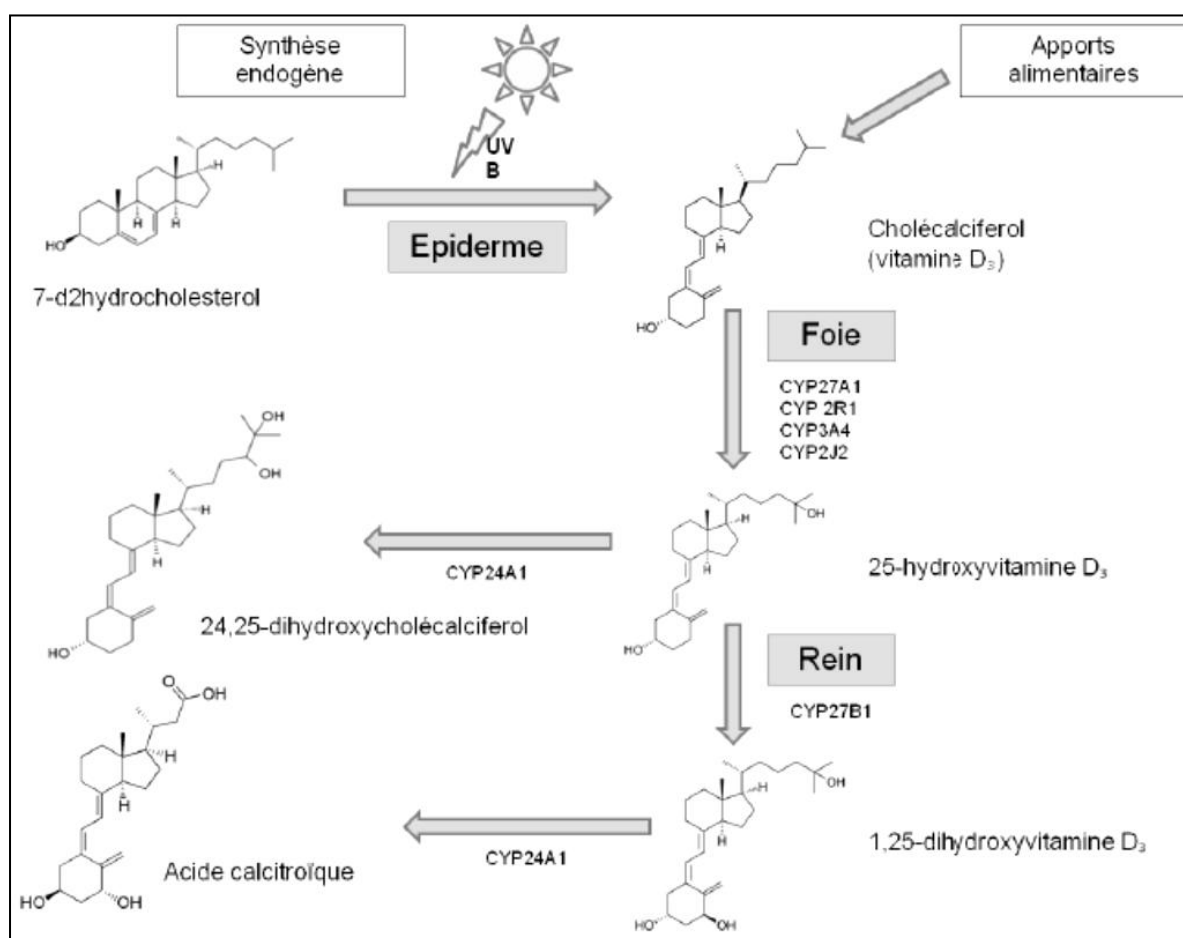


Figure. 05 : Schéma résumant le métabolisme de la vitamine D3 (Tissandié, 2006)

## 1.4 Catabolisme de la vitamine D

Le catabolisme de la vitamine D s'effectue via la CYP24A1, une enzyme ubiquitaire localisée dans la quasi majorité des tissus de l'organisme. Celle-ci catalyse l'hydroxylation de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D et de la 25(OH)D en 1,24,25-trihydroxyvitamine D. Suite à une cascade de réactions, on aboutit à la production de l'acide calcitroïque, forme inactive de la vitamine D (**Figure. 06**) (Tissandié, 2006 ; Herrman *et al.*, 2016).

La CYP24A1 est ainsi responsable du maintien du taux des métabolites actifs de la vitamine D dans l'organisme.



**Figure. 06** : schéma résumant le métabolisme global de la vitamine D (Landrier, 2014).

## 1.5 Régulation du métabolisme de la vitamine D

La régulation du métabolisme de la vit-D fait intervenir majoritairement les hormones de l'homéostasie calcique (parathormone) ainsi que des molécules de nature lipidique. Ces hormones vont agir sur les enzymes impliquées dans la synthèse et le

catabolisme de la vit-D afin de réguler leur activité (CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1) (Tissandié, 2006).

### 1.5.1 Régulation de la synthèse hépatique de la vit-D (25(OH) D)

Dans le foie, la synthèse du 25(OH) D est très peu régulée : plus il y a synthèse (ou ingestion) de vitamine D et plus il y aura production de 25(OH) D. Toutefois, certains récepteurs nucléaires peuvent moduler la transcription du CYP27A1, enzymes clé du métabolisme hépatique du calcitriol.

On cite notamment, les HNF4 $\alpha$  et PPAP $\gamma$  (dont le ligand est une acide gras insaturé) qui stimulent l'expression de la CYP27A1. Quant à l'inhibition du CYP27A1, elle s'effectue via le PPAR $\alpha$  et SHP (**Figure.07**) (*Small Heterodimere Partner*)

### 1.5.2 Régulation rénale de la synthèse du calcitriol

Au niveau rénal, la synthèse du calcitriol est étroitement régulée par la parathormone (PTH), considérée comme le principal régulateur positif de la CYP27B1 (Tissandié *et al.*, 2006)

L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie activent la PTH via un control positif. En contre partie, l'hypercalcémie, l'hyperphosphatémie ainsi que l'augmentation de la concentration du calcitriol circulant dans le plasma inhibent la PTH (control négatif). Le Ca<sup>++</sup>, le phosphate (PO<sub>4</sub><sup>3+</sup>) et la concentration circulante du 1,25(OH)<sub>2</sub> D ont un effet direct sur le CYP27B1 et donc, sur la concentration du calcitriol dans la plasma (**Fig.07**).

La PTH va agir en stimulant l'activité du promoteur du CYP27B1 via la phosphorylation du facteur de transcription CREB (*c-AMP Dependent Response Element Binding Protein*) (Armbrecht *et al.*, 2003).

D'autres facteurs vont également intervenir sur la régulation du CYP27B1, notamment : l'insuline, l'IGF-I (*insuline like growth factor I*), le FGF 23 (*fibroblastic growth factor 23*) et la calcitonine.

En ce qui concerne la synthèse extra-rénale de la vit-D, elle ne semble pas régulée par la PTH ni par la calcémie (Girgis *et al.*, 2003).

### 1.5.3 Régulation du catabolisme du calcitriol

Le catabolisme de la vitamine D, survenant majoritairement au niveau des reins, s'effectue via la régulation de la 24-hydroxylase rénale. D'une part, la PTH et la

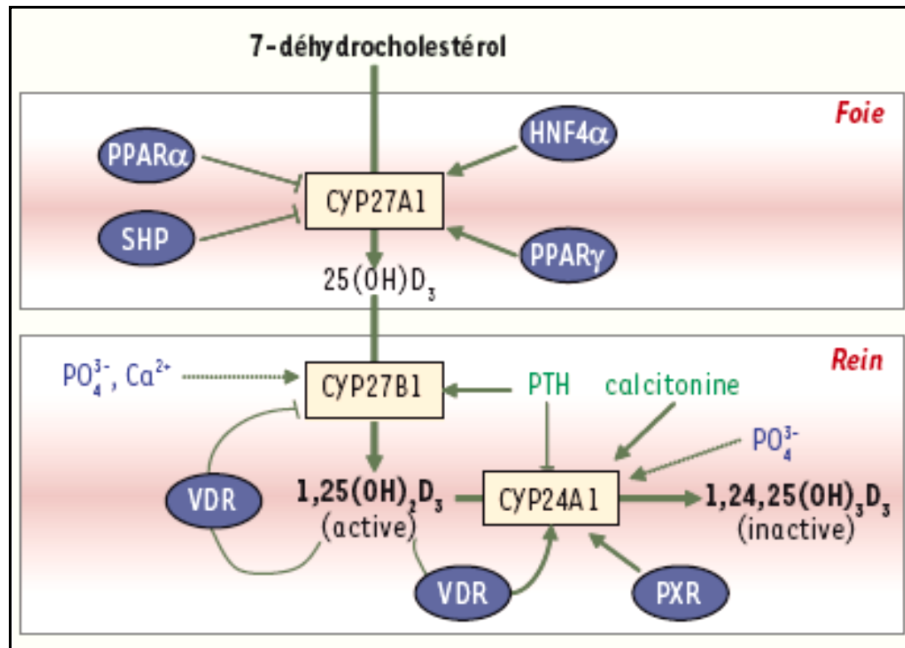
phosphatémie exercent un effet négatif sur le CYP24B1 en inhibant son expression (effet inverse à celui sur la CYP27B1). Quant à la calcitonine, elle va stimuler la transcription de cette enzyme via la voie de signalisation Ras-PKC zêta (**Figure 07**) (**Tissandié et al., 2006**).

D'autres parts, le VDR, récepteur classique de la vit-D activée, est considéré comme le principal régulateur de la transcription des séquences codantes pour la 24-hydroxylase. Cela via sa liaison avec le calcitriol activé.

Une fois le VDR activé par son interaction avec la vit-D, le complexe formé va activer la transcription de la CYP24B1 via le récepteur de l'acide rétinoïque X (RXR).

Par ailleurs, la liaison de l'hétérodimère VDR/RXR au facteur de transcription bHLH (*basic helix loop helix*) exercerait un effet direct sur l'inhibition du CYP27B1. Ce récepteur agit en se fixant sur une séquence consensus, dite boîte  $\epsilon$ , présente au niveau du promoteur de la  $1\alpha$ -hydroxylase (**Muryama et al., 2004**).

On retrouve également un autre facteur de transcription, le PXR (*Pregnane X receptor*), lequel joue un rôle clé dans le métabolisme des xénobiotiques et médicaments, et qui possède un effet activateur de la CYP24B1 via son interaction avec les séquences VDRE du promoteur. Du même fait, les médicaments activateurs de la PXR (anticonvulsifs, antiépileptiques, corticostéroïdes) pourraient conduire à une carence en vit-D ; la prescription d'une supplémentation en vit-D est donc fortement recommandée, notamment dans le cas d'un traitement à long terme (personnes atteintes d'épilepsie par exemple) (**Tissandié et al., 2006 ; Souberbielle et al., 2013**).



**Figure. 07** : mécanismes de la régulation du métabolisme hépatique et rénal de la vitamine D (Tissandié *et al.*, 2006).

## 1.6 Mécanisme d'action de la vitamine D

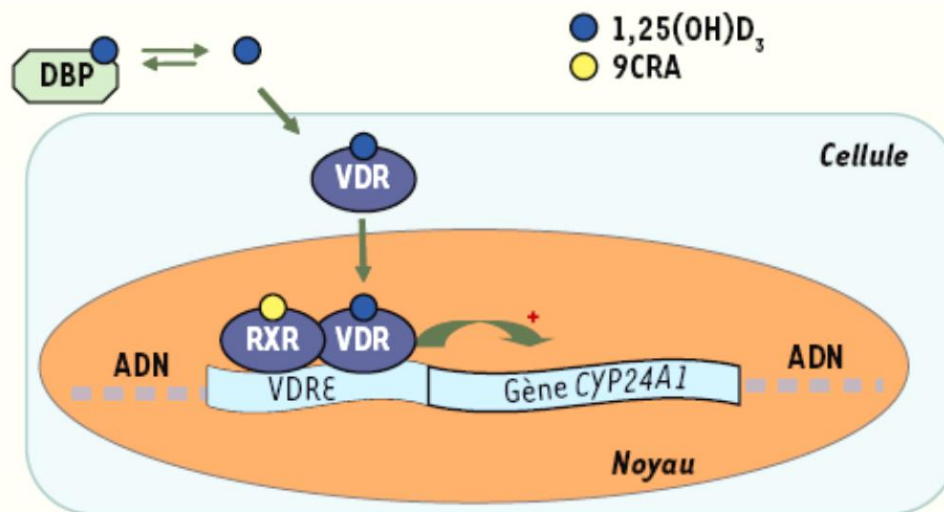
La vitamine D activée agit de deux façons, soit par mécanisme génomique ou non génomique.

### 1.6.1 Action génomique du calcitriol

L'effet génomique du calcitriol implique le VDR (*Vitamin D receptor*), un récepteur nucléaire, considéré comme un facteur de transcription activé par des ligands, généralement de nature lipidique (Landrier, 2014). Ce récepteur est exprimé de façon ubiquitaire sur un grand nombre de cellules et de tissus, ce qui suggère que la majorité des cellules sont de potentielles cibles de la vitamine D.

Une fois le calcitriol lié au VDR, le complexe formé va se transloquer à l'intérieur du noyau de la cellule pour ensuite s'associer au récepteur de l'acide rétinoïque RXR. L'hétérodimère ainsi formé (RXR-VDR lié au calcitriol) va se lier sur des séquences bien spécifiques de l'ADN, appelées éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) et situées sur des régions promotrices de gènes. Cela permet ainsi soit de d'activer ou de réprimer l'expression des gènes (Figure 08) (Landrier, 2014).

Ce mécanisme d'induction et de répression s'effectue en présence de cofacteurs lors de la fixation du calcitriol au VDR (Rosen *et al.*, 2012). Cela en plus de l'action de la chromatine qui oriente cette régulation selon son degré d'acétylation ou de méthylation.



