

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE
ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT D'ECOLOGIE ET GENIE DE L'ENVIRONNEMENT



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Agronomie

Spécialité : production et technologie laitière

Thème

Caractéristiques physico-chimiques des différents laits et technologie laitière

Présenté par

Merabti Houda

Fernene Fatiha

Devant les jurys

Président : Boudalia Sofiane

MAB

Univ. Mai 1945 Guelma

Examineur : Leksir Choubaila

MAB

Univ. Mai 1945 Guelma

Encadreur : Chemmam Mabrouk

MCA

Univ. Mai 1945 Guelma

Juin 2015

SOMMAIRE

Résumé Arabe

Résumé Français

Résumé Anglais

Liste des tableaux

Listes des figures

liste des abréviations

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction

Chapitre I Généralités sur le lait

1.1. Le lait, présentation générale	1
1.1.1. Aspect, définition légale	1
1.1.2. Composition moyenne du lait	1
1.1.3. Les différentes phases de l'évolution naturelle du lait	2
1.2. Le lait, matière première de l'industrie laitière	2
1.3. Variabilité de la composition du lait	5
1.3.1. Variation au stade de l'animal	5
1.3.2. Variation au stade du traitement du lait	6

Chapitre II Les constituants de la phase aqueuse

2.1. Solution de molécules et ions <1nm	7
2.1.1. Le lactose et autres glucides du lait	7
2.1.1.1. Les glucides du lait: généralités	7
2.1.1.2. Le lactose	8
2.1.1.3. Importance en technologie laitière et conséquences des variations	10
2.1.2. Sels organiques et minéraux, oligo-éléments	11
2.1.2.1. Les différents composants	11
2.1.2.2. Influence des paramètres physico-chimiques sur les équilibres minéraux	12
2.2. Protéines solubles <10 nm et composées azotées	12
2.2.1. Les différents constituants azotés du lait et leur dosage	12
2.2.2. Classification des protéines	13
2.2.3. Les protéines du lactosérum	13

2.2.4. Intérêt des protéines du lactosérum en industrie laitière	14
2.3 .Les biocatalyseurs, vitamines et enzymes	14
2.3.1. Les enzymes	14
2.3.2. Les vitamines et leur variation saisonnière	15
Chapitre III Les constituants de la phase colloïdale: les micelles de caséines.	
3.1. Description et composition physico-chimique de la micelle	17
3.1.1. Aspects et propriétés	17
3.1.1.1. La micelle	17
3.1.1.2. Propriétés des caséines	18
3.1.2. Les caséines α_s	19
3.1.2.1. La caséines α_{s1}	19
3.1.2.2. La caséines α_{s2}	19
3.1.3 .La caséines β et γ	19
3.1.3.1. La caséines β	19
3.1.3.2. La caséines γ	20
3.1.4. La caséines k	20
3.2 .Le fromage: matière protéique et rendement fromager	20
3.2.1. Paramètres de l'aptitude du lait à la coagulation	20
3.2.2. Facteurs inhérents au lait qui règlent son aptitude à la coagulation	21
3.2.2.1. La teneur en caséines	21
3.2.2.2. Concentration	22
3.2.2.3. Le Ph	22
3.2.2.4. Dimension des micelles	22
3.2.2.5. Influence des proportions relatives en caséines	23
3.3. Facteurs de variation du taux protéique et conséquences en technologie laitière	23
3.3.1. Polymorphisme des lactoprotéines	23
3.3.2 .Variations liées à l'alimentation	24
3.3.2.1. Niveau et nature des apports énergétiques	24
3.3.2.2. Niveau et nature des apports azotés	25
3.3.2.3. Apport de matières grasses	25
3.3.3 .Variation liées à la saison	25
3.3.4 .Action du froid et traitement thermique	25
3.3.4.1 .Action du froid sur les protéines du lait	26
3.3.4.2 .Traitement thermique et action sur le TP	26
3.3.5. Correction des laits en fromagerie	27

Chapitre IV : Les constituants de la phase d`émulsion: la matière grasse et les globules gras

4.1. La matière grasse et le globule gras : composition physico-chimique	28
4.1.1 .Analyse globale	28
4.1.2 .Constitution de la matière grasse : le globule gras	30
4.1.2.1 .Définition généralités	30
4.1.2.2 .Composition du globule gras	30
4.2 .Facteurs de variation	31
4.2.1 .Variations du TB liées à l`apport alimentaire	31
4.2.1.1 .Apports énergétiques et globaux	32
4.2.1.2 .Composition de la ration	32
4.2.1.3 .Traitement appliqués aux aliments et forme de présentation de la ration	34
4.2.2 .Influence des traitements thermiques et du froid sur le TB	34
4.2.2.1 .Influence du froid	34
4.2.2.2 Influence des traitements thermiques sur la matière grasse du lait	35
4.2.3 .Défauts liés à la lipolyse	35
4.2.3.1 .La lipolyse spontanée	35
4.2.3.2 .La lipolyse induite	36
4.2.3.3 .La lipolyse microbienne	36
4.2.3.4 .Conséquences en technologie laitière	36
4.3 .Technologie de la matière grasse laitière et exigences des industriels	37

Chapitre V : Suspension cellulaire et microbienne : la qualité du lait

5.1. Description, composition	38
5.1.1. Les cellules somatiques	38
5.1.1.1. Généralités	38
5.1.1.2 .Variation de la teneur des cellules somatiques dans le lait	39
5.1.2. Importance hygiénique de la concentration en cellules somatiques	40
5.1.3. Les autres bactéries	40
5.2. Obtention d`un lait de bonne qualité	41
5.2.1. Généralités	41
5.2.2. La traite, conséquence sur la qualité du lait	41
5.2.3. Conservation du lait à la ferme	42
5.2.4. Transport du lait vers les laiteries	43
5.3. Conduite d`élevage et état sanitaire du troupeau	43
5.3.1. Généralités	43
5.3.2. Conséquence sur le TP	44
5.3.3. Conséquence sur le TB	44
5.3.4. Conséquences sur les autres constituants du lait	45
5.4. Exemple de bactéries ou de leurs produits pathogènes et leurs conséquences en technologie laitière	45

5.4.1. Spores butyriques et gonflements tardifs des fromages	45
5.4.2. La protéolyse et les problèmes de conservation	46
Chapitre VI : Actions sur le lait pour une meilleure utilisation en technologie laitière	
6.1 .Exigences des industries laitières et nouvelles technologies	48
6.2 .Fractionnement et utilisation des composants du lait	50
6.2.1 .Le fractionnement du lait généralités	50
6.2 .2. Utilisation du fractionnement des protéines en fromagerie	51
6.2 .3. Le fractionnement de les matières grasse	52
Conclusion	53
References	54

Remerciement

*Nous tenons à remercier en premier lieu le bon **Dieu** de nous avoir donné la force et le courage pour terminer ce travail.*

*Nous remercions en particulier **Dr Chemmam Mabrouk** qui a accepté de nous encadrer, diriger et conseiller avec patience durant toute la période de la réalisation de ce travail.*

*Notre gratitude aux membres de jury **Mr Boudalia Sofiane** IE président et **Mlle Leksir Choubli** examinatrice qui nous ont fait l'honneur de juger ce travail.*

Nous remercions chaleureusement tous les membres de département de biologie à l'université de Guelma.

Nous exprimons également notre gratitude à tous les professeurs et les enseignants qui ont collaboré à nos formations durant notre cycle primaire et universitaire.

Sans omettre bien sûr de remercier profondément tous nos amis et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation du présent travail.

listes des abréviations

A P	Azote de Protéines
A N P	Azote Non Protéines
A T	Azote Totale
A A	Acide Aminé
A G	Acides Gras
A G L	Acides Gras Libre
C M P	Caséino Macro Peptide
P D I M	Protéines Digestibles dans l'Intestin d'origine Microbienne ruminale
T B	Taux Butyreux
T P	Taux Protéique
U H T	Ultra Haute Température

Introduction

Le lait est une matière première aux ressources considérables ; et face à la demande du consommateur qui sollicite de plus en plus de produits innovants à la qualité constante, l'industrie doit exploiter toutes les richesses de cette matière première à la fois si simple en apparence et si complexe dans sa composition.

Pour mieux faire faces aux contraintes naturelles du lait découlant de ses variations quantitatives et qualitatives, les technologues ont imaginé des solutions qui ont contribué à augmenter la diversité de la gamme des produits laitiers tout en répondant aux exigences économiques et hygiéniques.

L'industrie laitière a donc mis en place, au niveau de la production, une politique qualité qui, a permis, au cours des dernières années, d'acquérir une meilleure maîtrise des caractéristiques microbiologiques et physico-chimiques du lait.

Mais la difficulté réside dans la notion de qualité ; en effet, celle-ci reste très subjective et elle aura des définitions différentes à chaque niveau de la filière :

Pour le producteur, la qualité est une absence d'impuretés et une présence de taux de matière utile élevés ; l'industriel réclame une matière première au rendement de transformation élevé, tandis que le consommateur désire un produit sans risque pathogène aux qualités organoleptiques satisfaisantes.

L'industrie et la recherche dans le domaine laitier doivent donc faire face à toutes ces définitions afin de satisfaire tous les acteurs de la filière.

Nous aborderons ce thème, si vaste qu'est la composition physico-chimique du lait, à travers les différentes phases du lait afin de mettre en évidence l'importance de chacun des constituants de cette riche matière première.

Le lait est une suspension colloïdale complexe. Certains constituants y sont à l'état de solution vraie dans l'eau du lait (Phase aqueuse), ce sont ceux dont la taille est la plus faible : ions minéraux, lactose, protéine soluble. La phase colloïdale est composée de caséines structurées en agrégats, appelées micelles qui sont chargées et dispersées en suspension stable dans la phase aqueuse du lait.

Enfin la matière grasse composée essentiellement de triglycérides est dispersée à l'état de micro gouttes stabilisées, il s'agit de la phase d'émulsion.

Par ailleurs, on rencontre dans le lait des éléments figurés comme des fragments de cellules mammaires ou des cellules du sang, témoin de l'état physiologique de la mamelle.

Après une présentation générale du lait et de la politique actuellement en vigueur aussi bien au niveau économique, technologique qu'hygiénique et les exigences législatives, nous ferions une étude phase par phase du lait.

Chacune des ces parties traitera, après un rappel physico-chimique, des facteurs de variations de la composition du lait (facteurs intrinsèques et extrinsèques) et des technologies industrielles qui ont été développées pour mettre fin à une telle dépendance.

Enfin, nous terminerons, ce travail par un chapitre consacré aux innovations qui permettent d'améliorer et d'adapter les laits aux contraintes des producteurs, des transformateurs et des consommateurs.

Chapitre I : Généralités sur le lait

1.1 Le lait, présentation générale

1.2.1 Aspect, définition légale

Le lait est un liquide sécrété par les glandes mammaires des femelles après la naissance du jeune. Il s'agit d'un fluide aqueux opaque, blanc, légèrement bleuté, d'une saveur douceâtre et d'un pH (6.6 à 6.8) légèrement acide, proche de la neutralité (2). Le lait, proche du plasma sanguin, est un sérum comportant une émulsion de matière grasse, une suspension de matière protéique caséuse, du lactose, des sels et minéraux, des protéines solubles et des traces d'éléments divers.

Les principaux constituants du lait sont donc par ordre décroissant:

- de l'eau très majoritairement ;
- des glucides principalement représentés par le lactose ;
- des lipides essentiellement des triglycérides rassemblés en globules gras ;
- des protéines : caséines rassemblées en micelles, albumines et globulines solubles ;
- des sels et minéraux à l'état ionique et moléculaire ;
- des éléments à l'état de traces mais au rôle biologique important : enzymes, vitamines, oligo-éléments ...

Le lait a été défini en 1908 au cours du Congrès International de la Répression des Fraudes à Genève comme étant : « Le produit intégral de la traite totale et ininterrompue d'une femelle laitière bien portante, bien nourrie et non surmenée. Le lait doit être recueilli proprement et ne doit pas contenir de colostrum. » Le lait est ainsi le seul aliment des nouveau-nés mammaliens et il y a autant de laits différents qu'il existe de mammifères au monde.

1.2.2. Composition moyenne du lait

La composition moyenne du lait de vache est représentée par la figure 1, Elle fait apparaître les grandes catégories de constituants du lait : eau, lactose, matière grasse, protéines et les constituants salins mais ne nous révèle pas la multitude de ses substances et la complexité de sa composition.

1.2.3. Les différentes phases de l'évolution naturelle du lait

Le lait est un mélange hétérogène ; si on le laisse un certain temps à température ambiante, le lait évolue : ceci permet de mettre en évidence différentes phases de son évolution.

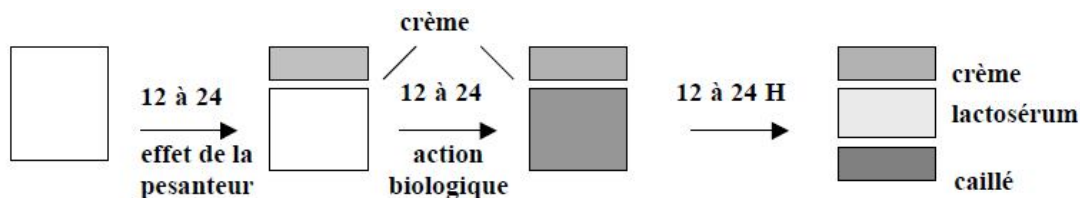


Figure 1 : représentation des différentes phases de l'évolution naturelle du lait

Le lait est donc un milieu hétérogène dans lequel trois phases distinctes coexistent :

- la phase aqueuse qui contient l'eau (87% du lait) et les produits solubles pouvant donner naissance au lactosérum (lactose, sels, protéines solubles, composés azotés non protéiques, biocatalyseurs tels que vitamines hydrosolubles ou enzymes) ;
- la suspension colloïdale micellaire (2,6%) qui peut donner naissance au caillé obtenu par la coagulation des caséines suite à l'action de micro-organismes ou d'enzymes ;
- l'émulsion (4,2%) qui peut donner naissance à la crème, une couche de globules gras rassemblés à la surface du lait par effet de gravité.

Il apparaît donc que l'eau est l'élément le plus important; elle joue le rôle de dispersant des différents constituants du lait qui forment en son sein des secteurs différents par leur composition et leur dimension.

La figure 1 montre que les constituants du lait se répartissent dans trois compartiments de base, mais ne révèle pas la finesse et la complexité de la composition du lait. Celle-ci est décrite dans le tableau 1 qui présente précisément le contenu des trois secteurs du lait (phases : aqueuse vraie, colloïdale, émulsion). On doit aussi y ajouter la suspension microbienne et cellulaire, puisque dans les conditions techniques réglementairement reconnues de production du lait à la ferme, la présence de ces micro-organismes typiques et de cellules somatiques est probable.

1.2. Le lait, matière première de l'industrie laitière

L'industrie laitière occupe une place importante et particulière dans l'Agroalimentaire.

D'une part parce que l'industrie laitière se caractérise par la transformation d'une unique matière première et non pas par l'assemblage de matières premières diverses et d'autre part parce qu'elle produit une multitude de fabrications et de produits différents.

Les contacts avec les fournisseurs de lait sont quotidiens et la notion de qualité du lait est devenue primordiale puisqu'elle définit la qualité du produit fini et donc la satisfaction du consommateur.

Le transformateur doit donc répondre à trois critères : en premier lieu assurer la santé du consommateur et la satisfaction de ses attentes, puis respecter la réglementation en vigueur et enfin respecter le cahier des charges de ses clients (les distributeurs notamment), et pour cela trois domaines doivent être pris en compte :

- **la composition en matière utile** : matière grasse et matière protéique sont les deux composants les plus étudiés en termes de gestion et de revenus pour le producteur, d'orientation pour la recherche, la génétique et l'alimentation animale.

- **La qualité microbiologique et hygiénique du lait** : cette qualité est évidemment importante en termes de santé du consommateur et de respect de la réglementation mais également pour les contraintes technologiques dont les besoins sont différents en fonction du produit final désiré : le fabricant de lait de consommation recherche un lait biologiquement stable alors que le fromager a besoin d'enzymes qui interviennent pendant l'affinage.

- **Les contaminants chimiques** : de la même façon, le lait peut être contaminé par des inhibiteurs, des résidus de médicaments ou de pesticides, des métaux lourds... qui peuvent être néfastes aussi bien au niveau des consommateurs qu'au niveau des technologies (26).

A une matière première correspond un grand nombre de transformations et de produits finis, nous pouvons donc nous interroger sur la nécessité d'envisager la production d'autant de lait matière première qu'il y a de transformation aujourd'hui ou doit-on trouver un seul lait apte à toute transformation ?

L'industrie laitière est soumise à de nombreuses contraintes, les ateliers deviennent de plus en plus grands et il n'existe plus de correspondance entre zones de collecte et atelier de fabrication. La sélection des laits pour un atelier, même si elle existe à petite échelle, devient donc vite une contrainte.

Nous arrivons alors à une politique d'un lait apte à toute transformation avec, aujourd'hui, une stabilisation du taux butyrique et un taux protéique aussi régulier que

possible (40). Mais cette recherche d'un taux un peu plus élevé ne devrait pas se faire au détriment du rapport caséines / protéines.

Nous pouvons dire, qu'aujourd'hui, ce sont les transformateurs, par l'intermédiaire de cahiers des charges, qui orientent la production et les recherches en matière de composition du lait.

Tableau 1 : Composition des différentes phases du lait

1 - EAU	87%	
2 - MATIERE SECHE TOTALE	13%	
2.1 constituants dissous de la phase aqueuse vraie		
<ul style="list-style-type: none"> • solution de molécules et ions < 1 nm 	glucidique 4,8 saline 0,8	lactose (4.8) ; oligosaccharides (0.1) sels organiques (citrates,...), minéraux (phosphates) K, Ca, Cl, P, Na, Mg, CO ₂ et colloïdaux dans les micelles de caséines oligoéléments, Zn, Cu, Fe,...
<ul style="list-style-type: none"> • protéines solubles < 10 nm • composés azotés • biocatalyseurs 	0,6 0,03 traces	β-LG, α-LA, SA, IgG , protéoses peptones protéines diverses (lactoferrine 0,2g/l ...) urée, AAL, créatine, acide orotique, ... vit B, (B2), ... enzymes (lactoperoxydase 0,03 g/l), ...
2.2 constituants en phase colloïdale		
<ul style="list-style-type: none"> • suspension de micelles de caséinophosphates de calcium - caséines seules - 50 nm<10 ¹⁵ micelles/ml<150 nm	2,6	partie organique : αs-CN, β-CN, κ-CN et partie minérale((PO ₄) ₂ Ca ₃ , Ca, Mg ...)
2.3 constituants en phase émulsion		
<ul style="list-style-type: none"> • émulsion de globules gras (GG) 3000nm<10 ¹⁰ GG/ml<5000nm - lipides totaux (partie centrale et phospholipides et cholestérol) - membrane du globule gras - composés liposolubles	4,2	Tri-; 1-2di- et mono-glycérides (95,80;2,25 et 0,08%) phospholipides, cholesté(rol)rides (1,11 ; 0,46 et 0,02%), AG libres (0,28%) 2 à 6% du globule, 50% lipidique, 50% protéique (dont xanthine-oxydase et butyrophiline : 0,4 g/l) vit A, D, E, K, β-carotène, ...
2.4 suspensions cellulaires et microbiennes		
<ul style="list-style-type: none"> • suspension cellulaire 8000nm<10 ⁵ cel/ml<40000nm <ul style="list-style-type: none"> • suspension microbienne 2000nm<10 ⁴ bact/ml<6000nm		leucocytes, lymphocytes, cellules épithéliales bactéries lactiques et microorganismes

1.3. Variabilité de la composition du lait

Le lait qui arrive à l'usine constitue une matière première dont la composition n'est pas fixe, ce caractère rend donc l'utilisation de cette matière première assez difficile, diminue les rendements et modifie les caractères organoleptiques des produits (77).

Deux grands types de variation existent, au stade de l'animal et au stade du traitement du lait.

1.3.1. Variations au stade de l'animal

La composition chimique du lait et ses caractéristiques technologiques varient sous l'effet d'un grand nombre de facteurs.

Ces principaux facteurs de variation sont bien connus, ils sont liés soit à l'animal (facteurs génétiques, stade de lactation, état sanitaire ...) soit au milieu et à la conduite d'élevage (saison, climat, alimentation). Cependant, si les effets propres de ces facteurs ont été largement étudiés, leurs répercussions pratiques sont parfois plus difficiles à interpréter compte tenu de leurs interrelations.

Pour certains facteurs, comme le stade physiologique et la saison, l'éleveur n'a aucun moyen d'action, il est donc nécessaire d'en connaître les influences car elles peuvent expliquer certaines variations de la composition non seulement au niveau de l'individu, mais aussi au niveau des laits de mélange.

Contrairement à ces derniers, la maîtrise de certains facteurs tels que les facteurs génétiques et l'alimentation est très intéressante puisqu'elle peut permettre à l'éleveur d'agir sur la composition du lait et améliorer ses caractéristiques.

Les facteurs génétiques et alimentaires restent donc les principaux leviers d'action : mais si la sélection génétique a un effet à moyen et long terme, l'alimentation, elle, peut agir rapidement.

En pratique et à petite échelle, on constate que les variations des taux d'une exploitation à l'autre sont principalement attribuables à des facteurs du milieu (alimentation, traite). Et que les différences génétiques entre troupeaux voisins sont en général faibles, car les éleveurs choisissent souvent les mêmes caractéristiques de production (19).

1.3.2. Variations au stade du traitement du lait

Dès la traite et jusqu'à son utilisation en industrie, le lait subit de nombreuses manipulations, au cours de son transport, de sa conservation, de son stockage et de son traitement de préparation.

L'industriel joue, encore, dans ce cas, un rôle important, puisque pour satisfaire certaines exigences réglementaires et hygiéniques, il manipule sa matière première, pour ensuite la réadapter pour les besoins de la transformation.

On constate, donc, un antagonisme, entre exigences réglementaires et exigences industrielles.

L'industrie utilise de nouvelles technologies pour pallier à cette variation naturelle du lait et pour exploiter toutes les ressources, tous les constituants que révèle cette matière première.

Chapitre II : Les constituants de la phase aqueuse

La phase aqueuse est formée de l'ensemble des substances dissoutes dans l'eau, ses substances se caractérisent par leur poids moléculaire et leur taille faibles.

En fromagerie, cette phase aqueuse est obtenue par la séparation de la caséine par la coagulation acide ou enzymatique.

Les caractéristiques du lactosérum sont les valeurs les plus constantes parmi toutes celles qui concernent le lait(2).

2.1. Solution des, molécules et ions < 1nm

2.1.1. Le lactose et autres glucides du lait

2.1 1.1. Les glucides du lait : Généralités

Les glucides sont essentiellement représentés dans le lait par le lactose (la proportion des autres glucides étant toujours très faible).

Cependant, le lait contient deux types de glucides (76):

- les glucides libres et dialysables (= les oligoholosides) ;
- les glucides combinés en glycoprotéines et non dialysables.

On distingue selon un classement basé sur leur polarité électrique :

- les glucides neutres : lactose, glucose, galactose ;
- les glucides azotés : glucosamine N-acétylée et galactosémines N-acétylée ;
- les glucides acides toujours liés aux glucides neutres ou azotés : acide sialique.

La teneur en glucides variable au cours de la lactation est différente selon l'espèce prise en compte : par exemple, le lait humain contient beaucoup plus de glucides autres que le lactose par rapport au lait de vache (tableau 2).

Tableau 2: Composition du lait de différentes espèces (%)

<i>especes</i>	<i>graisses</i>	<i>proteines</i>	<i>Lactose</i>	<i>Eau</i>
<i>jument</i>	1,9	2,5	6,2	88,8
<i>vache</i>	3,7	3,4	4,8	87,3
<i>femme</i>	3,8	1,0	7,0	87,3
<i>chevre</i>	4,5	3,3	4,4	86,8
<i>chamelle</i>	5,4	3,9	5,1	-
<i>truie</i>	6,8	4,8	5,5	81,2
<i>brebis</i>	7,5	5,6	4,4	80,7
<i>ratte</i>	10,3	8,4	2,6	79,0

2.1.1.2 Le lactose

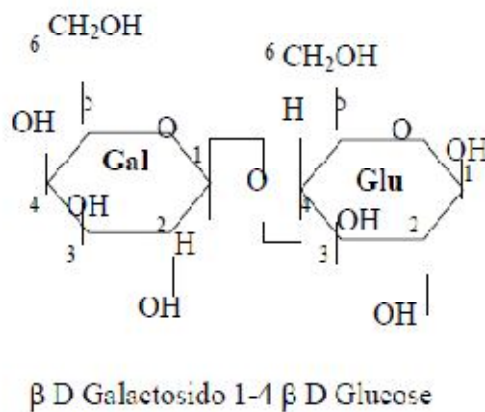
C'est le composant majeur le plus simple et le plus constant du lait. C'est un sucre extrêmement rare en dehors de sa présence dans le lait.

- **Structure physique**

Le lactose est un disaccharide ($C_{12}H_{22}O_{11}$) réducteur spécifique du lait puisque sa synthèse se déroule dans la glande mammaire par fixation par liaison 1-4 d'un bêta galactose sur un glucose.

Sa synthèse s'effectue dans les acini à partir du glucose sanguin produit essentiellement dans le foie.

Lactose β :



Lactose α :

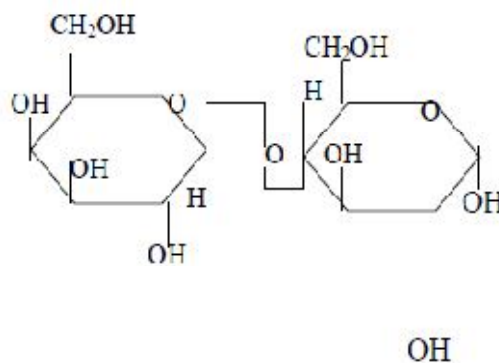


Figure 2 : structure chimique des lactoses α et β

Il est dit alpha (α) ou bêta (β) selon la position du groupement $-OH$ porté par le carbone 1 du résidu glucose. Il se crée un équilibre entre ces 2 formes et on considère que dans une solution de lactose à 15° C, le mélange se compose de 38% de lactose α et de 62% de lactose β (figure 2).

• Propriétés physico-chimiques du lactose

Le lactose est le constituant du lait, le plus rapidement attaqué par action microbienne, les bactéries transforment le lactose en acide lactique, cette transformation parfois gênante est souvent utilisée en industrie laitière et notamment pour l'obtention des laits fermentés et yaourt (2).

Quelques remarques sur la solubilité :

- la forme β plus soluble prédomine jusqu'à 93°C mais au-delà de cette température, la forme β perd sa solubilité.

- à 15°C, la solubilité initiale est assez faible (10 fois plus faible qu'un sucre ordinaire) mais elle s'élève après une agitation prolongée (de 7.3 à 17 g / 100g d'eau).

- la solubilité augmente avec la température (à 25°C, elle est de 22g /100g d'eau).

➤ Goût sucré

Le lactose a un goût sucré faible : son pouvoir sucrant est 6 fois + faible que le sucre ordinaire. Par exemple, si on considère le pouvoir sucrant du saccharose égal à 100, celui du fructose est de 170, celui du glucose de 75 et celui du lactose de 17 (56).

Réaction avec des substances azotées

Les sucres par leurs fonctions aldéhydes libres réagissent avec diverses substances azotées (ayant une fonction amine) pour former des composés condensés, réducteurs et pigmentés en brun : l'ensemble de ces réactions complexes est nommé réactions de Maillard.

Ces réactions entraînent pour les protéines concernées du lait une dévalorisation de la valeur biologique des protéines, une coloration brune et un goût caramel.

Pour limiter ces réactions, il faut employer des températures aussi basses que possible, maintenir les produits déshydratés dans une atmosphère sèche, employer du matériel sans fer ni cuivre qui catalyserait la réaction ou utiliser une technologie adaptée en stérilisation à l'autoclave par exemple.

➤ La dégradation du lactose par la chaleur H Cl, 90°C

Comme tous les autres sucres, l'action de la chaleur sur le lactose conduit à la formation d'un caramel vers 175°C ; cependant dans le lait chauffé le brunissement apparaît dès 120°C avec un goût de cuit différent de celui du caramel.

- **Transformation biologique du lactose**

- **Métabolisme : l'hydrolyse enzymatique**

Le métabolisme du lactose débute dans le jéjunum par l'action de la β galactosidase intestinale qui libère lentement le glucose et le galactose au sein de l'organisme.

Les sujets déficients en cette enzyme ne peuvent digérer le lactose qui, non hydrolysé, ne passe pas la barrière intestinale ; une telle déficience se manifeste cliniquement par une diarrhée généralement transitoire.

Galactose et glucose sont ensuite employés dans les cycles biologiques du métabolisme après phosphorylation.

Ce type d'hydrolyse est employé en industrie : on utilise des lactases de levures (*Kluyveromyces fragilis* ou *lactis*) ou des lactases fongiques (*Aspergillus niger* ou *orizae*).

- **La fermentation lactique**

Quelques bactéries adaptées au métabolisme du lactose (car possédant une β -galactosidase) réalisent cette fermentation qui donne comme métabolite final essentiellement de l'acide lactique.

Ces bactéries lactiques (lactobacille et streptocoque) sont utilisées en industrie pour l'obtention de laits fermentés ou de fromages frais (par baisse du pH lors de l'acidification lactique) ou encore pour la fabrication de fromages affinés.

Cependant la réaction est plus complexe qu'il n'y paraît, il s'agit d'une succession de 10 étapes dont les neuf premières sont communes à différentes fermentations.

2.1.1.3. Importance en technologie laitière et conséquences des variations

Le lactose est le substrat essentiel des ferments lactiques. Sa teneur initiale peut conditionner le déroulement de la fermentation lactique : une teneur trop élevée peut être responsable de post-acidification préjudiciable pour la qualité du fromage. Une réduction de sa teneur peut limiter le déroulement de la fermentation et réduire en conséquence la baisse du pH, ce qui aura des effets sur la texture et le déroulement de l'affinage.

En industrie, l'utilisation du lactose est multiple : support d'arômes, diluant ou excipient en industrie pharmaceutique, en diététique en tant que charge glucidique à faible caractère sucré. Ces bactéries lactiques (lactobacille et streptocoque) sont utilisées en industrie pour l'obtention de laits fermentés ou de fromages frais (par baisse du pH lors de l'acidification lactique) ou encore pour la fabrication de fromages affinés.

Cependant la réaction est plus complexe qu'il n'y paraît, il s'agit d'une succession de 10 étapes dont les neuf premières sont communes à différentes fermentations.

L'industrie de l'alimentation du bétail utilise du lactose hydrolysé sous forme d'un aliment liquide complémentaire pour veaux de boucherie.

2.1.2. Sels organiques et minéraux, oligo-éléments

2.1.2.1. Les différents composants

La matière minérale et saline du lait, d'environ 9 g/l, répartis de manière complexe est fondamentale d'un point de vue nutritionnel et technologique. En effet, le lait contient tous les éléments minéraux indispensables à l'organisme et notamment, le calcium et le phosphore. Les matières minérales ne se sont pas exclusivement sous la forme de sels solubles (molécules et ions) ; une partie importante se trouve dans la phase colloïdale insoluble (micelles de caséines) (34 ; 57).

Il est possible de doser les matières minérales ou cendres du lait (mais cela ne rend absolument pas compte de ce que sont réellement les sels du lait) par une méthode de calcination à 550°C (Norme NF V 04-208). On constate que la composition minérale est variable selon les espèces, les races (la teneur en calcium et en phosphore est plus élevée chez la normande que chez la frisonne ou la primholstein), le moment de la lactation et les facteurs zootechniques (12).

Les principaux macroéléments rencontrés dans le lait sont, le calcium, le phosphore, le magnésium, le potassium, le sodium et le chlore (57).

Ces éléments se répartissent différemment entre la phase colloïdale et la phase soluble du lait : les alcalins (Na et K) et les chlorures sont présents en totalité dans la phase soluble tandis que les alcalino-terreux (Ca et Mg) sont distribués entre les deux phases. L'affinité relative des constituants protéiques et non protéiques est responsable de la répartition des éléments minéraux entre les phases colloïdales et solubles du lait.

Le lait contient également les oligo-éléments indispensables pour l'organisme humain tels que le zinc, le fer, le cuivre, le fluor, l'iode et le molybdène.

2.1.2.2. Influence des paramètres physico-chimiques sur les équilibres minéraux (12)

• La température et le pH

L'abaissement de la température entraîne une solubilisation partielle du calcium micellaire et inversement, son augmentation entraîne une diminution du calcium soluble qui passe dans la phase micellaire et s'insolubilise. La diminution du pH entraîne une augmentation du calcium ionique.

• Addition de sels (34)

L'ajout, par exemple, de chlorure de sodium favorise la solubilisation du calcium micellaire.

Il est préféré en fromagerie pour faciliter la coagulation des laits traités thermiquement et donc l'augmentation du taux de calcium ionique, l'ajout de $\text{Cl}_2\text{Ca}_2\text{H}_2\text{O}$ qui apporte au lait pasteurisé de fromagerie des ions Ca^{2+} indispensables à sa coagulation enzymatique (29).

2.2. Protéines solubles <10nm et composés azotés

2.2.1. Les différents constituants azotés du lait et leur dosage

On distingue l'azote des protéines (AP), techniquement exploitable, de l'azote non protéique (ANP) qui n'a aucun effet technologique.

L'ANP représente 3 à 7% de l'azote total dont 36 à 80% d'urée, il est le résultat d'une altération du lait ou d'une dégradation des protéines.

Le dosage de l'azote dans le lait est obtenu par la méthode de Kjeldahl qui consiste en une minéralisation du lait par voie humide, suivie du dosage de l'azote total ($\text{AT} = \text{AP} + \text{ANP}$).

Pour ne doser que l'ANP, on réalise un filtrat, après précipitation des protéines du lait avec de l'acide trichloracétique à 12% et on applique ensuite la méthode de Kjeldahl, pour apprécier la teneur en ANP.

Le taux protéique (TP) qui est une caractéristique essentielle de la valeur marchande du lait, peut ainsi être calculé :

$$\text{TP} = (\text{AT} - \text{ANP}) \times 6,38$$

6,38 étant le facteur de transformation de la masse d'azote en g en protéines lactières (on considère que la teneur en azote dans une protéine est de 15,67% d'où $100/15,67 = 6,38$), (35).

2.2.2. Classification des protéines

On distingue 2 grands groupes de protéines : les protéines des caséines et les protéines du lactosérum (tableau 3).

Tableau 3 : Classification des protéines

NOMES	% des protéines	Nombre d`AA
CASÉINE:	75-85	
Caséine α_{S2}	39-46	199
Caséine α_{S1}	8-11	207
Caséine β	25-35	209
caséine K	8-15	169
caséine Y	3-7	-
PROTEINE DE LACTOSERUME	15-22	
α -Lactoglobuline	7-12	162
β -Lactoglobuline	2-5	123
Surum-albumine	0,7-1,3	582
Immunoglobulines (G ₁ ,G ₂ ,A ,M).	1,9-3,3	-
Protéoses-peptones.	2-4	-

D'après Brunner.

2.2.3. Les protéines du lactosérum

Elles représentent 15 à 28% des protéines du lait de vache et 17% des matières azotées. Elles demeurent en solution dans le «sérum isoélectrique » obtenu à pH = 4,6 à 20°C ou dans le sérum présure exsudé par le coagulum formé lors de l'emprésurage. On les distingue des caséines par leur composition, leur structure et diverses propriétés :

- leur teneur élevée en lysine, tryptophane, cystéine et autres acides aminés soufrés leur confère une très bonne valeur nutritionnelle ;
- la structure est plus compacte : ces protéines fixent peu les ions et résistent à l'action des protéases ;
- elles sont plus sensibles à la chaleur car dénaturées par chauffage (à 100°C) et forment des flocons, elles deviennent alors insolubles (sauf les protéoses-peptones).

Ces substances peuvent être classées en 3 groupes hétérogènes ou en 8 constituants électrophorétiques (tableau 4) (2)

Tableau 4 : Les 3 groupes principaux des protéines du lactosérum (2).

Groupe	Constituants électrophorétiques	%	Mobilité	Propriétés	
1-Globulines	euglobulines	13	-	propriétés immunologiques	
	pseudoglobulines		-1,7		
2-Protéoses-peptones		18,9		Issu de la protéolyse de la caséine β par la plasmine.	
	composant III	4,6	-2,8		
	composant V	8,6	-4,5		
3-Albumines		68,1		Synthèse du lactose Identique au sérum albumine sanguine.	
	α -Lactalbumine		19,7		-3,6
	β -Lactoglobuline		43,7		-4,9
	Sérumalbumine		4,7		-6,5

2.2.4. Intérêt des protéines du lactosérum en industrie laitière

Les protéines du lactosérum sont récupérées, en industrie laitière, lors de la fabrication des fromages, le lactosérum étant la phase aqueuse qui se sépare du caillé.

La mise en valeur du lactosérum passe par la séparation de ses différents constituants ; les protéines sont extraites au troisième rang après l'eau et le lactose par ultrafiltration ou par adsorption sur échangeurs d'ions (72).

Ces protéines présentent un intérêt nutritionnel important par leur haute valeur énergétique et leur composition en acides aminés essentiels très riche (et notamment en lysine et tryptophane).

Elles ont également des propriétés fonctionnelles très intéressantes :

- pouvoir émulsifiant en présence de matière grasse,
- pouvoir gélifiant par coagulation à la chaleur,
- pouvoir moussant.

2.3. Les biocatalyseurs : vitamines et enzymes

2.3.1. Les enzymes

Ce sont des substances organiques de nature protidique, produites par des cellules ou des organismes vivants, agissant comme catalyseurs dans les réactions biochimiques. Environ 60 enzymes principales ont été répertoriées dans le lait dont 20 sont des constituants natifs (10).

Une grande partie se retrouve dans la membrane des globules gras mais le lait contient de nombreuses cellules (leucocytes, bactéries) qui élaborent des enzymes : la distinction entre éléments natifs et éléments extérieurs n'est donc pas facile.

Ces enzymes peuvent jouer un rôle très important en fonction de leurs propriétés (30, 47):

- lyses des constituants originels du lait ayant des conséquences importantes sur le plan technologique et sur les qualités organoleptiques du lait (lipase, protéase) ;
- rôle antibactérien, elles apportent une protection au lait (lactoperoxydase et lysozyme) ;
- indicateurs de qualité hygiénique (certaines enzymes sont produites par des bactéries et des leucocytes), de traitement thermique (phosphatase alcaline, peroxydase, acétyl estérase, sont des enzymes thermosensibles) et d'espèces (test de la xanthine-oxydase pour détecter le lait de vache dans le lait de chèvre).