**Figure. 08 :** action génomique de la vitamine D. Ici le gène cible est celui responsable de la transcription du CYP24A1 (Tissandié *et al.*, 2006).

### 1.6.2 Action non génomique de la vitamine D

La vitamine D agit également via une voie dite non-génomique. Ce mécanisme est plus rapide et implique un VDR membranaire qui agit en activant la voie de transduction via une protéine Kinase C, ce qui permet de réguler le métabolisme des phospho-inositides ainsi que la distribution intracellulaire du calcium (Tissandié *et al.*, 2006).

Un exemple de cet effet non génomique du calcitriol est représenté par les entérocytes où il permet le captage puis l'absorption du Ca<sup>++</sup>, ainsi que dans les ostéoblastes, les hépatocytes et les cellules du pancréas. Toutefois, le mécanisme exact impliqué dans de cette voie reste encore à découvrir.

## 1.7 Effets de la vitamine D

La distribution du VDR dans la quasi-totalité des cellules de l'organisme (à l'exception des globules rouges) laisse à penser que la vit-D remplit un rôle beaucoup plus vaste que celui de l'homéostasie phosphocalcique (Souberbielle *et al.*, 2013).

En effet, le calcitriol possède un effet endocrine, tout comme une hormone, via son action directe sur l'ADN cellulaire. Cette molécule possède également des effets paracrines, autocrines et intracrines. Cela, par l'expression de la CYP27B1 dans un large panel de tissus,

notamment : les adipocytes, les kératinocytes, les lymphocytes et les macrophages (**Girgis et al., 2003 ; Tissandié et al., 2006 ; Dahler, 2009;** ).

### **1.7.1 Effets classiques de la vitamine D**

Le premier rôle connu de la vit-D est son action clé dans le métabolisme phosphocalcique et la densité osseuse.

Tout d'abord, cette molécule agit au niveau de l'intestin où elle facilite l'absorption du calcium et du phosphate. Cela, en activant la synthèse des transporteurs du calcium (CaT1) permettant ainsi son absorption vers la circulation sanguine. Et d'un autre côté, en augmentant l'expression de la calbidine qui permet la diffusion passive des phosphates par le biais d'un transport du Ca<sup>++</sup> contre son gradient (**Souberbielle, 2013**).

D'autre part, la vit-D agit sur la résorption osseuse en induisant la différenciation et l'activation des ostéoclastes. Sur le plan rénal, la vitamine D active la réabsorption tubulaire du Ca<sup>++</sup> ainsi que celle du phosphate et accélère leur transport dans l'organisme.

### **1.7.2 Effets non classiques de la vitamine D**

Exprimé par plus de 900 gènes, la vit-D agit à plusieurs niveaux de l'organisme :

#### **1.7.2.1 Vitamine D et diabète de type I**

La vitamine D joue un rôle modulateur de la sécrétion de l'insuline et sa sensibilité ; elle possède également un effet protecteur contre les attaques immunitaires dirigées contre les îlots de Langerhans, ce qui permet de retarder l'apparition de DT1 (**Bahri et al., 2013**).

#### **1.7.2.2 Vitamine D et cancer**

Un taux de vit-D élevé est associé à un moindre risque d'apparition de cancer, notamment les cancers du sein, du colon, de la prostate et le cancer colorectal.

Cela s'explique par le rôle du calcitriol dans la différenciation et la prolifération cellulaire, dans l'apoptose, l'angiogénèse, ainsi que sur la communication et l'adhérence cellulaire ce qui limite l'apparition de tumeurs (**Holick, 2003**).

#### **1.7.2.3 Vitamine D et risques cardiovasculaires**

De nombreuses observations ont rapporté une corrélation entre les accidents cardiovasculaire et le taux de 25OHD dans le sang. Cela peut s'expliquer par l'expression de la VDR au niveau des cardiomyocytes, ce qui permet de moduler la contractilité des muscles cardiaques. Le calcitriol empêche la calcification vasculaire en modulant l'expression des MMP2 et MMP9.

#### **1.7.2.4 Vitamine D et auto-immunité**

Le VDR est exprimé dans la majorité des cellules du système immunitaire, ce qui laisse à penser qu'il jouerait un rôle immunomodulateur.

En effet, de nombreuses études ont confirmé une corrélation entre la concentration du calcitriol et l'incidence nombreuses maladies auto-immunes, notamment : le syndrome inflammatoire de l'intestin, le lupus, maladies rhumatoïdes auto-immunes (PR et SPA), sclérose en plaque, etc. (**Verstuyf *et al.*, 2010**).

#### **1.7.2.5 Vitamine D et maladies infectieuses**

D'après des données épidémiologiques, il est aujourd'hui prouvé qu'une déficience en calcitriol augmenterait les risques d'infections, notamment par les *Mycobacter Tuberculosis*.

En effet, des concentrations optimales de 25OHD dans le plasma activent la production du calcitriol par les macrophages, ce qui va induire la production de cathélicidine, qui est un antibiotique naturel (**Courbebaisse *et al.*, 2010**).

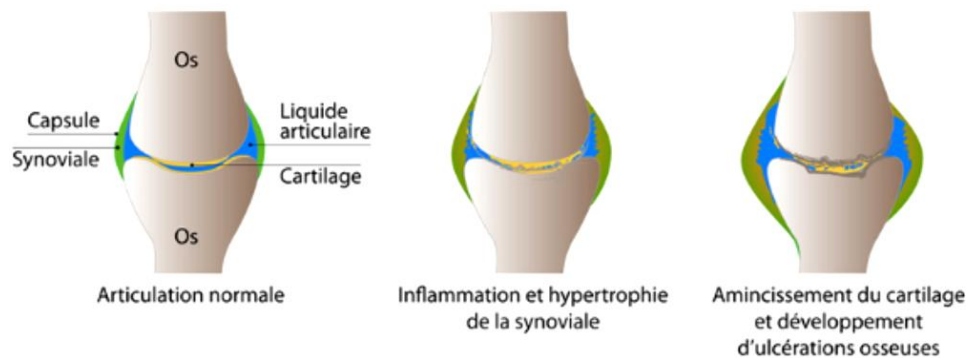
# Chapitre 02 :

# La polyarthrite rhumatoïde

## 2.1 Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie rhumatismale inflammatoire d'origine auto-immune. C'est une maladie systémique, touchant les articulations et plus spécifiquement, la membrane synoviale (membrane responsable de la lubrification des articulations par sécrétion du liquide synoviale). Elle peut également toucher d'autres zones extra-articulaires (foie, les reins) (Morel *et al.*, 2004 ; Ghozlani *et al.*, 2012).

La PR est une maladie destructrice et déformante, pouvant affecter grandement l'espérance de vie des malades. Elle se traduit par une réaction inflammatoire exagérée pouvant conduire à une destruction irréversible de la synovite accompagnée de douleurs, de gonflements au niveau des articulations et d'une érosion osseuse (Figure 09) (Harrison *et al.*, 2020 ; Zou *et al.*, 2021).



**Figure. 09** : différences entre une articulation normale et une articulation d'une personne atteinte de PR (Harrison *et al.*, 2020).

## 2.2 Epidémiologie

La PR est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus répandu. Il touche 0,5 à 1% de la population mondiale, avec une plus grande prévalence chez la femme (80% des malades), notamment chez la femme en péri-ménopause : pour quatre femmes atteintes on a un seul homme (Pillon & Michiels, 2013). Cette différence du rapport ratio-sexe tend à s'équilibrer au delà de 60 ans.

Les manifestations débutent généralement vers 35 à 55 ans. Mais il existe également des formes juvéniles. Dans ce cas, et si le malade n'a pas encore atteint 16 ans, on parle d'arthrite idiopathique juvénile (JIA) (Zou *et al.*, 2021).

En Europe, on note une plus grande prévalence de PR au nord par rapport au sud. Par exemple, en Grande Bretagne, l'incidence de la maladie est de 0,81% alors qu'en Espagne,

elle est de 0,5% et de 0,31 en France. En contrepartie, les cas de PR sont assez rares en Afrique et en Asie, avec une prévalence de 0,1% (**Alamanos & Drosos, 2005**).

## 2.3 Facteurs de risques

Comme toutes les maladies auto-immunes, l'étiologie de la PR est encore obscure. Cependant, de multiples facteurs, lorsqu'ils sont associés peuvent augmenter les risques d'apparition de cette maladie (**McInnes & Schett, 2011**).

### 2.3.1 Facteurs hormonaux

La grande prévalence de la PR chez les femmes, avec une incidence de 75% à 80%, laisse à penser que les hormones sexuelles jouent un rôle important dans le déclenchement de la maladie (**Berglin et al., 2010**).

Alors que la grossesse ne semble pas impliquée dans cette maladie, les risques de déclencher une PR sont 5 fois plus importants en période post-partum et pendant l'allaitement (**Alpizar-Rodriguez et al., 2016**).

### 2.3.2 Facteurs génétiques

Une grande association a été observée entre la PR et le gène codant pour le Human Leukocyte antigène de type II (HLA II) exprimés sur les CPA. Les gènes impliqués sont surtout le HLA-DRB1\*0404, DRB1\*0401 et DRB1\*0101, lesquels sont exprimés chez 30% à 60% des patients atteints de PR (**Pillon & Michiels, 2013**).

Ces allèles codent une séquence protéique commune, la (QKRAA) située sur la chaîne  $\beta$  du HLA II et responsable de la reconnaissance antigénique et de l'activation des lymphocytes T impliqués dans la réaction auto-immune (**Roudier et al., 2005 ; Ghozlani et al., 2012**).

### 2.3.3 Facteurs environnementaux

Divers agents microbiens et viraux ont été incriminés dans le déclenchement de la PR (E.coli, Epstein Barre, microbiote intestinale). Ces agents agiraient par mimétisme moléculaire avec certaines composantes articulaires et activeraient ainsi une réaction immunitaire innée. Par exemple, la structure de la protéine de choc thermique (HSP65) est proche de celle d'une protéine situé dans le cytoplasme de la couche bordante et est reconnue par les HLA-DRB (**Morel et al., 2004**).

Le tabagisme est également considéré comme facteur de risque de la PR (**Vittecoq et al., 2018**). D'autres facteurs environnementaux sont aussi impliqués : le régime alimentaire, le tresse, la qualité de vie (vie urbaine et vie rurale) et les parodontites (**Scher et al., 2013**).

## 2.4 Physiopathologie

La PR se caractérise par une réaction immunitaire exagérée impliquant l'immunité innée et adaptative (**Ghozlani et al., 2012**). Elle se traduit par une inflammation de la membrane synoviale qui entraîne une infiltration des cellules immunitaires dans le liquide synoviale, une surproduction de cytokines, chimiokines et ROS (*Reactive Oxydative Stress*) ce qui conduit à une destruction des articulations et des érosions osseuses (**Chen et al., 2019**).

Cela est accompagné par une prolifération anormale des cellules de la membrane synoviale et qu'on appelle « panus synoviale », ainsi qu'une production d'auto-anticorps : facteur rhumatoïde (FR), auto-anticorps anti protéine citrullinées (ACPA) (**Morel et al., 2004 ; Baclé, 2012**).

Le mécanisme d'évolution de la PR peut être organisé en 04 phases : initiation, recrutement et inflammation, destruction des articulations puis réparation articulaire (**Pillon & Michiels, 2013**).

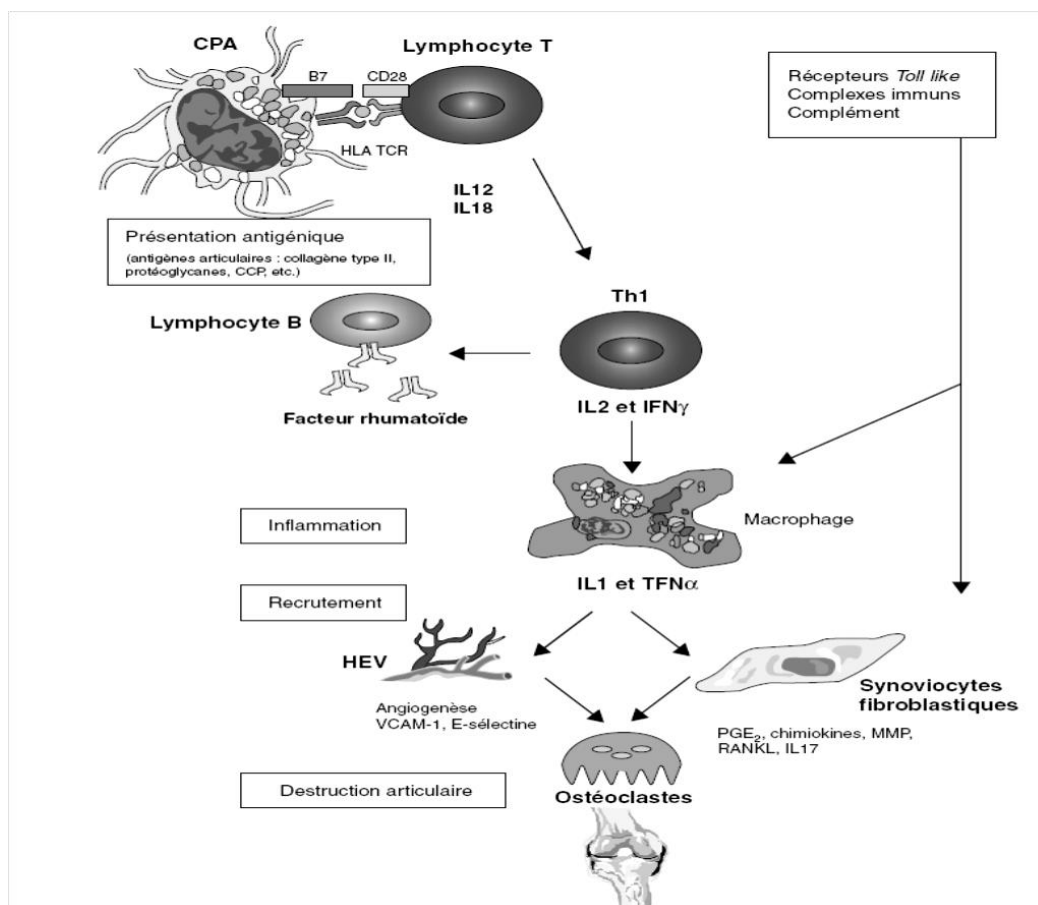
### 2.4.1 Phase d'initiation

Cette phase n'est pas encore très bien élucidée. Elle semble être favorisée par les facteurs cités plus haut (génétiques, hormonaux et environnementaux) et impliquerait les lymphocytes T et l'immunité innée.