2.3.2. Les vitamines et leur variation saisonnière

Les vitamines sont nécessaires au fonctionnement normal des processus vitaux, mais l'organisme humain est incapable de les synthétiser, il doit donc puiser ces sources dans l'alimentation.

Ce sont des molécules plutôt complexes mais de taille beaucoup plus faible que les protéines, de structures très variées ayant un rapport étroit avec les enzymes car elles jouent un rôle de coenzyme associée à une apoenzyme protéique (1).

On classe les vitamines en deux grandes catégories :

- les vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B et vitamine C) de la phase aqueuse du lait ;
- les vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K) associées à la matière grasse, certaines sont au centre du globule gras et d'autres à sa périphérie.

Dans le lait des ruminants, seules les vitamines liposolubles sont d'origine alimentaire et les conditions de vie de l'animal exercent une influence sur les teneurs vitaminiques du lait : les productions estivales offrent donc un plus grand intérêt que les laits de stabulation. Au contraire, la vitamine C offre un taux relativement constant en raison de sa synthèse régulière dans l'épithélium intestinal.

Le lait et ses dérivés sont des sources notables en vitamine A, B₁₂ et B₂ ; dans une moindre mesure en vitamine B₁, B₆ et PP ; par contre ils ne contiennent que peu de vitamines E, acide folique et biotine.

Le tableau 5 donne les différentes teneurs en vitamines que l'on trouve dans le lait. Il est à noter que d'une source à une autre, les valeurs peuvent être différentes, ce qui est, une conséquence de l'instabilité des vitamines à doser et des techniques analytiques utilisées.

Tableau 5 : Composition vitaminique moyenne du lait cru.

Vitamines	teneur en ug/L d'après Jensen, 1995	teneur en ug/L d'après Adrian, 1987
B, thiamine	388	400
B, riboflavine	914	1700
B, Pyridoxine	554	600
B, Cobalamine	4	6
PP, niacine	1300	900
acide folique	60	2
acide pantothénique	3251	3200
biotine	47	40
C	30000	20000
A, rétinol	-	500
carotènes	310	30
D	0,4	1
E, tocophérols	400	1500
K	3	100

Un certain nombre d'études ont été effectuées sur différents troupeaux (en particulier une de Wolster, 1997), celles-ci ont démontré que la teneur en vitamines dans le lait est sujette aux variations annuelles. L'origine de ces variations annuelles est poly factorielle : elle dépend de la saison, de la photopériode mais également de l'alimentation (66). Ainsi, nous constatons, qu'un lait de vache au pâturage est plus riche en vitamine qu'un lait de vache en stabulation (1).

Chapitre III : Les constituants de la phase colloïdale : les micelles de caséines

La teneur du lait en protéines est une caractéristique essentielle de sa valeur marchande car plus le taux protéique est élevé, meilleur sera le rendement de la transformation technologique.

La matière protéique et les caséines en particulier prennent, ainsi, de plus en plus d'importance.

Nous verrons donc quelles sont les propriétés physico-chimiques de ces protéines, à quel type de transformation sont elles liées et comment la maîtrise des facteurs de variation peut permettre aux producteurs une meilleure valorisation du lait.

3.1. Description et composition physico-chimique de la micelle

3.1.1. Aspects et propriétés

La caséine est un complexe protéique phosphoré à caractère acide qui précipite dans le lait à pH 4,6. Il s'agit d'une substance hétérogène même si elle a été longtemps considérée comme une protéine pure et homogène en raison de la constance de sa composition élémentaire (16).

3.1.1.1. La micelle

Les caséines se présentent dans le lait sous forme d'un complexe organique et minéral, la micelle. Particule sphérique d'environ 180 nm constituée de su micelles de 8 à 20 nm (45), elle est très hydratée (2 à 4 g d'eau par g de protéine) et 7% environ de son extrait sec (tableau 6) est composé de sels (phosphate, calcium, magnésium, citrate dans l'espace inter su micellaire).

Les su micelles pourraient être constituées d'environ 10 molécules des 4 caséines en proportion variable avec une répartition de caséine κ (hydrophile) en surface ; les su micelles les plus riches en caséine κ sont situées en surface de la micelle, ce qui la stabilise. Les portions C-terminales de la caséine κ hérissent la micelle et l'enveloppent d'une chevelure périphérique particulièrement hydrophile (16).

Tableau 6: Composition moyenne d'une micelle de caséine.

	En g pour 100g de caséine *	En g/l de lait **
CASEINES:	93,3	29,5 (donnée surévaluée)
α_{S1}	35,6	11,9
α_{S2}	9,9	3,1
β	33,6	9,8
κ	11,9	3,5
γ	2,3	1,2
CONSTITUANTS SALINS:	6,7	1,84 (estimation)
Phosphate	2,9	0,89
Ca	2,9	0,79
Citrate	0,4	0,12
Mg	0,1	0,04
Autres (minéraux, sucres)	0,4	-

Teneur en eau=63% ; matières sèches : 37% d'après Mc Mahon et Brown, (1984)* et Swaisgood, (1995)**.

La coagulation du lait après addition de présure résulte, entre autres phénomènes, d'une action primaire sur la caséine κ (protéolyse entre les acides aminés 105 (Phénylalanine) et 106 (Méthionine) situés à l'extérieur de la micelle) laissant des plages hydrophobes de para caséine κ (les acides aminés 1 à 105 restant fixés à la micelle). Sous l'influence de calcium ionique Ca^{++} dissous, il y a agglomération des micelles dépourvues de caséine glycopeptide (cas κ 106-169 qui se solubilise) en un réseau : le caillé (14, 28)

3.1.1.2. Propriétés des caséines

• phi et charge électrique

Les groupements acides libres des résidus glu amyle, aspartyle et phosphoryle en nombre supérieur aux groupements basiques libres $-NH_2$ des lysines et autres acides aminés diamines, confèrent à la caséine entière un phi de 4.65, une charge négative et des propriétés acides (réaction avec les métaux alcalino-terreux).

• Propriétés associatives des caséines

A pH = 7, lorsqu'on élève la température, les caséines β et κ donnent des polymères d'une vingtaine à une trentaine d'unités, les différentes molécules étant unies par des

liaisons hydrophobes. De plus, les polymères $\kappa + \alpha_{s2}$ résultent de liaisons disulfures S-S intermoléculaires.

Le Ca^{2+} complexe les molécules α_{s1} , α_{s2} , β et diminue ainsi leur charge, leur hydrophile et les insolubilise (63).

3.1.2. Les caséines α S

3.1.2.1. La caséine α_{s1}

C'est la protéine la plus importante en masse, elle possède 199 AA pour 23 614 g/mol. Cette caséine est très sensible au calcium au pH normal du lait (=6,7) : quelle que soit la température et en présence de calcium, on constate une formation de flocons.

Dans la micelle, la caséine α_{s1} est peu accessible à la plasmine ; il est donc probable qu'elle se situe au cœur de la micelle masquée par d'autres caséines.

3.1.2.2. La caséine α_{s2}

Elle représente 8 à 11% de la micelle de caséine, possède 207 AA et 13 à 10 phosphates (il s'agit de α_{s2} ou α_{s3} ou α_{s4} ou α_{s6} selon le nombre de phosphates) et son poids moléculaire estimé varie de 25150 à 25390 g/mol. Grâce à la présence des 2 résidus cystéine, les molécules peuvent s'associer en dimères qui s'agrègent entre eux par interactions électrostatiques pour former des polymères (α_{s5} dimère de α_{s3} et α_{s4}). Par sa richesse en phosphate, elle est très sensible au calcium, et comme pour α_{s1} , la caséine α_{s2} semble ne pas être en surface de la micelle.

3.1.3. Les caséines β et γ

3.1.3.1. La caséine β

Représentant 25 à 35% de la micelle, avec ses 209 acides aminés et ses 5 groupements phosphates, elle possède beaucoup d'analogie avec la caséine α_{s1} .

Elle est sensible au calcium à température ambiante mais après déphosphorylation (expérience de laboratoire), la molécule perd cette sensibilité et devient capable d'empêcher la précipitation de la caséine α_{s1} par le calcium.

Elle est sensible au froid et très hydrophobe (ces zones hydrophobes sont à l'origine de l'association des caséines β entre elles pour former des « néo micelles »).

3.1.3.2. La caséine γ

Il s'agit des fragments C-terminaux résultant de la protéolyse de la caséine β par la plasmine (protéase alcaline du lait).

3.1.4. La caséine k

Une grande majorité de cette caséine se trouve à la surface de la micelle, accessible à la présure.

Il s'agit d'une protéine de 169 acides aminés, phosphorylée (Serine 149) comportant 2 variants génétiques A et B. Elle comporte un constituant majeur non glycosylé et des constituants mineurs glycosylés dont la structure précise est élucidée (22). Cette caséine est insensible au calcium et stabilise les autres caséines phosphorylées vis à vis de ce cation. La coagulation du lait se fait suite à la protéolyse de cette caséine par la présure (ou chymosine : enzyme naturelle de la caillette du jeune bovin pré-ruminant) qui scinde la molécule en deux parties : la partie N-terminale ou paracaséine κ (1-105) et le fragment C-terminal ou caséinomacropéptide (CMP : 106-169) aux propriétés très contrastées :

Dans le caillé, seules sont récupérées les caséines $\alpha_{S1}, \alpha_{S2}, \beta$ et paracaséine k tandis que le CMP se retrouve dans le lactosérum.

Il est à noter que le CMP contient tous les glucides, quand ils existent, sur les Thréonine 131, 133, 135 et 136 (variant A uniquement).

3.2. Le fromage : matière protéique et rendement fromager

Les matières protéiques de la phase colloïdale du lait constituent l'élément principal du caillé, et donc de la formation du fromage, elles interviennent dans les phases de coagulation et d'égouttage et sont modifiées au cours de l'affinage.

3.2.1. Paramètres de l'aptitude du lait à la coagulation

La valeur fromagère du lait est une partie complexe qui repose sur deux entités différentes : l'aptitude du lait à être transformé en fromage et celle à donner un produit fini aux caractères organoleptiques recherchés. C'est la première notion, basée sur les qualités physico-chimiques de la matière première qui nous intéresse dans cette étude (64).

La fabrication fromagère se déroule en trois étapes principales : la coagulation du lait par la présure, l'égouttage du gel obtenu et l'affinage (ou la maturation enzymatique du caillé) qui donnera les qualités organoleptiques du fromage. (64)

Un lait présente une bonne aptitude à la coagulation lorsqu'il coagule rapidement, qu'il forme un gel ferme s'égouttant facilement pour donner un caillé de texture et de bonne composition, capable de se transformer après affinage en un fromage de qualité.

Les laits présentent, face à la présure, des comportements différents. Ces différences sont essentiellement liées aux caractéristiques originelles du lait mais aussi aux traitements subis par celui-ci avant sa mise en fabrication (46).

3.2.2. Facteurs inhérents au lait qui règlent son aptitude à la coagulation

Les critères de contrôle pour mesurer l'aptitude d'un lait à coaguler sont :

- le temps de floculation (temps écoulé depuis l'emprésurage jusqu'à l'apparition des premiers flocons),
- la vitesse de raffermissement du gel et sa fermeté maximale,
- la vitesse et l'importance de la synérèse (phénomène de rétraction du réseau protéique avec expulsion du sérum) (46).

Ces paramètres sont principalement influencés par quatre caractéristiques propres au lait qui sont la teneur en caséines, la concentration en calcium et en phosphate de calcium, le pH, la dimension des micelles. Interviennent, également, de façon significative, d'autres facteurs, tels que les proportions relatives des différentes caséines dans les micelles, et la nature des variants génétiques de celles-ci.

3.2.2.1. La teneur en caséines

Ce paramètre constitue un élément déterminant pour la fermeté du gel alors que son incidence est limitée sur le temps de floculation (64,52).

Cette influence s'explique par la structure du gel composée d'un réseau tridimensionnel de micelles de paracaséines emprisonnant les autres constituants du lait (64).

C'est ainsi que l'accroissement de la concentration en protéines par ultrafiltration ou par addition de poudre de lait se traduit par un accroissement marqué de la fermeté maximale du gel (4), et par une diminution de la quantité de lactosérum libérée.

3.2.2.2. Concentration en calcium et en phosphate de calcium

L'influence du taux de calcium se manifeste sur le temps de floculation et la fermeté du gel. Le calcium est indispensable à la floculation des micelles : un lait pauvre en calcium coagule difficilement et conduit à un gel mou qui se tient mal. Certains auteurs ont montré que l'influence du rapport Ca/azote sur le temps de floculation était très marquée.

L'aptitude à la coagulation dépend également de la teneur en phosphate de calcium colloïdal : plus la teneur en phosphate de calcium micellaire sera élevée, plus le gel sera ferme et se prêtera à l'égouttage.

On sait également que l'addition de chlorure de calcium est une pratique courante utilisée en fromagerie pour permettre d'obtenir un caillé plus structuré et réduire le temps de floculation.

3.2.2.3. Le pH

L'influence du pH sur le temps de floculation, la vitesse de raffermissement du gel et sa fermeté maximale est très sensible.

L'abaissement du pH favorise le processus de coagulation (diminution du temps de floculation et formation d'un gel se raffermissant plus rapidement) par deux actions :

-L'activité de la présure sur la caséine κ est maximale à $\text{pH} = 5,5$ et est rapidement inactivée lorsque le pH est supérieur à 7.

- La stabilité des micelles décroît avec le pH par neutralisation des charges négatives et par libération d'ions calcium, ce qui favorise la réaction d'agrégation (47).

Les causes de variation du pH du lait, propres à l'animal reste, cependant, assez mal connues à l'exception de l'effet de l'état sanitaire de la mamelle (64), Les laits de mammite possédant un pH élevé, souvent supérieur à 7.

3.2.2.4. Dimension des micelles

Les études concernant l'influence de ce facteur ont longtemps été contradictoires. Il a été longtemps admis que le temps de floculation était plus long et la fermeté du gel moindre lorsque le diamètre moyen des micelles était faible (53).

Des travaux plus récents ont permis d'établir que les gels formés à partir de lait contenant des petites micelles sont plus fermes. Les gels constitués de petites micelles sont caractérisés par la formation d'un réseau protéique plus dense, plus cohérent et

donc plus ferme (46,14), et qu'il existe une corrélation positive entre le temps de prise et la dimension des micelles.

3.2.2.5. Influence des proportions relatives en caséines

Des travaux montrent que la composition des caséines intervient également sur le temps de floculation et sur la fermeté du gel mais les données de la littérature dans ce domaine sont parfois contradictoires.

Il existerait une corrélation assez étroite et négative entre le temps de floculation et la concentration en caséine β (73), alors que la fermeté du gel serait plus étroitement liée à la concentration en caséine α_s . Ceci est en contradiction avec d'autres travaux selon lesquels la teneur en caséine β influence de manière positive l'aptitude du lait à la coagulation alors que celle de la caséine α_s aurait plutôt un effet contraire (45).

Par ailleurs, Yun et al (1982) ont démontré que l'augmentation de la concentration en caséine β se traduit par une meilleure fermeté des gels présure qu'un enrichissement réalisé avec la fraction α_s .

Colin et al (1992) ont démontré l'influence favorable de la caséine β sur l'expulsion du lactosérum en début d'égouttage et donc sur la vitesse d'égouttage d'une part, et son effet sur le volume de lactosérum expulsé en fin d'égouttage et sur la rétention en eau du fromage, d'autre part.

3.3. Facteurs de variation du taux protéique et conséquences en technologie laitière

3.3.1. Polymorphisme des lactoprotéines

Il existe un polymorphisme naturel des lactoprotéines largement étudié pour ses effets sur la fromageabilité du lait. Trois des quatre caséines du lait de vaches (caséines α_{s1} , β et κ) ainsi que la β -lactoglobuline se présentent, dans toutes les races, sous plusieurs formes alléliques.

Les variants génétiques découverts sont plus ou moins universellement distribués au sein des races ; ainsi, la race Montbéliarde possède pour l' α_{s1} caséine les variants B, C, D tandis que d'autres races (Normandes, Holstein) ne présentent que les variants B et C (20), (tableau 7)

Tableau 7 : Fréquences des principales lactoprotéines

Fréquences alléliques aux locus des 6 lactoprotéines principales dans les principales races bovines françaises
(44)

Races	α_{s1} -Cn				α_{s2} -Cn		β -Cn					κ -Cn		α -La		β -Lg		
	A	B	C	D	A	D	A ¹	A ²	A ³	B	C	A	B	A	B	A	B	D
Prim'holstein	-	0,99	0,01	-	1	-	0,92	(1)	0,05	-	0,66	0,34	-	1	0,56	0,44	-	
Normande	-	0,82	0,18	-	1	-	0,19	0,29	0,04	0,47	0,01	0,34	0,66	-	1	n.a.		
Montbéliarde	-	0,87	0,13	0,01	1	-	0,22	0,60	-	0,17	0,01	0,63	0,37	-	1	0,39	0,59	0,02
Abondance	-	0,78	0,22	-	0,99	0,01	0,12	0,79	-	0,07	0,02	0,56	0,44	-	1	0,62	0,37	0,1

n.a. : non analysé

(1) fréquence de A¹ + A² + A³

Un grand nombre de recherches ont tenté d'évaluer les effets de ce polymorphisme sur la quantité, la composition et les aptitudes fromagères du lait.

3.3.2. Variations liées à l'alimentation

3.3.2.1. Niveau et nature des apports énergétiques (37, 18, 24, 15)

Le niveau d'apport énergétique reste le principal facteur de variation alimentaire du TP. Ce dernier augmente avec l'apport énergétique : en supplément à une ration de base équilibrée, un apport de 1 UFL augmente le TP de 0,3 à 0,6 g/kg selon le stade de lactation.

Un apport supplémentaire d'énergie entraîne :

- une augmentation de l'acide propionique (C3) au détriment de l'acide acétique (C2).

- une augmentation de la quantité de protéines digestibles dans l'intestin d'origine microbienne ruminale (PDIM) grâce à une amélioration des synthèses d'acides aminés dans le rumen. Cette synthèse est stimulée par la sécrétion d'insuline qui inhibe également l'utilisation des acides aminés dans la néoglucogenèse.

La nature des aliments a des effets plus faibles sur le TP que sur le TB ; néanmoins, on constate que l'ensilage de maïs, les foin ou l'herbe ont une action plus efficace sur le TP que l'ensilage d'herbe. De plus, la nature de fourrages n'a pas de répercussion sur le rapport caséines/protéines totales.

3.3.2.2. Niveau et nature des apports azotés (37, 18, 24, 15)

L'augmentation du niveau des apports azotés conduit à une augmentation conjointe de la production laitière et de la matière protéique (de ce fait le TP reste constant). Le supplément protéique se partage entre un soutien à la néoglucogénèse et un apport de précurseurs de la synthèse de caséine.

D'autre part, l'apport de certains acides aminés essentiels à la ration peut avoir une influence sur le TP. Par exemple, il a été démontré que l'apport post-ruminal (ou protégé des fermentations ruminales) de lysine et de méthionine (acides aminés les plus limitant) a un effet bénéfique sur le TP (et sa teneur en caséines) sans modifier la production laitière. Ces acides aminés améliorent l'efficacité d'utilisation des protéines (PDI) et extériorisent leurs potentialités.

Le tourteau de Colza représente une bonne source en acides aminés et notamment en méthionine : l'introduction de ce tourteau dans une ration à base d'ensilage de maïs (fortement déficitaire en matières azotées fermentescibles) a permis une légère augmentation de la production laitière, le maintien du TP et la réduction du TB.

3.3.2.3. Apport de matières grasses (24, 78)

L'apport des lipides à la ration a un effet dépresseur sur le TP (lié notamment à une baisse de sécrétion des caséines) ; la cause exacte n'est pas encore élucidée même si on pense qu'elle est extraruminale (l'effet de dilution par augmentation de la production laitière fait partie de l'explication mais n'explique pas tout).

Les huiles alimentaires sont également néfastes à la protéosynthèse microbienne et au TP, l'apport de niacine ayant un rôle palliatif de cet effet négatif.

3.3.3. Variations liées à la saison

Le taux protéique passe par deux valeurs minimales, à la fin de la période hivernale (mars) et au milieu de l'été (août) et par deux valeurs maximales, à la mise à l'herbe (avril) et surtout à la fin de la période de pâturage (oct.) ; l'azote non protéique suit également cette courbe.

3.3.4. Action du froid et traitement thermique

Le refroidissement du lait cru et son maintien à basse température est aujourd'hui chose courante. Il en résulte une meilleure maîtrise de la qualité du lait

mais cette technique est également à l'origine de modifications physico-chimiques qui auront des répercussions sur le comportement du lait lors de ses transformations.

3.3.4.1. Action du froid sur les protéines du lait

Les effets du refroidissement se font ressentir au niveau des caséines et des équilibres phosphocalciques. Ceux-ci se traduisent par une diminution de l'aptitude du lait à la coagulation par la présure et à l'égouttage : le temps de coagulation est allongé, la fermeté du gel diminue et l'égouttage est ralenti (64).

Les principales modifications au niveau des caséines sont dues au fait que les liaisons hydrophobes sont minimales à basse température ; la caséine β étant la plus hydrophobe, elle est particulièrement sensible à l'action du froid : elle se solubilise et tend à s'extraire de la micelle pour passer à un état de caséine soluble. La proportion de caséines solubles augmente de 3,2-4,5% dans un lait à 20°C à 12-16% dans un lait refroidi à 2°C (38).

Les rapports entre les formes solubles et les formes colloïdales du calcium et des phosphates sont assez profondément modifiés par le refroidissement où les ions tendent à sortir de la micelle. Il s'ensuit une solubilisation de phosphate de calcium colloïdal et une augmentation des teneurs en calcium et phosphore inorganique solubles. Ceci a pour conséquence une diminution des micelles. Par contre, les teneurs en magnésium dissous et colloïdal ne sont pas modifiés par le refroidissement (38).

Parallèlement à la réduction des dimensions de micelles, il se produit un accroissement de leur degré d'hydratation.

Le gel formé à partir d'un lait refroidi est moins ferme et plus fragile ce qui se traduit par des difficultés au niveau de l'égouttage.

On constate que la diminution de l'aptitude à la coagulation par la présure du lait est particulièrement sensible pour des temps de conservation au froid, supérieures à 48 heures.

3.3.4.2. Traitement thermique et action sur le TP

Le chauffage est à l'origine de modification affectant les protéines solubles, les équilibres salins et le système micellaire. Les conséquences technologiques de ces phénomènes sont nombreuses : diminution de l'écémage spontané, moindre sensibilité à la présure (allongement du temps de prise, réduction de la vitesse de

raffermissement du gel et de sa fermeté maximale, égouttage du gel plus difficile et moins complet), apparition de goûts anormaux (3).

La formation d'un complexe caséine κ/β lactoglobuline (due à une perte de solubilité des protéines du sérum) constitue un facteur limitant du processus de coagulation enzymatique, les micelles de caséines étant plus stables.

Le chauffage entraîne une précipitation et une migration du phosphate de calcium vers la phase micellaire ce qui réduit les teneurs en calcium et en phosphore inorganique (64).

Le chauffage peut être à l'origine de réactions entre les groupes aldéhydes et aminés du lactose et des protéines qui forment des produits de condensation colorés (réaction de Maillard). Ces réactions provoquent le brunissement des laits et aboutissent à une baisse de la valeur nutritionnelle des protéines.

3.3.5. Correction des laits en fromagerie

Il s'agit de mettre en œuvre des techniques appropriées pour restituer au lait une bonne aptitude à la coagulation suite à sa réfrigération et à son stockage :

- l'addition de chlorure de calcium provoque un léger abaissement du pH et augmente les teneurs en minéraux calciques,
- légère acidification du lait à pH = 6,5 ou maturation du lait à 10-12°C pendant 15 à 16 heures associée à l'emploi de chlorure de calcium,
- enrichissement du lait en caséine couplé avec l'apport de chlorure de calcium ou mise en œuvre d'une ultrafiltration qui a pour but de concentrer le lait et augmenter ainsi sa teneur en protéines.

Chapitre IV : les constituants de la phase d'émulsion : la matière grasse et les globules gras

La matière grasse a été pendant longtemps, le seul constituant du lait systématiquement déterminé pour l'appréciation de la valeur de ce produit. Aujourd'hui, la politique économique s'oriente autrement. Néanmoins, cela révèle la grande richesse de ce constituant.

En effet, d'un point de vue nutritionnel, les lipides représentent une grande part de l'apport énergétique du lait et satisfont à une partie du besoin en métabolites essentiels.

D'autre part, du point de vue des transformateurs, les lipides sont responsables des caractéristiques sensorielles des produits laitiers.

Leur connaissance depuis leur synthèse jusqu'à la fin des procédés de transformation est donc fondamentale pour prédire leur évolution.

4.1. La matière grasse et le globule gras : composition physico-chimique

La teneur en matière grasse du lait ou taux butyreux (TB) est le nombre de grammes de substance dans un kilo ou un litre de lait, séparée des autres constituants selon la méthode par extraction éthéro-chlorhydrique en France ou la méthode internationale par extraction éthéroammoniacale ou toute autre méthode reconnue pour le paiement différentiel du lait.

4.1.1. Analyse globale

On range sous le terme de matière grasse des substances aux propriétés et aux structures chimiques souvent bien éloignées mais possédant les caractéristiques communes suivantes :

- insolubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques (éther, benzène),
- leur masse volumique est inférieure à celle de l'eau (# 0,92 kg/l).

Cela sous-entend l'ensemble des composés lipidiques qui par hydrolyse des esters redonnent des acides gras libres (AGL) et des corps liposolubles : caroténoïdes, cholestérol, scalène, vitamines liposolubles (8).

La matière grasse du lait est donc un mélange très complexe composé pour l'essentiel de triglycérides et secondairement de di glycérides, lipides complexes et substances liposolubles insaponifiables (tableau 8).

Tableau 8 : Matière grasse du lait :contenu du globule gras en émulsion dans la phase aqueuse.

	% Lipidique strict
Goutte lipidique non polaire (#95% du GG).	-
*Tri-:1-2 Di;Mono-Glycérides: 95,80;2,25;0,8.	98,13
*Cholestérole (majoritairement dans la membrane).	-
*Acides gras libre.	0,28
*cholestérides.	0,02
*Estrers de rétinol.	traces
*Composés liposolubles: Vit A,D,E,K; squalène, carotéïdes.	traces
Membrane lipidoprotéique externe polaire (#5% du GG)	
* Triglycérides	Comptabilisés dans les glycérides
* phospholipides (lipides complexes)	1,11
*Cholestérol total	0,46
* Protéine (bytyrophiline et xanthine oxydase : 0,3 à 0,4 g/l)	- non lipidique
*Enzymes (traces)	- non lipidique
*Glycanes divers (traces)	- non lipidique

Note: La répartition exacte de ces composés non lipidiques entre la goutte d'huile et la membrane n'est pas certaine.(D'après Jensen et Newburg, 1995).

4.1.2. Constitution de la matière grasse : le globule gras

4.1.2.1. Définition, généralités

La matière grasse est sous forme de globule gras (visible au microscope optique) en émulsion dans la phase aqueuse du lait. Une émulsion est une dispersion de fines gouttelettes d'une substance liquide dans un autre liquide. Suivant la nature de la phase dispersée, on distingue les émulsions de matière grasse dans l'eau (le lait) des émulsions d'eau dans la matière grasse (le beurre). La stabilité de l'émulsion est due à la présence d'une enveloppe lipido-protéique chargée négativement (62).

Le diamètre du globule gras est variable (0,1 à 20 μm , le diamètre moyen du globule gras du lait de vache est : 3 à 5 μm) : il diminue du début à la fin de la lactation tandis que le nombre de globules gras augmente et au cours d'une traite, le diamètre augmente ; un globule gras est donc plus gros en fin de traite de début de lactation.

La taille des globules gras est aussi un caractère propre à la race.

Une émulsion laissée au repos à 15°C se sépare en deux phases distinctes : il y a une remontée des globules, ce qui constitue le phénomène du crémage (c'est un phénomène réversible). La remontée de la crème s'effectue beaucoup plus rapidement dans le lait de vache que dans le lait de chèvre, ceci est dû à la présence de globulines (euglobuline, protéine thermolabile) qui ont la propriété de favoriser l'agglutination des globules gras entre eux.

4.1.2.2. Composition du globule gras

La structure du globule gras est hétérogène, en allant du centre à la périphérie, on trouve successivement :

- une zone de glycérides à bas point de fusion, liquides à température ambiante ;
- une zone riche en glycérides à haut point de fusion ;
- une zone corticale : la membrane du globule gras qui joue un rôle très important en raison de sa composition et de ses propriétés.

• Composition de la membrane du globule gras :

Les constituants totaux de la membrane (tableau 9) représentent 2% du globule gras.

La membrane du globule gras (2 à 6%), composée essentiellement pour moitié respectivement de protéines et lipides représentant au moins 90% de sa masse, comporte (41) :

- protéines, 0,3 à 0,4 g/l : butyrophiline glycolysée constituant majeur typique lié à la xanthine-oxydase et nombreuses autres substances telles les mucines;
- lipides : triglycérides (62%), phospholipides certains glycolysés (28%); diglycérides (9%), acides gras libres, stérols, hydrocarbures (1%);
- hexoses, hexosamines, acides sialiques (traces);
- enzymes, plus de 25 dont surtout des hydrolases type phosphatase alcaline;
- vitamines A, D, E, K.

Tableau 9 : Estimation de la composition de la membrane du globule gras (76).

Constituants	% (globule)	% (/membrane)
Protéines	0,9	42
Phospholipides	0,6	28
Glycérides neutres	0,3	14
Eau	0,2	9
Cérébrosides	0,08	4
Cholestérol	0,04	2
Gangliosides	0,02	1
Fer	$0,3 \cdot 10^{-3}$	-
Carotène + vit A	$0,04 \cdot 10^{-3}$	-
Cuivre	$0,01 \cdot 10^{-3}$	-
Totale	# 2,14	100

La membrane du globule gras est très complexe et difficile à étudier car son extraction et purification sont sujettes à variations ce qui explique l'évolution de l'estimation de sa composition.

Elle enveloppe la goutte lipidique ($\cong 95\%$ du globule) essentiellement glycéridique hydrophobe. Elle permet au globule d'être hydrophile, chargé négativement et d'assurer une émulsion stable (40). Elle est en remaniement continu depuis la création du globule gras et fonction des traitements technologiques que subira le lait.

4.2. Facteurs de variation

La matière grasse est le constituant du lait le plus variable en proportion. Nous verrons que divers facteurs influent sur le taux butyreux (TB). La matière grasse varie aussi dans sa composition (acide gras, phospholipides, substances insaponifiables ...), il en résulte alors des variations dans ses propriétés.

4.2.1. Variations du TB liées à l'apport alimentaire

Le taux butyreux est de loin l'élément le plus sensible à l'alimentation ; une grande partie de cette variation peut être attribuée aux modifications survenues dans les

acides gras (AG) produits par la fermentation du rumen. Pour obtenir un taux butyreux (TB) élevé, il faut amener un rapport acétate(C2)/propionate(C3), dans le rumen, élevé.

4.2.1.1. Apports énergétiques et globaux (65,24)

La sous alimentation entraîne un accroissement du TB (et une diminution de la quantité de lait produite) avec une modification des acides gras : augmentation des AG à chaîne longue et diminution des AG à chaîne courte. Ce taux supérieur résiste tant que la vache compense le niveau d'alimentation par une mobilisation de ses lipides corporels.

A l'inverse, le TB diminue par accroissement de l'apport énergétique (0,3g/kg par UFL (unité fourragère laitière) supplémentaire). Par ailleurs on constate que la quantité de lait produite augmente ce qui ne change pas la production de matière grasse.

4.2.1.2. Composition de la ration (78, 66, 36, 34, 33)

- **Nature des glucides**

- Rapport fourrages/concentrés

Le TB dépend de l'équilibre entre précurseurs lipogéniques (acide acétique (C2) et acide butyrique(C4)) et les produits favorisant la synthèse de glucose et la sécrétion d'insuline (acide propionique (C3)).

Lorsqu'à partir d'une ration riche en fourrage, on augmente le taux de concentrés, le TB diminue lentement et s'effondre si on atteint des proportions très élevées (70% de concentrés).

Cette diminution s'accompagne d'un changement de composition en AG (augmentation des AG à chaîne longue).

Ces changements s'expliquent par une dilution de la matière grasse (par augmentation de la production laitière) et une diminution du pH ruminal ce qui entraîne une stimulation de l'activité lipogénique du tissu adipeux (par libération d'insuline) et donc une mobilisation des AG sanguins aux dépens du TB du lait.

L'effet d'un rapport fourrages/concentrés trop faible peut être limité par l'usage de substances tampons.

- Nature des glucides cytoplasmiques

L'herbe jeune de printemps qui est riche en sucres solubles peut occasionner des diminutions de TB par accroissement du taux sanguin de propionate.

A l'inverse, d'autres glucides tels que le lactose ou le saccharose (betterave) augmentent le TB par accroissement d'acide butyrique responsable de la synthèse mammaire des AG à chaîne courte. Mais ces aliments sont rapidement dégradables et leur effet favorable sur le TB n'est pas forcément protecteur des risques d'acétose.

En ce qui concerne les aliments complémentaires des fourrages riches en amidon, l'orge et le blé diminuent le TB car leur amidon entièrement digéré dans le rumen donne lieu à des productions importantes d'acide propionique tandis que l'apport d'amidon du maïs dont une partie est digérée dans l'intestin grêle diminue beaucoup moins le TB.

De la même façon, les concentrés riches en parois (son, pulpes) qui n'augmentent pas la quantité de C3, n'abaissent pas autant le TB que les concentrés riches en amidon.

- **Apport de matières grasses**

Elles doivent représenter environ 3% de la ration car elles ont un effet légèrement positif sur la production de lait (apports énergétiques élevés). Mais l'excès de lipides inhibe la cellulose ruminale et diminue le TB.

On préfère le suif ou les graisses oléagineuses aux huiles végétales (effets défavorables consécutifs au ralentissement de la digestibilité de la cellulose et des fermentations ruminales). On peut également utiliser des huiles protégées par enrobage qui seront digérées directement dans l'intestin grêle ce qui empêche les problèmes liés aux fermentations ruminales.

- **Utilisation d'additifs alimentaires**

La valeur du TB est étroitement liée aux processus de fermentations ruminales et donc au pH du rumen. On peut ainsi réguler ce pH avec du bicarbonate de sodium et de l'oxyde de magnésium (substances tampons).

D'autres additifs tels que la choline ou la méthionine qui permettent de restaurer un TB initialement faible ou le monopropylène glycol qui diminue la synthèse des matières grasses peuvent également influencer la teneur en matière grasse du lait.

4.2.1.3. Traitement appliqués aux aliments et forme de présentation de la ration (37, 36, 24, 65).

Le traitement technologique des aliments intervient en modifiant la vitesse de fermentation, la salivation, le temps de mastication et donc la quantité et la composition des AG volatils du rumen.

La consommation de fourrages broyés ainsi que celle des concentrés broyés diminue le TB.

L'origine de cette diminution avec le broyage des aliments réside dans la baisse de stimulation de la rumination, ce qui abaisse le pH ruminal par une moindre production de substances tampons salivaires.

On constate donc que le temps de mastication joue un rôle important pour le TB, cette notion est traduite par l'indice de fibrosité exprimé en minute de mastication par kg de matière sèche (MS) ingérée mais la relation entre le TB et cet indice reste encore assez lâche et certaines données manquent pour pouvoir l'exploiter au maximum.

Le conditionnement des concentrés peut, lui aussi, avoir des conséquences sur le TB, lorsqu'ils constituent plus de 50 à 60% de la ration. La mise en agglomérés des céréales provoque un échauffement de l'amidon qui conduit à une production accrue d'acide propionique dans le rumen, défavorable au TB.

Pour limiter les effets de ce broyage, il est souvent nécessaire d'apporter à la ration une petite quantité de fourrage long tel que le foin ou encore de fractionner les repas de concentrés qui régularisent le pH ruminal et réduisent les pics insuliniques et propioniques.

4.2.2. Influence des traitements thermiques et du froid sur le TB

4.2.2.1. Influence du froid

La cristallisation des triglycérides augmente progressivement avec la diminution de la température. Il y a rétraction du globule entraînant une déformation de la membrane du globule ce qui amène à une éventuelle perte d'une partie de la membrane et une migration des phospholipides vers la phase aqueuse du lait (74). L'altération d'une trop grande partie de la membrane libère les acides gras du globule et peut entraîner un phénomène de lipolyse de la matière grasse.

D'autre part, les triglycérides se répandent à la surface et l'hydrophilie disparaît en partie (puisque les triglycérides sont hydrophobes) d'où une tendance des globules gras à se réunir et à remonter en surface ; c'est le phénomène de crémage.

4.2.2.2 Influence des traitements thermiques sur la matière grasse du lait

Les traitements thermiques (pasteurisation, traitement UHT) ont une action sur la membrane du globule gras et en particulier sur certaines lipoprotéines. La β lactoglobuline s'associe également au globule gras par la formation de ponts disulfures ce qui augmente la teneur en protéines de la membrane du globule gras sans que la taille de ce dernier en soit augmentée (Surel, 1999).

On peut trouver dans des laits concentrés ou desséchés des défauts organoleptiques et notamment des saveurs désagréables.

4.2.3. Défauts liés à la lipolyse

La lipolyse du lait est une dégradation de la matière grasse libérant des acides gras libres, elle occasionne des défauts organoleptiques dans les produits transformés (5).

La matière grasse est composée de petits globules de triglycérides protégés de l'action des enzymes lipolytiques par une membrane.

Il existe plusieurs type de lipases et donc plusieurs types de lipolyse (54) :

- la lipase naturelle toujours présente dans le lait peut agir après un simple refroidissement, c'est la lipolyse spontanée ou après une agitation accrue du lait, la lipolyse induite,
- Les lipases sécrétées par des bactéries psychotrophes qui se développent dans un lait de mauvaise qualité, c'est la lipolyse bactérienne.

4.2.3.1. La lipolyse spontanée

Il s'agit d'une lipolyse qui se développe sans agitation mécanique dans le lait cru. Les causes exactes de cette lipolyse sont encore mal connues. Cependant, on énumère certains facteurs prédisposant : un effet individuel (qui n'est pas forcément lié à la race), le stade de lactation et le niveau de production (la lipolyse est plus élevée chez les vaches, faibles productrices, en fin de lactation et lors la traite du soir) (51), l'alimentation qui est souvent liée au stade de lactation (ainsi on constate que chez une vache en fin de lactation nourrie avec un ensilage d'herbe de bonne qualité, la lipolyse est plus élevée), l'intervalle entre deux traites (intervalle court augmente les risques de lipolyse) et l'état sanitaire (par exemple chez une vache présentant des kystes folliculaires et traitée aux œstrogènes).