En présence d'un antigène (Ag), une CPA (cellule présentatrice d'antigène) va présenter cet Ag lié à son HLA II aux lymphocytes T CD<sub>4</sub> ; il y aura ainsi formation d'un complexe HLA II, Ag et TCR des L<sub>T</sub>. C'est ce complexe qui est responsable de l'activation des lymphocytes T (**Figure 10**).

L'activation de L<sub>T</sub> va stimuler la sécrétion de l'IL2 et de l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ; l'IL2 et l'IFN- $\gamma$  vont activer des fibroblastes, macrophages et lymphocytes B, ce qui va contribuer à la sécrétion d'agents pro-inflammatoires comme l'IL 1 (*interleukine 1*) et le TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* ) (**Figure 10**). Cette production de cytokines aura pour effets et d'amplifier la réaction inflammatoire et de renforcer l'auto-immunité (**Pillon & Michiels, 2013 ; Zou et al., 2021**).

Plusieurs auto-antigène ont été incriminés dans la PR : le collagène de type II, les aggrecanes, les protéoglycanes, certaines protéines spécifiques au cartilage et d'autres antigènes de l'articulation.



**Figure. 10 :** étapes d'évolution de la polyarthrite rhumatoïde (Morel *et al.* 2004).

### 2.4.2 Phase de recrutement et d'inflammation de la synoviale

Cette phase fait intervenir divers acteurs cellulaires, intercellulaires et intracellulaires. Elle est associée à l'immunité acquise et non pas l'immunité innée.

#### 2.4.2.1 Migration cellulaire

Le déclenchement de la synovite survient après migration des leucocytes de la circulation sanguine vers la membrane synoviale ( $L_T$ ,  $L_B$ , monocytes et polynucléaires). Cette migration est associée à une néo-vascularisation qui facilitera la passage des cellules vers la synovie (Morel *et al.*, 2004).

Cette angiogénèse fait intervenir divers facteurs : l'angiostatine, le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), et l'endothéline. Le passage et l'attraction des leucocytes vers l'articulation s'effectuent via des molécules d'adhésion comme le VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule*), ICAM-1 (*Intercellular adhesion molecule*) et l'ELAM (*Endothelial-Leukocyte Adhesion Molecule*) (Mellado *et al.*, 2015).

### 2.4.2.2 Infiltration cellulaire de la synovite inflammatoire

C'est l'infiltration des diverses cellules immunitaire vers la membrane synoviale qui engendre l'inflammation articulaire conduisant aux premiers signes de la PR. Le mécanisme exact de cette inflammation est encore très peu connu. Il ferait intervenir divers types cellulaires, soit : les LT, LB, macrophages, cellules dendritiques (DC), polynucléaires neutrophiles (PNN), fibroblastes et des cellules souches mésenchymateuses.

- **Lymphocytes T (L<sub>T</sub>)**

Les L<sub>T</sub> sont d'importants effecteurs dans la genèse d'une réaction immunitaire. Cela par leur grande capacité à reconnaître le peptide du soi et à activer une cascade de réactions auto-immunes. En effet, les concentrations de L<sub>T</sub> auto-réactifs sont plus élevées chez les patients atteints de PR que chez les sujets normaux. Cela serait dû à une sélection négative déficiente au niveau du thymus : les L<sub>T</sub> auto-réactifs échappent à l'apoptose (**Morel et al., 2004**).

L'activation des L<sub>T</sub> se fera en deux étapes. La première est celle impliquée dans la phase de l'initiation et qui implique les HLA II des CPA, l'antigène et le TCR des L<sub>T</sub>. La deuxième étape est celle qui va aboutir à une auto-réactivité via l'interaction entre les CD40 et B7 de la CPA avec le CD28 du L<sub>T</sub>.

Les LT activées sont principalement des lymphocytes T auxiliaires mémoire exprimant le CD4+ et le CD45RO. Ils vont se différencier en 4 sous-types : les L<sub>Th1</sub> et les L<sub>Th17</sub> (pro-inflammatoires), les L<sub>Th2</sub>, les L<sub>Th</sub> reg (*Lymphocytes TH régulateur*) (anti-inflammatoires).

Dans la PR, on trouve une prédominance des L<sub>Th1</sub> par rapport au L<sub>Th2</sub> avec une sécrétion importante d'Il-2 et d'IFN- $\gamma$ . Cela est dû à un dérèglement de la régulation de la balance Th1-Th2, causé par une mutation au niveau du récepteur de l'Il-4. Ce cytokine est responsable de l'inhibition de la différenciation des Th0 en Th1 ; une mutation sur son récepteur aboutit donc à une persistance des L<sub>Th1</sub> dans la PR (**Ghozlani et al., 2012 ; Catrina et al., 2016**).

D'autres parts, les LT reg CD4+ et CD25+ permettent d'inhiber l'expansion clonale des LT CD4+ via l'interaction de leur récepteur CTLA4 avec la molécule CD28 des LT CD4+. Dans la PR, il y a prédominance d'une déficience quantitative et qualitative des LT reg. Cela est dû à une surexpression des HLA II et du CD68, associée à une surproduction de TNF- $\alpha$ , Il-6 et Il-7 au niveau de la synovite, qui conduit à l'inhibition de l'activité des LT reg (**Catrina et al., 2016**).

Quant aux  $LT_{h17}$ , ils jouent un rôle crucial dans l'Immunopathologie de la PR. Ils seraient impliqués dans le recrutement des PNN et sont responsable de la destruction articulaire en réduisant la synthèse des protéoglycanes et du collagène ainsi que par la surexpression des récepteurs du  $NF\kappa B$ , considéré comme médiateur de la différenciation des ostéoclastes. Les  $LTh17$  sont également responsables de la sécrétion de l'Il-17, une cytokine fortement inflammatoire (**Ishikawa et al., 2016**).

- **Les lymphocytes B ( $L_B$ )**

Dans la PR, les lymphocytes B ( $L_B$ ) remplissent le rôle de CPA et produisent divers cytokines. Leur activation s'effectue via divers voies de signalisation, impliquant des interactions avec des  $L_T$ , des cytokines, les TLR et la reconnaissance de l'Ag via le BCR (*B cell receptor*).

Une fois activées, les  $L_B$  vont se transformer en plasmocytes sécréteurs d'auto-anticorps comme le facteur rhumatoïde (FR), anticorps anti-CCP et des anticorps anti-collagène II. Il y aura également sécrétion de cytokines pro-inflammatoires : Il-1, Il-6 et  $TNF-\alpha$  (**Radideau et al., 2010**).

- **Les synoviocytes**

Sous l'effet des  $TNF-\alpha$  et de l'Il-1, les synoviocytes, constituants la membrane synoviale, vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires, des facteurs de croissance en grande quantité ainsi que des facteurs anti-apoptotiques. Cela va contribuer à la pérennité de l'inflammation ainsi qu'à l'apparition d'un panus rhumatoïde (**Ghozlani et al., 2012**).

### 2.4.2.3 Dérèglement des cytokines

Les cytokines jouent un rôle majeur dans l'Immunopathologie de la PR via un déséquilibre entre les cytokines pro et anti-inflammatoires.

Cela est dû à un excès de production de cytokines de la réponse type Th1 par rapport à ceux de la réponse Th2, ce qui va stimuler anormalement les macrophages et aboutit à une surproduction de cytokines inflammatoires délétères ( $TNF-\alpha$ , Il-1). A cela s'ajoute l'absence de récepteurs solubles aux cytokines (récepteur solubles au  $TNF-\alpha$ , l'Il-1 Ra pour récepteur soluble de l'Il-1) qui en temps normal, inhibent l'action de ces molécules, ce qui ne fera qu'augmenter le déséquilibre pro et anti-inflammatoire déjà existant (**Richez et al., 2017**).

Ainsi, on retrouve au niveau du liquide synovial et du sérum des sujets atteints de PR des concentrations élevées de chimiokines, de facteurs de croissance et de cytokines produites par les synoviocytes, notamment l'Il-1, l'Il-6, l'Il-15, l'Il-18 et le TNF- $\alpha$ .

L'Il-17 et l'Il-18 stimulent l'inflammation en induisant la transcription de médiateurs inflammatoires via l'activation du facteur de transcription NF $\kappa$ B. Le TNF- $\alpha$  est responsable de l'inflammation et est considéré comme le principal acteur impliqué dans les lésions cartilagineuses. Quant à l'Il-6, il présente un double rôle. D'une part, il stimule les protéines de l'inflammation aiguës et d'une autre part, il inhibe la production de l'Il-1 et du TNF- $\alpha$  (Morel *et al.*, 2004).

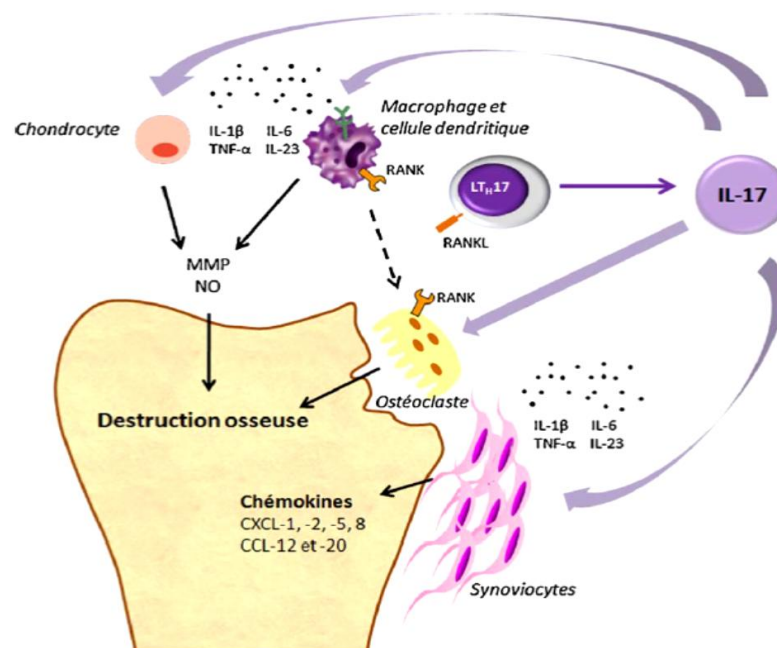
### 2.4.3 Phase de prolifération synoviale et lésions ostéo-cartilagineuses

La destruction ostéo-cartilagineuse est indépendante des L<sub>T</sub>. Elle est la conséquence de l'action des cytokines et de la prolifération pseudo-tumorale des synoviocytes.

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un double rôle dans cette destruction. D'une part, ils induisent la sécrétion de facteurs de croissance conduisant à la prolifération de la synoviale et d'un autre côté, ils activent la production de cathepsines, de collagénases et de métallo-protéinases, qui sont toutes des molécules responsables de la dégradation du cartilage.

Le système RANK/RANKL est également impliqué dans la résorption osseuse sous-chondrale caractéristique de la PR. Le RANKL (*receptor activator of NF $\kappa$ B ligand*) est une cytokine exprimée à la surface des lymphocytes activés, ainsi que des cellules ostéoblastiques et endothéliales. Sa régulation s'effectue via des cytokines pro-inflammatoires, notamment les Il-6, Il-17 et le TNF- $\alpha$  (Figure 11) (Morel *et al.*, 2004 ; Firestein & McInnes, 2017).

La liaison du RANKL à son récepteur membranaire, le RANK, exprimé sur les pré-ostéoclastes, stimule la différenciation des ostéoclastes puis leur activation aboutissant à une ostéolyse. Les synoviocytes activés expriment le RANKL, ce qui fait qu'elles participent ainsi à la destruction articulaire. A cela, on associe un défaut d'apoptose des synoviocytes, causée par une surexpression de facteurs anti-apoptotiques (Richez *et al.*, 2017).



**Figure 11** : mécanismes impliqués dans la destruction osseuse (Catrina *et al.*, 2016).

#### 2.4.4 Réparation articulaire

Face à la destruction articulaire, l'organisme tente naturellement de s'auto-réparer. Ainsi, une synthèse de collagène et de protéoglycanes est induite suite à la sécrétion de certains facteurs de croissance. De même, l'Il-10 et le système TIMP (*tissue inhibitor of metalloproteases*) inhibent la synthèse des métalloprotéases ce qui retarde les dégradations ostéo-cartilagineuses. Toutefois, ces réponses de réparations sont généralement inefficaces face aux cascades d'événements inflammatoires qui accompagnent la PR (Catrina *et al.*, 2016).

### 2.5 Traitements de la PR

L'objectif premier des traitements contre la PR est de stopper l'évolution de la maladie pour arriver à une rémission.

La prise en charge médicamenteuse comporte deux aspects. Le premier consiste en des traitements à visée symptomatique afin de calmer les douleurs et le deuxième est un traitement de fond mis en place afin de freiner l'évolution de la PR. Des traitements non médicamenteux sont également prescrits, tels que la réadaptation fonctionnelle et la chirurgie dans les cas extrêmes (Bingham & Miner., 2007).

### 2.5.1 Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques sont utilisés majoritairement en début de la prise en charge. Ils aident à réduire les douleurs et à minimiser les atteintes articulaires en attendant les effets des traitements de fond.