4.2.3.2. La lipolyse induite

On la constate suite à une agitation mécanique ou à une turbulence du lait qui rompt la membrane des globules gras et libèrent les triglycérides qui vont être hydrolysés (5).

La manipulation du lait à la ferme, et notamment lors de la traite est responsable de l'agitation excessive que peut subir un lait mais elle peut également se produire lors du transport ou à la réception à la laiterie (50).

Une des causes de l'agitation du lait lors de la traite est l'entrée d'air dans le circuit du lait qui provoque un moussage du lait chaud ; le réglage et l'entretien du matériel sont donc fondamentaux (23).

Les chocs thermiques sont également à l'origine de cette lipolyse induite : l'abaissement de la température entraîne une élévation des teneurs en acides gras libres (54) par fragilisation de la membrane du globule gras. En pratique, la descente de température du lait doit être rapide et l'élévation de la température dans le tank due à l'introduction du lait chaud d'une nouvelle traite doit être minimale (6 à 10°C) (17).

4.2.3.3. La lipolyse microbienne

La lipolyse microbienne est un risque lié à la qualité bactériologique du lait ; le développement de certaines bactéries (notamment *Pseudomonas*), n'est pas bloqué par la réfrigération du lait. Ces bactéries sécrètent des lipases et protéases thermostables responsables d'altération dans le lait lorsqu'elles sont présentes en grand nombre (10^6 à 10^7 germes/ml). Leur présence dans le lait provient de contaminations liées à un manque d'efficacité du nettoyage et de la désinfection du matériel de traite et de réfrigération (17).

4.2.3.4. Conséquences en technologie laitière

La lipolyse est un phénomène qui participe au développement des qualités gustatives des produits laitiers mais en fonction du produit et de la lipase pris en compte (microbienne ou naturelle), les conséquences ne seront pas les mêmes.

Pour le lait de consommation et les produits frais, la lipolyse naturelle, rapide est néfaste parce que les acides gras libres produits subsistent dans le lait pasteurisé.

L'action des lipases microbiennes peut être importante dans les laits de longue conservation puisque certaines d'entre elles résistent à de hautes températures. Pour les produits dérivés du lait (crème, beurre ...), la lipase naturelle est en grande partie détruite par la pasteurisation.

L'impact commercial est considérable non seulement à cause du risque des défauts lipolytiques dans les produits mais aussi à cause du risque de protéolyse entraînant une instabilité du produit (Mahieu, 1985).

4.3. Technologie de la matière grasse laitière et exigences des industriels

Comme nous l'avons précisé dans les chapitres précédents, la matière grasse est un constituant très variable en proportion mais également dans sa composition, ce qui influe directement sur ses propriétés physico-chimiques.

Compte tenu de son caractère instable, la matière grasse est sujette aux attaques enzymatiques parfois lourdes de conséquences dans la qualité du produit, c'est le cas de la lipolyse notamment.

Par ailleurs, l'instabilité de la matière grasse est également mise à profit par toutes les techniques de la transformation du lait ou de la crème : les technologies de la matière grasse et sa transformation ont longtemps reposé sur des phénomènes mécaniques tels que les traitements d'écémage, de fouettage, d'homogénéisation, de butyrication ou des traitements physiques jouant sur les températures de fusion et de solidification.

Aujourd'hui de nouvelles technologies sont apparues et nous verrons au cours du chapitre 6 comment les industriels utilisent les propriétés de la matière grasse et notamment sa richesse en triglycérides, pour jouer sur les points de fusion des lipides afin d'obtenir des propriétés de tartinabilité du beurre à basse température, en utilisant des techniques de fractionnement de la matière grasse (55).

La richesse de la matière grasse du lait est à nouveau reconnue : les recherches sur l'intérêt nutritionnel des lipides n'ont pas fini de révéler la complexité des composants lipidiques et des relations qui existent entre les apports en lipides alimentaires et les maladies cardiovasculaires.

Par exemple, l'acide myristique (C 14 : 0) interviendrait sur la diminution d'un facteur de risque cardiovasculaire ou l'acide ruménique (C 18 : 1) (nommé ainsi en 1998) qui offre une protection contre l'induction des cancers du sein par un carcinogène.

Chapitre V : Suspension cellulaire et microbienne : la qualité du lait

La qualité est une notion très subjective, le producteur cherche une absence d'impureté, l'industriel réclame un lait sans germe pouvant être à l'origine de problèmes de fabrication et le consommateur recherche une absence de risque pathogène.

Alors que quelques bactéries peuvent être recherchées pour certaine transformation, la politique actuelle dirige les différents intervenants de la filière vers une diminution de la teneur microbienne dans le lait.

5.1. Description, composition

5.1.1. Les cellules somatiques

Le comptage des cellules somatiques du lait a une grande importance pour évaluer la qualité hygiénique du lait. Depuis 1969, la loi «Godefroy » a instauré un mode de paiement du lait en fonction des taux de matières utiles mais également en fonction de la quantité de germes et de cellules présentes dans le lait. Deux prélèvements sont effectués par mois, les analyses permettent de classer le lait en 3 classes (A, B, C) auxquelles est attribué un indice du prix du lait (44). Les cellules somatiques ne présentent pas en elles-mêmes un pouvoir pathogène ou toxique mais elles sont le reflet d'un désordre dans la sécrétion lactée (7).

5.1.1.1. Généralités

Le lait, même « normal », contient des cellules somatiques : le terme de cellules somatiques s'opposant à celui de cellules « étrangères » qui peuvent être présentes dans un lait contaminé telles que les bactéries (48). Quatre types de cellules sont présents dans le lait (tableau 10).

Tableau 10: Les différents types cellulaires du lait en absence d'infection (43)

Cellules	%
Polynucléaires	0-11
Lymphocytes	10-27
Macrophages	66-88
Cellules épithéliales	0-7

- **Les polynucléaires neutrophiles** : leur rôle essentiel est la défense de l'organisme, elles peuvent phagocyter et détruire les micro-organismes présents dans la mamelle. Elles sont le reflet d'une infection mammaire puisque lors d'une infection, il y a un appel leucocytaire important qui peut atteindre 40 à 50% des cellules du lait (7).
- **Les lymphocytes** : ce sont essentiellement les lymphocytes T qui participent aux réactions immunitaires et on trouve également des lymphocytes B à l'origine de la production d'anticorps (11).
- **Les macrophages constituent** le type cellulaire dominant du lait en absence d'infection. Leur rôle essentiel est d'éliminer les débris cellulaires, les globules gras et dans une moindre mesure, les bactéries par phagocytose.
- **Les cellules épithéliales** se trouvent souvent en amas. On a beaucoup de mal à les différencier (39). Elles proviennent essentiellement de la desquamation de l'épithélium galactophore, elles sont peu nombreuses et ne jouent aucun rôle physiologique particulier dans le lait (43).

5.1.1.2. Variation de la teneur des cellules somatiques dans le lait

De nombreux facteurs influencent le nombre de cellules dans le sang ; même si la principale cause de variation reste le statut infectieux de la mamelle, Serieys (69) a constaté que la numération cellulaire varie en fonction :

- de l'âge et du numéro de lactation : les concentrations cellulaires sont plus faibles chez les primipares que chez les multipares,
- du stade de lactation : les concentrations sont multipliées par 2 ou 3 entre le début et la fin de la lactation et elles sont les plus faibles entre le 15^e et le 75^e jour après le vêlage,
- du niveau de production laitière : plus la production laitière est importante, plus la concentration cellulaire est basse, ceci s'explique par un effet de dilution et également par le fait qu'une réaction inflammatoire entraîne une baisse de production laitière,
- de la saison : les numérations les plus faibles apparaissent en hiver et les plus fortes en été (21).

Il existe également des variations nyctémérales, mensuelles, quotidiennes (Badinand, 1994). En ce qui concerne l'environnement et les conditions de traite, ces facteurs ne semblent jouer qu'un rôle mineur dans les variations cellulaires.

Le taux cellulaire subit donc de nombreuses fluctuations, Badinand (7) estime qu'une mamelle saine a toujours un lait contenant moins de 70 000 cellules/ml et qu'une élévation de cette concentration serait due à un phénomène inflammatoire.

5.1.2. Importance hygiénique de la concentration en cellules somatiques

Comme nous l'avons précédemment écrit, le statut infectieux de la mamelle est le facteur influençant le plus le taux cellulaire du lait.

Lors d'une infection, il est courant de distinguer deux types d'agents pathogènes :

- **les majeurs** responsables des formes cliniques et entraînant une forte réponse inflammatoire donc une élévation conséquente du taux cellulaire (jusqu'à 80 000 cellules/ml), ces dernières sont dues à *Staphylococcus aureus*, des streptocoques (*St. Agalactiae*, *St. Dysgalactiae*.) ou des entérobactéries (*E. Coli*, *Klebsiella*).

- **Les mineurs** qui entraînent une réaction inflammatoire modérée, les laits contiennent en général moins de 300 000 cellules/ml ; on dénombre les staphylocoques non aureus, les autres streptocoques, *Corynebacterium bovis* et divers bacillus. (Badinand, 1994).

Lors d'une invasion des bactéries dans la mamelle, celle ci réagit et se défend en mobilisant ses enzymes et en déclenchant une réponse inflammatoire par un afflux de polynucléaires neutrophiles qui phagocytent les bactéries.

5.1.3. Les autres bactéries

Outre la flore pathogène responsable des mammites et d'un taux cellulaire élevé, le lait cru peut être contaminé par d'autres variétés de micro-organismes qui peuvent être des agents d'altération (par dégradation des composants du lait : lipolyse et protéolyse) ou peuvent être, tout simplement, le reflet d'une mauvaise hygiène à la ferme (67) et auront des conséquences en technologie laitière (tels que les bactéries du genre *Clostridium* responsable du gonflement tardif des fromages à pâtes pressées). La contamination du lait par ces bactéries est souvent due à une mauvaise hygiène de la traite (contamination de la mamelle par l'environnement ou par un matériel de traite mal entretenu) ou par contamination externe par l'intermédiaire d'aliments ou eau souillés (*Clostridium*) (44).

5.2. Obtention d'un lait de bonne qualité

5.2.1. Généralités

Au cours des dernières années, les critères de paiement du lait au producteur ont évolué et si les modes de paiement sont conçus pour orienter la production laitière en fonction des besoins technologiques, ils le sont également, et de plus en plus, en fonction des exigences en matière d'hygiène et de qualité du lait.

Aujourd'hui, le lait doit provenir d'une exploitation dans laquelle la qualité est suffisamment maîtrisée pour respecter les conformités aux normes :

- moins de 50 000 germes (flore totale) par ml,
- moins de 250 000 à 300 000 cellules somatiques par ml,
- moins de 1 000 spores butyriques par litre
- un indice de lipolyse inférieur à 0,18 g d'acide oléique par 100 g de matière grasse (ou 0,64 meq d'acides gras libres)
- absence de résidus d'antibiotique ou d'antiseptique à effet inhibiteur (9).

En effet, certains germes peuvent être source d'altération lors de la transformation du lait et même si le niveau global de l'hygiène s'est nettement amélioré, il n'en reste pas moins que certains micro-organismes subsistent, si les règles sanitaires ne sont pas convenablement respectées.

Enfin, posons rapidement le problème des résidus à effet inhibiteur dans le lait, suite au traitement des animaux pour lequel le temps d'attente n'a pas été suffisamment respecté. Il s'agit, ici, d'un problème de sécurité alimentaire très sensible pour le consommateur et ayant une réglementation stricte. Le producteur doit maintenir une grande vigilance vis à vis de la conduite de son troupeau et des traitements qu'il pratique.

5.2.2. La traite, conséquence sur la qualité du lait

La traite constitue la première étape de récolte du lait : son but est l'extraction d'une quantité maximale de lait de la mamelle. Le bon déroulement de cette étape est primordial pour obtenir un lait d'une bonne qualité sanitaire.

En effet, au cours des opérations de traite, le lait est l'objet de contamination et d'altérations plus ou moins importantes :

- elles peuvent être microbiennes : contamination d'une vache saine avec des germes pathogènes par pénétration des micro-organismes dans le trayon,

- ou elles peuvent provoquer des modifications d'ordre physico-chimique : activation de la lipolyse (25,59).

Une mauvaise technique et hygiène de traite est donc à l'origine d'introduction de germes dans la mamelle et de contamination du lait.

Plusieurs phénomènes expliquent les contaminations de la mamelle au cours d'une traite (23, 25, 71) :

- transmission de germes présents dans l'environnement à l'animal par l'utilisation d'un matériel de traite en mauvais état, mal nettoyé ou contaminé par une autre vache,
- pénétration de micro-organismes dans les trayons par un fonctionnement en sens inverse de la machine à traire : entrée de lait déjà extrait d'un trayon vers un autre ; ce phénomène est lié à une mauvaise évacuation du lait dans le circuit,
- chute des faisceaux trayeurs lors de la traite due à une dépression trop faible pour supporter le poids du faisceau ou à des variations cycliques de vide, cette dernière occasionne des blessures du trayon et le fragilise.

Par une manipulation trop brusque et une hygiène défectueuse, le trayon est souvent endommagé, affaibli et sujet à des contaminations.

5.2.3. Conservation du lait à la ferme

Malgré de nombreuses précautions, le lait à la sortie de la mamelle est très souvent contaminé, il importe alors de stopper le développement des micro-organismes et d'éviter toute altération du lait jusqu'à son utilisation.

Aujourd'hui, la technique la plus répandue est le stockage du produit de la traite dans des tanks réfrigérés à +4°C au maximum.

Cette méthode n'est pas toujours totalement efficace car la température des tanks est parfois trop élevée. Durant les périodes de grandes productions, la capacité des tanks n'étant pas suffisante, l'éleveur est amené à conserver son lait dans des bidons non réfrigérés (49).

Par ailleurs, pour des raisons sociale et économique, une collecte en vrac du lait réfrigéré s'est développée, cette dernière permet de diminuer la fréquence des ramassages du lait à la ferme qui reste ainsi, à la ferme, durant des périodes pouvant s'élever à 5 ou 6 jours, laissant alors à la population bactérienne tout le temps pour se développer (6).

5.2.4. Transport du lait vers les laiteries

Pour éviter toute contamination du lait par l'air, le passage des tanks vers le camion citerne s'effectue par des tuyaux.

Le refroidissement du lait à la ferme permet un ramassage collectif tous les 2 à 3 jours mais ce mode de transport permet un mélange de laits issus de fermes différentes et donc de qualité différente. Il y a alors un risque de contamination des laits sains par un lait de classe inférieure (25). Il arrive également que le lait ne soit pas bien refroidi dans une ferme, ce lait tiède réchauffe alors le lait de citerne de transport dont la température peut atteindre 8 à 10°C et facilite le développement des micro-organismes.

De plus, le matériel de collecte (la citerne en particulier) doit être précieusement nettoyé après chaque tournée afin de ne pas contaminer le lait des tournées suivantes (6).

5.3. Conduite d'élevage et état sanitaire du troupeau

5.3.1. Généralités

On suppose qu'un lait produit par des animaux atteints de mammites aiguës n'est pas livré à la laiterie ; mais tous les autres laits le sont (on considère que les mammites cliniques ne représentent que 2 à 5% des cas – (49).

C'est pourquoi, il est intéressant d'étudier les variations de la composition physicochimique du lait qu'impose la présence d'un lait mammiteux et les conséquences qui découlent en technologie laitière (75).

Selon le degré de gravité de la mammite, on obtient un lait plus ou moins modifié qui peut aller d'une modification à peine perceptible à une modification très visible.

D'une façon générale, l'infection des mamelles entraîne une perturbation de la glande : on constate une diminution des éléments produits par les cellules de l'épithélium sécrétoire (matière grasse, caséine, lactose) et une augmentation des éléments provenant du flux sanguin par augmentation de la perméabilité des tissus malades (sels minéraux, protéines solubles, cellules) (70).

La baisse de production laitière est un facteur constant mais elle est variable en fonction du germe responsable de la mammite. Un état sanitaire défectueux d'un troupeau se traduit, donc, pour un producteur, par une diminution de la rentabilité et une perte de production (68).

Les principaux facteurs prédisposant à une mammite sont une mauvaise hygiène de la traite, les blessures et traumatismes des trayons, la rétention lactée ou autre stress.

5.3.2. Conséquence sur le TP

La teneur en protéines totales issues du lait mammitique est constante voire plus élevée. Ce taux est le reflet d'un grand nombre de remaniement dans les teneurs respectives des différentes protéines du lait : on observe une baisse de la teneur en caséine et une augmentation de la teneur en protéines solubles.

La baisse des teneurs en caséines concerne surtout les caséines α et β alors que les résultats trouvés dans la littérature concernant la caséine κ sont beaucoup plus contradictoires (70).

La variation de la teneur en protéines solubles dans le lait est fonction de leur origine : les protéines synthétisées localement (β lactoglobuline et l' α lactalbumine) diminuent tandis que celles provenant du sang (Immunoglobuline G, sérumalbumine, transferrine et lactoferrine) augmentent.

Tous ces remaniements perturbent gravement les capacités fromagères du lait : en effet, la fraction caséine/protéines totales étant beaucoup plus faible, on constate avec de tel lait, un retard à la coagulation et à l'exsudation (68), et une fermeté du caillé amoindrie (75).

Les fromages fabriqués sont de moindre qualité et présentent souvent un goût amer, un arôme douteux et parfois un dégagement de gaz (75).

5.3.3. Conséquence sur le TB

A l'issue de nombreuses observations effectuées par Carroll, Schalm et Jain (1977) sur le lait mammitique, une baisse de la quantité de matière grasse (de 5 à 9%) est constatée.

La composition de cette matière grasse est également modifiée : on observe une augmentation des acides gras libres et notamment des acides gras à chaînes longues et une baisse des phospholipides (70). Le diamètre des globules gras diminue.

Ces différents changements sont assez peu perceptibles en technologie beurrière, on constate une baisse de la qualité du beurre mais aucune altération macroscopique (75).

5.3.4. Conséquences sur les autres constituants du lait

Le lactose est le composant du lait dont le taux, en cas de lait de mammite, est le plus affecté. Ce phénomène est dû à la moindre capacité d'élaboration de la glande et de la présence d'un taux inférieur à la normale d' α lactalbumine (cette protéine est un facteur enzymatique, en partie responsable de la synthèse du lactose).

La pression osmotique est maintenue par le passage de chlore et de sodium du sang vers le lait ; de ce fait, la teneur minérale du lait évolue vers celle du sérum sanguin ; on constate, outre l'élévation du chlore et du sodium, une diminution du taux de potassium, du taux de calcium et de phosphore, et du taux de citrate. A ce bouleversement des équilibres minéraux, s'associe une augmentation du pH qui passe de 6,6 à 6,9 en cas de mammite (75).

On trouve dans le lait de mammite, de très nombreuses enzymes d'origines diverses généralement absentes de la composition normale du lait et notamment des lipases et des protéases qui peuvent jouer un rôle dans la stabilité des produits laitiers : leurs qualités organoleptiques peuvent être altérées (70).

5.4. Exemple de bactéries ou de leurs produits pathogènes et leurs conséquences en technologie laitière

5.4.1. Spores butyriques et gonflements tardifs des fromages

Une trop forte quantité de spores butyriques dans le lait peut avoir une incidence sur la maturation des fromages à pâte dures : en effet, ceux-ci peuvent être sujets à des défauts liés à la fermentation butyrique : le gonflement tardif pouvant provoquer l'éclatement des meules, des trous irréguliers ou encore des odeurs désagréables.

Ces défauts sont à l'origine d'un déclassement des fromages voire d'une perte.

Ces accidents de maturation des fromages sont souvent en rapport avec l'introduction d'ensilage de mauvaise qualité dans la ration des vaches laitières. C'est pourquoi, en zone de production de gruyère ou de gouda, l'emploi des ensilages dans l'alimentation des vaches laitières est « quasiment » interdit.

La principale espèce responsable de ces défauts de fabrication est *Clostridium butyricum*, cette bactérie d'origine tellurique se multiplie en condition d'anaérobiose. Elle fermente le glucose, le fructose et le lactose en présence d'acétate pour donner de l'acide butyrique et acétique, de l'hydrogène et du gaz carbonique.

Ces bactéries peuvent sporuler et sont capables de résister à des hautes températures. Le lait est contaminé selon la chaîne classique sol – fourrage – bouse – lait, la source de contamination la plus commune est représentée par les ensilages mal conservés à pH trop élevé ; la contamination du lait est externe à la vache et n'intervient, donc, que pendant ou après la traite et notamment par contamination du lait par les matières fécales.

La prévention de ce type d'accident passe par la rupture de la chaîne de contamination, et elle peut se faire à différents niveaux :

- réalisation d'un fourrage de bonne qualité avec une acidification la plus rapide possible et suffisante pour inhiber les développements des clostridies,
- hygiène rigoureuse de l'affouragement des animaux, de la traite, et du lait afin d'éviter au maximum la contamination de ce dernier. On peut, en particulier, distribuer l'ensilage après la traite et pratiquer un nettoyage complet de la mamelle, du matériel de traite et de la salle de traite,
- inhibition ou élimination sélective des clostridies dans le lait, sans pour autant supprimer les germes utiles à la maturation du fromage : ultracentrifugation, stérilisation du lait par upérisation, antibiosuppression par la Nisine.

Mais toutes ces méthodes possèdent leur propre inconvénient, il est donc conseillé, dans les régions de fabrication des fromages à pâte dure, de limiter la contamination du lait voire de supprimer l'emploi d'ensilage.

5.4.2. La protéolyse et les problèmes de conservation

De même que pour la lipolyse, la protéolyse peut être due à une protéase naturelle du lait (protéase alcaline ou plasmine) qui libère des caillots de purine ou à des protéases microbiennes synthétisées par des bactéries psychotrophes (*Pseudomonas* notamment) au cours du stockage (51).

La plasmine naturelle est présente dans tous les laits mais des écarts notables existent entre les individus, son taux dépend également du stade de lactation (3 fois supérieur en fin de lactation) ou de l'état sanitaire des mamelles (31).

Les protéases microbiennes sont très thermostables et peuvent résister à des traitements de 150°C pendant quelques secondes (on peut donc en retrouver dans les laits UHT). Ces protéases hydrolysent les protéines du lait et notamment les caséines κ , β et α_{s1} .

Les conséquences de cette protéolyse en industrie laitière concernent deux types de produit.

Elle peut provoquer la gélification et l'amertume du lait UHT ou des pertes en rendement fromager (42) avec des fortes pertes d'azote dans le lactosérum (signalé lors de la fabrication de fromage à pâte molle ou de cheddar).

Chapitre VI : action sur le lait pour une meilleure utilisation en technologie laitière

Comme nous l'avons vu, au cours des chapitres précédents, le lait est une matière première aux multiples ressources. La variabilité de cette matière première a amené les industriels à développer de nouvelles techniques pour l'adapter aux différentes transformations dont elle est à l'origine.

Aujourd'hui, le lait est payé en fonction de sa composition physico-chimique et de sa qualité microbiologique. Dans un souci de rendement optimal, les scientifiques ont cherché à améliorer cette matière première.

Nous verrons comment les industriels orientent les technologies pour s'adapter aux contraintes des variations du lait, et les utilisent pour fractionner les différents constituants du lait et comment les producteurs utilisent des outils telles que l'amélioration génétique pour améliorer leurs rendements, dans une politique de quotas qui limite la production laitière.

6.1. Exigences des industries laitières et nouvelles technologies

Les industries laitières ont, jusqu'à ces dernières années, subi les fluctuations de la variation du lait. Certains facteurs ne peuvent être maîtrisés (tels que la saison, l'âge ou l'état physiologique de la vache), les laitiers ont donc répondu à cette dépendance en adaptant la technologie à la matière première.

Aujourd'hui, la mise en place d'une politique qualité et une meilleure maîtrise de la science (en exploitant les progrès génétiques et les acquis techniques dans le domaine de l'alimentation) permettent aux industriels d'obtenir des laits plus constants et plus adaptés aux transformations, malgré cela, il existe encore une certaine variabilité qu'il y a lieu d'atténuer au niveau de l'usine.

La difficulté réside dans le fait que le lait, matière première est à l'origine de la transformation et de l'obtention de très nombreux produits.

Nous pouvons classer en quatre grandes familles les produits issus du lait :

- les laits de consommation, standardisé, pasteurisé ou UHT,
- les fromages issus de la coagulation, il en résulte un coproduit : le lactosérum,
- les beurres et crèmes générant deux coproduits : le babeurre et le lait écrémé,
- les ingrédients laitiers de nature protéique et glucidique.

Si, pour la première catégorie de produits, on souhaite avoir un lait stable aussi bien au niveau physico-chimique que biologique, on cherche pour la deuxième catégorie des laits aptes à la déstabilisation avec un potentiel intervenant dans l'affinage. En ce qui concerne les ingrédients laitiers de nature protéique et glucidique, on recherche avant tout de bonnes caractéristiques fonctionnelles : tartinabilité, plasticité ... et une bonne stabilité dans le temps.

Les mêmes exigences en matière de caractéristiques physico-chimiques existent et sont souvent contradictoires en fonction de la nature du produit fini désiré.

L'adaptation des laits pour leur transformation au sein des usines est donc une nécessité (13).

A partir d'une matière première variable, tant dans sa composition physico-chimique que bactériologique, l'industriel devra réaliser un produit à qualité physiques, chimiques, bactériologiques et organoleptiques les plus constantes possibles, et ce quels que soient les saisons, les années et même les lieux géographiques.

C'est ainsi que parallèlement à l'acquisition de connaissances en sciences laitières, nous avons assisté au développement de méthodes et à l'émergence de technique de séparation des constituants du lait. Ces méthodes permettent de modifier la composition des laits, leurs caractéristiques physico-chimiques et leurs propriétés technologiques.

La recherche de la régularité qualitative et à meilleur coût des produits finis tend de plus en plus à s'obtenir par une meilleure maîtrise de la préparation des laits mis en œuvre et en recherchant une parfaite standardisation des composants du lait

L'industriel cherche désormais à obtenir un lait le plus constant possible, la standardisation de la matière grasse est, depuis longtemps, pratique courante, et la standardisation de la matière protéique de plus en plus utilisée. Elle est aujourd'hui devenue une réalité industrielle grâce aux développements de nouvelles technologies, l'ultrafiltration tangentielle entre autres.

L'ultrafiltration est une technique de séparation purement physique qui ne dégrade pas les produits et permet d'augmenter le rapport protéines/extrait sec de 30 à 65%.

Le coproduit issu de cette filtration, constitué essentiellement de lactose, peut devenir un support de fermentation ou être utilisé pour abaisser les taux protéiques des laits de consommation par dilution.

6.2. Fractionnement et utilisation des composants du lait

Aujourd'hui, les protéines laitières présentent un potentiel très important à titre d'ingrédients pouvant être utilisés dans différents type de produits.

Les recherches sur le fractionnement et les propriétés fonctionnelles des protéines laitières sont donc en plein essor car les débouchés industriels se multiplient.

6.2.1. Le fractionnement du lait : généralités (58, 61)

Comme nous l'avons vu au cours de notre premier chapitre, le lait est une suspension colloïdale complexe où dans laquelle certains constituants sont en solution vraie et d'autres en suspension.

Les diverses populations de particules du lait ont des tailles moyennes différentes (voir tableau 1).

Théoriquement, un fractionnement pouvant être envisagé pour chaque grande classe de taille, le lait offre donc un grand éventail de possibilité de fractionnement :

- **la microfiltration peut permettre d'effectuer une épuration bactérienne ou un écrémage du lait.**

La microfiltration met en jeu des membranes avec des pores de 20 μm à 0,1 μm , avec une pression transmembranaire constante tout au long de la membrane.

La microfiltration élimine donc les cellules somatiques qui pourraient entraîner une dégradation des constituants du lait, leur élimination contribuant à augmenter la stabilité du lait, ainsi que les bactéries qui peuvent être nombreuses si la collecte n'a pas été effectuée selon les règles d'hygiène recommandées.

Lors de la microfiltration, la taille moyenne d'une bactérie étant de 1 μm , les globules gras (5 μm) sont également retenus. L'élimination des micro-organismes ne peut donc se faire que sur du lait écrémé.

- **L'ultrafiltration** permet le passage des constituants de faible masse moléculaire, tels que les particules en solution qui forme le perméat tandis que les particules au poids moléculaire plus élevé sont retenues dans le rétentat.

Cette technique est utilisée pour la standardisation des laits ou dans la fabrication fromagère à partir de lait ultrafiltré.

- **La nanofiltration** permet de séparer les sels ionisés et les solutés organiques de masse molaire $< 0,2$ kg/mol, des sels ionisés et des solutés organiques de masse molaire $> 0,2$ kg/mol.

Cette technologie peut être appliquée pour la fabrication de yaourts.

6.2 .2. Utilisation du fractionnement des protéines en fromagerie

Les technologies de séparation par membranes permettent d'isoler et de purifier les protéines et ainsi permettent d'améliorer les qualités fonctionnelles des ingrédients protéiques.

a. Le traitement du lait écrémé par microfiltration sur une membrane ayant un diamètre de pores voisin de $0,2$ μm permet la séparation et la purification de la caséine micellaire dans l'état où elle se trouve dans le lait (ce que ne permettent pas les techniques d'extraction usuelle de la caséine). Ces micelles seront les seules particules du rétentat, ce nouveau produit est dénommé phosphocaséinate natif (PPCN).

L'utilisation d'un tel produit en fromagerie sur du lait cru à prouver que le temps de coagulation par la présure diminuait de moitié, et que la formation du gel était accélérée. En effet, l'abaissement de la teneur en lactose et en sels minéraux facilite la diffusion de l'enzyme vers son substrat (60).

b. La réduction du rapport protéines solubles / caséines par micro-filtration permet d'obtenir un lait dit « primin ». Cette technique est utilisée quand le lait doit subir un fort traitement thermique, un tel traitement inhibant partiellement l'action de la présure sur la caséine k.

La diminution de la teneur en protéines solubles permet de minimiser ce phénomène et de retrouver une coagulation normale.

c. L'ultrafiltration du lait crée un nouveau produit appelé « pré-fromage ». Cette technique est aujourd'hui largement utilisée pour la production de fromage à pâte fraîche, à pâte molle et le fromage blanc saumuré puisque ce lait est enrichi en protéine.

L'ultrafiltration produit une concentration sélective des protéines du lait et des sels minéraux qui leur sont liés, la concentration de ce rétentat est fonction de la durée de l'ultrafiltration.

On peut obtenir un rétentat à concentration intermédiaire dont la teneur en éléments fromageables est supérieure à celle du lait mais inférieure à celle du fromage, un égouttage sera donc nécessaire pour obtenir un fromage frais, cette égouttage sera d'autant moins long que le rétentat sera concentré.

A concentration totale, on obtient un pré-fromage de composition voisine de celle d'un fromage juste égoutté. Ce pré-fromage estensemencé et emprésuré puis versé dans un moule pour acquérir sa forme définitive.

Cette technique dans laquelle l'égouttage est minimisé permet une rétention maximale des protéines contenues dans le lait.

6.2 .3. Le fractionnement de la matière grasse

Comme pour le fractionnement des protéines du lait, la matière grasse peut également subir des traitements analogues. Ainsi le fractionnement de la matière grasse permet le développement de nouveaux produits et aussi l'optimisation de technologies déjà existantes.

Si pendant longtemps, sous les idées du « régime méditerranéen », la matière grasse animale a été rejetée, aujourd'hui de nouveaux marchés se sont créés et l'on commence à parler de l'intérêt nutritionnel de certaines fractions lipidiques du lait.

Les nombreuses recherches sur le fractionnement de la matière grasse se tournent essentiellement sur la maîtrise de la tartinabilité du beurre aussi bien pour les industriels du beurre que les industriels du fromage.

La modification de la tartinabilité du beurre entraîne d'une part un changement de la perception organoleptique qu'est la fraîcheur de fusion et d'autre part, permet en fromagerie d'agir sur la texture du fromage (en influençant la fondance en bouche par exemple).

La technologie la plus connue et la plus courante est le fractionnement des triglycérides qui composent les globules gras, les industriels disposent ainsi de techniques pour modifier la composition de la matière grasse utilisée et peuvent obtenir des beurres liquides à température réfrigérée.

La microfiltration tangentielle est utilisée pour séparer les globules gras selon leur dimension, la taille des globules gras possédant un rôle dans la texture et la saveur des produits laitiers (79)

CONCLUSIONS

Le but de cette étude a été de démontrer que le lait, matière première de l'industrie laitière est une ressource considérable mais complexe.

A travers son homogénéité apparente, le lait révèle de nombreuses variations aussi bien sur le plan qualitatif que quantitatif qui rend toute transformation difficile.

En effet, à partir d'une matière première variable, l'industriel doit fabriquer, un produit laitier stable et constant et cela en respectant les contraintes technologiques, économiques et hygiéniques.

L'industrie laitière a donc mis en œuvre une technologie qui permet d'une part d'exploiter tous les constituants du lait et d'autre part de s'adapter aux variations liées à l'animal, au milieu ou encore à la conduite d'élevage.

Nous avons donc vu que l'homme pouvait agir à plusieurs niveaux :

- sur la production du lait, elle-même, en maîtrisant les outils génétiques et en adaptant les performances des races laitières aux besoins des transformateurs et à la demande des différents intervenants de la filière.
- sur la transformation du lait, en développant les techniques de séparation des constituants, permettant ainsi d'agir sur chacun des composants indépendamment les uns des autres.

Le lait est donc une matière première aux multiples ressources et ouvert encore à de nombreux progrès technologiques qui permettront d'améliorer la rentabilité industrielle et de répondre aux besoins des consommateurs toujours en quête de plus d'innovation et de sécurité.



Remerciement

Monsieur le président du jury, madame et messieurs les jurés, permettez-nous d'entamer notre soutenance par de vifs remerciements.

Nous tenons de ce travail à remercier ALLAH le tout puissant de nos' avoir donné la foi et de nos' avoir permis d'en arriver là.

A nos rapporteurs et membres du jury, pour avoir accepté de juger notre travail de thèse.

Nos remerciements s'adressent également à Mme Djebir Soumia pour l'honneur qu'il nous fait d'avoir bien voulu présider notre jury. Malgré ses charges académiques et professionnelles

A Mme Cherairia Mouna, pour l'immense privilège qu'elle nous fait en voulant bien examiner ce travail malgré ces nombreuses préoccupations.

Nous voudront tout d'abord adresser toute nos gratitude à le directeur de ce mémoire, Mr : Bouden Ismail, d'avoir accepté d'encadrer notre recherche pour son patience, son disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter nos réflexions et de nos' avoir guidée dans la conduite de ce travail.

Nos remerciements vont également à nos parents pour leurs soutiens moraux et financiers, leurs encouragements et leur patience.

Nos remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui auront contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.



Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des Figures	
Liste des tableaux	
Introduction	
I. Historique.....	03
II. Définition.....	04
III. Aspect épidémiologique de la PR.....	06
IV. Aspect étiologique de la PR.....	08
1. Facteurs génétiques.....	09
2. Facteurs hormonaux.....	12
3. Facteurs immunologiques.....	14
4. Facteurs environnementaux.....	15
5. Facteurs psychologiques.....	16
V. Physiopathologie.....	17
1. Mécanismes lésionnels.....	17
2. Immunopathologie des lésions articulaires.....	18
2.1. Phase d'initiation.....	19
2.2. Phase de recrutement et d'inflammation.....	19
2.2.1. Migration cellulaire.....	20
2.2.2. Infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde.....	21
2.2.3. Dysrégulation des cytokines.....	26
2.2.3.1. Cytokines pro-inflammatoires.....	26
2.2.3.2. Cytokines anti-inflammatoires.....	29
2.2.3.3. Cytokines régulatrices.....	30
2.3. Phase de prolifération synoviale ou pannus et lésions ostéo-cartilagineuse.....	30
2.3.1. Prolifération synoviale.....	31
2.3.2. Formation du pannus.....	31
2.3.3. Les chondrocytes.....	31
2.3.4. Les ostéoclastes.....	31
2.4. Phase de réparation articulaire.....	32
3. Physiopathologie des lésions extra-articulaires.....	32
VI. Aspect clinique de la PR.....	33



1. La phase d'initiation.....	33
1.1. La symptomatologie clinique.....	33
1.2. Signes généraux.....	35
1.3. Les principaux modes de début.....	35
2. La phase d'état.....	35
2.1. Les localisations articulaires.....	35
2.2. Les mains.....	36
2.3. Les poignets.....	38
2.4. Les pieds.....	39
2.5. Les genoux.....	39
2.6. Les épaules.....	40
2.7. Les coudes.....	40
2.8. Le rachis cervical.....	40
2.9. Les autres atteintes.....	41
2.10. Les manifestations tendineuses.....	41
2.11. Les manifestations extra-articulaires.....	41
VII. Evolution et pronostic de la PR.....	43
1. Evolution.....	43
2. Pronostic.....	43
VIII. Diagnostic de la PR.....	44
1. Intérêt du diagnostic d'une PR débutante.....	44
2. Diagnostic d'une PR débutante.....	44
3. Bilan systématique au cours d'une polyarthrite débutante.....	47
3.1. Syndrome inflammatoire biologique.....	48
3.2. Analyses immunologiques.....	48
3.2.1. Les facteurs rhumatoïdes ou FR.....	49
3.2.2. Les anticorps anti-peptide cyclique citrulliné ou anti CCP.....	50
3.2.3. Les anticorps antinucléaires.....	51
3.2.4. Les autres anticorps.....	52
3.3. Examen du liquide synovial et typage génétique.....	52
4. Signes radiologiques.....	52
5. Critères diagnostiques.....	54
IX. Traitements de la PR.....	55



1. Objectifs thérapeutiques.....	55
2. Traitements médicamenteux.....	55
2.1. Traitements à visée symptomatique.....	55
2.1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	56
2.1.2. Corticothérapie générale.....	56
2.1.3. Les antalgiques.....	58
2.2. Traitements de fond conventionnels.....	58
2.2.1. Le méthotrexate (MTX).....	59
2.2.2. Léflunomide (LEF).....	60
2.2.3. La sulfasalazine (SZP).....	60
2.2.4. Les antipaludéens de synthèse (APS).....	61
2.2.5. Les sels d'or.....	62
2.2.6. La D-pénicillamine (DP) et la tiopronine.....	62
2.2.7. La ciclosporine.....	63
2.3. Les nouvelles stratégies thérapeutiques de la PR.....	63
2.3.1. Les inhibiteurs de TNF α	64
2.3.2. Les autres biothérapies.....	68
2.3.2.1. L'antagoniste du récepteur de l'interleukine1.....	69
2.3.2.2. L'abatacept.....	69
2.3.2.3. Le rituximab.....	69
2.3.2.4. Autres molécules en développement.....	70
3. Traitements non médicamenteux.....	71
3.1. Rééducation.....	71
3.2. Traitement chirurgical.....	71
3.3. Aide psychosociale.....	72
Conclusion	
Résumé	
Liste des références	



Liste des abréviations

ACPAs : Anticorps Anti-Protéines Citrullinées

Anti-CCP : Anti-Peptides Cycliques Citrullinés

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ACR : Association des Rhumatologues Américains

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

APS : Anti Paludéen de Synthèse

BCR : B-Cell Receptor ou (Le récepteur du lymphocyte B)

bFGF : Fibroblast Growth Factor

CD : Cellules Dendritiques

CPA : Cellules Présentant l'Antigène

CRP : Protéine C- Réactive

DMARD : Disease-Modifying Anti Rheumatic Drugs

EBV : Virus d'Epstein Barr

ELAM: Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

Fc: Fragment constante

FC γ R : Récepteur de type γ du Fc des immunoglobulines

FR : Facteur Rhumatoïde

HAQ : Health Assessment Questionnaire

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leukocyte Antigen

HSP : Heat Shock Proteins (Protéine de choc thermique)

IFN- γ : Interféron γ

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

ICAM : Inter Cellular Adhesion Molecule (molécule d'adhésion intracellulaire)

IPP : Inter-Phalangiennes Proximales



IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

LTh : Lymphocyte T helper

MCP : Les articulations Métacarpo-Phalangiennes

MTP : Les articulations Métatarso-Phalangiennes

NFS : La Numération de la Formule Sanguine

NK : Cellule Natural Killer

PAF : Platelet Activating Factor

PN : Polynucléaire Neutrophile

PR : La Polyarthrite Rhumatoïde

RANK: Receptor Activator of Nuclear factor (NF)-KB

RANKL: RANK Ligand

STAT-4: Signal Transducer and Activator of Transcription

TCR : T-Cell Receptor (ou récepteur des lymphocytes T)

TGF: Transforming Growth Factor

TLR: Toll Like Receptor

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α

TRAF : Receptor Associated Factor

VCAM : Vascular Cell Adhesion Molécule

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VS : Vitesse de Sédimentation



Liste des figures

Fig.1 : Articulation normale04

Fig. 2 : Le rôle des cellules immunitaires dans la PR05

Fig.3 : les multi-facteurs déclanchant la PR.....06

Fig.4 : Les différentes étapes de la physiopathologie de la PR17

Fig.5 : Migration cellulaire du sang vers la membrane synoviale.....19

Fig. 6 : Principaux effecteurs de l’infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde.....20

Fig.7 : Effets systémiques et locaux du TNF α26

Fig.8 : Effets du TNF α dans la pathogénie de la PR27

Fig. 9 : Polyarthrite rhumatoïde débutante avec un aspect de gonflement de la main.....33

Fig.10 : Ténosynovite des extenseurs des doigts.....33

Fig.11 : Topographie des lésions de la polyarthrite rhumatoïde.....35

Fig.12 : Déformation en “coup de vent”36

Fig.13 : Déformation du pouce dite en Z – Synovite des MCP avec subluxation et déviation en coup de vent cubital des doigts37

Fig.14 : Mécanismes des déformations des doigts. A : balance tendineuse normale B: doigt « en maillet »;C: doigt « en col de cygne »;D: déformation «en boutonnière ».....37

Fig.15 :L’atteinte des pieds38

Fig.16 : Arthrographie du genou avec présence d’un kyste de Baker.....39

Fig.17 : Volumineuse ténosynovite des extenseurs avec luxation de la tête cubitale.....40

Fig.18 : Arthrite IPP (3ème, 4ème ,5ème rayons= aspect des doigts en fuseau).....44

Fig.19 : Squeeze test pression latérale des MCP.....45

Fig.20:PR débutante, radiographie standard avec érosions marginales typiques des 2ème, 3ème et 4ème phalanges, déminéralisation épiphysaire et pincement débutant des 2ème, 3ème et 4ème MCP.....52

Fig.21 :Aspect radiographique typique d’une PR évoluée ; importantes lésionsbilatérales de carpite à tendances fusionnantes, multiples arthropathies globalement bilatérales et symétriques des MCP et IPP.....53

Fig.22 : Physiopathologie et principales cibles thérapeutiques de la polyarthrite rhumatoïde.....64

Fig.23 :L’explosion des biothérapies...un monde après les anti-TNF.....71



Liste des tableaux

Tableau.1 : Facteurs rhumatoïdes IgM et IgA, anticorps anti fillagrine ou anti protéine citrullinée et anti périnucléaires au cours de la PR.....	47
Tableau.2 : Critères de classification d'une PR selon l'ACR	52
Tableau.3 : Recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde.....	55
Tableau.4 : Principaux traitements de fond de la PR, effets secondaires, surveillance.....	57
Tableau.5 : Mécanismes d'action des anti-TNF- α	64
Tableau.6 : Bilan préthérapeutique recommandé avant la prescription d'un agent anti TNF α	65
Tableau.7 : Contre-indications à l'utilisation des traitements anti TNF α	66



Introduction

Les maladies auto-immunes résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui s'attaque aux constituants normaux de l'organisme, ou "auto-antigènes". Une des maladies la plus fréquentes : la polyarthrite rhumatoïde.

Le système immunitaire défend l'organisme vis-à-vis d'agressions extérieures et tolère ses propres constituants. Les maladies auto-immunes surviennent quand cette tolérance se rompt. Le système immunitaire devient alors pathogène et induit des lésions tissulaires ou cellulaires. Ces maladies évoluent de façon chronique tout au long de la vie, avec des phases de poussées et de rémissions.

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) demeure un rhumatisme inflammatoire préoccupant de part sa fréquence et ses conséquences en termes de destructions articulaires, de perte de fonction et de l'handicap, d'altération de la qualité de vie des patients, mais aussi en termes d'augmentation de la mortalité, du moins pour certaines formes de la maladie.

Sur le plan épidémiologique sa prévalence a été estimée à moins de 1% (0,1 à 0,62%), le pic de prévalence survenant entre 40 et 60 ans. Il s'agit d'une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale dont la pathogénie est mal élucidée (**Combe, 2007**).

Cependant la polyarthrite rhumatoïde est une affection multifactorielle relevant de facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et immunologiques. La synovite inflammatoire est la lésion élémentaire responsable de la destruction articulaire. Elle est liée à des anomalies de l'immunité à médiation cellulaire, avec activation des lymphocytes T. Plusieurs phases caractérisent l'évolution de la synovite rhumatoïde : initiation, recrutement cellulaire et inflammation, prolifération synoviale, destruction de l'articulation et réparation. Elles peuvent être individualisées de manière schématique, mais sont en réalité très intriquées (**Morel et al., 2004**).



Parmi les maladies rhumatismales, la polyarthrite rhumatoïde (PR) est certainement l'une de celles qui a connu le plus de nouveautés, de progrès, au cours des 20 dernières années. Ceci a commencé au cours des années 1980, par une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie, avec notamment identification de cibles cellulaires ou biologiques, pouvant justifier notamment des interventions thérapeutiques.

Secondairement, à partir de cette meilleure connaissance des mécanismes de la maladie, des traitements ciblés, essentiellement des biothérapies, ont été développés et ont apporté des progrès thérapeutiques que l'on n'aurait certainement pas pu imaginer il y a 2 décennies. Parallèlement à ces progrès physiopathologiques et thérapeutiques, les concepts de diagnostic et de prise en charge ont également évolué de manière importante grâce la plupart du temps à des validations scientifiques indiscutables. Ceci a permis de développer des stratégies thérapeutiques qui ont modifié profondément le visage de cette maladie, d'améliorer très significativement son diagnostic et de permettre d'avoir des objectifs de prise en charge actuellement très élevés comme par exemple la mise en rémission des patients ou la prévention des lésions radiographiques (**Combe, 2007**).



I.HISTORIQUE

La première description de polyarthrite rhumatoïde est celle du français AUGUSTE Landre-Beauvais en 1800 dans sa thèse, sous la dénomination de (goutte asthénique primitive) qu'il différencie de la goutte et du rhumatisme articulaire aigu (**Mesloub et Toumi, 2007**).

En 1853 Jean-Martin Charcot a soutenu sa thèse sous le titre d'étude pour servir à l'histoire des affections décrites sous les noms de goutte asthénique primitive, nodosités des jointures, rhumatisme articulaire chronique: forme primitive. Ce travail, y compris par son titre, rompt le silence qui entourait (**Kahn, 2009**).

En 1858, Sir AB Garrod utilise pour la première fois le terme de rhumatoïde arthrite.

Jacques Forestier qui a introduit, en 1929, les sels d'or comme premier traitement efficace de cette maladie (**Mesloub et Toumi, 2007**).

Jacques Forestier eut l'idée d'utiliser les sels d'or dans la polyarthrite. Ses premières études datent de 1929 et arrivèrent assez vite à convaincre la communauté médicale qu'on tenait là le premier traitement réellement efficace, même si sa toxicité était loin d'être négligeable.

En 1939 le facteur rhumatoïde était mis en évidence par E-Waaler et son assistance Rose (**Kahn, 2009**).

En 1948 la cortisone a été utilisée pour la première fois chez un patient atteint de PR par Hensch et Kendall, avec un remarquable résultat clinique (**Mesloub et Toumi, 2007**).



II. DEFINITION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale. Il s'agit d'une part d'une maladie rhumatismale inflammatoire entraînant des déformations et des destructions articulaires et d'autre part d'une maladie systémique, entraînant des manifestations extra-articulaires pouvant compromettre le pronostic vital, tel que les atteintes cardiaques (**Rat et Bissier, 2004**).

L'inflammation synoviale chronique est un des points clés de la PR, Le synovial est la membrane qui tapisse l'intérieur de la cavité articulaire et qui a pour fonction de sécréter le liquide articulaire : le liquide synovial qui lubrifie l'articulation(**Fig.1**) (**Grilo, 2007**).

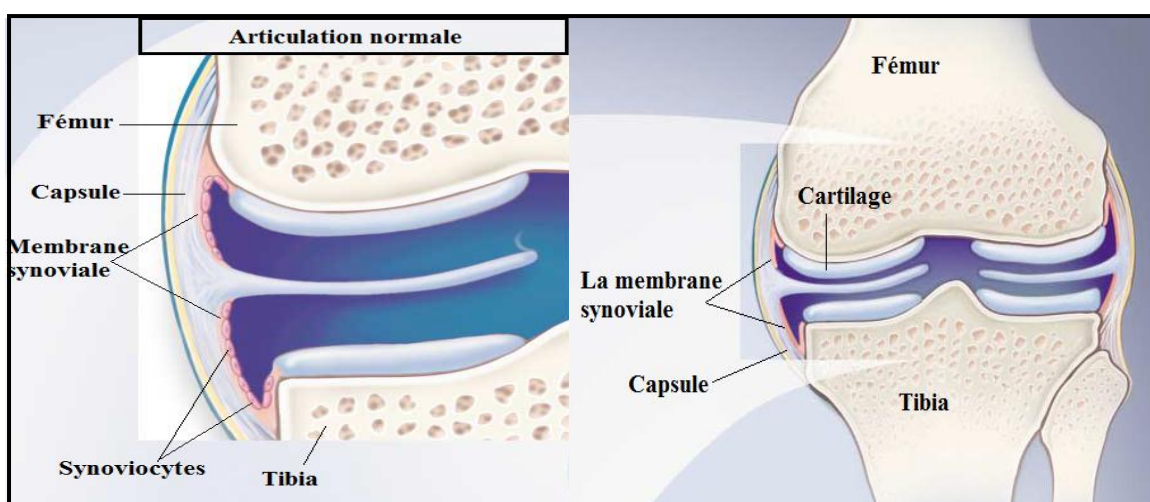


Fig.1 : Articulation normale (**Ernist et al., 2001**).

Au cours de la PR, la membrane synoviale est le siège d'une inflammation. Elle sécrète une quantité trop importante de liquide qui s'accumule dans l'articulation. Celle-ci gonfle et devient douloureuse. Il y a un épanchement de synovie. Ce phénomène se produit dans chaque rhumatisme où il existe une inflammation d'une articulation. Mais il se caractérise au cours de la PR, par le fait que les cellules de la membrane synoviale se multiplient anormalement. Il en résulte un épaissement de cette membrane que l'on appelle pannus synovial (**Baclé, 2012**).

La PR fait partie du groupe des maladies auto-immunes. Cela due à un dérèglement du système immunitaire du patient, au niveau de ce dernier.



Il existe une responsabilité des lymphocytes T dans l'initiation de la synovite, mais peut-être également, et de façon aussi importante, des lymphocytes B. Cela conduit à un phénomène inflammatoire dont la chronicité aboutit à la destruction articulaire (**Fig.2**) (**Grilo, 2007**).

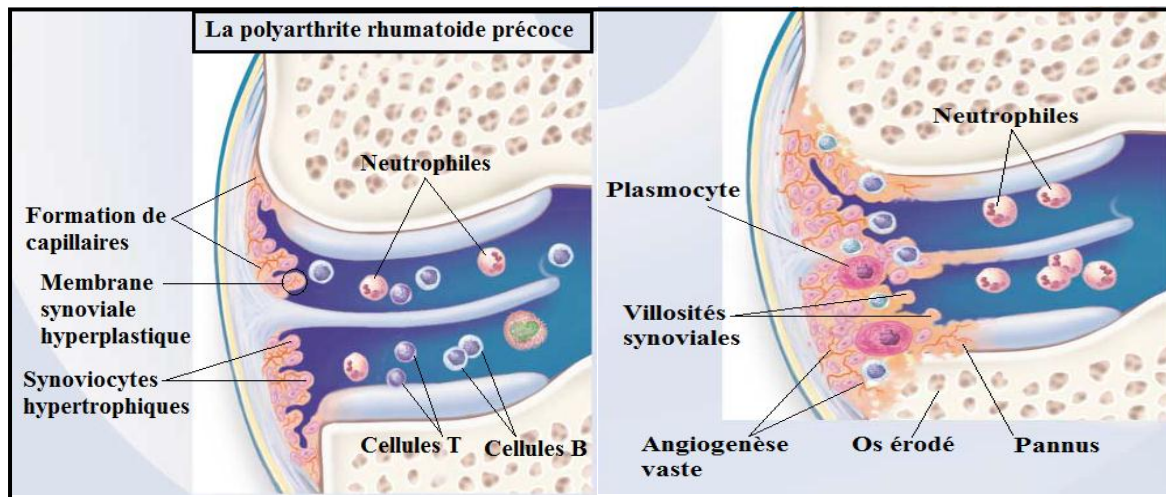


Fig.2: Le rôle des cellules immunitaires dans la PR (**Ernist et al., 2001**).

III. ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE DE LA PR

La première description de la PR en France date du XVIIe siècle, alors que les observations antérieures ont pu être faites dans des populations d'Amérique.

Aussi, certains auteurs émettent-ils l'hypothèse que la PR pourrait être secondaire à la découverte du Nouveau Monde (**Aouidat et El maghraoui, 2006**).

La PR est une pathologie qui touche toutes les races et ethnies où elle a été recherchée mais sa prévalence varie grandement selon l'origine géographique ou ethnique des populations étudiées (**Sany, 2003**).

Les études épidémiologiques de la PR sont difficiles et donnent souvent des résultats divergents en raison de l'hétérogénéité de la maladie, de l'absence de marqueurs biologiques ou radiologiques de la PR au début de la maladie et de l'évolution des critères de classification internationaux. Mais ces études permettent d'évaluer la prévalence de la maladie autour de 0,5 à 1%. Elle est 4 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.



La PR elle peut débuter chez le sujet âgé ou chez l'enfant, mais par définition, la dénomination de PR ne s'applique qu'aux patients de plus de 15 ans. Avant cet âge, l'inflammation articulaire chronique réalise plusieurs formes (arthrite juvénile, maladie de Still) (**Contagrel et Mazieres, 1998**).

Pour les pays d'Europe occidentale la fréquence de la PR est estimée entre 0,2% et 0,8% de la population adulte.

En Afrique, la prévalence de la PR est classiquement estimée entre 0,1 et 0,3%.

Une étude épidémiologique menée en 2001 en France établit un taux de prévalence à 0,31% de la population adulte (0,51% chez les femmes et 0,09% chez les hommes) soit environ 200 000 personnes.

En Espagne, la prévalence de la pathologie est estimée à 0,5% de la population adulte avec un ratio de 4 femmes pour 1 homme. Tandis qu'aux Royaume-Unis, la prévalence serait de 1.16% pour les femmes et de 0.44% pour les hommes (**Symmons et al., 2002**).

Aux Etats-Unis d'Amérique, on établit la prévalence de la maladie à 1% de la population adulte avec un ratio d'environ 2 femmes pour 1 homme.

Environ 70 000 personnes souffrent en Suisse d'une arthrite rhumatoïde, pour une prévalence de 1%.

Dans certaines tribus nord-américaines (Yakima, Chippewa, Inuit), la prévalence est très élevée, pouvant atteindre 5,3 %.

En Asie, elle varie de 0,3 à 0,8 %.

En Maroc sa prévalence étant d'environ 0,7% de la population (soit environ 200000 patients) (**Aouidat et El Maghraoui, 2006**).

En Algérie, la polyarthrite rhumatoïde est très fréquente, la prévalence a récemment été estimée à 0,15% (**Bengana et al., 2014**).

La guérison est possible surtout au début de la maladie. Les détériorations radiologiques concernant 80% des patients, sont précoces et rapides au cours des 2 à 3 premières années d'évolution. Le handicap à long terme est sévère et l'espérance de vie des polyarthritiques est raccourcie.



Actuellement plusieurs études témoignent d'une diminution récente de l'incidence de la PR, aussi bien aux États-Unis qu'en Europe, ce qui pourrait être lié au développement de la contraception orale ou à une amélioration des conditions d'hygiène de vie avec diminution de nombreuses maladies infectieuses. Mais cette baisse pourrait aussi n'être qu'un artefact lié aux difficultés méthodologiques des études épidémiologiques.

Cette maladie pose un véritable problème de santé publique. Plus de la moitié des malades se voient obligée d'arrêter toute activité professionnelle en moins de 5 ans après le début de la maladie, et dans 10% des cas, la PR engendre une invalidité grave en moins de 2 ans.

La durée de vie des malades atteints est en moyenne réduite de 5 ans (**Mazières *et al.*, 1999**).

IV. ASPECT ETIOLOGIQUE DE LA PR

Malgré les nombreuses études menées depuis des décennies, l'étiologie de la PR n'est pas établie. La PR étant une maladie poly-factorielle, les travaux s'orientent principalement vers la recherche de facteurs génétiques, de facteurs immunologiques (troubles de l'immuno-régulation et de l'auto-immunité), et de facteurs environnementaux (principalement des agents infectieux persistants ou déclenchants), des facteurs psychologiques et hormonaux sont également évoqués (**Fig.3**).

Lorsque tous ces facteurs sont réunis, ils activent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale (**Morel *et al.*, 2004**).

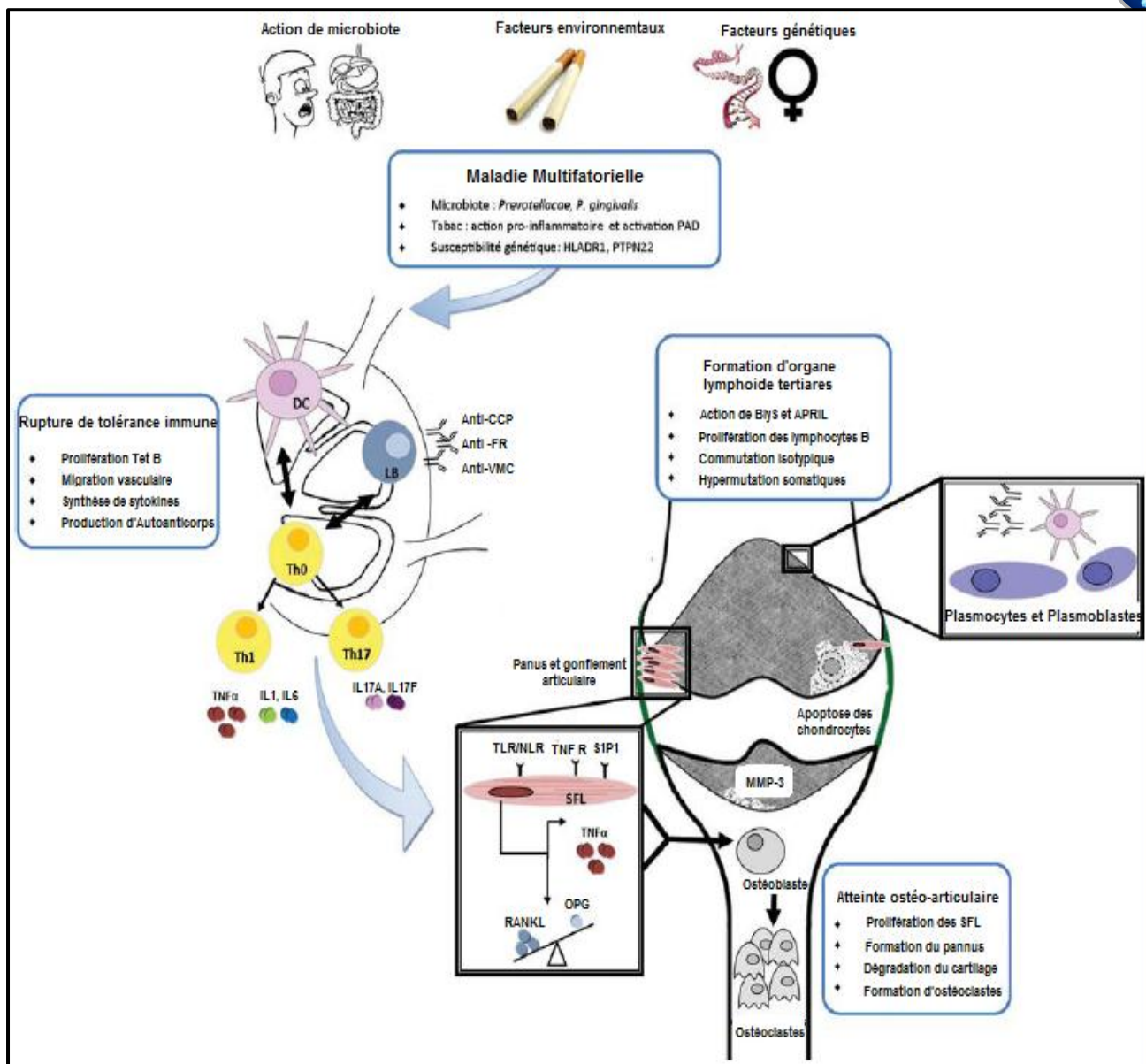


Fig.3 : les multi-facteurs déclenchant la PR (Dumontet *et al.*, 2012).

1. Facteurs génétiques

Le taux de concordance pour la PR chez les jumeaux homozygotes atteints est en moyenne de 13 %. L'association génétique la plus forte est observée avec les gènes codant pour les molécules humaines leucocytes antigène (HLA) de classe II qui sont surtout exprimées à la membrane des cellules présentant l'antigène (CPA). Dans nos populations, la PR est associée aux allèles HLA-DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0101.



Les molécules HLA codées par ces allèles se caractérisent par une séquence commune d'acides aminés (QKRAA), située entre les positions 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette séquence commune, appelée aussi épitope partagé, pourrait être au cœur de la réaction auto-immune médiée par les lymphocytes T (**Ghozlani *et al.*, 2012**).

Trois principaux modèles ont été proposés :

- L'épitope partagé pourrait reconnaître un peptide du soi et favoriser dans le thymus la persistance d'un clone de lymphocytes T auto réactifs par sélection clonale positive ; ce clone T auto réactif pourrait dans certaines conditions être activé et déclencher une réponse immunitaire spécifique contre ce peptide du soi.
- L'épitope partagé se lierait spécifiquement avec l'antigène responsable de la PR ; une étude récente a montré une affinité de l'épitope partagé pour les peptides citrullinés qui représentent un groupe de peptides candidats à l'initiation de la PR.
- L'épitope partagé interagirait avec un peptide antigénique exogène mais ayant une structure voisine à un peptide du soi. Cette théorie dite du « mimétisme moléculaire » a été observée pour une glycoprotéine du virus Epstein-Barr (gp110), mais aussi pour la protéine ADN-J d'*Escherichia coli* et les protéines de choc thermique (*heatschockproteins*) [HSP] pour (les Anglo-Saxons).

L'implication des allèles HLA-DRB1*04 et DRB1*01 dans la PR est également soulignée par l'association étroite entre ces allèles et la sévérité de la maladie.

L'allèle HLA-DRB1*04 est pratiquement constamment retrouvé dans les PR agressives, avec des dégradations ostéoarticulaires plus précoces et plus importantes.

L'allèle HLA-DRB1*01 semble également associé aux PR sévères, mais plus faiblement. Le nombre d'allèles à risque dans le génotype du patient est corrélé avec la sévérité de la PR.

La notion d'effet dose a été développée par les travaux de Weyand qui montrent que les patients homozygotes pour DRB1*04 ont un risque de développer une PR plus sévère que les sujets hétérozygotes pour cet allèle.



D'autres polymorphismes génétiques ont été décrits pour des gènes impliqués dans la présentation antigénique comme HLADM, ou le récepteur FC γ RIII des Ig, mais aussi pour des gènes codant pour des cytokines comme le tumor necrosis factor (TNF α), les interleukines (IL) 1b, 4 et 10.

Ces polymorphismes génétiques représentent des facteurs pronostiques de sévérité. Ainsi, le polymorphisme du gène codant pour l'IL1b est associé à des PR plus érosives tandis que le polymorphisme du gène codant pour l'IL4 est associé à des PR moins destructrices (**Morel et al., 2004**).

- **Les gènes codant pour les cytokines**

Un polymorphisme des gènes codant pour les cytokines a été mis en évidence. Il est susceptible de modifier la quantité de cytokine produite et/ou leur structure (et donc leur activité).

Ainsi, il peut être envisagé l'hypothèse que les patients atteints de PR présentent un phénotype de faible répondeur Th2 (cytokines anti-inflammatoires) et/ou fort répondeur Th1 (cytokines pro-inflammatoires) (**Villano et al., 2003**).

- **Autres facteurs génétiques**

Les gènes codant pour le système HLA ne sont pas les seuls à jouer un rôle dans la prédisposition génétique à la PR :

- Plus récemment, plusieurs études ont mis en cause un gène codant pour une tyrosine kinase impliquée dans l'activation des lymphocytes T qui constituerait le deuxième facteur génétique le plus important après le système HLA dans la prédisposition à la PR. Certains allèles de ce gène PTPN22, serait corrélé à l'apparition d'une PR avec anticorps anti-CCP. Ce gène semble donc influencer l'apparition de la maladie mais aussi sa sévérité et son évolution (**Lie et al., 2007**).
- Le gène STAT-4 (signal transducer and activator of transcription), joue un rôle important dans la médiation des réponses lymphocytaires à l'interleukine 12 et dans la différenciation des lymphocytes T auxiliaires.

Une étude menée sur 140 patients atteints de PR, a mis en évidence que l'allèle T de ce gène constitue aussi un facteur de susceptibilité à la PR (**Ben Hamad et al., 2011**).



- Certaines variantes génétiques des gènes TRAF1 et C5 sont également associés à une augmentation du risque de présenter une PR avec anticorps anti-CCP. Le TRAF1 code pour un récepteur du TNF α tandis que le C5 code pour une protéine du système du complément.

De nombreux autres gènes sont supposés intervenir dans la susceptibilité génétique de la PR, parmi lesquels nous pouvons citer ceux codant pour les immunoglobulines, pour 30 les séquences régulatrices du TNF α , pour le système de l'apoptose ou encore les gènes des récepteurs des lymphocytes T (TCR) (**Baclé, 2012**).

2. Facteurs hormonaux

La plus grande incidence de la PR chez la femme, avec un sex-ratio de un homme pour quatre femmes, suggère une implication des hormones dans le déclenchement de la PR.

Les études épidémiologiques se sont intéressées à l'influence de la grossesse, de l'allaitement et des facteurs hormonaux endogènes ou exogènes comme facteurs de risques de la PR.

Pendant la grossesse, le risque de développer une PR est faible, tandis que dans l'année qui suit le post-partum ce risque est nettement plus élevé.

L'allaitement a été incriminé comme étant un facteur de risque, responsable de l'incidence plus élevée dans le post-partum.

En effet, une étude portant sur 187 femmes qui avaient développé une PR après la première grossesse montre que celles qui avaient allaité leur enfant ont un risque cinq fois supérieur d'avoir une PR (**Morel et al., 2004**).

La production des glucocorticoïdes endogènes est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyse-surrénalien. Il a été mis en évidence un dysfonctionnement de cet axe chez des modèles animaux de PR.

La synthèse endogène de cortisol semble aussi anormalement basse chez les patients atteints de PR.

Cet axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien lorsqu'il est stimulé, par exemple par un stress physique ou psychologique, entraîne également la production d'androgènes surrénaliens (comme la DHEA) précurseurs des hormones stéroïdiennes (testostérone, œstrogènes et progestérone).



De nombreuses études mettent en évidence une diminution des taux sériques de DHEA et surtout de DHEAS (ou sulfate de déhydroépiandrostérone) chez les femmes atteintes de PR. Cette diminution semble d'autant plus marquée que le déclenchement de la maladie était précoce. De plus, cette déficience en androgène surrénalien semble aussi se retrouver plusieurs années avant même l'apparition de la pathologie, constituant ainsi un facteur de prédisposition.

Les conclusions de ces études sont corrélées par le fait que les femmes prenant une contraception orale (mimant sur les taux hormonaux d'une pseudo-grossesse) ou un traitement hormonal substitutif semblent retarder le déclenchement et diminuer la sévérité de la maladie.

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

Notons qu'il existe une étroite interaction entre le système endocrinien et le système immunitaire (neuro-peptides).

Il est donc possible que ces facteurs hormonaux facilitent le passage de la PR de la phase d'initiation à la phase inflammatoire (**Husson *et al.*, 2003**).

En effet, un déficit en androgènes surrénaliens semble favoriser l'expression des lymphocytes T « helpers » de type 1 (LTh1) responsables de l'immunité à médiation cellulaire et de la production d'interleukine IL-2 entraînant une prolifération lymphocytaire.

La prolactine, sécrétée en grande quantité lors de l'allaitement, oriente également préférentiellement la différenciation lymphocytaire vers le type LTh1 expliquant ainsi, au moins en partie, les poussées de la PR lors de l'allaitement. A l'inverse, l'augmentation des taux de glucocorticoïdes et de progestérone comme par exemple pendant la grossesse, vont favoriser le « Switch » des lymphocytes T « helpers » du type 1 vers le type 2 limitant ainsi la réponse immunitaire cellulaire et favorisant la sécrétion d'interleukine anti-inflammatoire comme l'IL-4 ou encore l'IL-10 (**Sternberg, 2001**).

De plus, les androgènes comme la testostérone sont capables d'induire l'apoptose de différents types cellulaires tandis que d'une manière générale, les œstrogènes favorisent la prolifération cellulaire et offrent une relative protection aux cellules face aux mécanismes d'apoptose.



Ainsi, un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien responsable d'une diminution des sécrétions d'androgènes surrénaliens et dans une moindre mesure des glucocorticoïdes endogènes, constitue un facteur prédisposant à la PR ou semble tout au moins corrélé à un déclenchement plus précoce de la maladie (**Baclé, 2012**).

3. Facteurs immunologiques

La PR est également une maladie auto-immune, Il semblerait que la maladie se développe sur un terrain immunitaire dont la réactivité est exagérée. Plusieurs facteurs immunologiques sont supposés être impliqués dans l'apparition de la pathologie comme par exemple l'excès d'expression des antigènes HLA de classe II sur les cellules. Un dérèglement du réseau idiotypique est également mis en cause (**Sany, 2003**).

Ce réseau constitue un moyen de régulation des anticorps circulants et donc de la réponse humorale, puisque selon la théorie de Jerne, tout anticorps du soi est en fait reconnu comme étant un antigène par d'autres anticorps du soi. Cette réaction en cascade se fait par l'idiotype qui est un épitope propre à tous les anticorps issus d'un même clone situé à proximité du fragment Fab de l'anticorps.

Dans la synoviale rhumatoïde, on constate un important infiltrat lymphocytaire péri-vasculaire, de type Th1, majoritairement constitué de lymphocytes T CD4 associés à quelques lymphocytes T CD8. On trouve près de ces lymphocytes des cellules dendritiques d'origine myéloïde ou lymphoïde. Celles qui sont d'origine lymphoïde sont porteuses des marqueurs CD8 et d'antigènes HLA de classe II. Elles induisent une réponse Th1. Celles qui sont d'origine myéloïde sont CD86 et induisent une réponse de tolérance vis-à-vis de l'antigène. Les cellules dendritiques portent également à leur surface des molécules de co-stimulation de la famille B7 qui, en liant aux molécules CD28 des lymphocytes T, constituent le deuxième signal de la réponse immunitaire.

La synoviale rhumatoïde contient aussi des lymphocytes T régulateurs CD4⁺, CD25⁺ qui sont des cellules éduquées par les cellules dendritiques pour envoyer des messages de régulation. Sont également présents, des lymphocytes T CD4⁺, CD28⁺ qui sont cytotoxiques, jouant notamment un rôle dans la chronicité des lésions.

Activés directement par contact avec les monocytes, ils sont à l'origine d'une sécrétion des grandes quantités de TNF α retrouvées dans l'articulation.



L'infiltrat cellulaire synovial comporte également des lymphocytes B qui peuvent se différencier en plasmocytes et sécréter des immunoglobulines (IgG) et des facteurs rhumatoïdes ainsi que d'autres anticorps (**Grilo, 2007**).

Des auto-anticorps dirigés contre le fragment Fc des immunoglobulines G, les facteurs rhumatoïdes (FR), sont sécrétés dans le sang et le liquide synovial de 80 % des patients atteints de PR.

Ces PR sont dites " séropositives ". De fortes concentrations de FR sont corrélées à une PR plus sévère au niveau des articulations et des nodules sous-cutanés.

Cependant, les FR ne sont pas responsables de la PR. En effet, le FR est sécrété dans d'autres affections caractérisées par une stimulation antigénique chronique (endocardite d'Osler, tuberculose, syphilis, leishmaniose, viroses, toxicomanie intraveineuse et cirrhose). De plus, les FR sont parfois retrouvés chez des sujets sains, généralement âgés.

Le rôle d'autres facteurs immunologiques est également étudié : anomalie de la clairance ou de la solubilisation des complexes immuns, dysrégulation du réseau idiotypique. (**Husson et al., 2003**).

4. Facteurs d'environnement

Les variations de prévalence de la PR entre différentes zones géographiques suggèrent la présence de facteurs environnementaux, les agents infectieux viraux (Epstein-Barr), bactériens (*E. coli*) et mycobactéries ont été incriminés dans le déclenchement de la PR. Une infection commune sur le terrain génétiquement prédispose pourrait déclencher la maladie par mimétisme moléculaire de certains composants de ces agents infectieux avec des composants de l'articulation (**Meyer, 2011**).

✓ Le tabac

Une méta-analyse des données de la littérature scientifique publiée en 2010 met en évidence un risque relatif significativement supérieur de développer une PR chez les fumeurs et chez les ex-fumeurs par rapport aux patients non-fumeurs.

Tout à fait logiquement, le risque augmente également avec le nombre de cigarettes fumées par jour et la durée du tabagisme.



Il est également suggère que le tabac soit responsable d'interactions avec les allèles HLA DRB1 codant pour l'épitope partage et influence certaines réponses immunologiques. En effet, les fumeurs portant ces allèles de susceptibilité sont plus exposés à la maladie et présentent un risque supérieur de développé des anticorps anti-peptide cycliques citrullinés (anticorps anti-CCP) et des facteurs rhumatoïdes (**Bang et al., 2010**).

✓ Les agents infectieux

Le virus EBV a des propriétés d'activateur polyclonal des lymphocytes B. Les lymphocytes T de PR, semblent déficients pour contrôler la prolifération des lymphocytes B déclenchée par l'EBV.

Les mycobactéries ont été incriminées par l'intermédiaire de protéines du choc thermique, HSP 65kD, susceptibles de déclencher une réponse proliférative T croisée avec certaines protéines du choc thermique des chondrocytes humains.

Diverses bactéries d'autre nature produisent aussi différentes HSP, telle DNAJ, capables de reconnaître certaines molécules HLA de classe II DRB1*0404.

Les super-antigènes bactériens peuvent stimuler de nombreux clones T dont certains sont particulièrement représentés dans les synoviales de polyarthrite rhumatoïde.

Certaines bactéries de la flore buccale produisent une peptidyl arginine déiminase (PAD) capable de citrulliner les protéines riches en arginine. Les protéines citrullinées antigéniques pourraient susciter la production d'anticorps correspondants (ACPA)

Porphyromonas gingivalis est associé aux parodontopathies, affection fréquente dans la PR. Elle produit une PAD capable de citrulliner les protéines humaines (**Aouidat et El Maghraoui, 2006**).

5. Facteurs psychologiques

Sont parfois retrouvés : Dans 20 à 30 % des cas, on constate qu'elle survient après un événement marquant tel un deuil, une séparation, un accouchement, une intervention chirurgicale, Ces notions ne sont pas à négliger car elles peuvent orienter le diagnostic d'un rhumatisme inflammatoire. Ces phénomènes pourraient être expliqués par une dérégulation du système hypothalamo-hypophysosurrenalien qui, comme nous l'avons vu précédemment, joue un rôle important dans la réponse de l'organisme à un « stress » (**Sany, 2003**).



V. PHYSIOPATHOLOGIE

La PR est une maladie non-spécifique d'organe. Elle comporte toutefois une atteinte articulaire quasi-constante tandis que les atteintes extra-articulaires sont variables et inconstantes. Bien que les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes immunopathologiques de la PR soient très importants, la complexité des acteurs mis en jeu et de leurs interactions soulèvent encore de nombreuses interrogations.

Les avancées scientifiques faites dans ces domaines ont ainsi permis la mise au point de thérapies ciblées qui ont révolutionné la prise en charge thérapeutique de la PR. Afin de bien comprendre l'immunopathologie de la PR, il est nécessaire de différencier les mécanismes responsables des lésions articulaires (d'origine cellulaires et humorales) de ceux engendrant les lésions extra-articulaires (**Baclé, 2012**).

1. Mécanismes lésionnels

Les mécanismes lésionnels ne sont pas complètement connus. L'atteinte est celle de la membrane synoviale, réalisant une synovite. Cette synovite est à l'origine des lésions du cartilage et des tendons, ces lésions sont généralement irréversibles.