**Tableau 02** : traitement médicamenteux symptomatiques utilisés dans la PR.

Traitement médicamenteux	Type de médicaments	Utilisation	Exemples médicamenteux
Traitements symptomatiques	antalgiques	Très peu utilisés dans le traitement de la PR	Codéine, Tramadol, acide acétylsalicylique, etc.
	Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)	Très utilisés de par leur double effet antalgique et anti-inflammatoire	acide acétylsalicylique, indométacine, Diclofénac potassique et sodique, etc.
	Corticoïdes	Très efficaces sur les douleurs, les symptômes et les raideurs articulaires, toutefois, ils présentent de nombreux effets indésirables.	Cortisone, Prednisone, predisolone.

### 2.5.2 Les traitements de fonds

Les traitements de fond visent à ralentir les mécanismes auto-immuns mis en jeu dans l'apparition de la PR et ainsi, ralentir la progression de la maladie. Leur action agit lentement et les résultats n'apparaissent qu'après un certain temps. Toutefois, ils possèdent de nombreux effets secondaires variables d'une personne à une autre.

Les traitements de fond actuels se différencient en deux catégories majeures : les traitements de fond synthétiques sDMARD (*synthetic disease modifying antirheumatic drugs*) et les traitements biologiques bDMARD (*biological disease modifying antirheumatic drugs*) (Luong et Gabay., 2014).

#### 2.5.2.1 Traitements de fond chimiques

Le méthotrexate est le traitement de fond conventionnel le plus utilisé. Il remplit le rôle d'antagoniste à l'acide folique et stoppe l'effet de la PR en inhibant la libération d'adénosine ce qui produit un effet anti-inflammatoire.

Parmi autre molécules chimiques utilisées, on cite : le léflunomide, la sulfasalazine et le tofacitinib.

### **2.5.2.2 Traitements de fonds biologiques**

Ce sont des anticorps monoclonaux dirigés contre certains acteurs de la réponse immunitaire responsable du déclenchement de la PR. Parmi les traitements biologiques les plus répondus, on cite : les antis TNF- $\alpha$ , le Rituximab et le Tocilizumab. Les antis TNF- $\alpha$  restent les plus administrés (**Perdriger et al., 2010**).

Chapitre 03 :  
Vitamine D et  
polyarthrite rhumatoïde

### 3.1 Vitamine D et auto-immunité

Le récepteur nucléaire de la vitamine D (VDR) est exprimé au niveau des cellules dendritiques et des macrophages à l'état basal, ainsi que sur les lymphocytes T et B activés, ce qui positionne la vitamine D comme une hormone pléiotropique à effets immunomodulateurs (**Di Rosa et al., 2011**).

Si les cellules dendritiques et les macrophages expriment les deux enzymes nécessaires à l'activation du calcitriol, en contrepartie, les lymphocytes T et B ne peuvent métaboliser que la conversion finale du 25(OH) D<sub>3</sub> en calcitriol. Au niveau des cellules immunitaires, cette enzyme est régulée par des stimuli immunologiques (l'interféron  $\gamma$  ou IFN- $\gamma$ ) ; cette régulation s'effectue négativement à mesure que la cellule immunitaire devient mature. Ainsi, la vit-D3 aurait des effets paracrines, autocrines et intracrines sur le système immunitaire (**Di Rosa et al., 2011 ; Schnoidre et al., 2013**).

#### 3.1.1 Calcitriol et cellules dendritiques DC

On différencie deux groupes distincts de DC, qui diffèrent selon leur fonction, leur emplacement et leur phénotype : les cellules dendritiques plasmacytoïdes (DCp) et les cellules dendritiques myéloïdes (DCM). Leur sécrétions cytokiniques diffèrent également. Les P-DC secrètent l'interféron  $\alpha$  (If- $\alpha$ ) alors que les M-DC secrètent l'interleukine 12 (Il-12) (**Schnoidre et al., 2012**).

Alors que les DCp sont surtout associées à la tolérance immunitaire périphérique, les DCm sont considérées comme les cellules présentatrices d'antigènes les plus efficaces. Elles peuvent être soit immunogènes ou tolérogènes (**Schnoidre et al., 2013**).

Les cellules dendritiques (DC), et beaucoup plus les DCm, sont considérées comme la cible clé du 1,25(OH) D<sub>3</sub> (**Gatenby et al., 2013**). Le calcitriol module le phénotype des M-DC en leur conférant un profil tolérogène. Cela, via une diminution de l'expression des molécules co-stimulatrices activatrices des lymphocytes T (le CD40, CD80 et CD86), une diminution de l'expression du Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMHII) et une inhibition de la sécrétion de l'Il-12 accompagné par une stimulation de la production de l'Il-10 (**Figure 12**). Tout cela permet de réguler négativement la prolifération, la maturation et la différenciation des DC et ainsi, d'inhiber leur effet stimulant sur les Lymphocytes T (**Tableau.**) (**Hewison, 2010 ; Di Rosa et al., 2011 ; Yin & Agrawal, 2014**).

D'autres parts, les DC modulées par le calcitriol vont accroître la différenciation des L<sub>T</sub> naïfs en lymphocytes T régulateurs (Treg), tel que les lymphocytes exprimant la Foxp3 (*Forkhead Box Protein 3*) et les L<sub>T</sub> sécréteurs de l'Il-10 (**Schnoidre et al., 2012**).

En parallèles, le calcitriol va diminuer la synthèse de l'IL-12 et de l'IL-23, ce qui aura pour effet de bloquer la différenciation des lymphocytes en Th1 et Th17, considérés comme les acteurs principaux de l'auto-immunité (**Figure 12**). Ainsi, le 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> permet de supprimer l'effet d'auto-immunité médiée par la réponse Th1 et d'orienter la réponse vers une forme Treg et Th2 (**Guillot et al., 2011**). En stimulant le profil tolérogène des DC, le calcitriol permet également de minimiser les risques de rejet de greffe (**Schnoidre et al., 2013**).

### 3.1.2 Vitamine D et macrophages

Au niveau de l'immunité innée, la vitamine D stimule la différenciation des monocytes en macrophages et accroît leur maturation (**Guillot et al., 2011**). Des études ont également démontrées que l'adjonction de 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> stimule la synthèse de marqueurs membranaires macrophage-spécifiques, de la phosphatase acide lysosomale, du peroxyde d'oxygène et autres radicaux libres oxygénés nécessaires à leur fonction antimicrobienne. Le calcitriol augmente également leur pouvoir de phagocytose et de chimiotactisme et stimule la synthèse de la cathélicidine, un agent antimicrobien puissant (**Tableau 03**) (**Verstuyf et al., 2010 ; Di Rosa et al., 2011**).

Au niveau des macrophages, la vit-D augmente la sécrétion de la prostaglandine E<sub>2</sub>, une cytokine à effet immunosuppresseur, tout en inhibant la synthèse de cytokines pro inflammatoires et de la GM-CSF (*Granulocyte macrophage colony stimulating factor*).

La synthèse du calcitriol, activée par l'IFN $\gamma$ , agit sur le système immunitaire inné de deux façons. D'une part, elle inhibe l'expression des récepteurs de type *Toll Like Receptor* (TLR), les TLR2, TLR4 et TLR9, ce qui diminue la production de l'IL-6 et donc, de la réponse Th1 (**Di Rosa et al., 2011**) D'autres parts, elle diminue la fonction immunostimulatrice des macrophages en réduisant l'expression du CMHII et la sécrétion de l'IL-6 (**Figure.**) (**Guillot et al., 2011**).

### 3.1.3 Calcitriol et lymphocytes T

Les cellules T CD4<sup>+</sup> expriment le récepteur VDR à une très grande concentration ; cela s'explique par la présence de plus de 200 gènes cibles au calcitriol dans les cellules CD4<sup>+</sup> (**Guillot et al., 2011**).

Globalement, l'effet du calcitriol sur les lymphocytes T se traduit par l'inhibition des réponses pro-inflammatoires médiées par les Th1 et Th17 et l'activation des réponses immuno-modulatrices médiées par les Tr1, Treg et Th2 (**Lang, 2013**).

La vit-D activée stimule les réponses de type Th2 (IL-2, IL-10 et IL-5) en agissant sur la différenciation des LT, ainsi qu'en stimulant la sécrétion de l'IL-10 et l'IL-5 tout en

diminuant la synthèse de l'IFN $\gamma$  (**Figure 12**). En parallèle, il diminue la réponse Th1 (IL-12, IFN $\gamma$ , prolifération cellulaire). D'autres parts, le calcitriol inhibe de façon indirect la synthèse de l'IL-12 par les CPA, ce qui inhibe la réponse Th1 et bloque la sécrétion de l'IL-6 et l'IL-23, ce qui inhibe la réponse de type Th17 (**tableau 03**) (**Hewison, 2010**).

En outre, le calcitriol, lorsqu'il agit en synergie avec les glucocorticoïdes, possède un effet répresseur sur l'auto-immunité, via l'induction de lymphocytes Tr1 productrices de l'IL-10 (**Guillot *et al.*, 2011**). Il réduit également l'effet cytotoxique des cellules LT CD8+.

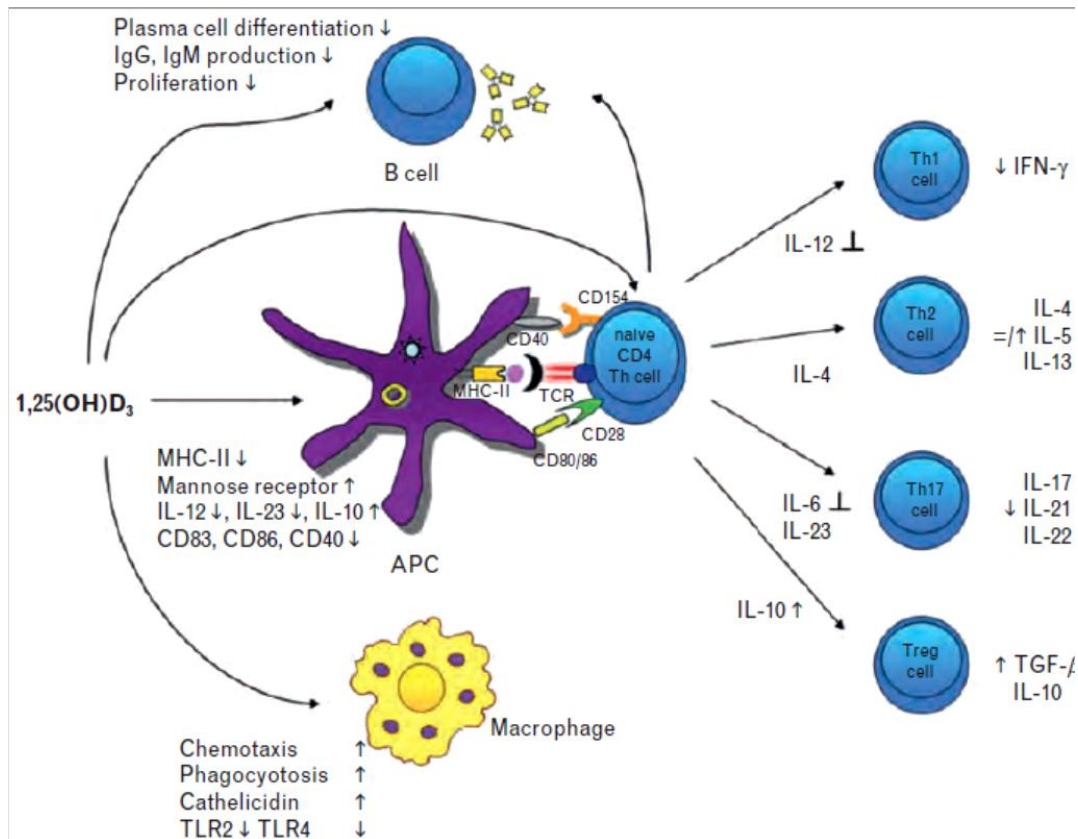
### 3.1.4 Calcitriol et lymphocytes B

L'action du calcitriol sur les lymphocytes B (LB) se traduit par une diminution de la prolifération des LB par induction de l'apoptose, une inhibition de leur différenciation en plasmocytes ainsi que le blocage de la sécrétion des IgM, des IgG ainsi que des IgG anti-ADN natifs (**Tableau 03**). Il inhibe également la génération des cellules B mémoire (**Chen *et al.*, 2007 ; Schnoidre *et al.*, 2012**).

Le 1,25(OH) D<sub>3</sub> module également les réponses immunitaires en activant la sécrétion de l'IL-10 par les LB (**Figure 12**), ce qui permet de réduire la sévérité de certaines maladies auto-immunes, notamment le lupus (**Linker-Israeli *et al.*, 2001**).

**Tableau. 03** : effets du calcitriol sur les cellules du système immunitaire (**Guillot *et al.*, 2011**).

Cellule immunitaire	Cellule dendritique	Macrophage / monocyte	Lymphocyte B	Lymphocyte T
<b>Effet de la 1,25OHD<sub>3</sub></b>	↓ prolifération ↓ différenciation ↓ survie ↓ maturation ↓ CD40, CD80, CD86, CMH-2: ↓ stimulation des LT ↓ IL-12 : inhibition réponse Th1 (indirect) ↑ IL-10 ↑ Fox-P3 : induction de Treg ↓ induction des cellules Th17	↓ IL-6 ↓ IL-23 : ↓ réponse Th17 ↓ TNF_ ↓ IL-1 ↓ CMH2: ↓ présentation d'antigène ↑ cathélicidine, phagocytose, chimiotactisme : ↑ réponse anti-infectieuse ↓ TLR9-4-2	↓ prolifération ↓ différenciation plasmocytaire ↓ production d'immunoglobulines	↑ transcription IL-5±IL-4 dans les LT : ↑ réponse Th2 ↓ prolifération Th1 (direct) ↓ IL-2 et IFN_ (ARN et protéines) : ↓ réponse Th1 ↑ cellules Tr1 productrices d'IL10 ↓ différenciation Th17 ↓ production d'IL-17 Homing ↓ cytotoxicité des LT CD8+



**Figure 12** : effets de la vitamine D sur les différentes cellules de l'immunité (Gatenby *et al.*, 2013).

### 3.2 Interrelation entre la vitamine D et la PR

La prévalence de l'incidence de la polyarthrite rhumatoïde (PR) dans les pays du nord, corrélée à une déficience plus significative en vitamine D, est l'une des premières constatations suggérant l'implication de cette vitamine dans le mécanisme auto-immun de la PR. A cela, s'ajoute l'expression des récepteurs du 25(OH) D<sub>3</sub> sur l'ensemble des cellules immunitaires.