La synovite rhumatoïde et ses conséquences destructrices découlent de 4 types de mécanismes:

- ❖ **Mécanismes enzymatiques non spécifiques** par production en large quantité d'enzymes protéolytiques (métalloprotéines dont les collagénases) qui dégradent le cartilage.
- ❖ **Mécanismes immunologiques à médiation humorale** avec production de facteurs rhumatoïdes (FR) (immunoglobulines anti-IgG); d'anticorps anti-peptides citrullinés.
- ❖ **Mécanismes immunologiques à médiation cellulaire** avec hyperactivité des lymphocytes T CD4+ (inducteurs) dans la membrane synoviale.
- ❖ **Mécanismes faisant intervenir diverses cytokines**, en particulier IL-1, TNF- α et IL-6 par leurs actions sur l'inflammation et la production d'enzymes protéolytiques (collagénases, stromelysines), IL-8 par son action sur les polynucléaires neutrophiles. Les cytokines pro inflammatoires, TNF- α et IL-1, jouent un rôle essentiel dans l'activation des collagénases (**Gabay, 2004**).



2. Immunopathologie des lésions articulaires

Il existe au cours de la PR une synovite rhumatoïde chronique auto-entretenu entraînant une prolifération synoviale pseudo-tumorale avec développement à la périphérie de l'articulation d'un pannus synovial susceptible d'entraîner une destruction ostéo-cartilagineuse (Sany, 2003).

Le processus immunopathologique de la maladie peut être découpé arbitrairement en 4 phases (Fig. 4) :

- Phase d'initiation.
- Phase de recrutement et d'inflammation (avec migration cellulaire, infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde et dysrégulation des cytokines).
- Phase de prolifération synoviale et de destruction articulaire.
- Phase de réparation articulaire (Husson *et al*, 2003).

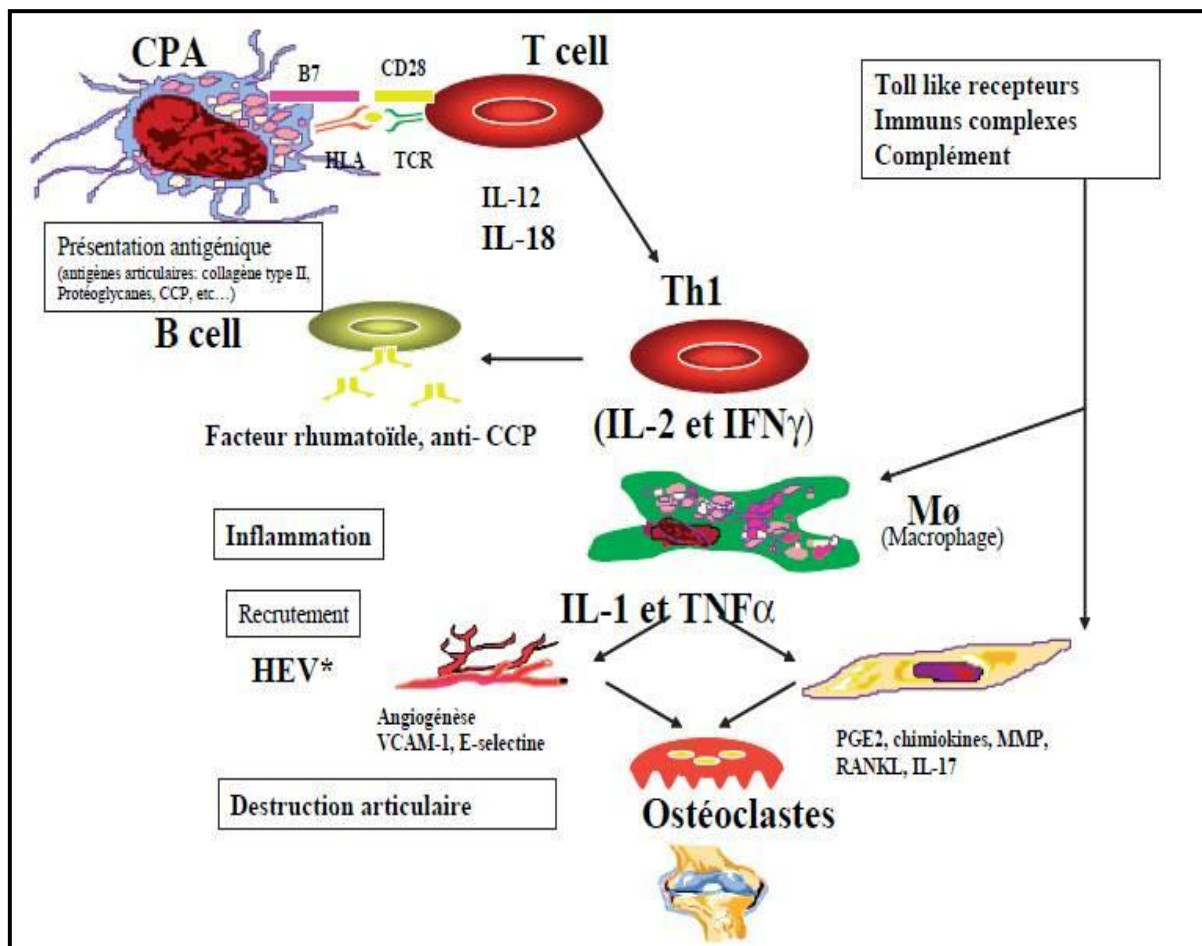


Fig.4 : Les différentes étapes de la physiopathologie de la PR (Combe, 2007).



Ce découpage est artificiel car différentes phases peuvent se dérouler en même temps sur différents sites d'une même articulation. (Baclé, 2012).

2.1. Phase d'initiation

La phase d'initiation est la moins bien connue à ce jour. Les différents facteurs favorisant l'apparition de la PR exerceraient à ce niveau leurs influences. Les lymphocytes T (LT) CD4 et les mécanismes de l'immunité innée joueraient un rôle prépondérant dans cette initiation.

Un antigène serait présenté aux lymphocytes T CD4 par des molécules du système HLA de classe II (comme DR4 ou DR1 par exemple) situés sur une cellule présentatrice d'antigène (ou CPA).

C'est le complexe formé par la molécule HLA de classe II, l'antigène et le TCR du lymphocyte T qui est considéré comme initiateur de la physiopathologie de la PR. Les lymphocytes T actifs vont stimuler d'autres types cellulaires et sécréter l'interféron γ (IFN- γ) ainsi que l'interleukine 2 (IL2) participant donc à l'amplification de la réaction immunitaire et inflammatoire. L'IL2 et l'IFN- γ sont à l'origine de l'activation des macrophages, fibroblastes et lymphocytes B eux-mêmes responsables de la production de cytokines pro-inflammatoires entraînant l'inflammation et plus tardivement la dégradation ostéo-cartilagineuse.

L'antigène présent par les CPA est inconnu à ce jour. Il pourrait être d'origine exogène ou endogène. Cependant la très grande spécificité des anticorps dirigés contre les protéines citrullinées laisse supposer que cet antigène est probablement riche en résidus citrullinés (Radideau *et al.*, 2010).

Les récepteurs Toll-Like (TLR) pourraient également jouer un rôle dans cette phase d'initiation en déclenchant une réaction immunitaire et en favorisant la pérennisation de celle-ci par une stimulation récurrente de l'immunité innée (Combe, 2007).

2.2. Phase de recrutement et d'inflammation

Les premiers signes de l'inflammation surviennent très rapidement après le déclenchement de la pathologie. A l'inverse de la phase d'initiation, cette seconde étape est principalement dépendante de l'immunité acquise. Le recrutement cellulaire et l'inflammation au niveau de la synoviale rhumatoïde s'explique par trois phénomènes majeurs, la migration cellulaire du sang vers l'articulation, l'infiltrat cellulaire de la synoviale et la dysrégulation des cytokines.



2.2.1. Migration cellulaire

L'apparition de la synovite passe par le recrutement de leucocytes (lymphocytes T et B, monocytes, polynucléaires neutrophiles) et la migration de ces éléments du sang vers la membrane synoviale.

Ainsi, très précocement au cours de la PR, une néo-vascularisation de la synoviale se développe. Ce phénomène s'observe également dans certaines affections tumorales.

L'angiogenèse est sous la dépendance de plusieurs facteurs comme l'angiostatine, l'endothéline, le VEGF (vascular endothelial growth factor) ou encore le bFGF (fibroblast growth factor b).

Les éléments figurés du sang adhèrent à l'endothélium des capillaires de la membrane synoviale et traversent la paroi endothéliale. Cette migration et l'attraction des lymphocytes dans l'articulation se fait grâce aux cellules endothéliales et aux molécules d'adhésion comme ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) ou encore ELAM (endothelial-leukocyte adhesion molecule) (**Baclé, 2012**) (**Fig. 5**).

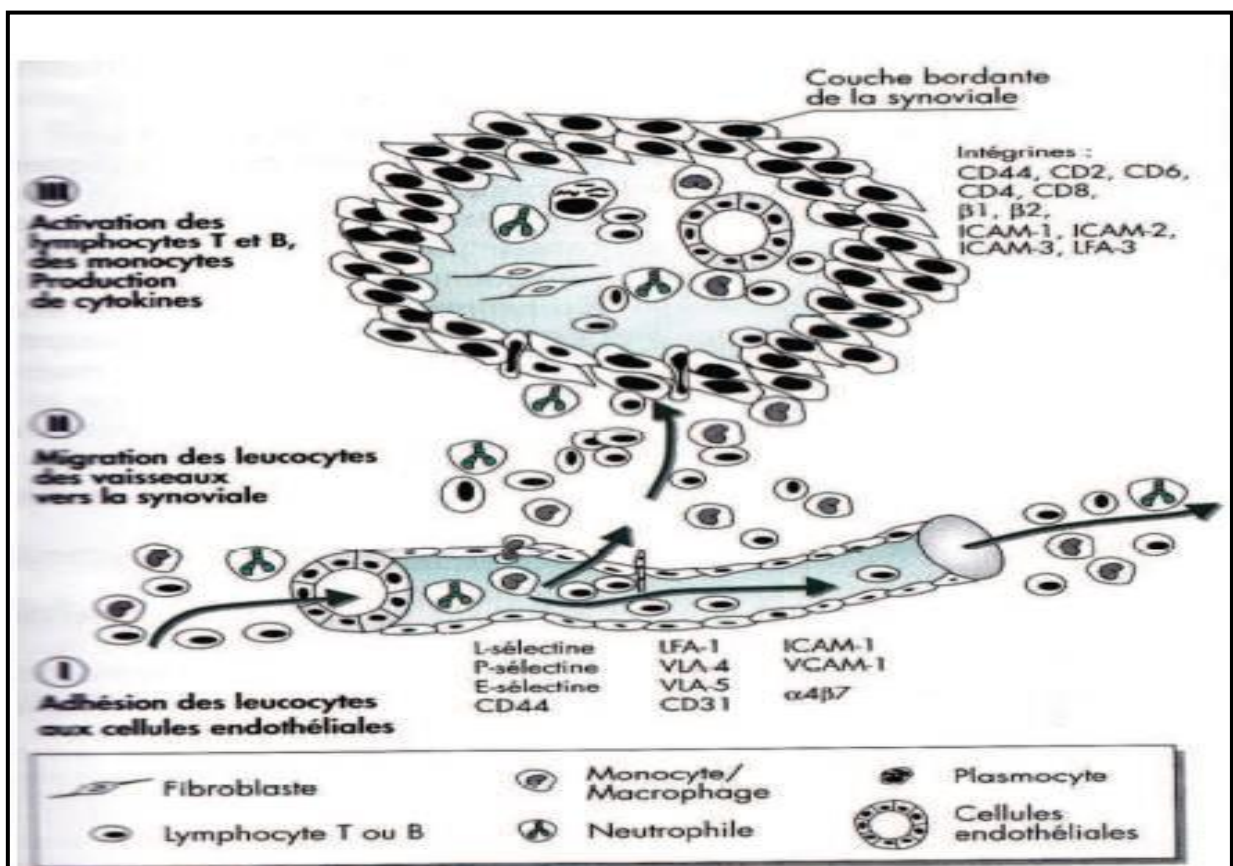


Fig.5 : Migration cellulaire du sang vers la membrane synoviale (**Sany, 2003**).



La synoviale rhumatoïde ainsi constituée est principalement constituée de lymphocytes T, de macrophages et de polynucléaires neutrophiles (Baclé, 2012).

2.2.2. Infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde

L'infiltrat ainsi constitué au niveau de la membrane synoviale est responsable de l'inflammation articulaire et donc des premiers signes cliniques de la pathologie.

De nombreux types cellulaires sont présents au niveau de la synoviale rhumatoïde, les principaux étant les lymphocytes T et B, les cellules dendritiques, les macrophages, les fibroblastes, les polynucléaires neutrophiles et les cellules souches mésenchymateuses. Les interactions extrêmement complexes entre tous ces types cellulaires ne sont pas parfaitement expliquées par les connaissances scientifiques actuelles. Le schéma suivant illustre de façon simplifiée les principaux effecteurs et mécanismes mis en jeu dans l'infiltrat cellulaire de la synoviale rhumatoïde (Fig. 6) (Radideau *et al.*, 2010).

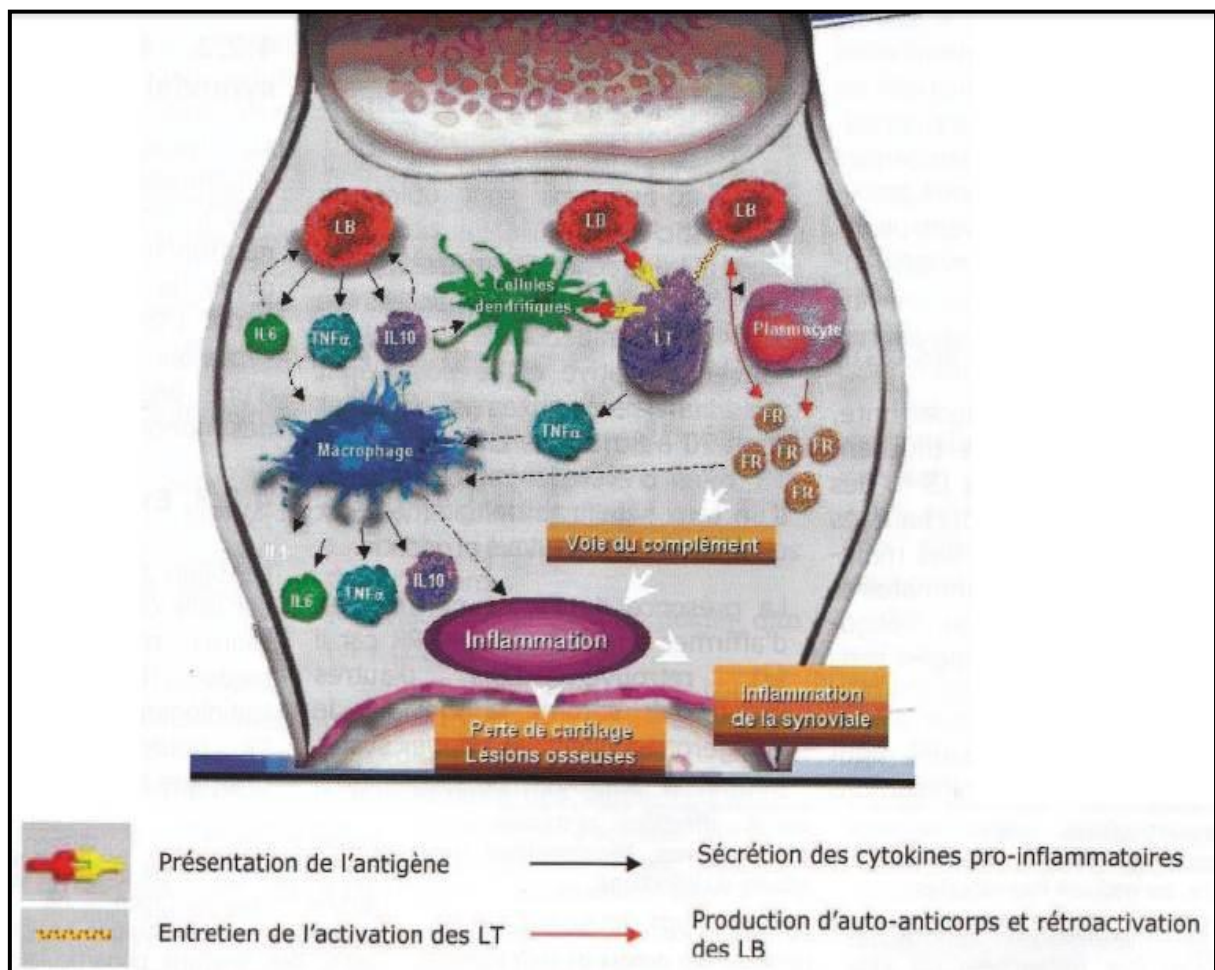


Fig.6 : Principaux effecteurs de l'infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde (Radideau *et al.*, 2010).



➤ Les lymphocytes T (ou LT)

Les lymphocytes T ont un rôle principal dans la phase initiatrice et dans la formation de l'infiltrat cellulaire par leur grande capacité à activer les autres cellules immunitaires comme les lymphocytes B ou encore les macrophages. La cascade d'activation des cellules immunitaires du synovial rhumatoïde est dépendante de l'activation des LT. Cette activation des LT se fait en deux étapes:

- ✓ **1er signal:** interaction entre la molécule HLA de classe II de la CPA, l'antigène et le récepteur TCR du LT. Ce signal que nous avons déjà vu est celui responsable de la phase d'initiation.
- ✓ **2ème signal :** interaction entre les molécules CD40 et B7 de la CPA avec la molécule CD28 du LT. Ce deuxième signal est systématiquement secondaire au premier. L'absence de ce deuxième signal aboutit à l'induction d'une tolérance de l'antigène (**Combe, 2007**).

Les LT ainsi activés sont principalement des LT auxiliaires CD4⁺ ; CD45RO.

Ce sont des LTh (lymphocytes T « helpers ») mémoire qui ont déjà rencontré un antigène. Ils vont se différencier en 4 sous-types différents selon la réponse immunitaire qu'ils induisent et les cytokines qu'ils secrètent :

- **LTh1:** ils sont pro-inflammatoires et secrètent l'IL-2 et l'IFN- γ . Ces LTh1 activent aussi les LT cytotoxiques.
- **LTh2 :** ils secrètent l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-10 qui sont des interleukines majoritairement anti-inflammatoires. Les LTh2 activent aussi les lymphocytes B.
- **LTh reg :** ils sont anti-inflammatoires et capables d'induire la tolérance vis-à-vis d'un antigène.
- **LTh 17:** ils produisent l'IL-17 impliquée dans la destruction ostéo-articulaire ainsi que l'IL-21 et l'IL-22 qui sont pro-inflammatoires. Ces LTh 17 assurent aussi le recrutement des polynucléaires neutrophiles.

Les LT présents dans la synoviale sont majoritairement de type LTh1 et dépassent ainsi l'action régulatrice des LTh reg, notamment leur capacité à bloquer le 2ème signal d'activation (**Sany, 2003**).



En plus des LT auxiliaires (dits LT « helpers »), plusieurs autres populations de LT jouent un rôle dans l'immunopathologie des lésions articulaires :

- **LT CD8** : qui sont les lymphocytes T cytotoxiques induisant la mort cellulaire. Ces lymphocytes sont indépendants du 2ème signal d'activation des LT vu précédemment.
- **LT CD4⁺ ; CD28** : qui sont cytotoxiques également. Ces LT sont plus souvent connus sous le nom de cellule « Natural Killers » ou NK. Ces lymphocytes n'ont pas besoin du 2ème signal d'activation pour être effective.
Ces cellules NK sont aussi responsables de lésions viscérales de la PR et en partie de l'augmentation de la fréquence des accidents vasculaires chez les patients polyarthritiques puisqu'ils jouent un rôle dans la rupture des plaques d'athérome.
- **LT cK** : qui représente des sous-populations particulières de LT. Ils jouent notamment un rôle dans la chronicité des lésions de la PR et sont à l'origine d'une sécrétion importante de TNF α (**Baclé, 2012**).

➤ *Les lymphocytes B (ou LB)*

Les LB jouent un rôle très important dans l'immunopathologie des lésions articulaires de la PR.

Ils sont principalement secondaires au recrutement induit par les LT mais d'autres signaux cellulaires peuvent les activer:

- ✓ **1er signal** : Reconnaissance de l'antigène par le BCR (B cell receptor) du LB.
- ✓ **2ème signal** : Interaction entre LT et LB selon le même principe que l'interaction des LT avec les CPA. Ce signal est dépendant du 1^{er}.
- ✓ **3ème signal** : C'est un signal cytokinique indépendant du 1er. Ce sont par exemple les cytokines produites par les LTh2 qui induisent l'activation des LB par ce processus.
- ✓ **4ème signal** : Co-stimulation des LB par différentes molécules de l'immunité innée notamment les TLR (Toll-Like receptor) (**Raissouni et al., 2005**).

Les LB ainsi activés vont se différencier en plasmocytes capables de sécréter de nombreuses immunoglobulines. Parmi ces anticorps nous pouvons citer les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-CCP, ou encore certains anticorps spécifiques du collagène de type II.



Les LB activés sécrètent également de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6 ou le TNF α .

➤ *Les cellules dendritiques*

Ces cellules ont deux origines possibles, ce qui détermine leur activité :

- ✓ Les cellules dendritiques d'origine lymphoïde induisent une réponse immunitaire de type Th1 et sécrètent l'IL-12.
- ✓ Les cellules dendritiques d'origine myéloïde qui induisent une tolérance vis-à-vis de l'antigène.

Les cellules dendritiques en plus d'être d'excellentes CPA, sont aussi porteuses à leur surface des molécules de co-stimulation B7 qui sont responsables du deuxième signal d'activation des LT par leurs interactions aux molécules CD28 de ces derniers (**Kusunoki et al., 2010**).

➤ *Les macrophages et synoviocytes fibroblastiques*

Ces cellules sont principalement retrouvées à l'interface entre le pannus synovial et le cartilage. Elles sont activées par les LT.

Les macrophages et fibroblastes sécrètent des chimiokines qui entretiennent l'inflammation et le recrutement cellulaire par chimiotactisme. Ces chimiokines vont entrer autre stimuler les LTh1.

Les macrophages de la synoviale constituent la principale source d'IL-1 et de TNF α au niveau de l'articulation. Ils sécrètent également le PAF (platelet activating factor) qui est pro-inflammatoire.

Les synoviocytes quant à eux, seront principalement impliqués dans l'apparition du pannus et des lésions ostéo-cartilagineuse (**combe, 2007**).

➤ *Les polynucléaires neutrophiles (ou PN)*

Les PN sont plus particulièrement situés dans le liquide synovial que dans la membrane synoviale. Ils interviennent surtout dans l'immunopathologie des lésions cartilagineuses par l'intermédiaire de molécules non-spécifiques qu'ils sécrètent. Ainsi, dans le liquide synovial des articulations de patients atteints de PR, ils vont libérer plusieurs molécules pro-inflammatoires en quantité bien supérieure à la normale :

- Des enzymes lysosomales dégradant le cartilage comme l'élastase, la collagénase ou des peroxydases.



- La prostaglandine E2 (PGE2), pouvant également être formée à partir de l'acide arachidonique sous l'action des cyclo-oxygénases.
- Le leucotriène B4, lui aussi pouvant être formé à partir de l'acide arachidonique mais sous l'action des lipo-oxygénases.
- Le PAF (platelet activating factor) qui stimule la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et qui active les LT. Le PAF tire son nom de son rôle d'activateur des plaquettes.
- Des radicaux libres de l'oxygène comme le monoxyde d'azote (NO). Le NO en grande quantité active l'angiogénèse, augmente la perméabilité vasculaire et stimule la production d'IL-1, de TNF α et de métalloprotéases. Il stimule également la synthèse d'autres radicaux libres cytotoxiques.

La vasodilatation induite par le NO est aussi susceptible d'entraîner une hyperpression et une hypoxie délétère pour l'articulation (**Walsh et Gravallesse, 2010**).

➤ *Les cellules souches mésenchymateuses*

Ces cellules souches capables de se différencier en très nombreux types cellulaires, n'ont été décrites au niveau de la synoviale rhumatoïde que récemment.

Contrairement à une articulation saine, elles sont en cas de PR hyperactives. Ces cellules pourraient produire plusieurs cytokines pro-inflammatoires mais seraient également susceptibles de compenser les lésions et faciliter la réparation articulaire (**Baclé, 2012**).

➤ *Les adipocytes*

Les adipocytes sont proches des macrophages en terme de structure. Ils sont capables de produire des adipocytokines dont l'adiponectine. Il y a au niveau de la synoviale, de nombreuses interactions entre les macrophages et les adipocytes. Au cours de la PR, l'adiponectine est retrouvée dans la synoviale à des taux supérieurs à ceux rencontrés en cas d'arthroses simples.

Cette adiponectine est capable de se fixer sur des récepteurs des fibroblastes et d'induire la production de nombreux médiateurs de l'inflammation (cytokines, métalloprotéases, PGE2, VEGF) entraînant une destruction articulaire indépendamment de l'inflammation (**Kusunoki et al., 2010**).



Les études menées *in vitro* confirment cela et mettent en évidence une action de l'adiponectine sur les synoviocytes, les lymphocytes, les cellules endothéliales et les chondrocytes induisant alors leurs productions de cytokines et médiateurs pro-inflammatoires (**Frommer *et al.*, 2010**).

2.2.3. Dysrégulation des cytokines

Les cellules communiquent entre elles par contact de cellule à cellule ou en utilisant des messagers intercellulaires appelés cytokines.

Elles jouent un rôle majeur dans l'immunopathologie de la PR. Il existe en effet chez ces patients un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires.

Des récepteurs solubles des cytokines correspondant à la portion extracellulaire du récepteur transmembranaire de ces dernières ont la capacité d'inhiber leurs actions. Ce sont par exemple l'IL-1 Ra (récepteur soluble de l'IL-1) et les récepteurs solubles du TNF α . Chez les patients atteints de PR, ces récepteurs solubles sont déficitaires s'ajoutant ainsi au déséquilibre déjà existant entre cytokines pro et anti-inflammatoires.

Paradoxalement dans la PR, les concentrations des cytokines produites par les lymphocytes sont très inférieures aux concentrations des cytokines des macrophages.

C'est l'excès de production de cytokines Th1 et le défaut de production de cytokines Th2 qui va stimuler anormalement les macrophages et aboutir ainsi à la sécrétion massive de cytokines délétères comme l'IL-1 et le TNF α . A cela s'ajoute le déficit des polyarthritiques en antagonistes naturels ou récepteurs solubles des cytokines accentuant encore le déséquilibre entre cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires

Les cytokines peuvent être classées selon leurs rôles en trois catégories : les pro-inflammatoires, les anti-inflammatoires et les régulatrices (**Chen *et al.*, 2011**).

2.2.3.1. Cytokines pro-inflammatoires

Ces cytokines dominantes au niveau de la synoviale exercent des effets délétères pour les articulations. Nous l'avons vu précédemment, les deux principales cytokines pro-inflammatoires, à savoir l'IL-1 et le TNF α , sont d'origine macrophagique. Néanmoins de nombreuses autres cytokines de profil Th1 interviennent dans l'immunopathologie de la PR.



➤ **TNF α**

A l'état physiologique, il est présent en faible quantité dans le sérum où il intervient dans la défense de l'organisme contre les infections et les tumeurs. Dans la PR, le TNF α est détecté à des concentrations plus élevées que la normale dans le liquide synovial et dans une moindre mesure dans le sang. Ceci reflète une sécrétion locale de TNF α . Les récepteurs solubles de cette cytokine sont, tout à fait logiquement, également augmentés dans le liquide synovial et dans le sang.

Le TNF α apparaît du fait de ses nombreux effets biologiques comme l'acteur majeur de l'inflammation systémique (**Fig. 7**).

Il est de plus susceptible d'induire des lésions cartilagineuses. C'est également le principal responsable de l'asthénie et de l'amaigrissement dont souffre fréquemment les patients atteints de PR. Ce rôle prépondérant dans l'immunopathologie de la PR explique l'énorme avancée thérapeutique qu'a représenté la mise au point des biothérapies anti-TNF α (**Baclé, 2012**).

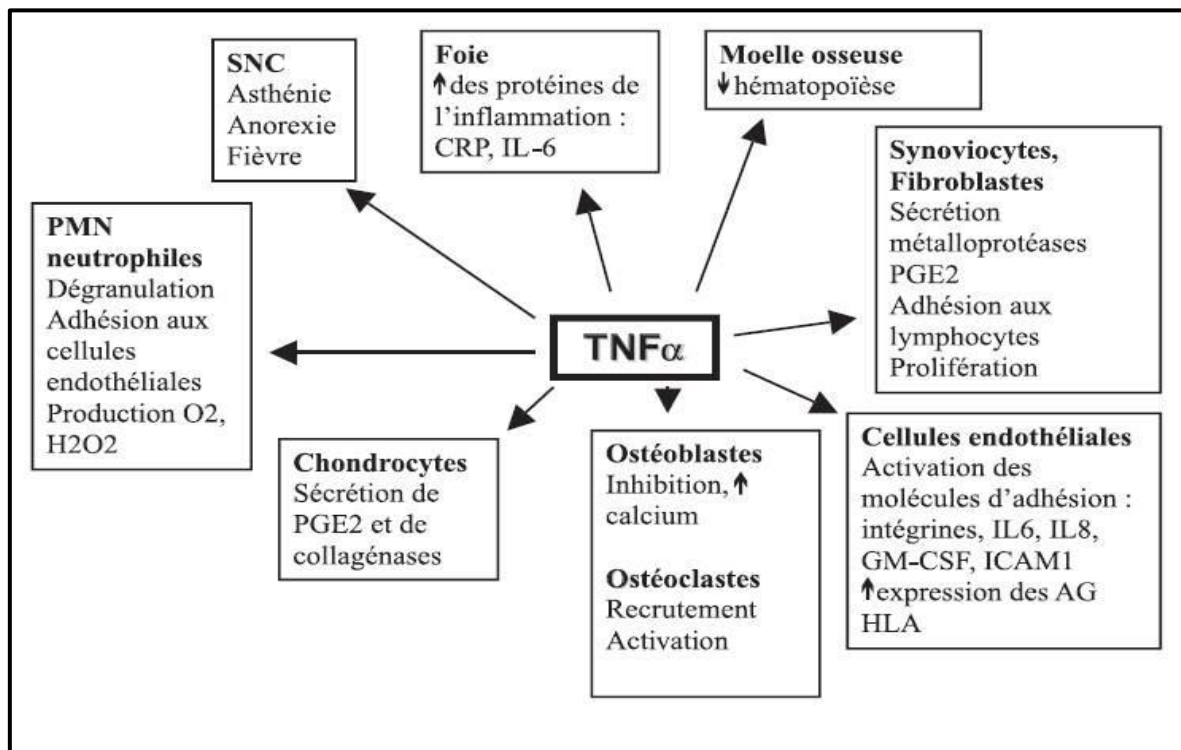


Fig.7 : Effets systémiques et locaux du TNF α (**Weinblatt et al., 1999**).

L'importance de cette cytokine dans la pathogénie de la PR a entraîné le développement d'anticorps monoclonaux.



Il semblerait qu'il y ait une certaine hiérarchie au sein des cytokines de profil Th1 (Fig.8).

Le $TNF\alpha$ serait en fait la première cytokine libérée de façon massive et régulerait ainsi la production des autres messagers chimiques. Ceci pourrait par exemple expliquer qu'en inhibant le $TNF\alpha$ sur des modèles animaux, on réussisse à bloquer l'activité de l'IL 1 (Walsh et Gravalles, 2010).

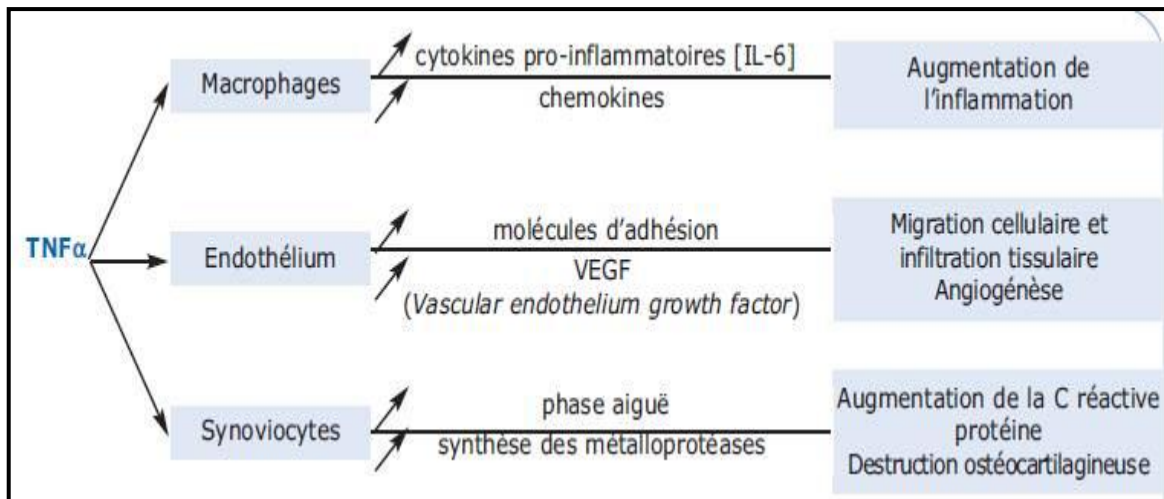


Fig.8 : Effets du $TNF\alpha$ dans la pathogénie de la PR (Husson *et al.*, 2003).

➤ *IL-1 (interleukine 1)*

Cette cytokine est produite par les macrophages activés et les fibroblastes de la membrane synoviale.

Elle partage de nombreuses propriétés avec le $TNF\alpha$ sans pour autant faire doublon. En fait, elles agissent la plupart du temps toutes deux de façon synergiques.

Tandis que le $TNF\alpha$ est présente comme ayant un rôle principalement systémique, l'IL-1 exerce majoritairement son activité au local c'est-à-dire dans les articulations. Elle apparaît donc surtout comme la cytokine responsable des lésions cartilagineuses et du retard de cicatrisation de ces mêmes lésions. Induite par le $TNF-\alpha$, elle permet l'expression des enzymes métalloprotéases.

Comme pour le $TNF\alpha$, l'importance de l'IL-1 dans l'immunopathologie de la PR explique l'efficacité des thérapies ciblées anti-IL-1 dans la prise en charge thérapeutique de la pathologie (Husson *et al.*, 2003).



➤ *IL-15*

Sécrétée par les macrophages et fibroblastes synoviaux, elle est surtout responsable de l'attraction des LT CD4, de la maturation des LB et d'une diminution des phénomènes d'apoptose (Baclé, 2012).

➤ *IL-18*

Cette cytokine de la superfamille de l'IL-1 produite par les macrophages, les lymphocytes, les chondrocytes et les ostéoblastes présentent avant tout des propriétés chimiotactiques et angiogéniques. De plus, elle est capable d'orienter les LT CD4 vers un profil Th1 et participe à la chronicité des lésions ainsi qu'à la destruction cartilagineuse (Sany, 2003).

➤ *IL-6*

Les macrophages et fibroblastes synoviaux représentent la source prédominante d'IL-6.

Selon son « environnement », cette cytokine sera anti ou pro-inflammatoire. Dans la PR, du fait des nombreuses stimulations de type Th1, l'IL-6 sera principalement pro-inflammatoire et par exemple responsable de la production de protéines de l'inflammation par le foie comme la CRP (protéine C réactive) (Morel *et al.*, 2004).

➤ *Le RANK ligand (receptor activator of nuclear factor kappa B)*

Cette molécule appartient à la superfamille du TNF α . Il active les ostéoclastes et ainsi participe grandement à la résorption osseuse.

Dans la PR, il est surtout exprimé dans la membrane synoviale. Le taux de son antagoniste naturel, l'ostéorotégérine (OPG) sont de plus anormalement faibles chez les patients atteints de PR (Nishimoto *et al.*, 2000).

2.2.3.2. Cytokines anti-inflammatoires

Elles sont toutes déficitaires au cours de la PR. Notons qu'elles représentent des voies thérapeutiques potentielles.

➤ *IL-1 Ra* : est l'antagoniste physiologique de l'IL-1. Il agit par des phénomènes d'antagonismes compétitifs sur les récepteurs de cette dernière.

➤ *IL-4, IL-10 et IL-13* : principalement produites par les LTh2, elles inhibent la production d'IL-1 et du TNF α .



- **Autres cytokines anti-inflammatoires** : citons par exemple l'IL-11 (de la superfamille de l'IL-6) ou encore les IL-19, IL-20 et IL-22 (apparentées à l'IL-10) dont les effets ne sont pas encore très clairement établis (**Saroux et al., 2002**).

2.2.3.3. Cytokines régulatrices

Ces cytokines régulent les phénomènes inflammatoires sans pour autant privilégier un type de réponse par rapport à un autre (Th1 versus Th2).

- **IL-2** : cette cytokine maintient les cellules dans un état activé. Elle est également un facteur de croissance des LT.
- **IL-7** : les fibroblastes sont les principales cellules productrices de cette cytokine. L'IL-7 est un facteur de croissance des LT et LB. Elle stimule également la production d'immunoglobulines par les LB et la libération de molécule d'adhésion par les cellules endothéliales.
- **IL-12** : d'origine macrophagique, elle constitue un puissant inducteur de la différenciation des LTh0 indifférenciés en LTh1. L'IL-12 stimule aussi la production d'IFN- γ par les LT.
- **IFN- γ** : principalement responsable d'une augmentation de l'expression des molécules HLA de classe II à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Il induit aussi une augmentation de la libération d'IL-1 et de TNF- α par les macrophages (**Baclé, 2012**).

2.3. Phase de prolifération synoviale ou pannus et lésions ostéo-cartilagineuse

Il est important de différencier l'immunopathologie des phases d'initiation et d'inflammation où les LT occupent des rôles majeurs par rapport à cette phase d'état de la maladie où la prolifération synoviale et les lésions semblent indépendantes des LT.

En effet, il est possible d'observer des destructions articulaires similaires à celles rencontrées au cours de la PR en l'absence de tout LT sur des modèles de souris immunodéficiences.

Les lésions cartilagineuses et osseuses résultent du pannus synovial (secondaire à des phénomènes de prolifération synoviale dépendante des synoviocytes) et de l'action des métalloprotéases, des chondrocytes et des ostéoclastes (**Dumontet et al., 2012**).



2.3.1. Prolifération synoviale

A la phase d'état, cette prolifération ne repose plus que sur les propriétés propres des synoviocytes A (macrophages et cellules dendritiques) et B (fibroblastes). L'origine de cette prolifération auto-entretenu n'est que très partiellement expliquée.

Il semblerait qu'elle soit, entre autre, le résultat d'une activation de proto-oncogènes et d'une mutation du gène suppresseur de tumeur p53. Parallèlement on note une diminution des phénomènes d'apoptose (mort cellulaire programmée) venant accentuer la prolifération cellulaire (**morel et al., 2004**).

2.3.2. Formation du pannus

Le pannus synovial correspond à l'attachement des synoviocytes sur le cartilage grâce à diverses molécules d'adhésion. Ce pannus est donc majoritairement constitué de macrophages et de fibroblastes mais il peut aussi comporter une faible proportion d'ostéoclastes. Il semblerait que les fibroblastes soient les principaux responsables des lésions cartilagineuses induites par le pannus tandis que les macrophages faciliteraient l'extension et le développement du pannus.

Les macrophages joueraient ce rôle d'amplificateur par l'intermédiaire des molécules qu'ils libèrent (IL-1, TNF- α , molécules d'adhésion comme VCAM-1, facteurs angiogéniques...).

Le pannus, principalement par l'intermédiaire des fibroblastes activés, va également participer à la libération de métalloprotéases (collagénases, gélatinases...). Ce sont ces enzymes catalytiques agissant sur les protéines matricielles qui vont dégrader le cartilage et l'os sous-chondral.

Les métalloprotéases sont activées par les cytokines pro-inflammatoires (**Baclé, 2012**).

2.3.3. Les chondrocytes

Les chondrocytes sont les cellules constituant le cartilage. Dans la PR, ils sont hyperplasiques et leurs lacunes périchondrocytaires sont augmentées. Ils sécrètent des collagénases et des prostaglandines après stimulation par l'IL-1 (**sany, 2003**).

2.3.4. Les ostéoclastes

Ce sont les cellules responsables de la résorption osseuse. Ils se fixent à la matrice osseuse par l'intermédiaire de protéines d'adhésion. Ces cellules peuvent être stimulées directement par le TNF α , l'IL-1 ou encore les prostaglandines (**Baclé, 2012**).



Le deuxième mécanisme d'activation des ostéoclastes est le système RANK-RANK ligand. C'est un système non spécifique de la PR faisant le lien entre le système immunitaire et le métabolisme osseux.

Le RANK ligand est une molécule appartenant à la superfamille du TNF α et qui est active par ce dernier mais aussi par l'IL-17. Le RANKL est exprimé à la surface des ostéoblastes, des LT activés, des macrophages et des monocytes. Le RANK qui est en fait le récepteur du RANKL est pour sa part exprimé au niveau des membranes cellulaires des cellules dendritiques, des précurseurs des ostéoclastes et des ostéoclastes matures. L'interaction RANK-RANKL active les ostéoclastes et entraîne les lésions osseuses.

L'ostéorotégérine (OPG) est sécrétée par de nombreux tissus et neutralise le RANK ligand en agissant comme un récepteur soluble. La modulation de ce système par des drogues ciblées serait probablement un excellent moyen thérapeutique de prévenir les érosions osseuses de la PR.

La complexité des phénomènes biologiques de l'immunopathologie de la PR explique les difficultés rencontrées dans le traitement de cette pathologie. C'est la compréhension progressive de ces phénomènes qui aboutit à la mise au point des thérapeutiques ciblées apportant de nouveaux espoirs pour les patients échappant aux traitements traditionnels (**combe *et al.*, 2007**).

2.4. Phase de réparation articulaire

Parallèlement aux phases d'inflammation et de destruction articulaire décrites ci-dessus, l'organisme tente naturellement de compenser ces altérations. Ainsi, sous l'influence de certains facteurs de croissance comme le TGF- β (transforming growth factor), un essai de réparation articulaire se produit. Ce dernier induit localement la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les chondrocytes.

De plus, l'IL-10 et le système des TIMP (tissue inhibitor of metalloproteases) freinent les dégradations ostéo-cartilagineuses en inhibant la libération de métalloprotéases mais leurs effets sont généralement dépassés par les cascades d'évènements décrites précédemment (**Sany, 1999**).

3. Physiopathologie des lésions extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires de la PR sont très inconstantes et variées. Elles sont majoritairement observées chez les sujets masculins présentant une PR ancienne avec un fort taux de facteurs rhumatoïde.



Notons que le mécanisme des lésions tendineuses est assez proche de celui vu précédemment pour les lésions articulaires. Cependant, la vascularite rhumatoïde, la péricardite rhumatoïde ou encore les nodules rhumatoïdes ne s'expliquent pas uniquement par ces mêmes phénomènes. Bien que les mécanismes immunopathologiques incriminés pour ces lésions extra-articulaires ne soient que très partiellement connus, divers phénomènes parfois associés sont avancés pour tenter d'expliquer ces manifestations telles que des dépôts de complexes immuns (contenant des facteurs rhumatoïdes), des taux élevés d'IgA sériques ou encore des infiltrats de PN, d'éosinophiles et de LT CD8 cytotoxiques (Baclé, 2012).

VI. ASPECT CLINIQUE DE LA PR

La PR est un rhumatisme inflammatoire chronique à l'origine parfois de graves déformations ou destructions articulaires. C'est également une maladie de système qui entraîne des manifestations extra-articulaires sévères à l'origine d'une augmentation de la mortalité chez certains patients.

La présentation clinique initiale de la PR varie grandement selon les individus. Les premiers signes cliniques de la PR débutante sont donc inconstants (Sany, 2003).

1. La phase d'initiation

La polyarthrite rhumatoïde est une polyarthrite bilatérale, le plus souvent symétrique et « nue » (cela signifie qu'il n'existe aucun signe extra-articulaire ou axial associé) dans 70 % des cas (Raissouni *et al.*, 2005).

1.1. La symptomatologie clinique

C'est une arthrite qui se traduit à l'interrogatoire par des douleurs inflammatoires nocturnes, parfois insomniantes, réveillant le patient en seconde partie de la nuit, maximales le matin au réveil. Un enraidissement articulaire avec un dérouillage articulaire dont la durée est importante accompagne ces douleurs nocturnes. Il n'existe au début aucune déformation.

Les signes objectifs sont discrets et dépendent de l'heure à laquelle on examine le patient. Cependant le matin les articulations peuvent être tuméfiées avec un aspect de gonflement de la main. Une discrète synovite peut être notée, avec une légère enflure et augmentation de la chaleur locale (Fig.9).



Fig.9 : Polyarthrite rhumatoïde débutante avec un aspect de gonflement de la main
(Henry, 2010).

Il est important de rechercher une atteinte tendineuse. Les ténosynovites sont fréquentes surtout aux mains et aux pieds. Elles peuvent intéresser les tendons extenseurs des doigts (**Fig.10**) (tuméfaction face dorsale du poignet mobile avec les tendons) ou des fléchisseurs des doigts. (**Raissouni et al., 2005**). (Les Tuméfaction face palmaire du poignet) pouvant ainsi produire un syndrome du canal carpien. Les tendinites des chevilles et des pieds peuvent se manifester sous forme de tendinite des péroniers latéraux, du jambier antérieur ou postérieur. L'association des signes articulaires inflammatoires à une ténosynovite du poignet et de la main est très évocatrice du diagnostic de PR débutante (**Pillon et Michiels, 2013**).



Fig.10 : Ténosynovite des extenseurs des doigts (**Sany, 2003**).



1.2. Signes généraux

Ils sont souvent une discrète altération de l'état général, fébricule à 38° parfois plus, amaigrissement et surtout une asthénie qui est fréquemment exprimée par le patient.

1.3. Les principaux modes de début

- Dans plus de 70 % des cas, il s'agit d'une oligoarthrite distale d'apparition progressive, intéressant les poignets, une ou plusieurs articulations métacarpo-phalangiennes, notamment la deuxième ou la troisième, ou une inter-phalangienne proximale et parfois les avant pieds par une synovite des métatarso-phalangiennes. Dans certains cas, la PR commence par une atteinte des genoux et des coudes.

- Dans 20 % des cas, la PR commence par une polyarthrite aiguë fébrile avec importante altération de l'état général évoquant un état infectieux.

- Une atteinte rhizomélique inaugurale est rare, moins de 5 % des cas, avec atteinte des épaules et des hanches et généralement après 60 ans.

- Une mono-arthrite chronique peut précéder une PR de plusieurs mois, voire années. Ce sont surtout le poignet et le genou qui sont intéressés.

- Exceptionnellement la PR peut débuter par des signes extra-articulaires isolés: vascularite, atteinte pleuropulmonaire, nodules rhumatoïdes (**Grilo, 2007**).

2. La phase d'état

La synovite chronique et le développement du pannus sont responsables de lésions articulaires et ostéo-cartilagineuse susceptibles d'aboutir à la destruction de l'articulation touchée même si dans certains cas il n'existe pas de signe inflammatoire local.

La synovite chronique se traduit cliniquement par une tuméfaction articulaire avec une hydarthrose et un épaissement de la synoviale. L'atteinte articulaire évolue volontiers par des poussées, dont chacune entraîne une aggravation des lésions préexistantes et de nouvelles localisations. Les déformations s'installent progressivement, initialement réversibles, elles se fixent secondairement entraînant un handicap fonctionnel (**Sany, 2003**).

2.1. Les localisations articulaires

La PR se caractérise par une atteinte privilégiée des mains, poignets et pieds de façon le plus souvent bilatérale, symétrique et synchrone (**Fig.11**).



Seuls le rachis dorsal et lombaire et les articulations sacro-iliaques ne sont pratiquement jamais touchés (Scott, 2002)

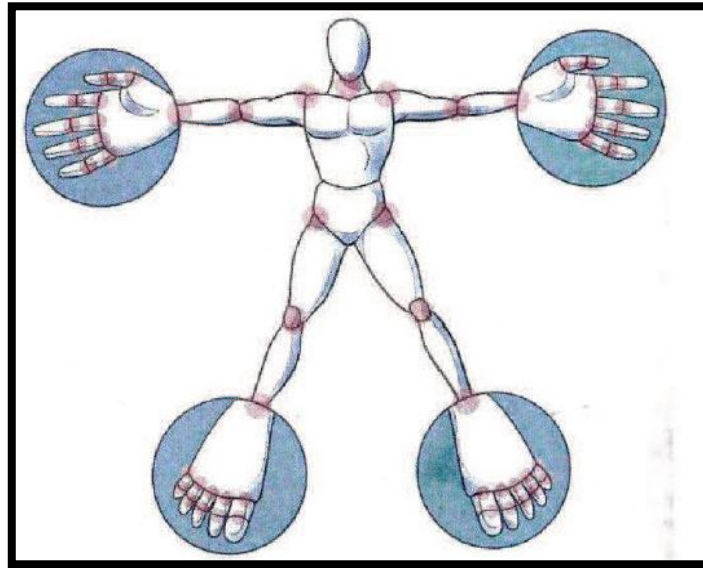


Fig.11 : Topographie des lésions de la polyarthrite rhumatoïde (Radideau *et al.*, 2010).

2.2. Les mains

L'atteinte des mains est la plus fréquentes (90 % des cas) et le plus souvent inaugurale. On peut observer différentes déformations (Pillon et Michiels, 2013) :

- Déviation cubitale des doigts : il s'agit d'une déviation en « coup de vent » des quatre derniers doigts vers le bord cubital (Fig.12). Elle prédomine toujours sur la main dominante. On note également un mauvais enroulement de l'index en flexion. Par contre, lors de l'extension des doigts, on ne constate aucune déviation cubitale.

La déviation cubitale est liée à l'atteinte inflammatoire des articulations métacarpo-phalangiennes des deuxième, troisième, quatrième et cinquième doigts. Initialement réductible, très rapidement la déformation se fixe. Les éléments de fixation sont musculo-tendineux et articulaires.

La déviation cubitale entraîne une gêne fonctionnelle variable en fonction des patients. Rarement isolée, elle est souvent associée à une atteinte du poignet.

Elle entraîne une perte des pinces pouce-index termino-terminales remplacées par des pinces termino-latérales, ce qui concourt à l'accentuation de la déformation. Cependant, il est important de souligner qu'il n'y a pas de corrélation entre l'importance des déformations et la fonction de la main (Meyer, 2011).



Fig.12 : Déformation en “coup de vent” (Pillon et michiels, 2013).

- Autres déformations des doigts : les doigts en boutonnière, intéressent surtout les quatrième et cinquième doigts. Il s’agit d’une flexion progressive de l’inter-phalangienne proximale (IPP) suivie secondairement d’une hyper extension de l’inter-phalangienne distale (IPD).

La déformation en col-de-cygne plus grave mais moins fréquente intéresse plus volontiers l’index et le médus. Comporte une hyper extension de l’IPP et une flexion de l’IPD. Elle entraîne une ankylose du doigt en hyper extension, le patient perdant alors toute possibilité de préhension. Le doigt en maillet ou en marteau est plus rare encore. Il s’agit d’une flexion permanente de l’IPD. L’atteinte du pouce est également très fréquente et se présente sous deux aspects : le pouce en Z (**Fig.13**), initialement provoqué par une synovite de la première métacarpo- phalangienne (MCP) qui entraîne une distension de l’insertion de l’extenseur du pouce et une légère déviation de ce dernier, puis une flexion de la MCP, le tendon restant en position subluxée et accentuant la déformation.

Plus rare, le pouce adductus, se caractérise par une attitude de l’ensemble de la colonne du pouce en adduction dans la paume de la main (**Fig.14**) (Grilo, 2007).



Fig.13: Déformation du pouce dite en Z – Synovite des MCP avec subluxation et déviation en coup de vent cubital des doigts (**Peigné, 2013**).

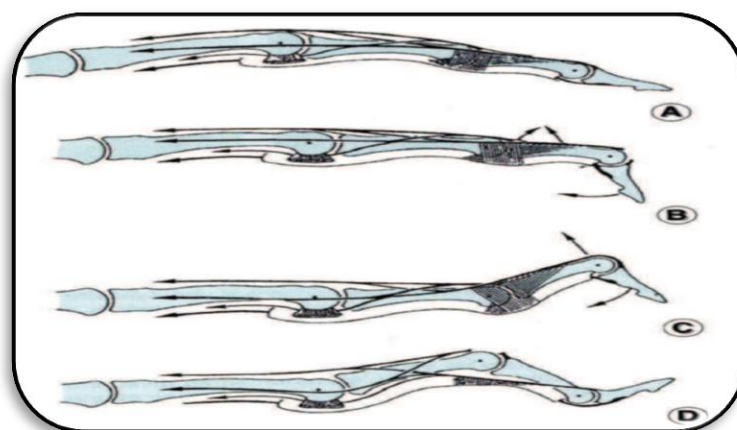


Fig.14 : Mécanismes des déformations des doigts. **A** : balance tendineuse normale; **B**:doigt « en maillet »;**C**: doigt « en col de cygne »; **D**: déformation «en boutonnière » (**Sany, 2003**).

2.3. Les poignets

Ils sont intéressés cliniquement dans près de 90 % des cas. On distingue l'atteinte radio-ulnaire distale de l'atteinte radio-carpienne, les deux étant souvent associées. L'arthrite radio-ulnaire distale est fréquente et précoce. Elle est responsable d'une gêne à la pro-supination, puis la destruction partielle de l'articulation et les lésions du ligament triangulaire du carpe aboutissent à une luxation dorsale de la styloïde ulnaire dite en « touche de piano » (**Peigné, 2013**).



Elle facilite les ruptures des extenseurs des doigts du fait de leur insertion sur la face dorsale de la tête ulnaire enflammée. L'arthrite radio-carpienne détermine une instabilité douloureuse du poignet et, dans les cas sévères, peut aboutir à une luxation palmaire du carpe. Elle entraîne ainsi une limitation des mouvements d'extension et de flexion du poignet. Il est classique de décrire le poignet en « dos de chameau » (**Grilo, 2007**).

2.4. Les pieds

Ils sont intéressés chez environ 90 % des patients. L'atteinte domine sur l'avant-pied et entraîne d'importants troubles de la marche et un handicap fonctionnel parfois majeur. Cette atteinte est due à une synovite des articulations métatarso-phalangiennes responsable des douleurs mais également des luxations phalangiennes dorsales qui aboutiront aux orteils en griffe (**Fig.15**). Ces lésions aboutissent à un avant pied plat avec durillons extrêmement douloureux. Lorsque la luxation plantaire est plus marquée, on aboutit cette fois-ci à un avant pied rond ou convexe. Les conséquences fonctionnelles sont majeures, le patient ne peut plus appuyer l'avant-pied au sol du fait des douleurs et marche sur les talons. L'atteinte du médio-pied et de l'arrière-pied est beaucoup moins fréquente. La lésion la plus fréquente étant l'arthrite astragalo-scaphoïdienne ou talo-naviculaire (**Sany, 2003**).



Fig.15 :L'atteinte des pieds (**Pillon et Michiels, 2013**).



2.5. Les genoux

Ils sont intéressés dans plus de 50 % des cas. La synovite engendre un épanchement intra articulaire chronique. On peut noter une amyotrophie, une instabilité du genou et parfois un flessum. Lorsque l'arthrite est évoluée, elle aboutit à un genuvalgum par atteinte privilégiée du compartiment fémoro-tibial externe. Un kyste poplité de Baker peut également survenir qui, en fonction de sa taille, peut entraîner une compression veineuse.

Le kyste peut également se rompre (**Fig.16**) (**Grilo, 2007**).



Fig.16 : Arthrographie du genou avec présence d'un kyste de Baker (**Sany, 2003**).

2.6. Les épaules

Les épaules sont touchées dans au moins 60% des cas. Les lésions sont multiples et complexes. Elles concernent notamment l'articulation scapulo-humérale. Ces arthropathies de l'épaule se manifestent par une limitation douloureuse de l'amplitude articulaire évoluant, sans prise en charge, vers un enraidissement des épaules responsable d'une gêne fonctionnelle majeure. De plus ces lésions peuvent être à l'origine de dorsalgies chroniques.

2.7. Les coudes

Touchant près de 50% des patients, ces atteintes ne réduisent généralement la capacité d'extension du bras que de quelques degrés. Ce n'est qu'en cas d'arthrite sévère du coude que les mouvements seront douloureux et très limités (**Baclé, 2012**).



2.8. Le rachis cervical

Il est principalement atteint dans les PR agressives érosives, nodulaires et anciennes. Les lésions sont diverses mais l'arthrite occipito-atloïdienne ou surtout atloïdo-axoïdienne engageant davantage le pronostic fonctionnel et vital, car elles s'accompagnent dans 30 % des cas d'une luxation atloïdo-axoïdienne secondaire à une destruction du ligament transverse. Une luxation supérieure à 8 mm mesurée à la radiographie entraîne un risque neurologique de compression médullaire pouvant se manifester par une tétraplégie, voire aboutir à la mort du patient. Le rachis doit être systématiquement exploré dès la moindre symptomatologie rachidienne au cours d'une PR (Husson *et al.*, 2003).

2.9. Les autres atteintes

Les coudes peuvent être atteints dans 40 % des cas. La coxite rhumatoïde est beaucoup plus rare 15 % des cas environ. L'atteinte de la cheville est rare au cours de la PR (5 à 9 %), il faut impérativement rechercher une atteinte plutôt de la talo-naviculaire.

L'articulation temporo-mandibulaire est une atteinte fréquente, souvent méconnue et insuffisamment diagnostiquée (Grilo, 2007).

2.10. Les manifestations tendineuses

Les ténosynovites sont constantes à la phase d'état. Les tendons concernés sont surtout ceux des mains (extenseurs et fléchisseurs des doigts et cubital postérieur) (Fig.17), de la cheville (péroniers latéraux, jambiers postérieur et antérieur) et des pieds (extenseurs des orteils et achilléens). Ces tendinites peuvent se compliquer de ruptures tendineuses spontanées ou provoquées par un traumatisme mineur (Scott, 2002).



Fig.17 : Volumineuse ténosynovite des extenseurs avec luxation de la tête cubitale (Sany, 2003).



2.11. Les manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde. Elles sont inconstantes et très variables. Ces manifestations concernent principalement les PR érosives, anciennes et fortement séropositives. De plus, les hommes semblent en souffrir plus fréquemment que les femmes (Husson *et al.*, 2003).

- **Une altération de l'état général** : Elle est observée chez 20 à 25 % des patients, surtout lors des poussées évolutives, avec une fébricule, une asthénie parfois très marquée et un amaigrissement.
- **Des nodosités sous-cutanées ou des nodules rhumatoïdes** : Il s'agit de tuméfactions sous-cutanées fermes, mobiles, arrondies et indolores siégeant électivement à la face postérieure des avant-bras, à la région olécraniennne, au dos de la main à proximité des articulations touchées (Kardes, 2004).
- **Des adénopathies** : Retrouvées dans 20 à 30 % des cas, elles sont superficielles, mobiles, en général infracentimétriques.
- **Une vascularite rhumatoïde**, rare, concernant moins de 1 % des cas.
- **Un syndrome sec** à type de xérophtalmie et xérostomie (anticorps anti-SSA et anti-SSB ont une fréquence de l'ordre de 5 %).
- **Une atteinte cardiaque** (péricardite, endocardite) : L'atteinte des trois tuniques est possible, dont le péricarde (péricardite, le plus souvent exclusivement échographique sans traduction clinique) ; l'atteinte du myocarde serait plus fréquente mais le plus souvent sans traduction clinique.
- **Une atteinte rénale**, qui doit faire redouter une amylose de type AA ou, le plus souvent, une atteinte iatrogène.
- **Une atteinte pulmonaire** (infections pleuropulmonaires, pleurésie rhumatoïde, fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, nodule rhumatoïde pulmonaire et bronchectasies semblent beaucoup plus fréquentes au cours de la PR).
- **Une atteinte de l'œil** (sclérote, épisclérite, rares mais de mauvais pronostic).
- **Des manifestations hématologiques** (anémie inflammatoire, syndrome de Felty, splénomégalie isolée, leuco-neutropénie...) (Pillon et Michiels, 2013).



➤ *Autres manifestations extra-articulaires*

- Syndrome de Raynaud (5 à 10 % des cas).
- Une amylose de type secondaire AA (**Kardes, 2004**).

VII. EVOLUTION ET PRONOSTIC DE LA PR

1. Evolution

La PR est une maladie fréquente et potentiellement sévère. Près de la moitié des patients ont un handicap fonctionnel important après 10 ans d'évolution, et toutes les études sont concordantes pour montrer que la PR réduit de plusieurs années l'espérance de vie des patients. Cependant, il s'agit d'une maladie très hétérogène avec une évolution extrêmement variable d'un patient à un autre. Il existe des formes sévères avec soit des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital, soit des destructions articulaires rapides sources d'un handicap fonctionnel important. A l'opposé, il existe des PR bénignes entraînant peu ou pas de gêne fonctionnelle et peu ou pas de lésions radiographiques et de déformations (PR peu étendues ne touchant que quelques articulations, souvent les MCP). La majorité des formes sont en fait des formes de sévérité intermédiaire.

Il paraît donc important de reconnaître une PR au stade de rhumatisme inflammatoire débutant indifférencié, d'identifier les facteurs pronostiques d'évolutivité vers la chronicité et secondairement vers la destruction articulaire et le handicap afin de mettre en place une stratégie thérapeutique adaptée au potentiel évolutif (**Raissouni et al., 2005**).

Au Maroc, très peu d'études ont été réalisées sur la PR. Celle-ci serait moins agressive et d'évolution moins morbide que dans la population occidentale. Dans la série d'Alaoui et al, les causes de morbidité de la PR étaient essentiellement non spécifiques, liées aux tares associées et aux effets secondaires des médicaments (**Allaoui et al., 2002**).

2. Pronostic

L'identification de marqueurs pronostiques dans la PR serait d'une grande utilité pour le clinicien afin de modifier son approche thérapeutique. Ceci lui permettrait de dépister plus facilement les formes à fort potentiel évolutif, pouvant justifier d'emblée une thérapeutique agressive, actuelle ou surtout à venir.



Ceci lui permettrait également de mieux gérer les formes de PR a priori plus bénignes, en évitant les traitements potentiellement les plus toxiques et en diminuant ainsi le risque iatrogène (**Combe, 1996**).

Parmi les facteurs prédictifs d'évolution vers la chronicité et la destruction articulaire, on peut citer :

- **Sur le plan clinique** : le début à un âge jeune, l'atteinte poly-articulaire d'emblée, la durée d'évolution au-delà de trois mois, le handicap fonctionnel initial reflète par le HAQ et la présence au départ des critères ACR de PR.
- **Sur le plan biologique** : on trouve l'importance du syndrome inflammatoire (VS et surtout CRP), la forte positivité du FR et la présence des Ac anti-CCP, en particulier les anti-CCP2.
- **Sur le plan génétique** : la présence des Ag HLA DR4.
- **Sur le plan radiologique** : la présence d'érosions précoces à l'échographie et surtout à l'IRM.

Enfin, Visser et al a proposé récemment un score composite (score de Leiden) qui comporte en fait deux scores, l'un permettant de prédire l'évolution vers la chronicité, l'autre les érosions articulaires. Ce score est calculé sur un certain nombre de critères cliniques, biologiques et radiologiques (**Visser et al., 2002**).

VIII. DIAGNOSTIC DE LA PR

1. Intérêt du diagnostic d'une PR débutante

Le diagnostic de la PR doit être fait aussitôt que possible. En effet, il est toujours important pour le patient et son entourage de pouvoir nommer précisément sa pathologie car c'est au stade de début que le traitement a le plus de chances d'être efficace, la prise en charge d'une PR débutante justifie d'un diagnostic dans les trois à six premiers mois après le début des symptômes (**Lard et al., 2001**).



2. Diagnostic d'une PR débutante

Le diagnostic d'une PR dès son début est difficile. Il s'applique autour d'un faisceau d'arguments comportant essentiellement des manifestations cliniques et parfois biologiques évocatrices. Pour contourner ce problème de subjectivité dans le diagnostic de la PR débutante, un consensus international propose d'effectuer la démarche diagnostique en trois étapes (Combe *et al.*, 2007) :

- **1^{ère} étape** : reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR (= PR possible).
- **2^{ème} étape** : éliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini (diagnostic différentiel).
- **3^{ème} étape** : rechercher devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice (facteurs pronostiques) (Bacqué, 2012).

Etape 1 : Diagnostic d'un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR

Devant la suspicion d'un rhumatisme inflammatoire débutant, on recherche des synovites dont le diagnostic est essentiellement clinique, par la présence d'un gonflement articulaire rénitent et tendu (arthrite) plutôt acroméliques, et touchant les petites articulations des mains et des pieds (Fig.18). Cependant, il est parfois difficile de les mettre en évidence et, dans ce cas, l'échographie et l'IRM peuvent être d'un grand apport.



Fig.18 : Arthrite IPP (3^{ème}, 4^{ème}, 5^{ème} rayons= aspect des doigts en fuseau) (Rahal *et al.*, 2014).



Certains signes cliniques simples ont été mis en avant pour identifier en pratique courante tout rhumatisme inflammatoire débutant :

- ✓ Au moins 3 articulations gonflées.
- ✓ Un dérouillage matinal d'au moins 30 minutes.
- ✓ Une douleur à la pression transverse des MCP ou des MTP (appelé *squeeze test*) (Fig.19) (Combe. 2007).

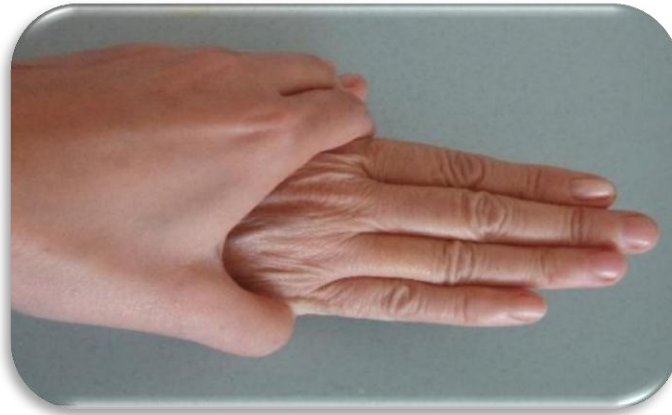


Fig.19 : Squeeze test pression latérale des MCP (Rahal *et al.*, 2014).

Etape 2 : Diagnostics différentiels à évoquer avant de s'orienter vers une PR

Le clinicien recherche tout d'abord des signes en faveur d'une des différentes étiologies sur des données de contexte et de terrain, de la topographie des atteintes articulaires (volontiers périphériques et distales) et d'un examen physique effectué organe par organe (habituellement normal dans la PR), le but étant d'identifier des signes d'orientation qui dicteront la prescription des examens complémentaires.

➤ En présence de fièvre

Un contexte de fièvre fera discuter le diagnostic de polyarthrite infectieuse notamment bactérienne (endocardite d'Osler, arthrite septique, polyarthrite septique à pyogènes) ou de polyarthrite d'origine virale (parvovirus B19, hépatites), ainsi que la maladie de Lyme ou la maladie de Whipple. Le diagnostic de polyarthrite inflammatoire chronique fébrile (rhumatisme microcristallin, rhumatisme inflammatoire chronique) ne sera retenu qu'après élimination de toutes les autres étiologies.



➤ En l'absence de fièvre:

D'autres signes cliniques extra-articulaires et des antécédents familiaux sont à rechercher pour éliminer d'autres urgences ou orienter le diagnostic étiologique du rhumatisme inflammatoire (infectieuses, microcristallines, maladies générales et connectivites). Lorsqu'aucun signe d'orientation n'a été retrouvé (polyarthrite dite « nue »), l'étiologie la plus vraisemblable reste la PR en sachant que le diagnostic repose davantage sur l'exclusion des diagnostics différentiels que sur les signes positifs compte tenu du manque de spécificité de la plupart d'entre eux. En l'absence d'orientation, le diagnostic de rhumatisme indifférencié est retenu.

Etape 3

Le clinicien recherchera devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice (facteurs pronostiques).

L'importance des lésions radiologiques initiales est considérée comme l'un des meilleurs marqueurs pronostiques de sévérité à moyen terme. La vitesse de sédimentation globulaire, la protéine C réactive et le titre du facteur rhumatoïde sérique très élevés au diagnostic sont considérés comme des critères de mauvais pronostic. Récemment, plusieurs études concordantes montrent que les anticorps anti-CCP sont associés à l'évolution radiologique ultérieure de la PR.

Les gènes HLA DRB1*04 et 01 et plus certains allèles dits « à risque » sont associés à la PR. Les produits de ces gènes HLA DRB1 confèrent une susceptibilité pour le développement de la polyarthrite rhumatoïde et pourraient jouer un rôle central dans la présentation de l'antigène. Ce sont surtout les allèles « à risque » HLA-DRB1*0401 ou DRB1*0404 qui sont associés à la sévérité radiologique de la PR avec un risque maximum pour les patients homozygotes DRB1*04.

Les critères cliniques pris isolément n'ont qu'une faible valeur pronostique et ne sont que très rarement contributifs à l'échelon individuel. Cependant un début très inflammatoire de la PR avec beaucoup d'articulations gonflées et des manifestations extras-articulaires sont plutôt de mauvais pronostic (**Rahal et al., 2014**).



3. Bilan systématique au cours d'une polyarthrite débutante

Les examens complémentaires biologiques servent à éliminer les atteintes potentiellement irréversibles mais aussi à apporter un diagnostic, soit selon l'orientation lorsqu'il y en a une, soit de façon systématique lorsqu'il n'y en a pas. Les études de cohortes ont permis de démontrer que seuls les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-protéines citrullinées (anti-CCP, aussi appelés ACPA) et à un moindre degré les radiographies des mains et des avant-pieds ont démontré leur intérêt dans le diagnostic positif de PR, tous les autres servent à la recherche d'un diagnostic différentiel (**Saraux et al., 2002**).

3.1. Syndrome inflammatoire biologique

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

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

Il existe dans 90 % des cas un syndrome inflammatoire non spécifique, avec augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (VS) supérieure à 20mm à la 1 ère heure, et/ou de la *C Reactiveprotein*(CRP) supérieure à 10 mg/L. Précisons toutefois, que la présence d'une inflammation n'est absolument pas spécifique de la PR. Ainsi que la normalité n'élimine pas le diagnostic. L'électrophorèse sérique objective une augmentation des alpha-2 et, parfois, des gammaglobulines. Il existe parfois une anémie modérée d'origine inflammatoire le plus souvent, parfois elle est d'origine digestive chronique qui se surajoute. On peut parfois noter une hyperleucocytose avec polynucléose, une thrombocytose et parfois éosinophilie. La leuco-granulopénie est plus rare, s'intégrant alors dans le cadre d'un syndrome de Felty, voire d'un syndrome des grands lymphocytes granuleux. Les transaminases seront dosées afin d'écartier toute atteinte hépatique par exemple secondaire à une hépatite virale (**Baclé, 2012**).



3.2. Analyses immunologiques

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

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

La spécificité est très recherchée puisqu'elle détermine le pourcentage de certitude avec lequel il est possible d'affirmer qu'il s'agit de telle pathologie et pas d'une autre. La spécificité est donc la capacité d'un test à donner un résultat négatif quand la pathologie n'est pas présente. Ainsi une spécificité de 90% pour la PR signifie que si ce marqueur est détecté chez un patient, il a 90% de risques d'être atteint de la PR et 10% de chance que ce soit une autre pathologie ou qu'il soit un patient sain positif (Saraux *et al.*, 2002).

La sensibilité d'un marqueur quant à elle, estime en pourcentage la proportion des malades atteints par une pathologie donnée qui présente ce marqueur. C'est-à-dire que la sensibilité est la capacité d'un test à donner un résultat positif quand la maladie est présente. Par exemple, une sensibilité de 60% pour la PR signifie que 60 malades atteints de PR sur 100 présentent ce marqueur et donc que les 40 restants souffrent de PR mais n'exprime pas ce marqueur. Dès lors, il est clair que ces deux notions sont indissociables pour juger de l'efficacité d'une analyse immunologique. Un anticorps spécifique d'une pathologie ne sera utile pour son diagnostic que s'il est exprimé par une grande proportion de malade et donc que sa sensibilité sera importante. Inversement, un anticorps exprimé systématiquement par les malades mais qui n'est en rien spécifique d'une pathologie précise n'aura pas d'intérêt diagnostique.

Dans le cadre de la PR et de son diagnostic, les principaux anticorps recherchés sont présentés dans le tableau suivant avec leurs sensibilités et spécificités respectives (Tab.1) (Baclé, 2012).



Tableau.1 : Facteurs rhumatoïdes IgM et IgA, anticorps antifillagrine ou antiprotéine citrullinée et antipérimucléaires au cours de la PR (Sany, 2003).

Anticorps	Fréquence dans la population générale	Sensibilité	Spécificité	Valeur pronostique	Valeur évolutive
FR IgM	5 à 10 %	70-85 %	65-85 %	Oui	Non
FR IgA	5 à 10 %	60-80 %	60-80 %	Oui	Non
Anticorps antifillagrine	1 %	36-55 %	90-99 %	Oui	Non
Antipérimucléaires	3 %	40-90 %	73-90 %	Oui	Non

3.2.1. Les facteurs rhumatoïdes ou FR

Les FR sont synthétisés par les plasmocytes de la synoviale. Physiologiquement, ils sont soupçonnés de jouer des rôles dans la régulation de la réponse immunitaire et dans l'élimination des complexes immuns et des bactéries. Dans le cadre de la PR, les FR sont surtout impliqués dans la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et dans le développement de certaines manifestations extra-articulaires notamment les vascularites rhumatoïdes (Rahal *et al.*, 2014).

La détection des FR a été le premier outil utilisé pour le diagnostic de la PR ; les FR sont des anticorps anti-gammaglobuliniques qui appartiennent le plus souvent à la classe des IgM. Ils peuvent être aussi de type IgA, IgG, IgD ou IgE, mais toujours dirigés contre les immunoglobulines G.

La mise en évidence de ces FR se fait aujourd'hui par néphélométrie laser ou par technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). La technique ELISA a en outre l'avantage de pouvoir mettre en évidence les différents isotypes de FR (IgM, IgG, IgA...).

Les FR sont détectés dans 70 à 80% des PR de l'adulte mais de façon retardée. En effet ils n'apparaissent généralement que 6 mois à 1 an après le déclenchement de la maladie. Près d'un patient sur deux ne présentera pas de FR dans les 6 premiers mois de sa maladie. Une PR présentant des FR est dite « séropositive » par opposition aux PR « séronégatives » dans lesquelles ils sont absents. Il est important de préciser que la détection de FR n'est pas synonyme de PR, ces anticorps sont en effet présents dans de nombreuses pathologies et parfois même chez des sujets sains (spécificité de 65 à 85% environ). Le taux de FR évolue peu au cours de la PR, une forte concentration dès le début de la



maladie est de mauvais pronostic qui plus est s'il s'agit majoritairement de FR de type IgA. Il semble particulièrement intéressant de rechercher conjointement les FR de type IgM et IgA dans les PR débutantes puisque la valeur prédictive positive de cette combinaison serait de l'ordre de 94% contre 80% pour chaque isotype pris séparément (**Rahal et al., 2014**).

3.2.2. Les anticorps anti-peptide cyclique citrulliné ou anti-CCP

Autrefois appelé anticorps anti-kératine ou anti-stratum corneum selon les leurs cibles biologiques supposées, ces anticorps font en fait tous partis de la famille des anticorps anti-fillagrines. Dans les années 2000, des chercheurs mettent en évidence que les résidus spécifiques reconnus par ces anticorps sont en fait des résidus citrullinés de la fibrine. Il semblerait donc que ces anticorps anti-CCP ciblent au niveau de la synoviale rhumatoïde les chaînes α et β déiminées de la fibrine.

En pratique clinique, l'ELISA anti-CCP2 est le test le plus fréquemment utilisé. Afin de mettre en évidence la présence d'anticorps anti-peptides citrullinés, il utilise comme antigène des peptides synthétiques citrullinés cycliques, modifiés pour augmenter la reconnaissance par les auto-anticorps de plusieurs cibles antigéniques (collagène, alpha-énolase, fibrine...). Ces anticorps sont souvent présents dès le diagnostic, voire même plusieurs années avant les premiers symptômes cliniques.

L'intérêt de ces anticorps est leur très grande spécificité (entre 90 et 99%) pour la PR. De plus ils peuvent être fréquemment exprimés avant les FR et parfois avant même le début des symptômes. Cependant, ils ont un inconvénient majeur qui est leur manque de sensibilité (35 à 55% environ). Ainsi près d'un patient sur deux atteint de PR n'exprimera jamais ces anticorps. Les anticorps anti-CCP présentent aussi une valeur pronostic importante et constituent un facteur prédictif de la progression radiographique (**Syversen et al., 2010**).

Si les anti-CCP sont actuellement le meilleur outil diagnostique pour la polyarthrite rhumatoïde, ils ont également un grand intérêt pronostique. En effet, la présence d'ACPA est associée à tous les marqueurs de sévérité de la polyarthrite rhumatoïde: plus grand nombre d'articulations gonflées (arthrites), importance du syndrome inflammatoire au diagnostic, présence de signes extra-articulaires, risque plus élevé de progression des destructions articulaires et donc de l'handicap.