#### 3.2.1 Inhibition de la présentation d'antigènes par les CPAs et activation des lymphocytes régulateurs

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), notamment les DCm (*Myeloid dendritic cell*), sont les premières cibles de la vitamine D. La fixation du calcitriol à son

récepteur VDR exprimé à leur surface induit une réduction de l'expression des CMH-II ainsi que des récepteurs CD40, CD80 et CD83. Il en résulte une inhibition de la présentation d'antigène et de l'activation des lymphocytes T (**Zou et al., 2021**).

Le 1,25(OH)<sub>2</sub> D stimule également les DC à induire une réponse Th tolérogène génératrice de l'Il-10 et inhibe la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires tels que l'Il-12, Il-17 et l'Il-23. Au niveau des monocytes/macrophages, cette molécule inhibe la synthèse de TNF, Il-6 et l'Il-17 (**Figure 13**).

La vit-D agit directement sur les lymphocytes T, en stoppant leur production de cytokines associées aux réponses inflammatoires de types Th1 et Th17 (IFN $\gamma$ , Il-17, Il-21, Il-22) ainsi que l'expression de leur récepteurs. D'autre part, cette vitamine inhibe la différenciation des lymphocytes de lignée Th1 et Th17 tout en stimulant les lignées de lymphocytes T régulateur (Treg), ce qui permet de corriger le déséquilibre Th17/Treg incriminé dans l'apparition de la PR (**Jeffrey et al., 2015**).

### 3.2.2 Inhibition de la sécrétion des auto-anticorps par les L<sub>B</sub>

Les lymphocytes B (L<sub>B</sub>) contribuent à la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde via la sécrétion d'auto-anticorps initiant par le même biais la cascade du complément. En parallèle, ils jouent un rôle dans la co-stimulation cellulaire par la présentation de l'antigène du soi aux LT, ainsi que par la sécrétion de cytokines inflammatoires. Les LB stimulent également l'activation des ostéoclastes via l'expression du RANKL, ce qui aboutit à la destruction ostéo-cartilagineuse observé dans la PR (**Ishikawa et al., 2016**).

L'action du 1,25(OH)<sub>2</sub> D au niveau des L<sub>B</sub> inclut la suppression de la différenciation des cellules mémoire, la stimulation des lymphocytes B régulateur (Breg) et la sécrétion de l'Il-10 dérivé des L<sub>B</sub>. La vit-D limite également la sécrétion de l'Il-21 par les LTh folliculaires (**Figure 13**). En inhibant la production de l'Il-21 par les LTh folliculaires, la vit-D freine la formation de structures semblables aux centres germinatifs au niveau de la synovial, où la différenciation et l'activation des L<sub>B</sub> survient (**Jeffrey et al., 2015**).

### 3.2.3 Limitation des destructions articulaires

Les synoviocytes participent à la physiopathologie de la PR en sécrétant des cytokines inflammatoires, des chimiokines, des facteurs de croissance ainsi qu'en produisant des cathepsines, des métallo-protéinases et le RANKL, générant ainsi des destructions articulaires.

La vitamine D agit au niveau de ces synoviocytes en inhibant la synthèse du TNF, de l'Il-6 et des métallo-protéinases. D'autres parts, le calcitriol active l'expression du RANKL



# Partie II :

## matériel et méthode

## 1. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est de démontrer une éventuelle corrélation entre le taux de la vitamine D et le degré de sévérité de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Pour cela, on a procédé à des dosages de vitamine D et de quelques paramètres biologiques chez des patients atteints de PR (CRP, VS), puis on a évalué l'indice DAS<sub>28</sub> (*Disease Activity Score*).

## 2. Lieu de l'étude

L'étude a été menée au niveau du service de rhumatologie de Mazagran, affilié à l'hôpital de Mostaganem. Les analyses biologiques ont été effectuées au niveau du laboratoire « le Caducée » à Mostaganem.

## 3. Population étudiée

Cette étude comprend 30 patients rencontrés au niveau du centre de rhumatologie de Mazagran (17 femmes, 13 hommes), repartis en quatre tranches d'âge (25-35 ans/ 35-45 ans/ 45-55 ans et les plus de 55 ans). Tous les patients sont atteints de polyarthrite rhumatoïde chronique. Les formes juvéniles et les patients sous traitement biologique (anti-TNF  $\alpha$ ) ont été exclus de l'étude.

Le diagnostic des patients s'est fait selon les critères de l'*American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2010 (ACRE/EULAR).

## 4. Matériel utilisé

### 4.1 Matériel de laboratoire :

- Tubes EDTA, héparinés et citratés ;
- Seringues de prélèvement ;
- Pipette de Westergreen ;
- Micropipettes,
- Coton, portoir, alcool (pour les prélèvements).

### 4.2 Appareillage

- Centrifugeuse à 3000 tr/min de type DM0412 ;
- Automate miniVIDAS relié à un ordinateur.

## 5. Processus opératoire

### 5.1 Prélèvement

Pour chaque patient ont a procédé à un prélèvement sanguin veineux, puis le sang a été distribué sur 3 tubes de 5 ml chacun : tube hépariné, à EDTA et citraté. Les tubes sont conservés à un intervalle de température de 2°-6°. On procède le jour même aux différentes analyses biologiques.

### 5.2 Dosage des paramètres biologiques

Les paramètres dosés sont :

#### 5.2.1 Evaluation de la VS

Le dosage de la VS s'effectue avec un échantillon de sang total prélevé sur tube sec ou bien un tube citraté. La manipulation doit impérativement se faire dans les 3 heures qui suivent le prélèvement. La méthode utilisée est celle de Westergreen.

- **Méthode :**

- Bien homogénéiser l'échantillon ;
- A l'aide d'une poire et d'une pipette Westergreen, prélever le sang du tube citraté jusqu'à atteindre la graduation « zéro » de la pipette ;
- Positionner la pipette verticalement sur un portoir puis lancer le chronomètre ;
- Après une heure, la graduation correspondant à la ligne de séparation entre les globules rouges (GR) et le plasma après sédimentation des GR donne la valeur de la 1<sup>ère</sup> VS ; la graduation obtenue après 2 heures donne la deuxième VS.

#### 5.2.2 Evaluation de la CRP

Le dosage de la CRP s'effectue avec du sang veineux prélevé sur tube à EDTA. La méthode utilisée est celle sur Latex.

- **Méthode :**

- Déposer une goutte de sérum sur une plaquette et une goutte de Latex anti-CRP et mélanger le tout,
- Imprimer à la carte un mouvement rotatoire,
- Si des agglutinations sont observées, on procède à une série de dilutions en NaCl à 8,5 g/l,
- Répéter pour chaque dilution le même test jusqu'à ce qu'il n'y a plus d'agglutinations,
- La concentration de la CRP sera calculée en multipliant le titre obtenu par 6 mg/l.

### 5.2.3 Dosage de la vitamine D

Le dosage de la vitamine D par miniVidas se base sur le principe ELFA (*Enzyme Linked Fluorescent Assay*). Cette technique immuno-enzymatique combine la méthode ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*) avec une technique de révélation par fluorescence bleue finale.

- **Principe de dosage de la vitamine D :**

Les étapes de cette technique sont toutes automatisées par le miniVidas,

- L'échantillon est transféré dans les puits contenant des anticorps anti-procalcitonine marqués à l'alkaline phosphatase conjugué.
- Le mélange échantillon conjugué va subir plusieurs mouvements d'entrée et de sortie de la phase solide SPR (*Solide Phase Receptacle*) afin de permettre aux molécules de 25(OH) D conjuguée aux anticorps marqués de se lier aux immunoglobulines fixées à la paroi intérieure de la SPR pour former un sandwich.
- Les molécules non liées seront éliminées durant les lavages.
- Durant l'étape de détection, le substrat (4-Méthyl-umbelliferyl Phosphate) sera cyclé plusieurs fois dans et hors la SPR
- L'enzyme conjugué va catalyser l'hydrolyse de ce substrat en un produit fluorescent, le 4-Méthyl-umbelliféron (fluorescence mesurée à 450 nm),
- Cette étape sera répétée deux fois et l'intensité de la fluorescence sera proportionnelle à la concentration de 25(OH) D dans l'échantillon.

- **Valeurs de référence :**

Durant cette étude, on s'est référé aux recommandations du GRIO 2019 (*Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses*) pour définir les seuils du statut de la vit-D :

- Déficit en vit-D :  $25 < 20$  ng/ml,
- Insuffisance vitaminique :  $25(\text{OH})\text{D} < 20$  ng/ml,
- Carence vitaminique :  $25(\text{OH})\text{D} < 10$  ng/ml.

#### 5.2.4 Calcul de l'indice DAS28

Le DAS28 (*Disease Activity Score*) est l'indice qui représente le score d'activité de la maladie sur 28 articulations. Ce score est le plus utilisé dans le diagnostic de la PR et permet d'évaluer la sévérité de la maladie (Bouaddi *et al.*, 2012) (annexe).

- **Méthode :**

Le calcul du DAS28 prend en compte plusieurs paramètres :

- Le nombre d'articulations douloureuses (de 1 à 28) ;
- Nombre d'articulations gonflées (de 1 à 28) ;
- Vitesse de sédimentation de la première heure (VS) ;
- Evaluation globale du sujet sur une échelle visuelle (de 0mm à 100mm).

On accumule le résultat obtenu pour chaque score pour on soustraie 9,4 de la totalité. Le résultat qu'on obtient nous donne la valeur de l'indice DAS<sub>28</sub>.

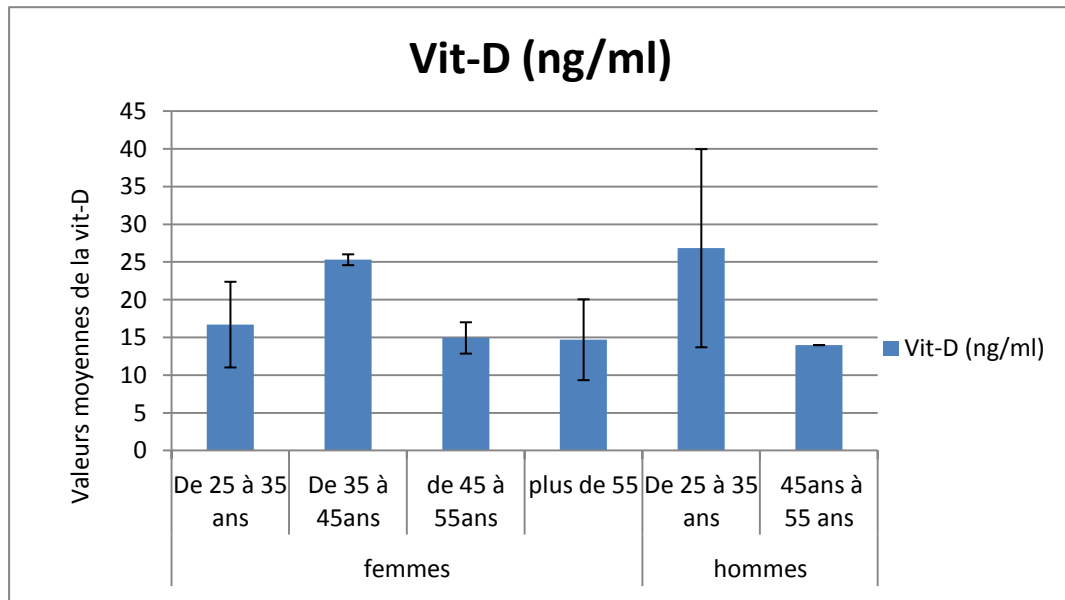
#### 5.3 Etude statistique

Les différentes analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le programme ANOVA à deux facteurs. La valeur  $p < 0,05$  a été prise comme niveau de signification.

## 6. Résultats et discussion

### 6.1 Evaluation du taux de vitamine D selon l'âge et le sexe chez des sujets atteints de PR

Les taux de vitamine D sont repartis en fonction du sexe et de l'âge dans la figure ci-dessous :



**Figure 14:** taux de vitamine D en fonction de l'âge et du sexe chez des sujets atteints de PR.

L'étude révèle que le taux le plus élevé en vitamine D est retrouvé chez les hommes de 25 à 35 ans, avec une moyenne proche de la normale (26,85 ng/ml) et celle-ci diminue chez les hommes de 45 ans et plus (14 ng/ml).

Les femmes présentent une carence significativement plus prononcée que les hommes ( $p < 0,05$ ). La concentration de vit-D la plus élevée est observée chez les patientes âgées de 35 à 45 ans (25,32 ng/ml). Chez celles de moins de 35 ans, on constate des taux inférieurs à la norme (25-30 ng/ml) avec une moyenne de 16,72 ng/ml. Quant aux femmes âgées de 45 à 55 ans et les plus de 55 ans, les résultats révèlent un déficit vitaminique (14,95 vs 14,71 ng/ml) respectivement (**Figure 14**).

On constate une hypovitaminose générale en 25(OH) D, tout sexe confondu (15% carence, 60% déficience, 20% insuffisance et 5% au dessus de 30 ng/ml).

A noter qu'environ 45% des patients étaient sous supplémentation de vitamine D, ce qui signifie que près de la moitié des patients souffraient d'un déficit plus sévère avant le prélèvement.

Cela suppose qu'une déficience en vitamine D pourrait être un facteur de risque de la polyarthrite rhumatoïde. C'est ce qui a été suggéré par deux études, The COMORA study de 2017 et la méta-analyse de Bae et Lee effectuée en 2016. Ces dernières ont toutes les deux constaté que la déficience en vitamine était beaucoup plus significative chez les malades que chez les sujets control (Lee & Bae, 2016 ; Hassouni *et al.*, 2017).

On remarque que les femmes sont plus touchées par cette insuffisance, ce qui correspond aux observations constatées pas l'étude ENNS 2006-2007 (*Etude Nationale Nutrition Santé*) (24ng/ml -  $p < 0,001$  chez les hommes vs 22ng/ml chez les femmes) (Souberbielle, 2016).

Cette différence du ratio sexe/vitamine D s'explique d'une part, par les habitudes comportementales (application de crème solaire, port de vêtements couvrants, diminution des activités à l'extérieur) ainsi que par l'état physiologique des patients, les femmes enceintes ou en ménopause étant plus susceptibles d'être carencées en vit-D.

## 6.2 Corrélation entre la vitamine D et la CRP

Les valeurs de la CRP et de la vitamine D sont illustrées en fonction de l'âge et du sexe dans le graphe suivant :

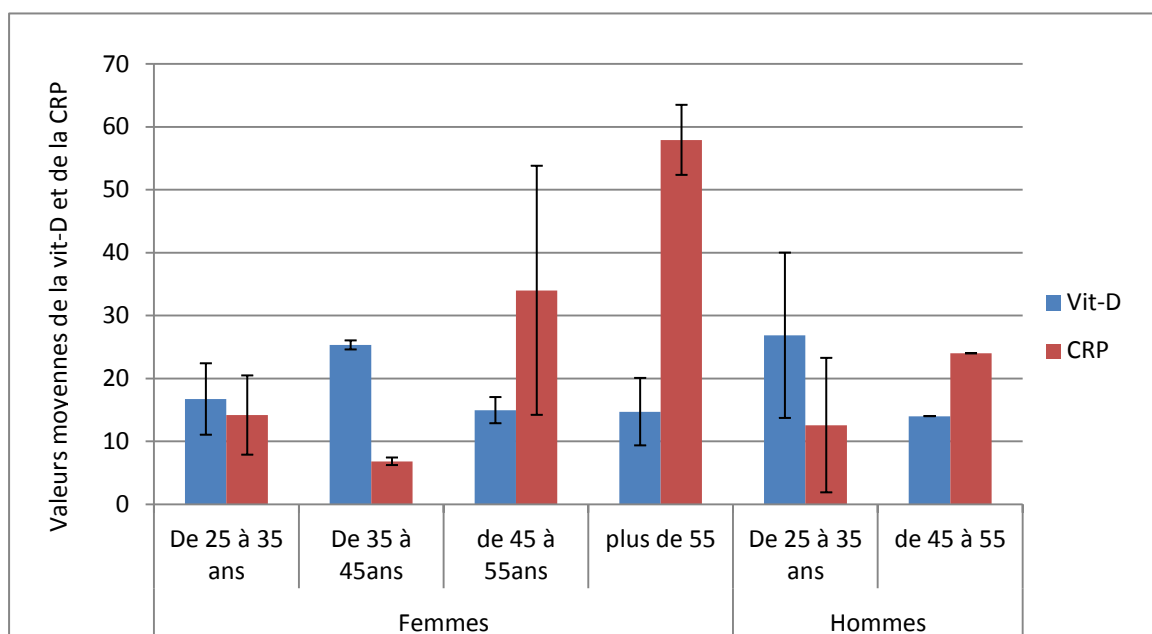


Figure 15 : variations de la vitamine D et de la CRP en fonction de l'âge et du sexe chez des sujets atteints de PR. (vit-D (ng/ml) ; CRP (mg/l)).

Les résultats obtenus révèlent une corrélation négative entre le taux de vitamine D et la CRP. La valeur de CRP la plus élevée est retrouvée chez les femmes de plus de 55 ans (57,92 mg/l), associée à la concentration de 25(OH) D la plus basse (14,71 ng/ml).

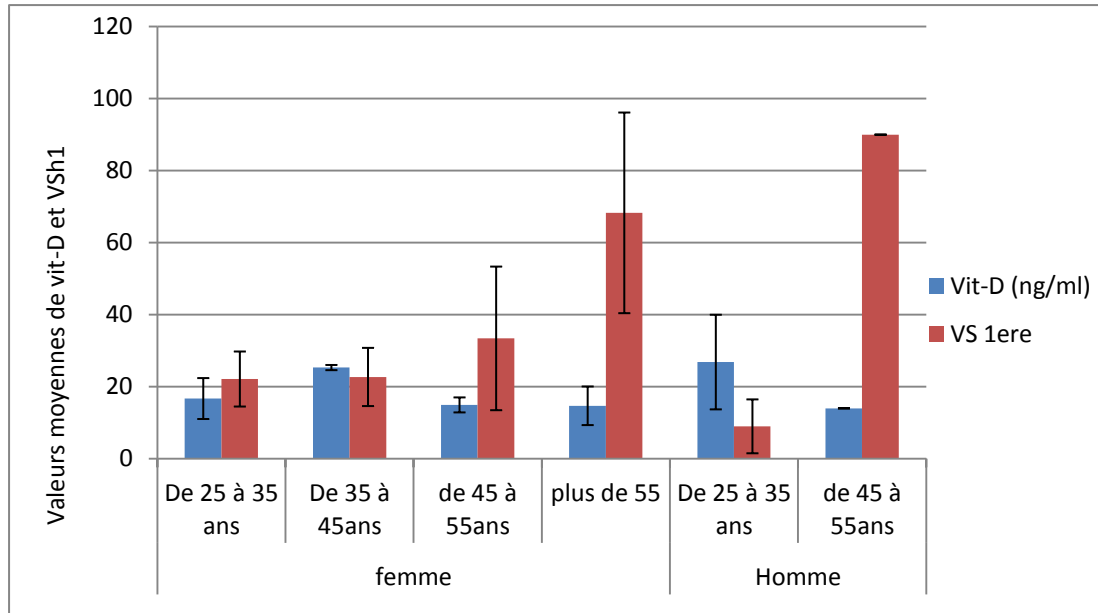
Inversement, les femmes âgées de 35 à 45 ans présentent les concentrations les plus élevées en vit-D (25,32 ng/ml), corrélées à une CRP légèrement supérieur à la limite de référence (6,82 mg/ml pour une limite de 6 mg/ml).

La même corrélation a été observée chez les hommes, avec une CRP significativement élevé chez les patients âgés de 45 à 55 ans (24 mg/ml vs 12,57 mg/ml chez les hommes de 25 à 35 ans) et qui présentent un déficit en vit-D (14 ng/ml vs 26,85 ng/ml chez les malades âgés de 25 à 35 ans) (**Figure 15**).

Cette relation négative s'explique par l'effet anti-inflammatoire du calcitriol lequel agit à plusieurs niveaux sur les cellules du système immunitaire (lymphocytes, monocytes) induisant une inhibition de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, notamment de l'Il-6, responsable majeur de la synthèse de la C-Reactive protéine dans le foie. Cela conduit à une diminution de l'inflammation qui aboutit à une baisse de la CRP (**Kostoglou-Athanassiou et al., 2012 ; Liefwaard et al., 2015**).

### **6.3 Interrelation entre la vitamine D, la VS de première heure**

Les résultats des vitesses de sédimentation et de la vitamine D sont illustrés en fonction de l'âge et du sexe dans la figure qui suit :



**Figure 16** : variations de la vitamine D et de la VS de première heure en fonction de l'âge et du sexe chez des sujets atteints de PR (vit-D : ng/ml ; VS<sub>h1</sub> : mm/h1).

Chez les hommes, on constate une corrélation négative entre le taux de vit-D et la vitesse de sédimentation de première heure (VS<sub>h1</sub>). Les patient âgées de 45 ans et plus présentent une VS<sub>h1</sub> élevées (90 mm/h1) pour des concentrations basses de 25(OH) D (16,72 ng/ml). Inversement, on retrouve une VS au dessous de la limite de référence (9 mm/1h pour une limite de 15 mm/1h) chez les hommes de 25 à 35 ans et ayant une concentration de vit-D proche de la norme (26,85 ng/ml).

Cette relation n'est pas aussi apparente chez les femmes. Bien que les concentrations de vit-D soient presque égales chez les patientes de 45 à 55 ans et celles de plus de 55 ans (14,95 vs 14,71) respectivement, leur VS ne sont pas similaires (68,29 mm/h1 vs 33,42 mm/h1) respectivement.

Chez les femmes de 25 à 35 ans et celles âgées de 35 à 45 ans, leur VS<sub>h1</sub> se rapprochent (22,14 vs 22,71 mm/h1) respectivement, mais leurs taux de 25(OH) D ne sont pas similaires (16,72 vs 25,32 ng/ml) respectivement (**Figure 16**).

Cette disparité des résultats peut être causée par l'hétérogénéité des profils cliniques des patients ainsi que par le degré d'avancement de la maladie (**Lee & Bae, 2016**).

Les patients à partir de 45 ans tendent à présenter diverses complications, à cause d'une prise en charge tardive (vascularites, complications cardiaques, etc.) ou bien suite à

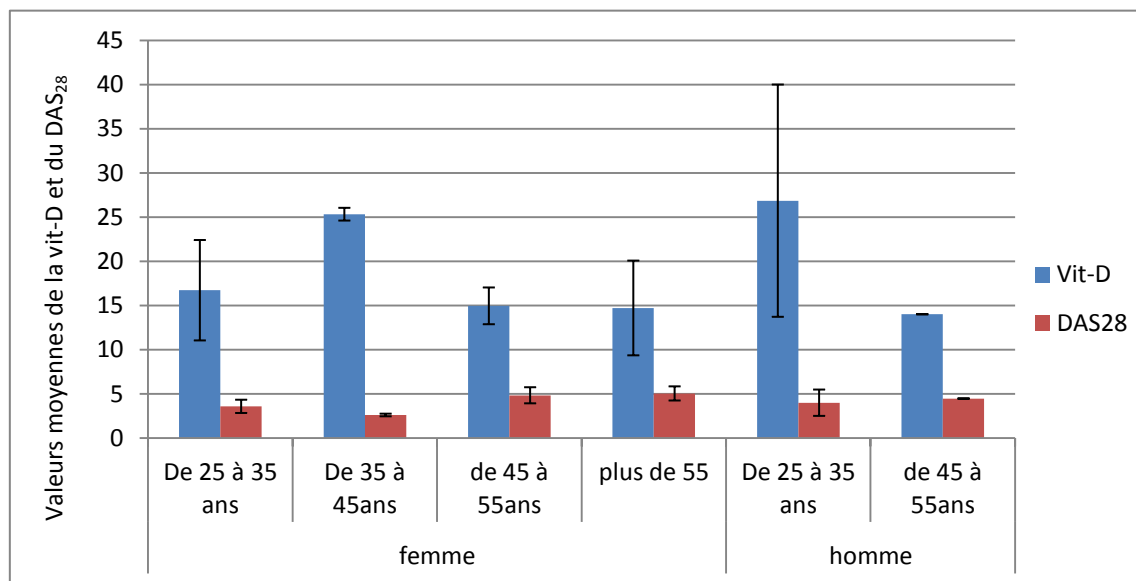
l'accumulation des effets secondaires des traitements prescrits (troubles cardiovasculaires, hépatiques et rénaux). On ajoute à cela les diverses maladies liées à l'âge (diabète, dérèglements de la thyroïde, etc.).

L'augmentation de la VS peut également être expliquée par l'anémie rhumatoïde, souvent retrouvée chez les patients atteints de PR (Masson, 2010).

Chez les patients âgés de 25 à 45ans (tout sexe confondu), la stabilité de la VS peut être le résultat d'une prise en charge précoce, d'une bonne réponse aux traitements sans oublier le facteur âge, la VS augmente à l'état normal avec l'âge.

#### 6.4 Interrelation entre la vitamine D et le DAS<sub>28</sub> chez les sujets atteints de PR

Les variations du DAS<sub>28</sub> et de la vitamine D sont représentées en fonction de l'âge et du sexe dans le graphe qui suit :



**Figure 17 :** Variations de la vitamine D et de l'indice DAS<sub>28</sub> en fonction de l'âge et du sexe chez des patients atteints de PR (vit-D : ng/ml ; DAS<sub>28</sub> : échelle de 1 à 6).

L'étude montre une corrélation négative entre les taux de vitamine D et l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. Chez les hommes âgés de 25 à 35 ans, le score DAS<sub>28</sub> est de 3,99 pour une concentration en vit-D de 26,85 ng/ml. Ce score augmente à 4,46 avec la chute du taux de vit-D à 14 ng/ml chez les patients âgés de 45 à 55 ans.

Chez les femmes, les patientes de 35 à 45 ans présentent une légère activité de la maladie associée à des taux de 25(OH) D acceptables (25,32 ng/ml).

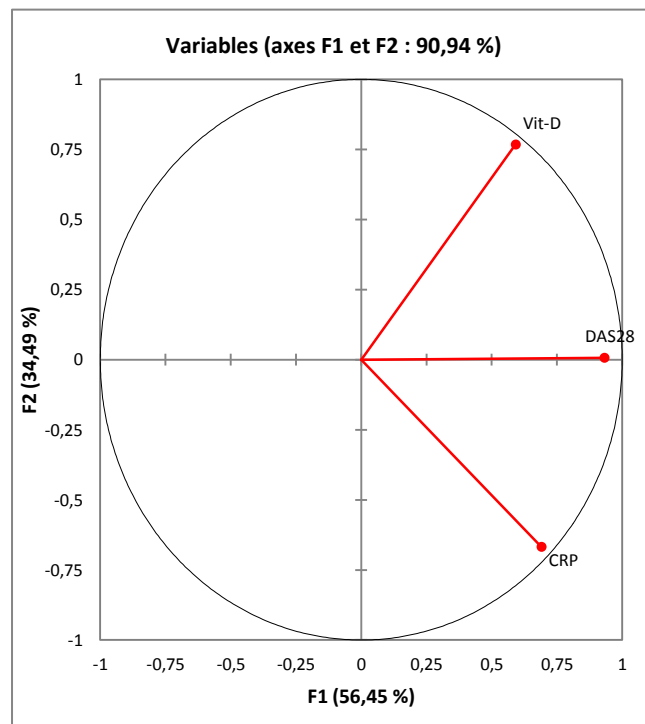
Inversement, une activité de la maladie modérée (DAS<sub>28</sub> de 4,83 et 5,04) respectivement, est retrouvée chez les femmes de 45 à 55 ans et celles de plus de 55 ans ayant un déficit en 25(OH) D (14,95 vs 14,71 ng/ml) respectivement (**Figure 17**).