C'est donc très logiquement que la présence et le taux de ces autoanticorps ont été intégrés dans les nouveaux critères diagnostiques de la polyarthrite rhumatoïde.

La détermination associée des anticorps anti-CCP et du FR pourrait augmenter la valeur prédictive positive par rapport à la détermination d'un seul test. Enfin, comme pour le FR on a mis en évidence des anticorps anti-CCP dans le sérum de patients des mois et même des années avant le début de la PR (**Rahal *et al.*, 2014**).

3.2.3. Les anticorps antinucléaires

La recherche des anticorps antinucléaires (ACAN) doit être systématique devant une PR débutante.

Ces derniers sont positifs dans 15 à 30% des cas de PR et alors souvent à un taux relativement faible. Les PR présentant des ACAN sont généralement séropositives et s'accompagnent volontiers de manifestations extra-articulaires, en particulier un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Ces anticorps sont en fait recherchés non pas pour poser le diagnostic de la PR mais pour éliminer celui d'une maladie lupique. En effet au cours de cette dernière, ils sont très souvent présents et à des taux nettement supérieurs à ceux rencontrés lors des PR. De plus lors d'une maladie lupique, ils sont associés à des anticorps anti-ADN natifs que l'on ne retrouve pas chez les polyarthritiques (**Baclé, 2012**).

3.2.4. Les autres anticorps

Plusieurs anticorps peuvent orienter le diagnostic ou aider à évaluer le pronostic de la maladie. Notons qu'il n'y a cependant aucun intérêt à les rechercher systématiquement chez les polyarthritiques. Parmi ces anticorps, citons :

- les anticorps anti-périnucléaires qui sont très proches des anticorps anti-CCP en terme de spécificité et sensibilité mais qui nécessitent des techniques de dosages plus complexes.

- les anticorps anti-cytoplasme des granulocytes (ANCA) qui, malgré leur faible sensibilité et faible spécificité, présentent l'intérêt d'être fréquemment associés à des phénomènes de vascularités et de néphropathie (**Saraux *et al.*, 2002**).



3.3. Examen du liquide synovial et typage génétique

L'examen du liquide synovial peut apporter des arguments dans le diagnostic. Au cours de la PR, ce liquide synovial est inflammatoire et riche en polynucléaires neutrophiles. En cas d'arthrite virale, il sera plus volontiers enrichi en lymphocytes. La biopsie de la synoviale est un geste relativement simple qui sera effectué en cas de forme mono-articulaire pour éliminer le diagnostic d'une éventuelle arthrite infectieuse. Le typage génétique avec la recherche des allèles de susceptibilités HLA-DRB1*01 et HLA-DRB1*04 n'a un intérêt diagnostique que très limité étant donné la fréquence de ces gènes dans la population normale. De plus, il s'agit d'une exploration très onéreuse.

Cependant cette recherche semble présenter un intérêt pronostic puisque ces allèles sont associés à des formes plus sévères de PR (**Baclé, 2012**).

4. Signes radiologiques

Un bilan radiographique (des mains, poignets, pieds et toute autre articulation symptomatique) doit être envisagé dès la première consultation médicale en cas de suspicion de PR. Il servira en outre de référence pour apprécier l'évolution de la maladie.

Ces examens rechercheront un œdème des parties molles et une déminéralisation épiphysaire en cas de PR débutante (**Fig.20**).

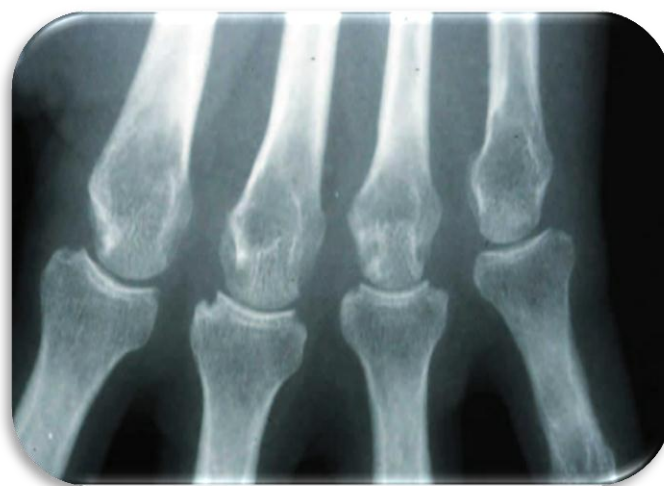


Fig.20 : PR débutante, radiographie standard avec érosions marginales typiques des 2ème, 3ème et 4ème phalanges, déminéralisation épiphysaire et pincement débutant des 2ème, 3ème et 4ème MCP (**Baclé, 2012**).



Si la PR est déjà évoluée, les radiographies mettront en évidence des érosions caractéristiques et des pincements des interlignes articulaires (**Fig.21**).



Fig.21 : Aspect radiographique typique d'une PR évoluée ; importantes lésions bilatérales de carpite à tendances fusionnantes, multiples arthropathies globalement bilatérales et symétriques des MCP et IPP (**Baclé, 2012**).

En cas de doute, il est possible de rechercher des synovites et/ou des érosions par des examens plus sensibles tels que l'échographie articulaire ou l'IRM à la recherche notamment des érosions infra radiographiques dans le cadre de l'évaluation de la polyarthrite débutante (**Rahal et al., 2014**).

5. Critères diagnostiques

Afin d'homogénéiser les études sur la PR, l'American College of Rheumatology (ACR) a défini une série de critères de classification de la PR. L'objectif de ces derniers élaborés en 1987 consistait à la fois à préciser et à définir ce qu'était une polyarthrite rhumatoïde établie en présence d'au moins 4 critères sur 7 (**Tab.2**) (**Saraux et al., 2002**).



Tableau.2 : Critères de classification d'une PR selon l'ACR (Saraux *et al.*, 2002).

Critères ACR de classification d'une polyarthrite rhumatoïde	
Pour que le diagnostic de PR soit confirmé, le patient doit présenter au moins 4 critères parmi les 7 suivants	
-Dérouillage matinal péri-articulaire et articulaire durant au moins une heure avant l'amélioration maximale.*	- Nodules sous cutanés sur excroissance osseuse ou sur de larges surfaces ou juxtra-articulaires, observés par un médecin.
- Au moins trois régions articulaires doivent avoir présenté simultanément une tuméfaction des tissus mous ou la présence de liquide (pas uniquement d'excroissance osseuse) observée par un médecin. Les 7 régions concernées sont les inter-phalangiennes proximales (IPP), métacarpo-phalangiennes (MCP), métatarso-phalangiennes, poignets, coudes, genoux, et les chevilles.*	- Démonstration de taux sérique de facteur rhumatoïde anormal par toute méthode dont les résultats se sont avérés positifs chez moins de 5% des témoins normaux.
- Au moins une région tuméfiée parmi les 3 suivantes : IPP, MCP, ou poignets.*	- Signes radiographiques caractéristiques de la PR (en postéro antérieur de la main et du poignet) qui doivent révéler des érosions ou une décalcification osseuse non équivoque au niveau ou au voisinage des articulations atteintes (les seuls signes d'arthrose ne sont pas pris en compte).
- Atteinte simultanée de la même région articulaire (voir ci-dessus) bilatérale (l'atteinte bilatérale des IPP, MCP, ou MTP est acceptable sans symétrie absolue).*	
*ces critères doivent être présents depuis au moins 6 semaines	

IX. TRAITEMENTS DE LA PR

1. Objectifs thérapeutiques

Depuis ces dix dernières années, les objectifs thérapeutiques sont devenus plus ambitieux :

- **au tout début** de l'évolution d'une polyarthrite encore indéterminée, l'un des premiers objectifs est d'obtenir un avis spécialisé rhumatologique, si possible dans les trois premiers mois. Cet avis est indispensable pour confirmer le diagnostic de PR et instaurer rapidement un traitement de fond.



- **à court terme**, l'obtention d'une rémission précoce de la maladie est un objectif primordial. Cette rémission se définit par une disparition des symptômes et signes d'arthrites, une restauration des capacités fonctionnelles et une régression du syndrome inflammatoire.

- **à moyen terme**, la prévention des érosions et des déformations articulaires est un objectif majeur, pour lequel le rhumatologue dispose d'outils radiographiques (radiographies standard, échographie et IRM) et de scores. La prévention des complications iatrogènes des traitements de fond (et notamment des biothérapies) passe par une information de qualité au patient et à son médecin traitant.

- **à plus long terme**, l'objectif est de prévenir le handicap locomoteur et de réduire la mortalité grâce à une attitude préventive vis-à-vis du risque infectieux et risque cardiovasculaire (Emery, 2002).

2. Traitements médicamenteux

Les médicaments utilisés dans le traitement de la PR appartiennent à des classes très variées.

2.1. Traitements à visée symptomatique

Le rôle des traitements à visée symptomatique est de calmer les douleurs et de stopper le processus inflammatoire. Les traitements de fond n'agissant qu'avec retard, ces traitements à visée symptomatique sont utilisés lors de l'initiation de la thérapeutique. Leur posologie peut souvent être réduite au bout de quelques mois, mais il est nécessaire de la ré-augmenter lors des poussées (Mignot *et al.*, 2000).

2.1.1. Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont généralement prescrits en première intention au cours des premières semaines d'évolution d'une PR, avant l'établissement du diagnostic. Ils sont efficaces sur les douleurs inflammatoires, les gonflements et la raideur matinale, mais ces médicaments utilisés seuls n'empêchent pas la progression clinique ni structurale de la maladie, et leur emploi est recommandé en association avec un traitement de fond. Le risque de complications gastro-intestinales (ulcère gastroduodéal, hémorragies, perforations) et rénales (rétention hydro-sodée, insuffisance rénale aiguë) impose une vigilance particulière et souvent une protection gastrique par inhibiteurs de la pompe à protons.



Les AINS inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (coxibs) (dont le seul commercialisé en France est le célécoxib) ont une efficacité comparable aux AINS classiques et l'avantage d'une moindre toxicité gastro-intestinale. Si la principale différence entre AINS et coxibs porte sur la tolérance digestive, les autres événements indésirables semblent globalement comparables entre les différents produits, qu'il s'agisse d'un AINS «classique» ou d'un coxib en particulier sur le plan rénal et cardiovasculaire. Une augmentation du risque thrombotique a été notée dans les études au long cours avec certains coxibs.

Leur emploi est cependant limité par un risque cardiovasculaire accru en utilisation prolongée et ce médicament est contre-indiqué chez les patients aux antécédents d'accidents cardio-vasculaires (**Bresalier *et al.*, 2005**).

2.1.2. Corticothérapie générale

La corticothérapie générale (prednisone, prednisolone) est un puissant anti-inflammatoire très souvent prescrit au cours des PR débutantes ou avérées et dont l'efficacité à court terme sur les signes inflammatoires est démontrée. Son emploi est limité par les effets indésirables bien connus de toute corticothérapie prolongée : fragilité cutanée, rétention hydrosodée et hypertension artérielle, susceptibilité aux infections, troubles psychiques, ostéoporose, ostéonécrose aseptique, myopathie proximale, diabète et cataracte. L'intérêt de la corticothérapie pour prévenir et retarder les destructions articulaires de la PR reste controversé, certaines études ne montrant aucun bénéfice structural.

Alors que des études plus récentes apportent au contraire des arguments statistiques en faveur de l'efficacité structurale de la corticothérapie à faible dose au cours des PR débutantes, en association avec les traitements de fond. Un groupe d'experts de l'EULAR a publié en 2007 dix recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la PR (**Tab.3**) (**Hoes *et al.*, 2007**).



Tableau.3 : Recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde (Hoes *et al.*, 2007).

Recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde.
1. Informer le patient des effets secondaires avant de débiter le traitement
2. Adapter la posologie en fonction de l'activité de la maladie, des facteurs de risque et de la réponse de chaque patient. Respecter le rythme circadien de la maladie et la sécrétion naturelle de glucocorticoïdes
3. Évaluer et traiter les comorbidités (diabète, HTA) avant de débiter le traitement
4. Rechercher la dose minimale efficace et garder comme objectif l'arrêt de la corticothérapie
5. Rechercher et prévenir les effets indésirables tout au long du traitement
6. Pour tout traitement par une dose de prednisone supérieure à 7,5 mg/j pendant plus de trois mois, rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose, évaluer éventuellement par une ostéodensitométrie et prescrire un traitement vitaminocalcique et/ou par bisphosphonates
7. Éviter l'association AINS plus corticothérapie, ou prescrire une gastroprotection par IPP ou misoprostol, ou utiliser préférentiellement un inhibiteur de la cox2
8. Chez le patient traité depuis plus d'un mois, prévenir systématiquement une insuffisance surrénalienne, notamment en cas d'intervention chirurgicale
9. La prednisone peut être prescrite pendant la grossesse, sans risque pour la mère, ni pour le fœtus
10. La croissance des enfants traités par glucocorticoïdes doit être régulièrement surveillée et un traitement par hormone de croissance envisagé en cas de retard de croissance

2.1.3. Les antalgiques

Les antalgiques permettent de soulager rapidement les malades et sont généralement bien tolérés. Les antalgiques de niveau I et II représentent un appoint dans la prise en charge des douleurs de la PR.

- ✓ Les antalgiques de niveau I (paracétamol) sont efficaces en cas de douleurs légères à modérées.



- ✓ Les antalgiques de niveau II (paracétamol + codéine, paracétamol + dextropropoxyphène, paracétamol + opium, tramadol) sont réservés aux formes sévères.
- ✓ Les dérivés morphiniques (antalgiques de niveau III) sont en revanche très peu utilisés: ils apportent peu de gain d'efficacité par rapport aux antalgiques des paliers inférieurs, et au prix d'effets indésirables inacceptables par des patients par ailleurs poly-médicamentés.

Ils sont réservés aux patients fragiles (atteinte rénale ou digestive évolutive par exemple), demandant une réponse assez rapide et/ou lorsqu'il n'est pas souhaitable de majorer la corticothérapie (**Sany, 1999**).

2.2. Traitements de fond conventionnels

On attribue le terme de traitement de fond de la PR à un médicament ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique articulaire.

L'action des traitements de fond conventionnels ne se manifeste pas avant 3 ou 4 mois, sauf pour le méthotrexate et la sulfasalazine (4 à 6 semaines).

Ces traitements ont longtemps été dénommés DMARD (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*).

Ces thérapeutiques ont en commun la capacité de ralentir l'évolution de la maladie, par divers mécanismes, mais leur capacité à réduire ou stopper la progression structurale reste controversée. La tolérance du traitement de fond de la PR doit être également parfaitement évaluée et parfaitement connue des prescripteurs. Les effets indésirables sont fréquents et imposent fréquemment l'arrêt du médicament. Ils sont heureusement rarement graves mais justifient une surveillance extrêmement précise à la fois clinique et biologique parfaitement codifiée (**Tab.4**) (**Braun et al., 2008**).



Tableau.4 : Principaux traitements de fond de la PR, effets secondaires, surveillance (Braun *et al.*, 2008).

Traitement de fond	Nom commercial	Principaux effets indésirables	Surveillance	Fréquence des contrôles
Méthotrexate	Méthotrexate® Ledertrexate® Novatrex®	Nausées, vomissements Toux, dyspnée Fièvre. Anomalies hépatiques Anomalies hématologiques	Hémogramme avec plaquettes Transaminases Créatininémie Albuminémie	30 jours*
Léflunomide	Arava®	Diarrhée, anomalies hépatiques, hypertension artérielle	Pression artérielle Hémogramme avec plaquettes Transaminases	15 jours x6 mois puis tous les 2 mois
Sulfasalazine	Salazopyrine®	Digestifs, éruptions Leucopénie	Hémogramme avec plaquettes Transaminases	30 jours
Antipaludéens	Plaquenil® Nivaquine®	Oculaire Prurit Vertiges Troubles digestifs	Contrôle ophtalmologique	2 fois/an
Sels d'or	Allochrysine®	Prurit, érythème Stomatite (aphtes buccaux)	Recherche de protéinurie Hémogramme avec plaquettes	30 jours
Salazopyrine	Ridauran® Salazopyrine®	idem + diarrhée Digestifs, éruptions Leucopénie	idem Hémogramme avec plaquettes Transaminases	idem 30 jours
Thiolés	Trolovol® Acadione®	Stomatite Troubles du goût	Albumine urinaire Hémogramme avec plaquettes	30 jours
Ciclosporine	Sandimun® Neoral®	Prurit Erythème Induction de mal. auto-immunes Hypertension artérielle Toxicité rénale Hypertrichose Toxicité neurologique	Créatininémie	15 jours au début puis tous les 20 jours

2.2.1. Le méthotrexate (MTX)

A faible dose hebdomadaire est utilisé depuis plus de 30 ans dans la PR, à une posologie variant de 7,5 à 25mg par semaine. Ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse, d'hépatopathie, d'intoxication alcoolique chronique et d'insuffisance rénale chronique. De nombreuses études ont prouvé son efficacité au cours de la PR, sur les symptômes cliniques et biologiques de la maladie. Le MTX est actuellement le premier traitement de fond recommandé devant toute PR débutante, prescrit par voie orale jusqu'à posologie maximale tolérée (20 à 25mg par semaine), associé au début à la corticothérapie.



Plusieurs études ont prouvé une efficacité supérieure de la voie injectable (intramusculaire ou sous-cutanée) à la même posologie. Les patientes doivent être informées de la nécessité d'une contraception et des effets secondaires potentiels : nausées, céphalées, toxicité hématologique, hépatique, pulmonaire (pneumopathie d'hypersensibilité), justifiant une surveillance régulière clinique, hématologique et des transaminases. Le MTX est utilisé au début en monothérapie. En cas d'efficacité insuffisante, il est associé à la plupart des autres traitements de fond conventionnels et aux diverses biothérapies (**Braun et al., 2008**).

2.2.2. Léflunomide (LEF) (Arava®)

Est le plus récent des traitements de fond chimiques mis à disposition dans la PR. LEF est utilisé depuis 2000 à la posologie de 20 mg/j per os. Il est contre-indiqué en cas de grossesse, d'hépatopathie et d'insuffisance rénale chronique. Les études ont confirmé qu'il avait une efficacité comparable à celle du MTX sur les symptômes et les signes de la PR. Le LEF peut être utilisé en première intention dans une PR débutante ou comme alternative au MTX, auquel il peut être éventuellement associé, à la condition d'une surveillance accrue des tests biologiques hépatiques. Il peut être associé aux diverses biothérapies, avec une efficacité comparable à celle du MTX. Le LEF est un dérivé isoxazolique qui exerce son action principale par une inhibition compétitive de la dihydrorotate-déhydrogénase, qui est une enzyme clé de la voie de la synthèse des bases pyrimidiques.

Le léflunomide ralentit ainsi la prolifération des cellules et la multiplication rapide en particulier les lymphocytes T actives. Il présente un délai d'action de 6 à 8 semaines. Les patientes doivent être informées de la nécessité d'une contraception et des effets secondaires potentiels : les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), la toxicité hépatique, l'hypertension artérielle, l'amaigrissement, la neuropathie périphérique, l'alopécie (**Finckh et Dehler, 2009**).

2.2.3. La sulfasalazine (SZP) (Salazopyrine®)

Utilisée à la posologie de 2 à 3g par 24heures, à une efficacité modeste et des effets indésirables potentiels hématologiques, hépatiques, et plus rarement d'hypersensibilité. Elle présente un délai d'action de 1 à 2 mois. Elle est contre indiquée chez les patients allergiques aux sulfamides.



Il n'y a pas de recommandation précise concernant les modalités de surveillance clinique et biologique de la sulfasalazine dans la PR. Les effets secondaires sont fréquents mais le plus souvent mineurs et réversibles à l'arrêt du traitement. Les plus fréquents sont digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, cytolyse), cutanés (prurit, éruptions diverses, ulcères buccaux, exceptionnellement syndrome de Lyell), hématologiques (leucopénie, thrombocytopénie, anémie, agranulocytose, hémolyse). La surveillance comporte habituellement un hémogramme avec plaquettes tous les mois jusqu'au 6e mois, puis de manière plus espacée par la suite (**Aouidat et El maghraoui, 2006**).

2.2.4. Les antipaludéens de synthèse (APS)

On utilise le sulfate *L'hydroxychloroquine (HCQ) (Plaquénil®* comprimés à 200 mg). La posologie d'attaque conseillée est de 6 mg/kg/jour soit 2 comprimés (400 mg par jour) à une efficacité modeste et une faible toxicité (le risque de rétinopathie impose une surveillance ophtalmologique régulière) ; ce traitement est volontiers utilisé au début de la maladie, souvent associé à d'autres traitements de fond. Dans certains cas, *le sulfate de chloroquine (Nivaquine®* comprimés à 100 mg) peut être proposé. La posologie est de 4 mg / kg/jour soit 2 à 3 comprimés. L'efficacité clinique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine au cours de la PR a été objectivée par plusieurs études contrôlées (**Noverzwart et al., 1990**). Une méta analyse a montré que même si les effets des APS sont modestes, ils sont réels. Cependant cet effet modeste fait réserver ces médicaments aux formes les plus bénignes des PR ou aux rhumatismes inflammatoires indifférenciés. L'efficacité clinique est très retardée et n'apparaît qu'après 4 à 6 mois de traitement. Les APS n'ont jamais montré leur efficacité sur la progression radiographique de la PR ce qui fait qu'ils ne doivent pas être proposés, du moins seuls, dans les PR érosives. Dans l'ensemble les APS sont bien tolérés. Des effets indésirables mineurs nécessitant, rarement, l'interruption du traitement sont notés dans 10 à 20 % des cas : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, troubles cutanés (rash divers), nerveux (insomnies, céphalées, vertiges, bourdonnement d'oreilles). Lorsque le traitement est prolongé on peut observer des troubles cutanés. Les effets indésirables neurologiques sont exceptionnels. Les complications oculaires des APS constituent le seul effet indésirable préoccupant (**Rigaudière et al., 2004**).



2.2.5. Les sels d'or

Cet agent est de plus en plus délaissé et se présente maintenant comme une alternative en cas d'échec ou d'une contre-indication aux autres agents de rémission. L'auranofine (RIDAURAN®) et l'aurothiopropanolsulfonate de sodium (ALLOCHRYSSINE®) sont les deux spécialités contenant des sels d'or. Les sels d'or exercent une action anti-inflammatoire par inhibition de la migration des polynucléaires neutrophiles et réduction de l'activité des lymphocytes T. Ils sont également anti-arthritiques par un mécanisme inconnu. Les études cliniques sur les sels d'or injectables dans le traitement de la PR sont peu nombreuses, les effets secondaires des sels d'or constituent un facteur limitant de leur utilisation. Ils sont fréquents (environ 1/3 des cas) mais rarement graves.

Ils justifient l'arrêt du traitement plus d'une fois sur deux. Ils sont, aux faibles doses utilisées, plutôt de cause immuno-allergique que toxique.

Les effets indésirables cutanés sont les plus fréquents (environ 60 %). Révélés par un prurit persistant, ce sont des éruptions maculeuses ou papuleuses diverses, parfois diffuses. Lorsque les traitements sont très prolongés, une coloration grise ardoisée de la peau peut s'observer. Elle n'entraîne aucun trouble. Une stomatite est observée dans 7,5 à 13,4 % des cas. Elle peut être associée à une éruption cutanée. Elle est souvent très douloureuse, invalidante et persistante. Des effets secondaires rénaux sont notés dans 10 à 20 % des cas. La surveillance du traitement par les sels d'or est clinique et biologique : recherche de protéinurie à la bandelette avant chaque injection, contrôle de l'hémogramme complet avec plaquettes au minimum une fois par mois au début (Sany, 2003).

2.2.6. La D-pénicillamine (DP) (Trolovol®) et la tiopronine (Acadione®)

Sont des dérivés sulfhydrylés. Ils ont été utilisés comme alternative aux sels d'or entre les années 1970 et 1990 et sont actuellement rarement prescrits dans la PR en raison notamment de la fréquence de leurs effets secondaires. L'effet thérapeutique est retardé n'apparaissant qu'après 3 à 6 mois de traitement. La maintenance thérapeutique est relativement faible de l'ordre de 50% à 1 an et moins de 20% à 5 ans. Ces médicaments n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité sur la progression radiologique de la PR. Les effets secondaires sont fréquents. Ils apparaissent surtout dans les 18 premiers mois de traitement.



Ils comportent des effets cutanés ou muqueux (prurit, rashes, toxidermie, alopécie), des effets digestifs (dyspepsie, nausée, agueusie, stomatite), des effets rénaux se manifestant par une protéinurie voire un syndrome néphrotique en rapport histologiquement avec une glomérulonéphrite extra-membraneuse. Une surveillance clinique et biologique est indispensable (Sany *et al.*, 1997).

2.2.7. La ciclosporine (Néoral®)

Est le premier médicament à avoir été utilisé dans la PR en fonction de son mécanisme d'action. Elle module en effet l'activité des lymphocytes T-CD4 qui jouent un rôle central dans la pathogénie de la PR. Dans ces lymphocytes, elle inhibe notamment la transcription du gène de l'IL2 et d'autres cytokines (IL4, Interféron γ ...). La posologie initiale recommandée est de 2.5mg/kg/jour en 2 prises orales. Cette posologie peut être augmentée progressivement jusqu'à 5 mg/kg/jour en fonction de la tolérance rénale. La ciclosporine a fait la preuve de son efficacité dans la PR dans des études contrôlées contre placebo. Elle est indiquée dans les formes sévères de PR réfractaires aux autres traitements de fond. Elle peut être utilisée en association au MTX. Elle a un probable effet limitant la progression radiographique de la PR. Les effets indésirables sont fréquents notamment sur le plan rénal et justifient une surveillance stricte de la fonction rénale et de la pression artérielle. En dehors de la l'insuffisance rénale et de l'hypertension artérielle, les autres effets secondaires possibles sont: l'hyper trichose dose dépendante, une neuro-toxicité, une hypertrophie gingivale, des troubles digestifs. Le risque de lymphome pour les patients atteints de PR serait faible ou nul (Tugwell *et al.*, 1995).

2.3. Les nouvelles stratégies thérapeutiques de la PR

Au cours des vingt dernières années, les connaissances immunopathologiques ont fait des progrès considérables dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) ouvrant actuellement des perspectives thérapeutiques fascinantes et très variées. Ces perspectives thérapeutiques, sont des molécules synthétiques, dirigées contre une cible spécifique de la réponse immunitaire. Il peut s'agir d'anticorps monoclonaux, ou de protéines de fusion, capables de détruire, ou d'inactiver une cytokine, de neutraliser une cellule immunitaire, ou d'empêcher son activation (Fig.22) (Morel *et al.*, 2004) .

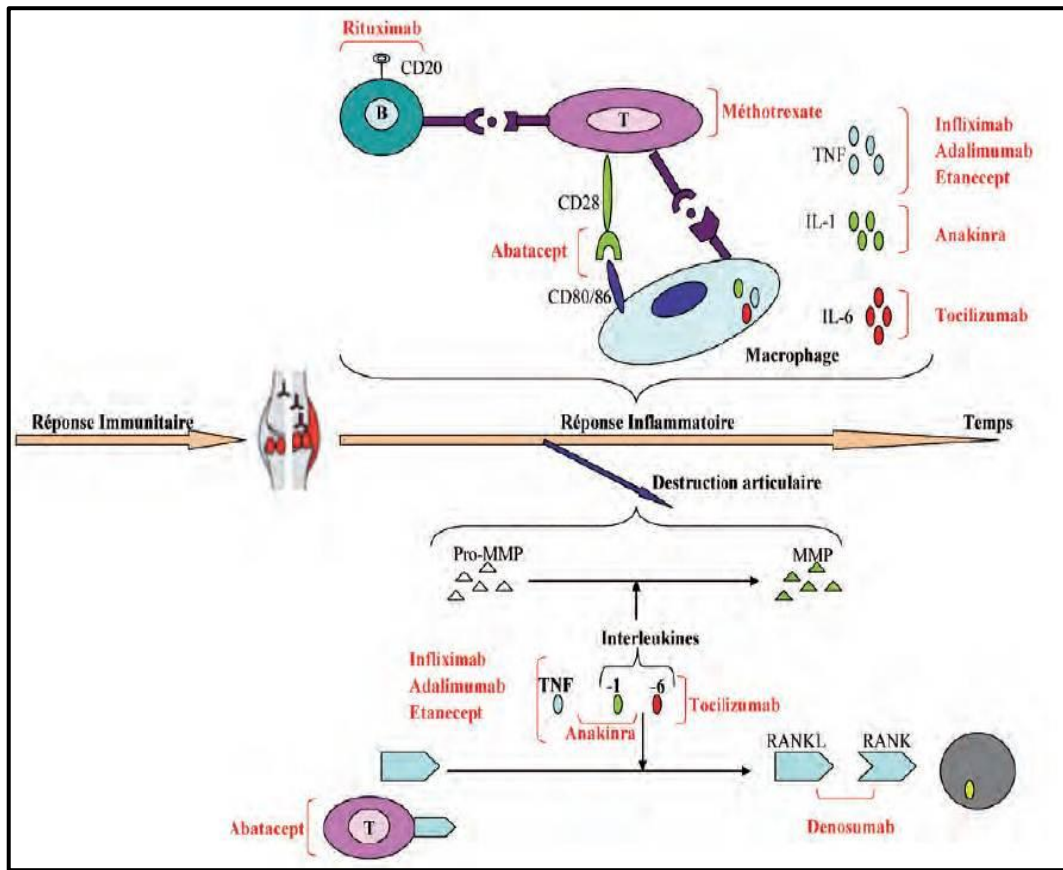


Fig.22 : Physiopathologie et principales cibles thérapeutiques de la polyarthrite rhumatoïde (Olsson *et al.*, 2012).

2.3.1. Les inhibiteurs du TNF α

A partir des progrès fondamentaux sur la connaissance physiopathologique de la PR, des inhibiteurs du TNF α ont été les premiers médicaments biologiques développés et commercialisés dans le traitement de la PR.

Ils représentent actuellement une avancée thérapeutique majeure pour les malades atteints d'affections actives et potentiellement sévères. On dispose actuellement de 3 anti-TNF α commercialisés qui sont l'etanercept, récepteur soluble du TNF α et 2 anticorps monoclonaux, l'infliximab et l'adalimumab.

Ces médicaments sont capables de bloquer ou d'inactiver le TNF α , l'une des cytokines les plus impliquées dans la réponse inflammatoire et les destructions ostéo-articulaires. La démonstration de l'efficacité des anti-TNF α a été faite chez les patients ayant une réponse insuffisante au MTX (Combe et Morel, 2007).



- ❖ *L'etanercept (Enbrel®)* est administré par voie sous cutanée à la posologie de 50mg/ semaine en deux injections.

L'etanercept est un récepteur soluble du TNF α . C'est une protéine de fusion constituée d'une partie du récepteur soluble p75 et d'un fragment d'une IgG1 humaine. Il se fixe au TNF α circulant, l'empêchant ainsi d'atteindre les cellules et d'induire son activité biologique. Il s'agit donc comme un inhibiteur compétitif des récepteurs membranaires. Il s'administre par voie sous-cutanée ; sa demi-vie est de 3 à 4j. Il est indiqué en monothérapie dans la PR active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond y compris le MTX mais également dans la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le MTX **(Brousse, 2003)**.

- ❖ *L'infliximab (Remicade®)* est administrée en perfusions intraveineuses à la posologie de 3 mg/kg aux semaines 0, 2, 4 puis toutes les 8 semaines.

L'infliximab est un Ac monoclonal chimérique. Il est composé de la région Fab d'un Ac murin anti-TNF α et du Fc d'une IgG1 humaine. Il se lie spécifiquement et avec une forte affinité au TNF α membranaire circulant, neutralisant ainsi son activité biologique. Il s'administre par perfusion intraveineuse, sa demi-vie est de 10j. Il est indiqué dans la PR pour la réduction des signes et symptômes et aussi pour l'amélioration des capacités fonctionnelles, chez les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond dont le MTX a été insuffisante. L'efficacité et la tolérance ont été démontrées seulement en association avec le MTX **(Combe, 2002)**.

- ❖ *L'adalimumab (Humira®)* est également injecté en sous cutané à 40 mg tous les 15 jours et la posologie peut être augmentée à une injection / semaine.

L'adalimumab est le premier Ac monoclonal anti-TNF α totalement humanisé fabriqué par génie génétique (en associant d'une part la partie variable des chaînes lourdes et légères d'origine humaine et d'autre part la partie constante d'une IgG1 : K humaine), qui est dirigé contre le TNF α . Il est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX, est inadéquate **(Bang et Keating, 2004)**.



➤ *Les conséquences de l'inhibition du TNF- α (Tab.5)*

Les anti-TNF α ont également montré un effet sur l'état général des patients, sur la prévention du handicap fonctionnel et plus récemment probablement un effet sur la prévention du risque cardiovasculaire et de la mortalité due à cette maladie. Leur large utilisation est limitée d'une part par leur coût et d'autre part, par leurs effets indésirables potentiels (Fautrel *et al.*, 2006).

Tableau.5 : Mécanismes d'action des anti-TNF- α (Fautrel *et al.*, 2006).

Effet vasculaire

- Diminution de l'expression des molécules d'adhésion à la surface des vaisseaux synoviaux limitant l'afflux des cellules immunitaires dans la synoviale.
- Diminution de l'expression du *vascular endothelial growth factor* limitant la prolifération endothéliale.

Effet cellulaire

- Immunomodulation : augmentation des sous-populations CD4 et CD8, diminution des monocytes.
- Réduction de la production fibroblastique
- Modulation de l'apoptose dans la synoviale rhumatoïde, limitant l'hyperplasie des cellules bordantes

Effet sur les médiateurs

- Régulation négative de la cascade cytokinique : décroissance des taux sériques d'IL-1, IL-6, IL-8 et du MCP-1, sous contrôle du TNF- α .
- Réduction de l'expression synoviale d'IL-1 α et β , d'IL-8, de MCP-1.
- Inhibition des métalloprotéases.
- Plusieurs observations effectuées *in vitro*, et parfois *in vivo*, témoignent de modifications immuno-inflammatoires découlant du blocage sélectif du TNF- α . De telles modifications concourent certainement à l'efficacité de cet outil thérapeutique.

➤ *Les effets indésirables des anti TNF α*

Les effets secondaires potentiellement attribuables à l'utilisation d'anticorps anti TNF α sont de cinq types : réactions d'hypersensibilité (myalgies, fièvre, urticaire, dyspnée), infections (La littérature fait état principalement d'infections pulmonaires, urinaires et des voies aériennes supérieures, bursite, abcès, gastroentérite, herpès labial, zona et infection fongique et tuberculeuse), risque carcinogène (On relève dans la littérature quatre cas de lymphomes (trois lymphomes non hodgkiniens et une maladie de Hodgkin) survenant au décours d'un traitement par anticorps anti TNF α).



On rappelle que le risque de développer un syndrome lymphoprolifératif pour un patient présentant une polyarthrite rhumatoïde par rapport à la population générale est multiplié par huit, Quatre cas de carcinomes épithéliaux (deux carcinomes pulmonaires, un mélanome, un spinocellulaire), manifestations auto-immunes, production d'anti-immunoglobulines (Le développement d'anticorps anti-idiotype ou anti région hypervariable). Les quatre premiers sont principalement liés à l'inhibition du TNF α , le cinquième dépend de l'agent utilisé.

La connaissance de ces effets indésirables rappelle la nécessité de respecter les contre-indications des anti-TNF α , de réaliser un bilan pré thérapeutique (**Tab.6**) et d'informer le patient et son médecin traitant des effets indésirables potentiels (**Saint-Marcoux et Bandt, 2006**).

Tableau.6: Bilan préthérapeutique recommandé avant la prescription d'un agent anti TNF α (**Saint-Marcoux et Bandt, 2006**).

Bilan préthérapeutique recommandé avant la prescription d'un agent anti-TNF α .

Interrogatoire

- Antécédents infectieux
- Antécédents néoplasiques
- Infection chronique (VHB, VHC...) ou récidivante (herpès)
- Risque infectieux (BPCO, prothèse articulaire, prothèse valvulaire, diabète, splénectomie...)

Examen clinique

- Recherche de foyer infectieux latent, adénopathies, tumeur
- Signes d'insuffisance cardiaque

Examens complémentaires

Systématiques

- Anticorps antinucléaires
- Sérologies VHB, VHC, VIH
- IDR tuberculine (Tubertest 5 unités)
- Radiographie pulmonaire

Éventuels

- Test QuantiFERON-TB
- Radiographie ou scanner des sinus
- Scanner thoracique
- ECBU

Vaccins vivants (s'ils sont nécessaires : à réaliser avant de débiter le traitement)



➤ *Recommandations pour l'initiation d'un traitement anti-TNF*

En dehors des critères d'évolutivité qui doivent toujours être recherchés (à l'interrogatoire, lors de l'examen clinique, par un bilan biologique : vitesse de sédimentation globulaire, C-réactive protéine, par une radiographie des mains-poignets de face et des pieds de face et éventuellement d'autres articulations atteintes), le bilan pré-thérapeutique doit notamment rechercher les contre-indications absolues ou relatives avant l'instauration d'un traitement anti-TNF α (**Tab.7**) (**Wendling et combe, 2004**).

Tableau.7 :Contre-indications à l'utilisation des traitements anti TNF α (**Wendling et combe, 2004**).

Contre-indications à l'utilisation des traitements anti-TNF.

- Infections évolutives.
- Infections chroniques.
- Antécédents d'infection grave, d'infection récurrente, de tuberculose non ou mal traitée.
- Pathologie prédisposant aux infections (diabète non équilibré...).
- Néoplasie ou hémopathie maligne récentes (< 5 ans).
- Insuffisance cardiaque congestive.
- Maladies démyélinisantes - Névrite optique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Grossesse, allaitement

La prévalence des anti-TNF α est variable selon le degré d'immunogénicité de l'agent employé (anticorps chimériques plus immunogènes que les anticorps humanisés), selon la posologie (les faibles, mais aussi les fortes posologies, peuvent induire une tolérance), la voie d'administration (la voie sous-cutanée plus immunogène que la voie intraveineuse), la fréquence d'administration et les traitements associés. Le traitement de l'anti-TNF α par le polyéthylène-glycol avant administration permet également de réduire son immunogénicité (**Maini et al., 1999**).



2.3.2. Les autres biothérapies

De nombreux autres traitements biologiques sont actuellement développés pour essayer d'améliorer encore l'efficacité de la prise en charge de la PR. Ces traitements biologiques ont des cibles variables qui peuvent être des cytokines (IL-1, IL-6, IL15...) ou d'autres médiateurs solubles ou des cellules comme le lymphocyte B ou le lymphocyte T (Mariette, 2004) (Fig. 23).