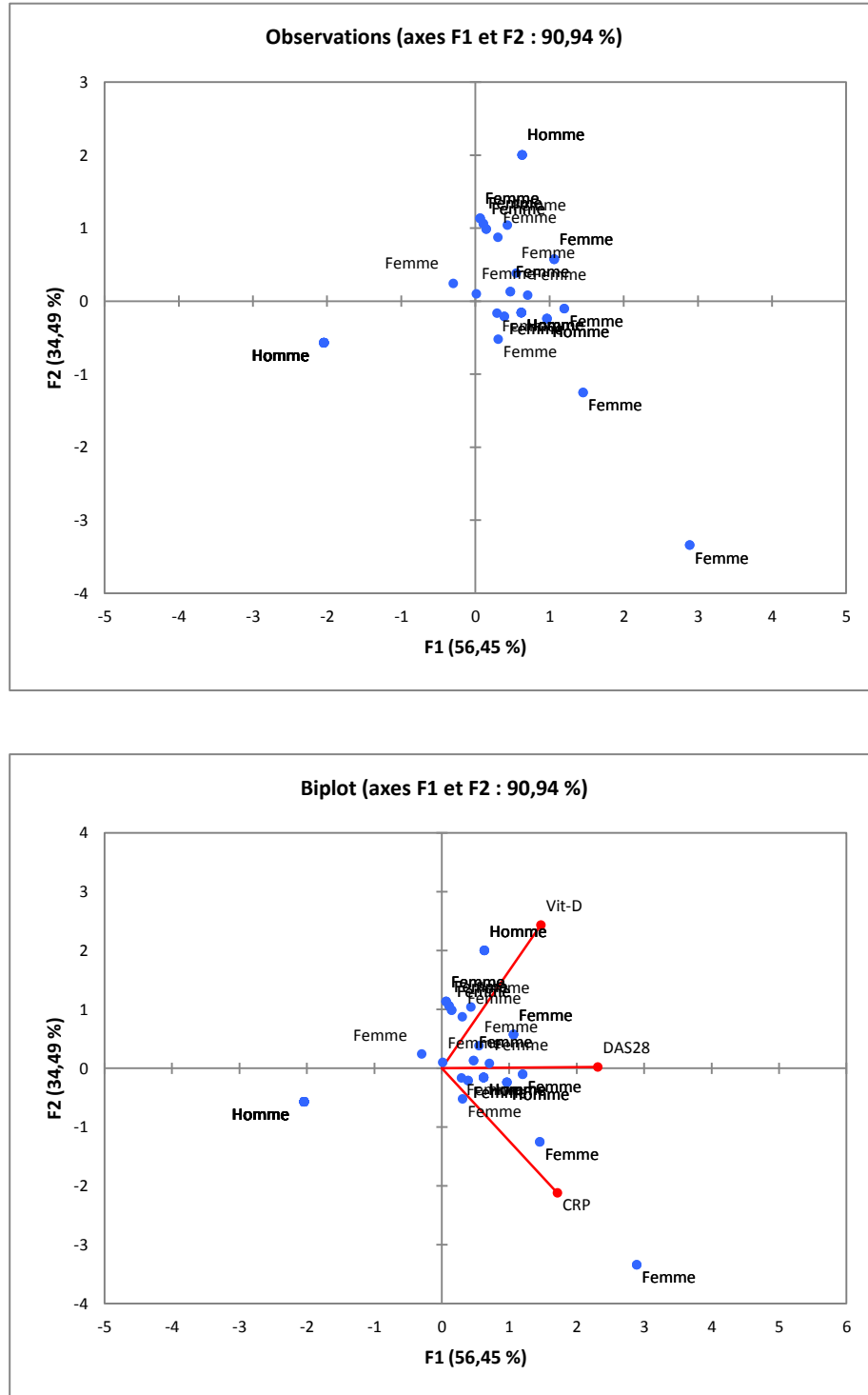
Cette corrélation inverse s'explique par l'effet immunomodulateur et tolérogène du calcitriol, qui inhibe la présentation des antigènes du soi aux lymphocytes Th1 et active les L<sub>T</sub> régulateurs, minimisant ainsi la cascade de réponses immunitaires (**Lee & Bae, 2016**).

D'autres parts, le calcitriol agit sur les ostéoclastes en limitant leur différenciation via l'inhibition de l'expression de protéines activatrices de l'ostéogenèse (RANKL), ce qui conduit à une diminution de l'ostéoporose souvent retrouvée chez les patients atteints de PR. Cette action bénéfique du calcitriol sur le métabolisme osseux aboutit à une diminution des gonflements et douleurs articulaires, conduisant ainsi à une amélioration du score DAS<sub>28</sub> (**Abourazzak et al., 2014**).

### 6.5 Analyse en composantes principales des paramètres étudiés (ACP)

Ces figures représentent l'analyse en composantes principales des paramètres étudiés (Vitamine D, CRP, DAS<sub>28</sub>).





**Figure 18** : Etude en composantes principales des paramètres étudiés

On constate que les moyennes de la vitamine D et de la CRP présentent des tendances inverses : la vit-D tend vers le positif alors que la CRP tend vers le négatif. Le DAS<sub>28</sub> n'est influencé ni par le 25(OH) D ni par la CRP, mais plutôt par la taille de l'échantillon. Ces paramètres ne sont pas influencés par le sexe (**Figure 18**).

## Discussion générale

Notre étude montre une prévalence significative de la déficience en vitamine D chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), tout sexe confondu. Sur 30 patients inclus, seulement 5% avaient des taux au dessus de la norme (30 ng/ml). Cette déficience est associée à une activité plus sévère de la maladie et une CRP élevée.

Ces résultats suggèrent qu'une insuffisance en vit-D pourrait augmenter les risques d'apparition d'une PR. En effet, il a été démontré que des suppléments en calcitriol limitaient les risques de survenue de cette maladie (**Merlino et al., 2004 ; Song et al., 2012**). Cela, grâce à ses effets immunomodulateurs et tolérogène face aux molécules du soi, qui permettent de protéger et de retarder la survenue de cette maladie (**Song et al., 2012**). Un déficit en vitamine D peut donc être considéré comme un facteur de risque environnemental dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde.

Les douleurs articulaires et l'handicape fonctionnel souvent constatés chez les patients, limitent l'exposition au soleil par un manque d'activités physiques à l'extérieur, ce qui aboutit à une insuffisance vitaminique. Le déficit en 25 (OH) D serait donc une conséquence de la maladie et pas seulement une cause (**Soubrier & Tatar, 2011**). La prise excessive et sur le long terme de corticoïdes ajoute également à ce déficit (**Hassouni et al., 2017**).

Le 1, 25(OH)<sub>2</sub> D agit en limitant la présentation des antigènes du soi, en inhibant les lymphocytes L<sub>T1</sub> et en stimulant les lymphocytes T régulateurs tout en minimisant la production de molécules pro-inflammatoires (**Lee & Bae, 2016**). C'est ce qui aboutit à une diminution de l'inflammation et ainsi, de l'activité de la maladie, représenté par le score DAS28.

Cette corrélation négative entre la vit-D et le DAS28 est dépendante des cytokines, notamment l'Il-17, Il-23 et l'Il-6. En effet, des études ont révélé que les taux sériques de 25(OH) D sont significativement et négativement associé à l'Il-17, l'Il-6 et à l'Il-23, ainsi qu'au score DAS<sub>28</sub> (**Hong et al., 2014 ; Polasik et al., 2017**).

Via l'inhibition de ces cytokines (Il-17, Il-6, Il-23), la vit-D diminue la sévérité de l'inflammation associée à la polyarthrite rhumatoïde (**Polasik et al., 2017**), ce qui aboutit à

une baisse de la CRP (*C-Reactive Protein*), un marqueur de l'inflammation utilisé dans l'évaluation de l'activité de la PR.

C'est principalement l'inhibition de l'Il-6 qui permet de réduire le taux de CRP, en inhibant sa synthèse par le foie. L'expression du récepteur de la vit-D à la surface des cellules immunitaires (leucocytes,  $L_{Th}$ , monocytes) inhibe également la sécrétion de marqueurs inflammatoires (IFN- $\gamma$ , Il-2, Il-5), faisant baisser la CRP. On ajoute à cela la capacité de certaines cellules, telles que les macrophages et les cellules dendritiques, à convertir localement le 25(OH) D en vitamine D active, le 1,25(OH) $_2$  D (**Liefgaard et al., 2015**).

L'action du calcitriol sur la CRP n'est donc pas directe, mais s'effectue via l'inhibition de la sécrétion des molécules pro-inflammatoires. C'est ce qui a été révélée par l'étude de Puceviciene et ses collègues, puisque malgré l'implication du récepteur de la vit-D (VDR) dans le risque et la sévérité de la PR, aucune corrélation n'a été trouvée entre la CRP et le polymorphisme du récepteur VDR (**Puceviciene et al., 2021**).

Cette baisse de la CRP est associée à un meilleur score DAS $_{28}$  avec diminution du nombre d'articulations gonflées et douloureuses (**Shimada et al., 2016**). La baisse du DAS $_{28}$  chez les sujets dont le 25(OH) D $_3$  est relativement élevé s'explique également par l'action bénéfique du calcitriol sur la densité osseuse, qui réduit et via le rééquilibrage du déficit ostéoclaste-ostéoblaste, retrouvé dans la PR (**Hassouni et al., 2017**).

Notre étude ne révèle aucune corrélation significative entre la vitesse de sédimentation VS et la vit-D alors que d'autres études montrent le contraire (**Kostoglou-Athanassiou et al., 2012 ; Hong et al., 2014**).

Cela pourrait être dû à l'hétérogénéité des profils clinique des patients, que ce soit l'âge du début de la maladie, son évolution, la nature du traitement utilisé, sa durée et la réponse du patient face à la médication ou encore, si le patient est atteint d'autres pathologies (atteintes cardiovasculaires, diabète, complications liées la PR).

Cela pourrait également s'expliquer par la taille de l'échantillon de 30 personnes, trop limitée pour pouvoir déterminer d'une façon définitive s'il existe une relation entre la VS et le 25(OH) D $_3$ .

## Conclusion

La vitamine D remplit un rôle majeur dans les mécanismes physiopathologiques de la polyarthrite rhumatoïde. Une insuffisance en cette vitamine augmente la sévérité de la maladie et des taux bas de 25(OH) D sont inversement corrélés à la CRP et au DAS28. Bien que nos résultats obtenus ne permettent pas d'établir clairement une association entre la vitesse de sédimentation et cette vitamine, d'autres études sont arrivés à des résultats plus concluants en confirmant une corrélation négative entre ces deux paramètres.

De par son effet immunomodulateur et tolérogène, la vit-D permet de réduire l'activité de la PR en équilibrant le degré de l'inflammation et de limiter les destructions articulaires. Son rôle clé dans le métabolisme osseux permet également de limiter les douleurs et de réduire les risques d'ostéoporose, souvent observée dans la PR.

On conclue donc que la vitamine D agit de façon positive sur la polyarthrite rhumatoïde en réduisant sa sévérité et en limitant l'évolution de la maladie.

### **Perspectives :**

Prescrire aux patients atteints de PR des suppléments en vitamine D [1,25(OH)<sub>2</sub> D], en compléments aux traitements conventionnels, pourrait être adopté comme solution pour réduire la sévérité de la maladie et aboutir à une rémission. De faibles doses de vit-D, associées aux traitements, pourraient même aider à limiter l'ampleur des thérapies et réduire leurs effets indésirables.

Des suppléments en calcitriol, administrés dans les premières phases de la PR ont démontrés leur effet bénéfique en minimisant les risques de résorption osseuse, d'ostéoporose et aboutissaient à un meilleur score DAS<sub>28</sub>.

Afin d'éviter l'effet hypercalcémiant pouvant survenir suite à de trop grandes concentrations de calcitriol, l'utilisation de l'alfacalcidol (1 $\alpha$ -hydroxyvitamine D) a été proposé. Cette molécule peut être métabolisé en 1-25(OH) D sans l'intervention de l'1 $\alpha$ -hydroxylase et montre une plus grande efficacité dans l'inhibition de la PTH et la suppression de l'inflammation et de la résorption osseuse.

## Bibliographie

- **Abourazzak E.F., Talbi S., Aradoini N., Berrada K., Keita S. et Hazry T., 2014.** 25- hydroxy vitamin D and its relationship with clinical and laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol*. DOI 10.1007/s10067-014-2713-0.
- **Adriana S., Brown A-J. et Slatopolsky E., 2005.** Vitamin D, *Am J physiol renal physiol*. 289 F8-F28, 2005.
- **Alamanos Y et Drosos AA., 2005.** Epidemiology of adult rheumatoid arthritis, *Autoimmun Rev*, 4(3):130–6.
- **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et coll. 2010.** Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 62 (9) : 2569-81.
- **Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabbay C et Finckh A., 2016.** The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis, *Rheumatology*. Vol 56 (8), 1254-1263.
- **Armbrecht HJ, Hodam TL, Boltz MA., 2003.** Hormonal regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase gene transcription in opossum kidney cells. *Arch Biochem Biophys*; 409: 298-304.
- **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. *Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie*, présenté et soutenu le 27 septembre 2012. UFR de médecine et de pharmacie de Rouen.
- **Bahri L., Sanhaji L., Tayeb Z., El Maataoui O., Farouqi B., Takourt B. et Jalila El Bakkouri ., 2013.** Vitamine D et immunité, *Revue marocaine de Rhumatologie*, 23 :30-6.
- **Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E, Agren A et Rantapää Dahlqvist S., 2010.** Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study, *Scand J Rheumatol*. 39:454-60.
- **Bingham C-O, Miner M-M., 2007.** Treatment, management, and monitoring of established rheumatoid arthritis. *J Fam Pract*, 56:S1-7; quiz S8.
- **Bouaddi I., El Badri D., Hassani A., Bahouque H., Rkain H., Allali F., Hajjaj-Hassouni N., 2012.** Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde, *Rev Mar Rhum*. 19:19-23.

- **Briot K., Audran M., Cortet B., Fardellone P., Marcelli C., Orcel P., Vellas B., Thomas T. et Roux C., 2009.** Vitamine D : effets osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage, *Press med.* 38 : 43-54.
- **Catrina AI, Joshua V, Klareskog L et Malmström V., 2016.** Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis, *Immunol Rev.* 269(1):162-74.
- **Chen S., Sims G-P., Chen X-X., Gu Y-Y., Chen S., et Lipsky P-E., al., 2007.** Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation, *J Immunol* ;179: 1634–47.
- **Chen S-J, Lin G-J, Chen J-W, Wang K-C, Tien C-H, Hu C-F, Chang C-N, Hsu W-F, Fan H-C et Sytwu H-K., 2019.** Immunopathogenic Mechanisms and Novel Immune Modulated Therapies in Rheumatoid Arthritis, *Int. J. Mol. Sci.* 20, 1332, 1:23.
- **Courbebaisse M., Souberbielle J-C., Prié D. et Thervet E., 2010.** Effets non osseux de la vitamine D, *MEDECINE/SCIENCES.* 26 : 417-2
- **Dähler. F,** La vitamine D- la vitamine du soleil. *Science/Recherche* 2009.
- **Di Rosa M., Malaguarnera M., Nicoletti F. et Malaguarnera L., 2011.** Vitamin D3: a helpful immuno-modulator, *Immunology.* 134, 123-139.
- **Firestein GS et McInnes IB., 2017.** Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immu-nity*; 46:183–96.
- **Gatenby P., Lucas R. et Ashwin Swaminathan A., 2013.** Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update, Walters Kluwer Health, ed Lippincott Williams & Wilkins. 25: 2, 184-191.
- **Ghozlani I., Achemlal A., Rezqi A., Mounach A., Bezza A. et El Maghraoui A., 2012.** Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, *Rev Mar Rhum.* 19 : 6-9.
- **Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, et al. 2013.** The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr. Rev.* 34: 33–83.
- **Guillot X., Semerano L., Saidenberg-Kermanac’h N., Falgarone G. et Marie-Christophe Boissier M-C., 2011.** Vitamine D et inflammation, *Revue du rhumatisme.* 78, 128 : 133.
- **Hajjaj-Hassouni N., Mawani N., Allali F., Rkain H., Hassouni K., Hmamouchi I. and Maxime Dougados M., 2017.** Evaluation of Vitamin D Status in Rheumatoid Arthritis and Its Association with Disease Activity across 15 Countries: (The

COMORA Study). *International Journal of Rheumatology*. Vol° 2017, Article ID 5491676, 8 pages.

- **Harrison S.R., Li D., Jeffery L-E., Raza K. et Hewison M., 2020.** Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis, *Calcif. Tissue Int.* 106, 58–75.
- **Heraud C.** La vitamine D vue à travers le prisme du Marmandais. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en Pharmacie, présenté et soutenue le 5 septembre 2016. *Université de Bordeaux, collège sciences de la santé, U.F.R des sciences pharmaceutiques.*
- **Herrman M., Christopher-John L. Farrell., Pusceddu I., Fabregat-Cabello N., Cavalier N., 2016.** Assesment of vitamin D status: a new landscape, *Clinical Chemistry and laboratory medicine (CCLM)*.55 (01) 3-26.
- **Hewison M., 2010.** Vitamin D and the Immune system: new perspectives on an old theme, *Endocrinol Clin North Am.* 39(2): 365–379.
- **Holick M.F, Chen T.C., 2008.** Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr.* 87: 1080S–1086S.
- **Holick M.F., 2007.** Vitamin D and physiology: a D-elightful story, *Journal of bone and mineral research.* 22 (2) V28-V33.
- **Hong Q., Xu J., Shengqian Xu S., Lian L., Zhang M. et Ding C., 2014.** Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology.* 53:1994-2001.
- **Kostoglou-Athanassiou I., Athanassiou P., Lyraki A., Raftakis I. and Christodoulos Antoniadis C., 2012.** Vitamin D and rheumatoid arthritis, *Ther Adv Endocrinol Metab.* 3(6) 181–187.
- **Landrier J.F., 2014.** Vitamine D : sources, métabolisme et mécanisme d'action, *OCL.* 21 (3) 1-7.
- **Lang O-P., 2013.** Le rôle immunomodulateur de la vitamine D : quel est sa place dans les défenses anti-infectieuses, *NPG-Neurologie, Psychiatrie, Gériatrie.* 13, 71-78.
- **Lee Y.H. et Bae S.C., 2016.** Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis, *Clinical and Experimental Rheumatology.* 34: 827-833.

- **Linker-Israeli M., Elstner E., Klinenberg J-R., Wallace D-J., Koeffler H-P., 2001.** Vitamin D (3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC, *Clin Immunol.* 99: 82–93.
- **Lips P., 2006.** Vitamin D physiology, *Progress in Biophysics and molecular biology.* Vol° 92, 4-8.
- **Luong Ba K. et Gabay C., 2014.** Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, *Rev Med Suisse.* 10 : 595-602.
- **Masson C., 2010.** L'anémie de la polyarthrite rhumatoïde, *Revue du Rhumatisme.* 77, S23-S31.
- **McInnes I. et Schett G., 2011.** The pathogenesis of rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 365: 2205–2219.
- **Mellado M, Martinez-Munoz L, Cascio G, Lucas P, Pablos J-L et Rodriguez-Frad J-M., 2015.** T Cell Migration in Rheumatoid Arthritis, *Immunol.* Vol 6 : 384, 1-12.
- **Merlino L-A., Curtis J., Mikuls T-R et al., 2004.** Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 50:72-7.
- **Morel J., Miossec P. et B. Combe B., 2004.** Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, *EMC-rhumatologie, orthopédie.* 1 : 218-230.
- **Murayama A, Kim M, Yanagisawa J, et al.** Transrepression by a liganded nuclear receptor via a bHLH activator through co-regulator switching. *EMBO J* 2004; 23: 1598-608.
- **Patel S., Farragher T., Berry J., Bunn D., Silman A. et Symmons D., 2007.** Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis, *Arthritis Rheum.*56:2143-9.
- **Perdriger A., Rihoueya D., Verdierb M-C., 2010.** Pharmacogénomique et traitement de la polyarthrite rhumatoïde, *Revue du rhumatisme monographies.* 77, 341–345.
- **Pillon F et Michiels Y., 2013.** Epidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, *Actualités pharmaceutiques.* N°531, 4<sup>e</sup> trimestre, vol 52, 1-2 pg.
- **Polasik K., Piotrowska E., Lipińska B., Witkowski J-M., Bryl E. and Tukaj S., 2017.** Vitamin D status in patients with rheumatoid arthritis: a correlation analysis with disease activity and progression, as well as serum IL-6 levels, *ABP.* Vol. 64, N° 4, 667–670.

- **Punceviciene E., Gaizevska J., Sabaliauskaite R., Venceviciene L., Puriene A., Vitkus D., Jarmalaite S. and Butrimiene I., 2021.** Vitamin D and VDR Gene Polymorphisms' Association with Rheumatoid Arthritis in Lithuanian Population, *Medicina*. 57, 346, 12 pages.
- **Radideau E., Bah S., Dupont C., Hilliquin P., 2010.** Polyarthrite rhumatoïde (1ère partie) : nouvelles biothérapies ciblant les cellules du système immunitaire, rituximab et abatacept. Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament). 2010, XXXI, (4).
- **Reboul E, Goncalves A, Comera C et al., 2011.** Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol. Nutr. Food Res.* 55:691–702.
- **Richez C., Barnetche T., Schaeffer T., Truchetet M-E., 2017.** La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ?, *Revue du rhumatisme monographies*. 84, 311–317.
- **Rosen C-J., Adams J-S., Bikle D-D. et al., 2012.** The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* 33: 456–592.
- **Roudier J, Balandraud N, Mugnier B, Guis S, Reviron D, Roudier C, Auger I., 2005.** Rôle des molécules *HLA-DR* dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde, *Revue du Rhumatisme*. 72, 287 :289.
- **Scher JU, Ubeda C, Equinda M, et al., 2012.** Periodontal disease and the oral microbiotain new-onset rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 64:3083–94.
- **Schnoidre Y., Terrier B., Kahn J-E., Saadoun D., Souberbielle J-C., Benveniste O., Amoura Z., Piette J-C., Cacoub P. et Costedoat-Chalumeau N et al., 2013.** Vitamine D et auto-immunité, *la Presse médicale*, Tome 42, n°10, octobre 2013, 1358-1363.
- **Schnoidre Y., Terrier B., Kahn J-E., Saadoun D., Souberbielle J-C., Benveniste O., Amoura Z., Piette J-C., Cacoub P. et Costedoat-Chalumeau N., 2012.** Vitamine D et auto-immunité, première partie : aspects fondamentaux, *la revue de médecine interne*. 33 (2012) 80-86.
- **Shimada K., Komiya A., Yokogawa N., Nishino J., Sugii S., et Tohma S., 2016.** Impact of the size and number of swollen joints on serum C-reactive protein level and erythrocyte sedimentation rate in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study in Japan, *Clin Rheumatol*. DOI 10.1007/s10067-016-3482-8.

- **SONG G-G., BAE S-C., LEE Y-H., 2012.** Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 31: 1733-9.
- **Souberbielle J-C., 2012.** La vitamine D : de la physiologie à la pratique, *La Lettre du Gynécologue.* n° 375, 8-12.
- **Souberbielle J.C., 2013.** Actualités sur la vitamine D, *OCL.* 21 (3) 1-12.
- **Souberbielle J.C., 2016.** Épidémiologie du déficit en vitamine D, *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 14 (1) : 7-15.
- **Soubrier M. et Tatar Z., 2011.** Vitamine D, effets immunomodulateurs et rhumatismes inflammatoires, *la lettre du rhumatologue.* N°375, 22-24.
- **Tissandié E., Guéguen Y., Jean-Marc A. Lobaccaro., Aigueperse J et Souidi M., 2006.** Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées, *Medecine / Science.* 22 (12) 1095 – 1100.
- **Tsiaras WG, Weinstock MA.** Factors influencing vitamin D status. *Acta Dermato-Venereologica.* 2011, 91: 115-124.
- **Verstuyf A. Carmeliet G., Bouillon R. et Mathieu C., 2010.** Vitamin D: a pleiotropic hormone, *Kidney international.* 78, 140-145.
- **Vittecoq O, Richard L, Banse C et Lequerré T., 2018.** Conséquences du tabac sur le devenir de la polyarthrite rhumatoïde, *Revue du rhumatisme Monographies.* Vol 85 (1), 48-51.
- **Watanabe-Ishikawa L.L., Colavite P.M., Fraga-Silva T.F.C., Mimura L.A.N., Donegá-França T.G., Zorzella-Pezavento S.F.G., Chiuso-Minicucci F., Marcolino L.D., Penitenti M., Maura Rosane Valerio Ikoma M.R.V. & Sartori A., 2016.** Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis, *Clinic Rev Allerg Immunol.* Springer, 16 pages.
- **Wimalawansa S.J., 2019.** Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation and aging, *MDPI. Biology* 2019, 8, 30.
- **Yin K. et Agrawal DK., 2014.** Vitamin D and inflammatory diseases, *Journal of inflammation research.* 2014: 7, 69-87.
- **Zou J., Thornton C., Chambers E-C., Rosser E-C. et Ciurtin C., 2021.** Exploring the evidence for an immuno-modulatory role of vitamin D in juvenile and adult rheumatic disease, *Frontiers in Immunology.* Vol 11, article 616483, 1-15.
- **Jeffrey L-E., Raza K. et Hewison M., 2015.** Vitamin D in rheumatoid arthritis—towards clinical application, *Nat. Rev. Rheumatol.* 11pages. doi:10.1038/nrrheum.2015.140

- **Liefwaard M-C., Ligthart S., Vitezova A., Hofman A., Uitterlinden A-G., Kiefte-de Jong J-C., Franco O-H., Zillikens M-C. et Dehghan A., 2015.** Vitamin D and C-Reactive Protein: A Mendelian Randomization Study, *PLOS One*. 12 pages. DOI:10.1371/journal.pone.0131740
- **Souberbielle J-C., Cormier C., Cavalier E., Breuil V., Franc, Debiais O., Fardellone P., Guggenbuhl P., Javier R-M., Legrand E., Lespessailles E., Paccou J., Thomas T., Cortet B., 2019.** La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques, *REV RHU*. 5043, 5 pages.

## Annexes

**Annexe I :** composantes de l'évaluation de l'activité de la PR selon le DAS<sub>28</sub>.

Définition	<b>DAS 28</b> Disease Activity Score (score d'activité de la maladie sur 28 articulations)
Composants	<ul style="list-style-type: none"><li>④ Nombre d'articulations douloureuses (0-28)</li><li>④ Nombre d'articulations gonflées (0-28)</li><li>④ Évaluation globale du patient sur une échelle visuelle analogique (0 mm – 100 mm)</li><li>④ Vitesse de sédimentation</li></ul>
Résultat	Échelle quantitative après l'application d'une formule arithmétique (0 – 9,4)
Activité élevée de la maladie	DAS 28 > 5,1
Activité modérée de la maladie	3,2 < DAS 28 ≤ 5,1
Activité faible de la maladie	DAS 28 ≤ 3,2
Rémission	DAS 28 < 2,6