2.3.2.1. L'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1

L'anakinra (Kineret®) est un antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1 Ra). Il est actuellement indiqué dans la PR active et réfractaire de l'adulte, à la posologie de 100 mg/j par voie sous-cutanée, en association avec le MTX.

Les études ont permis d'observer une amélioration en 16 semaines des signes et symptômes de la PR et un ralentissement de la progression des lésions radiographiques. Cependant, ce produit est estimé moins efficace que les anti-TNF α et n'est pas recommandé en cas d'échec de ceux-ci. Soixante-dix pour cent des patients ont une réaction cutanée érythémateuse au site d'injection. Il existe un risque accru d'infections bactériennes sévères, surtout lorsque l'anakinra est utilisé à forte dose (> 100 mg/j), mais il n'a pas été constaté d'augmentation du risque de tuberculose, ni d'infections opportunistes. Son association à l'étanercept est contre-indiquée. Enfin, on ne peut pas recommander d'utiliser ce médicament au cours des PR débutantes, en l'absence d'essais cliniques disponibles dans cette indication. Ce produit, dont la place reste mal définie dans la stratégie thérapeutique générale de la PR, est un recours possible en cas de contre-indication aux anti-TNF α (Salliot *et al.*, 2009).

2.3.2.2. L'abatacept

L'abatacept ou CTLA4-Ig (Orencia®) est un inhibiteur des voies de costimulation (CD80/CD86-CD28) entre les cellules présentatrices de l'antigène et les lymphocytes T.

Ce médicament, a montré une efficacité clinique et radiographique très intéressante proche de celle des anti-TNF et jusqu'à présent une excellente tolérance y compris sur le plan infectieux. Il a même été récemment montré que l'on pouvait obtenir une réponse clinique chez 50% des patients ayant échoué aux anti-TNF. Enfin une association aux anti-TNF chez les patients insuffisamment répondeurs à ces médicaments semble également intéressante à la fois sur le plan de l'efficacité et de la tolérance.



Ce médicament s'administre actuellement en perfusion intraveineuse mensuelle à 10 mg/kg tous les 30 jours. Une forme sous cutanée est en développement (**Kremer et al., 2003**).

2.3.2.3. *Le Rituximab*

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal inhibant spécifiquement le récepteur CD20 des lymphocytes B. Il entraîne une cytotoxicité sur les lymphocytes B et est actuellement indiqué dans les lymphomes B.

Il s'administre ainsi sous forme de 2 perfusions à 1g à 15 jours d'intervalle. Le rituximab est proposé si possible en association au MTX. Un retraitement (deux nouvelles perfusions de 1000 mg à j1 et j15) est possible après quatre mois, mais sera le plus souvent réalisé entre six et 12 mois. L'efficacité structurale du RTX a été confirmée après un an d'utilisation, chez des patients ayant une réponse insuffisante après traitement anti-TNF α . Ce médicament est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque ou de cardiopathie ischémique sévère. Les effets indésirables du RTX sont les réactions à la perfusion et le risque infectieux. Le risque d'infection sévère n'apparaît pas significativement augmenté sous RTX et il n'a pas été décrit de tuberculoses ni d'infections opportunistes. Cependant, la déplétion en lymphocytes B peut exposer à des infections bactériennes parfois sévères (principalement broncho-pulmonaires). Ces données doivent donc conduire à la vigilance et il est recommandé de réaliser, avant tout traitement (et retraitement) par RTX un bilan préthérapeutique comportant un examen cardiovasculaire, une évaluation du risque infectieux pleuropulmonaire, un dosage des lymphocytes B (CD 19 et CD20) et un dosage des immunoglobulines sériques (**Salliot et al., 2009**).

2.3.2.4. *Autres molécules en développement*

Parmi les nombreuses autres molécules en développement, il faut signaler le tocilizumab (MRA) qui est un anticorps monoclonal inhibant le récepteur de l'IL6. Il a à ce jour montré une efficacité clinique dans la PR comparable à celle des anti-TNF mais au prix d'un certain nombre d'effets secondaires (effets généraux, réactions allergiques, augmentation du cholestérol et des triglycérides, leuconutropénies et surtout infections) justifiant des études complémentaires actuellement en cours. Parmi les autres molécules intéressantes en développement, il faut signaler un anticorps anti-IL15, des inhibiteurs d'autres voies de co-stimulation, des inhibiteurs des voies de signalisation intracellulaire, des inhibiteurs des récepteurs de chimiokines (**Edwards et al., 2004**).

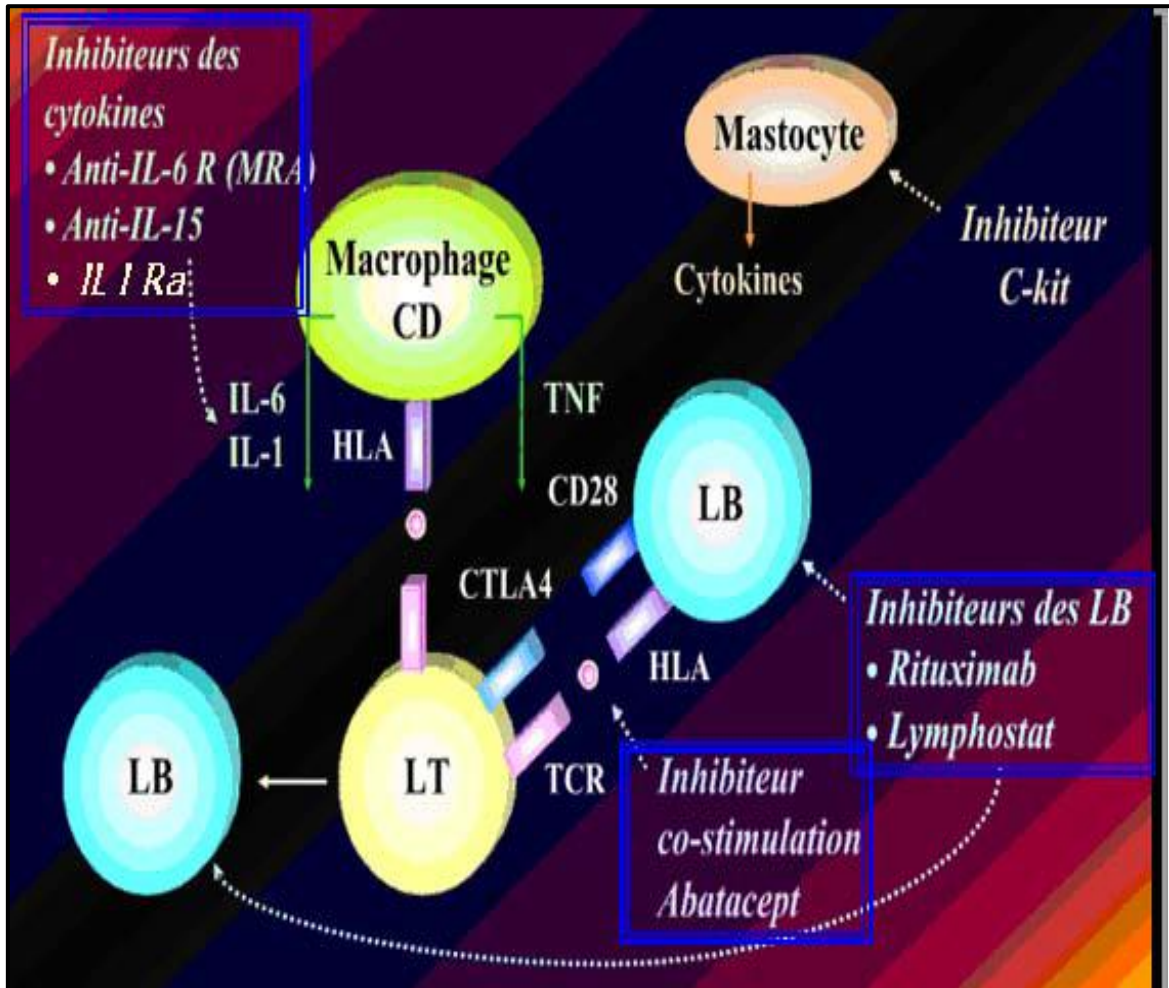


Fig.23 : L'explosion des biothérapies...un monde après les anti-TNF (Boissier *et al.*, 2005).

3. Traitements non médicamenteux

3.1. Rééducation

Lors des phases inflammatoires, la physiothérapie antalgique, en particulier par le froid (vessie de glace), est indiquée, ainsi que la prévention des attitudes vicieuses (attelle de repos). A distance des poussées, le renforcement musculaire se fait en technique isométrique (économie articulaire) : il vise à récupérer les amplitudes articulaires. Le maintien du mouvement est bénéfique. Dans la polyarthrite rhumatoïde évoluée, une attention particulière sera accordée aux préventions des déformations et à l'adaptation du geste, des ustensiles et du domicile par l'ergothérapie (Choy *et al.*, 2002).



3.2. Traitement chirurgical

Les principaux objectifs de la chirurgie sont :

- 1) Rétablir au mieux une fonction articulaire.
- 2) Soulager définitivement la douleur.
- 3) Stabiliser une articulation instable et prévenir les ruptures tendineuses.

La chirurgie fait partie intégrante du traitement de la PR surtout dans les formes actives et évoluées. C'est lors de consultations médico-chirurgicales réunissant les rhumatologues et les chirurgiens orthopédistes que sont discutées avec le malade les indications chirurgicales. C'est une chirurgie fonctionnelle qui vise à rétablir une fonction défaillante et à apporter l'indolence. Les interventions chirurgicales peuvent être regroupées afin de diminuer la durée des séjours en milieu hospitalier et en centre de rééducation (**Sany, 2003**).

Il peut faire appel à plusieurs techniques :

- La synovectomie arthroscopique ou chirurgicale est indiquée en cas de synovite persistante malgré le traitement médical général et local.
- L'arthroplastie (le plus souvent totale) permet d'apporter l'indolence et de rendre la fonction à une articulation détruite, telle que la hanche, le genou ou l'épaule.
- L'arthrodèse arthroscopique ou chirurgicale permet d'apporter l'indolence et la stabilité à une articulation détruite lorsqu'une arthroplastie est difficilement réalisable (poignet, cheville, arrière-pied).

3.3. Aide psychosociale

Une prise en charge psychosociale doit être proposée au malade. De même, les associations de malades peuvent jouer un rôle bénéfique important (**Choy et al., 2002**).



Conclusion

La connaissance de la polyarthrite rhumatoïde a considérablement changé au cours des dernières années, que ce soit sur les connaissances pathogéniques, l'approche diagnostique, les données du suivi clinique, biologique et radiographique et par voie de conséquence, sur les traitements et sur les stratégies thérapeutiques.

Dans le cadre thérapeutique la polyarthrite rhumatoïde a changé de visage depuis l'arrivée des biothérapies, permettant d'atteindre l'objectif de la rémission de la maladie et de stopper la progression structurale. Les voies de la recherche fondamentale pour contrôler l'inflammation rhumatoïde sont de plus en plus importantes et prometteuses.



Résumé

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une pathologie inflammatoire chronique très hétérogène à composante auto-immune. Elle constitue le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Cette maladie est caractérisée par une atteinte de la synoviale (membrane conjonctive tapissant la face interne des articulations), Elle entraîne une inflammation de plusieurs articulations à la fois, qui enflent, deviennent douloureuses et sont limitées dans leur amplitude de mouvement. Ces articulations peuvent se déformer progressivement.

La pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde est encore incomplètement comprise. Elle concerne de complexes interactions entre les lymphocytes B et T, les synoviocytes (fibroblastes-like) et voit la participation de nombreuses cytokines agissant sur les modes paracrine et autocrine. Au cours des dix dernières années, les connaissances immunopathologiques ont fait des progrès considérables dans la PR ouvrant actuellement des perspectives thérapeutiques fascinantes et très variées ciblant de façon spécifique tel ou tel médiateur biologique dont on connaît le rôle lésionnel. A partir de ces progrès fondamentaux, des inhibiteurs du TNF α ont été les premiers médicaments développés et commercialisés dans le traitement de la PR. Ils représentent actuellement une avancée thérapeutique majeure, qui a commencé à dépasser le cadre de cette maladie.

Mot clés : La polyarthrite rhumatoïde, Les lymphocytes, Les synoviocytes.



Abstract :

The rheumatoid arthritis is (PR) a very heterogeneous chronic inflammatory pathology to auto-immune component. it constitutes the most frequent chronic inflammatory rheumatism. This illness is characterized by an attack of the synovial (conjunctive membrane papering the internal face of the joints), It drags an inflammation of several joints at a time, that swell, become painful and are limited in their amplitude of movement. These joints can distort themselves progressively.

The pathogenesis of the rheumatoid arthritis is again incompletely included. It concerns complex interactions between the B lymphocytes and T, the synoviocytes (fibroblastes-like) and sees the involvement of numerous cytokines acting on the fashions paracrine and autocrine. During the last ten years, the immuno-pathological knowledge made considerable progress in the PR opening the fascinating and very varied therapeutic perspectives targeting way specific such or such biologic mediator of which one knows the role lésionnel currently. From these fundamental progress, of the inhibitors of the TNF. were the first developed medicines and marketed in the treatment of the PR. They represent a major therapeutic progress, that began to pass the setting of this illness currently.

Key words : The rheumatoid arthritis, The lymphocytes, The synoviocytes.



الملخص

التهاب المفاصل الرثوي حالة مرضية التهابية مزمنة غير متجانسة ذو تركيب مناعي ذاتي و هو المرض الالتهابي الاكثر شيوعا.

يتميز هذا المرض بتلف في الغشاء الزليلي (غشاء ضام يبطن الوجه الداخلي للمفصل) و يؤدي الى التهاب عدة مفاصل في وقت واحد, فيؤدي الى تضخمها فتصبح مؤلمة و محدودة الحركة او يؤدي الى تشوهها تدريجيا.

السبب الحقيقي لهذا المرض لا يزال غير مفهوم وغير مكتمل, حيث تتعلق اسبابه بالتفاعلات المعقدة بين الخلايا اللمفاوية التائية و البائية و الخلايا الزليلية مع مشاركة العديد من السيتوكينات التي تعمل بنمط النظير الصماوي و الصماوي الذاتي.

على مدى العشر سنوات الماضية, عرفت الحالات المرضية المناعية تقدما كبير خصوصا في التهاب المفاصل الرثوي, حيث ادى هذا التقدم الى فتح مناهج علاجية رائعة و متنوعة تستهدف بطريقة نوعية على وجه التحديد الوسيط البيولوجي لمعرفة دورها الاختلالي, و انطلاقها من هذه المناهج و المبادئ الرئيسية نجد ان اول الادوية التي تم تطويرها و تسويقها هي مثبطات عامل النخر الورمي (TNF α) في علاج هذا المرض و التي تشهد تقدما كبيرا في المجال العلاجي حيث بدأت تتجاوز اطار هذا المرض.

الكلمات المفتاحية: التهاب المفاصل الرثوي, اللمفاويات, الخلايا الزليلية.



Liste des Références

- Alaoui, F.Z., Moudatir, M., Al Haloui, H., Aidylich, M., Bettal, S., Benamour, S.** (2002). Aspects évolutifs de la PR au MAROC (étude de 664 cas). *Rev Med Interne*; **23** (supp2):651.
- Aouidat, I., El Maghraoui, A.** (2006). Le Rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde, pp118.
- 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 Président. U.F.R. de Médecine et de pharmacie de ROUEN.
- Bang, L.M., Keating, G.M.** (2004). Adalimumab: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Bio Drugs*. **18**(2):121-39.
- Bang, S.Y., Lee, K.H., Cho, S.K., Lee, H.S., Lee, K.W., Bae, S.C.** (2010). Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum*, **62** (2), 369-377.
- Ben Hamad, M., Cornelis, F., Mbarek, H., Chabchoub, G., Marzouk, S., Bahloul, Z., Rebai, A., Fakhfakh, F., Ayadi, H., Petit-Teixeira, E., Maalel, A.** (2011). Signal transducer and activator of transcription and the risk of rheumatoid arthritis and thyroid autoimmune disorders. *Clin Exp Rheumatol*. **23** ; 122-127
- Bengana, B., Slimani, S., Hachemi, B.** (2014). Étiopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde .Batna. *journal of medical sciences*. **1** : 8-11.
- Boissier, M.C., Denys, A., Falgarone, G., Bessis, N.** (2005). La recherche des traitements cibles dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*; **72**: 346-351.
- Braun, J., Kästner, P., Flaxenberg, P., Währisch, J., Hanke, P., Demary, W.** (2008). Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six months, multicenter, randomized, double blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*, **58** :73–81.



- Bresalier, R.S., Sandler, R.S., Quan, H., Bolognese, J.A., Oxenius, B., Horgan.** (2005). Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*, **352**:1092-10102.
- Brousse, C.** (2003). Les inhibiteurs du TNF α . *Rev Med Interne*. **24** :123-126.
- Chen, D.Y., Chen, Y.M., Chen, H.H., Hsieh, C.W., Lin, C.C., Lan, J.L.** (2011). Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *Arthritis Res Ther*; **13**:R126.
- Choy, E.H., Isenberg, D.A., Garrood, T., Farrow, S., Ioannou, Y., Bird, H.** (2002). Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum*; **46** :3143–3150.
- Combe, B.** (2002). Traitements anti-«tumor necrosis factor » dans la polyarthrite rhumatoïde. EMC, Appareil locomoteur. Fa 14- 220-A-20.
- Combe, B.** (1996). Les facteurs de pronostic des rhumatismes inflammatoires au début de la maladie. *Rev Med Interne*; **17** :224-230.
- Combe, B.** (2007). Progrès dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme* ; **74**. Paris. Masson. Pp : 14-21.
- Combe, B., Landewe, R., Lukas, C.** (2007). EULAR evidence recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*; **66**: 34-45.
- Combe, B., Morel, J.** (2007). Les anti-TNF α dans les maladies systémiques. In : Maladies Systemiques. Flammarion, Paris.
- Contagrel A, Mazieres B.** (1998). Polyarthrite rhumatoïde: données épidémiologiques; devenir à long terme et coût de la prise en charge. *Rev Rhum*; **65** (5bis):158s-160s.
- Dumontet, E., Bigot, Corbel, E.** (2012). Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulation dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue francophone des laboratoires*, No :446. Elsevier Masson SAS. Pp : 65-72.



- Edwards, J.C., Szczepanski, L., Szechinski, J., Filipowicz-Sosnowska, A., Emery, P., Close, D.R.** (2004). Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J med*; **350** : 2572–81.
- Emery, P.** (2002). Evidence supporting the benefit of early intervention in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 66:3–8. epidemiologiques; devenir a long terme et cout de la prise en charge. *Rev Rhum*; **65** (5bis):158s-160s.
- Erniest, H.S., Choy, M.D., Gabriel, S., Panayi, M.D.** (2001). Cytokine pathways and joint inflammation in rhumatoid arthritis. In: mechanisms of diseases. The new England journal of medicine. Massachusetts medical society, *Great Britain*. Pp 907-915.
- Fautrel, B., Constantin, A., Morel, J., Vittecoq, O., Cantagrel, A., Combe, B.** (2006). Recommendations of the French Society for Rheumatology. TNF alpha antagonist therapy in rheumatoid.
- Finckh, A., Dehler, S.** (2009). [Gabay on behalf of the SCQM doctors] The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour-necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population based study. *Ann Rheum Dis.* **68**: 33–9.
- Frommer, B.K., Zimmermann, F.M., Meier, D., Schröder, M., Heil, A., Schäffler, C., Büchler, J., Steinmeyer, F., Brentano.** (2010). Adiponectin-mediated changes in effector cells involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, **62**, 2886-2899.
- Gabay, C.** (2004). Etude rétrospective sur l'évolution clinique d'une cohorte de patients avec polyarthrite rhumatoïde traites par des inhibiteurs du TNF- α , université de Genève, faculté de médecine, Département de Médecine interne, Service de Rhumatologie, p 64.
- Ghozlani, I., Achemlal, L., Rezqi, A., Mounach, A., Bezza, A., El Maghraoui, A.** (2012). Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Revue marocaine de rhumatologie. Service de rhumatologie. Hopital militaire Mohamed V. Rabat. Pp:6-9.
- Grilo, R.M.** (2007). Modèle clinique de la plyarthrite rhumatoïde. In : douleur, inflammation. Pp 45-59.



- Henry, I.D.** (2010). Histoire de la polyarthrite rhumatoïde. Pp: 42.
- Hoes, J.N., Jacobs, J.W., Boers, M., Boumpas, D., Buttgerit, F., Caeyers, N.** (2007). EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*; **66**:1560–7.
- Husson, M.C., Dardelle, D., Darque, A., Jolivet, I., Lecante, V., Limat, S., Sarrut, B.** (2003). Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique. p37.
- Kahn, M.F.** (2009). Histoire de maladies: Histoire de la polyarthrite rhumatoïde . Saint-Vincent-de-Paul, Paris. p20.
- Kardes, H.** (2004). Etude rétrospective sur l'évolution clinique d'une cohorte de patients avec polyarthrite traités par des inhibiteurs du TNF.α. Genève. Université de Genève. Faculté de médecine. Pp : 4-48.
- Kremer, J.M., Westhovens, R., Leon, M., Di Giorgio, E., Alten, R., Steinfeld, S.** (2003). Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med*; **349**:1907-1915.
- Kusunoki, K., Kitahara, F., Kojima, N., Tanaka, K., Kaneko, H., Endo, T., Suquro, S., Kawai.** (2010). Adiponectin stimulates prostaglandin E(2) production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*, p1641-1649.
- Lard, L.R., Visser, H., Speyer, I.** (2001). Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*; **111**:446-451.
- Lie, B.A., Viken, M.K., Odegard, S., Van Der Heijde, D., Landewé, R., Uhlig, T., vien, T.K.** (2007). Associations between the PTPN22 1858C->T polymorphism and radiographic joint destruction in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*, **66**, (12), p.1604-1609.
- Maini, R., St Clair, E., Breedveld, F., Furst, D., Kalden, J., Weisman, M.** (1999). Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet*; **354** : 1932-9.



- Mariette, X.** (2004). Emerging biological therapies in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*; **71**:470-474.
- Mazières B, Contagrel A, Constantin A.** (1999). La polyarthrite rhumatoïde. Guide pratique de rhumatologue; 307-327.
- Mesloub, F., Toumi, A.M.** (2007). Polyarthrite rhumatoïde : manifestation extra articulaires, *Faculté de médecine. Annaba :Université Badji Mokhtar*, p 71.
- Meyer.** (2011). Polyarthrite rhumatoïde. Service de rhumatologie du Pr Meyer. CHU Bichat. Pp : 1-19.
- Mignot, G., Sclafar, J, et la rédaction de la revue Prescrire.** (2000). Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. Des inconnues à long terme. *Revue Prescr.* **20** (11) : 759-68.
- Morel, J., Miossec, P., Combe, B.** (2004). Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Encyclopédie Médico-chirurgicale, Paris, 218-230.
- Nishimoto, N., Kishimoto, T., Yoshizaki, K.** (2000). Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*; **59** (Suppl 1): i21-27.
- Noverzwart, E., van der Heijde, D., van Riel, P., van de Putte, L.B.** (1990). Effects of hydroxy-chloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet.* **1** : 539-540.
- Olsson, L.M., Nerstedt, A., Lindqvist, A.K.** (2012). Copy number variation of the gene NCF1 is associated with rheumatoid arthritis. *Antioxid Redox Signal.* **16**:71-8.
- Peigné, S.** (2013). Contrat de bon usage et arrêts des traitements par immunothérapie : état des lieux dans les services de rhumatologie du centre hospitalier du Mans. Angers : université d'Angers. Pp : 1-88.
- Pillon, F., Michiels, Y.** (2013). Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde. In : la polyarthrite rhumatoïde. Actualité pharmaceutique, No : 531. Elsevier SAS. Doi : 10.1016. pp : 3-5.



- Radideau, E., Bah, S., Dupont, C., Hilliquin, P.** (2010). Polyarthrite rhumatoïde (1 partie) : nouvelles biothérapies ciblant les cellules du système immunitaire, rituximab et abatacept. *Revue du rhumatisme* ; **68**, (12) :p23.
- Rahal, F., Abdessemed, A., Chetouane, R., Haid, S., Khaldoun, N., Lefkir, S., Brahimi, N., Ladjouze-Rezig, R.** (2014). Diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde récente. *Batna J Med Sci*;1:12-17.
- Raissouni, N., Gossec, L., Ayrat, X., Dougados, M.** (2005).Quelles nouveautés dans le diagnostic et le traitement d'une PR recente. *Rev Rhum*;72:195-200.
- Rat, A.C., Bissier, M.C.** (2004). La polyarthrite rhumatoïde: cout directs et indirects. *Rev Rhum*; **71**:1122-1129.
- Rigaudiere, F., Ingster-Moati., Andres, C., Verdet, R., Leid, J., Haymann.** (2004).Les antipaludéens de synthèse pris au long court: rôle du médecin prescripteur dans la surveillance ophtalmologique du patient. *La Lettre du Rhumatologue*. **302**:19-23.
- Saint-Marcoux, B., Bandt, M.** (2006). Vasculitides induced by anti-TNF alpha antagonists: astudy of 39 patients in France. *Joint Bone Spine*;73:710–3.
- Salliot, C., Dougados, M., Gossec, L.** (2009).Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trial. *Ann rheum Dis*;68:25–32.
- Sany, J.** (1999). La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Ed John Libbey Eurotext, Paris, p 283.
- Sany, J.** (2003). Polyarthrite de l'adulte : conception actuelle. John Libbey Eurotext, Montrouge. In thèse, Maclé Marc, 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. U.F.R de Médecine et de pharmacie de ROUEN.
- Sany, J., Combe, B., Jorgensen, C.** (1997). Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte III. Traitement. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* ; 14-220-A-20, p 15.
- Saraux, A., Maillefert, J.F., Fautrel, B.** (2002).Laboratory and imaging studies used by French rheumatologists to determine the cause of recent onset polyarthrititis without extra-articular manifestations.*Ann Rheum Dis*, **61**(7):626-9.



- Scott, D.L.**(2002).The diagnosis and prognosis of early arthritis : rationale for new prognostic criteria. *Arthritis Rheum*, **46** : 289-90.
- Sternberg, E.M.** (2001). Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol*; **169** (3), 429-435.
- Symmons, D., Turner, G., Web, R., Asten, P., Barrett, E., Lunt, M., Scott, D., Silman, A.** (2002). The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford, England)*; **41** (7), p.793-800.
- Syversen, S.W., Goll, G.L., Van Der Heijde, D., Landewe, R., Lei, B.A., Odegard, S.** (2010).Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin : results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis*, **69**, 345-351.
- Tugwell, P., Pincus, T., Yocum, D.** (1995). Combination therapy with ciclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, **333** : 137-141.
- Villano, P., Perotti, F., Chochoi, N., Darque, A., Mugnier, B., Puéchal, X.** (2003).Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique. Revue d'évaluation sur le médicament. Pp : 1-105.
- Visser, H., Le Cessie, S., Vos, K.**(2002). How to diagnose rheumatoid arthritis early. A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheumatism*, **46**: 357-65.
- Walsh, N.C., Gravallesse, E.M.** (2010).Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance.*Immunol Rev*; **233**: 301-312.
- Weinblatt, M.E., Kremer, J.M., Bankhurst, A.D., Bulpitt, K.J., Fleischmann, R.M., Fox, R.I, et al.**(1999) .A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor : Fc fusion protein patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*. **340** : 253-259.
- Wendling, D., Combe, B.** (2004). Prescrire et surveiller une biothérapie de la polyarthrite rhumatoïde en pratique courante. *La Lettre du Rhumatologue*. **299**:24-31.

LIST DES TABLEAU

N°=	Intitulé	Page
01	Composition des différentes phases du lait .	4
02	Composition du lait des différentes espèces .	7
03	Classification des protéines .	13
04	Les 3 groupes principaux des protéines du lactosérum .	14
05	Composition vitaminique moyenne du lait cru .	16
06	Composition moyenne d'une micelle de caséine .	18
07	Fréquences alléliques aux locus des 6 lactoprotéines principales dans les principales races bovines françaises .	24
08	Matière grasse du lait .	29
09	Estimation de la composition de la membrane du globule gras .	31
10	les différents type cellulaires du lait en absence d'infection	38

LISTE DE FIGURE

N°=	Intilute	Page
01	Représentation des différentes phases de l'évolution naturelle du lait .	2
02	structure chimique des lactoses α et β	9

ملخص:

الحليب هو مادة أولية و مورد هام أما تركيبه فهو متغير.

هدف هذا البحث ا إذا هو دراسة مختلف مكونات الحليب ، و خصائصه بعوامل ذاتية (مربوطة حيوان ،سلالة ،فصل ،تقنية الحلب و معالجة الحليب) و إنتاج الحليب.

هذه الدراسة تسمح بتقريب مختلف التقنيات المستعملة من طرف تدخل عدة أسلاك :المربي ، و الصانع للالبان يسمح بصنع منتجات لبنية لها صفات ثابتة و ضامنة لاحتياجات المستهلكين انطلاقا من مواد أولية متغيرة .

نحن نرى في خصوصيته أهمية الأبحاث في مادة وراثية حيوانية من اجل تحسين محصول الإرضاع ، و استعمال حرفة لبان تقنية فصل من قبل غشاء ،من اجل فصل مختلف مكونات الحليب .

RESUME

Le lait est une matière première aux ressources considérables mais dont la composition est variable.

Le but de cette thèse est donc l'étude des variations des différents composants du lait en fonction des facteurs intrinsèques (liés à l'animal : race, stade de lactation..) et des facteurs extrinsèques (liés à l'environnement : alimentation – saison – techniques de récolte et de traitements du lait) de la production laitière.

Cette étude permet en parallèle d'approcher les différentes techniques utilisées par les intervenants de la filière : éleveurs, industriels laitiers, qui permettent de fabriquer des produits laitiers aux caractéristiques constantes et répondant aux exigences des consommateurs, à partir d'une matière première variable.

Nous verrons en particulier l'importance des recherches en matière de génétique animale pour améliorer le rendement de la lactation et l'utilisation, en industrie laitière, des techniques de séparation par membrane, pour séparer les différents constituants du lait.

MOTS – CLES : Lait, Vache, Composition physico-chimique, Variation, Technologie laitière, Amélioration génétique, Techniques membranaires

ABSTRACT

First of all, in this study, we will investigate what are the internal and external factors which impact the milk component.

Milk producers provide different kinds of milk. Unfortunately, the dairy industry has strong constraints regarding their production. So, in the second time, we will study what are the various methods which allow to build constant dairy products with different varieties of milk.

KEY WORDS: Milk, Cow, Variations, Dairy technologies, Milk composition, Genetic improvement

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ADRIAN, J. Les vitamines. In : CEPIL. Le lait matière première de l'industrie laitière. CEPIL - INRA, Paris, 1987,113-119.
- (2) ALAIS, C. Science du lait. Sépaic, Paris 1984.
- (3) ALCOUFFE, B Transformation du lait par le producteur : techniques, réglementations, économie. Thèse de doctorat vétérinaire, Alfort 1988.
- (4) AMRAM, Y, DELESPAUL, G, VANDEWEGHE, J, et al Le refroidissement du lait et son comportement en fromagerie. *Rev Lait Fr* 1982, **404** : 53-57.
- (5) ANNET, P La lipolyse du lait, généralités, influence du transport. Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon 1987.
- (6) AUCLAIR J. Conservation du lait à la ferme, collecte et transport aux laiteries. In CEPIL. Le lait matière première de l'industrie laitière. CEPIL – INRA, Paris, 1987, 231-239.
- (7) BADINAND, F. Maîtrise du taux cellulaire du lait. *Rec. Méd. Vét.*, **170** (6/7) : 1994, 419-427.
- (8) BANKS W. Milk lipids. *International Dairy Federation, Bull*, 1991, **260**, 3-6.
- (9) BEGUIN, M. La qualité du lait : point de vue des transformateurs et conséquences sur le système de paiement. *Rec. Méd. Vét.*, 1994, **170** : 345-351. Bitman J, Wood D,
- (10) BLANC. Les protéines du lait à activité enzymatique et hormonale. *Lait*, **62** : 1982, 350-395.
- (11) BONTEMPS, S. Mise au point d'une nouvelle méthode de numération des cellules du lait : utilisation du proche IR. Thèse de doctorat vétérinaire, Alfort 1999.
- (12) BRULE, G. Les minéraux. In : CEPIL. Le lait matière première de l'industrie laitière. CEPIL - INRA, Paris, 1987,87-98.
- (13) BRULE, G. Adaptation des laits aux contraintes technologiques. In : CREAL. Quel(s) lait(s) pour demain. ARILAIT-RECHERCHE, Paris, 1996, 39-46
- (14) BRULE, G, LENOIR J. La coagulation du lait. In: Eck A,. Le fromage. Lavoisier, Paris, 1987, 1-21.
- (15) BRUNSCHWIG, P, HEUCHEL, V. Bilan des recherches en France sur l'incidence des facteurs génétiques et alimentaires. In : Quel(s) lait(s) pour demain ? CREAL, 2d. Arilait Recherche, Paris, 1996.
- (16) CAYOT, P, LORIENT, D. Structures et technofonctions des protéines du lait. Arilait Recherche, Lavoisier, Paris, 1998.
- (17) CHILLIARD, Y, LAMBERET, G. La lipolyse. In : CEPIL Le lait matière première de l'industrie laitière. CEPIL – INRA, Paris, 1987, 231-239.

- (18) COULON, JB. Facteurs de variation du taux protéique du lait de vache en exploitation. *INRA Prod. Anim.*, 1991, **4** (4) : 303-309.
- (19) COULON, JB (Effets du stade physiologique et de la saison sur la composition chimique du lait de vache et ses caractéristiques technologiques. *Rec. Med. Vét.*, 1994, **170** (6/7) : 367-374.
- (20) DESTOUET, JL. Les protéines du lait : variations de leurs concentrations et applications. Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse, 1989.
- (21) DOHOO, IR, Meek AH. Somatic cell counts in bovine milk. *Can. Vet. J.* 1984, **23** :119-125.
- (22) EIGEL, WN, BUTLER, JE, ERNSTROM *et al.* . Nomenclature of proteins of cow's milk : fifth revision.. *J dairy Sci*, 1984, **67** : 1599-1631.
- (23) ENGEL C. Influence de l'installation de traite, de la technique de traite et des lésions des trayons sur la concentration du lait de vache en cellules somatiques. Thèse de doctorat vétérinaire, Nantes, 1998.
- (24) ENJALBERT F. Alimentation et composition du lait de vache. *Point Vét.* 1993, **25** (156) : 769-778.
- (25) GAUCHOT, JY. Machine à traire et hygiène de la mamelle, approche pratique. Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse, 1993.
- (26) GILLIS, JC. Les contraintes et besoins des transformateurs. In : CREAL, Quel(s) Lait(s) pour demain ? Arilait-recherche, Paris, 1996, 23-28.
- (27) GOUDEDRANCHE, FAUQUANT, MAUBOIS. Fractionation of globularmilk fat by membrane microfiltration. INRA : 1995, 93-98.
- (28) GOURSAUD, J. Le contrôle de la qualité du lait, matière première de l'industrie. In : CEPIL. Le lait matière première de l'industrie laitière. CEPIL - INRA, Paris, 1987, 385-394.
- (29) GOURSAUD J. Coagulation enzymatique du lait. In : Scriban R. Biotechnologie. Lavoisier, Paris, 1999, 365-401.
- (30) GOT R. Les enzymes du lait. *Ann Nutr Alim*, 1997, **25** : A291-A311.
- (31) GRIPPON, JC. La protéolyse. In : CEPIL. Le lait matière première de l'industrie laitière. CEPIL – INRA, Paris, 1987, 231-239.
- (32) GROSCLAUDE, F (1988). Le polymorphisme génétique des principales lactoprotéines bovines. *INRA Prod. Anim.* **1**: 5-17.
- (33) GRUMMER R. Effect of feed on the composition of milk fat. *J Dairy Sci*, 1991, **74** : 3244-3257.
- (34) GUEGUEN L. Apports minéraux par le lait et les produits laitiers. *Cah. Nutr. Diet*, 1995, **3**, 213-217

- (35) HARDING, F, MARSCHALL, KR. Terminology for milk protein fractions. *International Dairy Federation Bull.*, 1998, **329**, 30-31.
- (36) HODEN, A, COULON JB. Maîtrise de la composition du lait : influence des facteurs nutritionnels sur la quantité et les taux de matières grasses et protéiques. *INRA Prod. Anim.*, 1991, **4** (5) : 361-367.
- (37) HOERNER, G. Contribution à l'étude de la qualité du lait : objectifs, stratégies, importance de la traite ; impact de l'opération M.I.L.L.Q. Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon, 1995.
- (38) ICHILCZYK-LEONE, J, AMRAM, Y, SCHNEID N, LENOIR J. Le refroidissement du lait et son comportement en fromagerie. *Revue laitière française*, 1991, **401** : 7-14.
- (39) JACQUET J. Les cellules somatiques du lait. In : CEPIL. Le lait matière première de l'industrie laitière. CEPIL - INRA, Paris, 1987, 113-119.
- (40) JENSEN, RG, BLANC, B, PATTON S. Particulate constituents in human and bovine milks. In : JENSEN, RG . Handbook of milk composition. Academic Press, San Diego, 1995, 50-62.
- (41) KEENAN, TW, PATTON S. The milk lipid globule membrane. In : JENSEN, RG Handbook of milk composition. Academic Press, San Diego, 1995, 5-50.
- (42) LABADIE, JC, DOUSSET, X. Les pseudomonas. In : BOURGEOIS, MESCLE, ZUCCA. Microbiologie alimentaire, vol 1. ed. Lavoisier, Paris, 1988.
- (43) LEE, CS, WOODING, FBP, KEMP, P. Identification, properties and differential counts of cell populations using microscopy of dry secretions, colostrum and milk from normal cows. *J. Dairy Res*, 1980, **47** :39-50.
- (44) LEGRY, P. Influence de la collecte sur la qualité du lait. Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon, 1988.
- (45) LENOIR, J. Les caséines du lait. *Rev lait franç*, 1985, **440** : 17-23.
- (46) LENOIR, J, REMEUF, F, SCHNEID, N. L'aptitude du lait à la coagulation par la présure. In : ECK, Le fromage. Lavoisier, Paris, 1994.
- (47) LINDEN, G. Les enzymes. In : CEPIL. Le lait matière première de l'industrie laitière. CEPIL-INRA, Paris, 1987, 121-127.
- (48) LIU Y Contribution à l'étude des relations ente numérations cellulaires et bactériologie des laits de quartiers en cas d'infection subclinique chez la vache. Mémoire de maître ES sciences vétérinaires Alfort, 1988.
- (49) MAHIEU. Collecte du lait. In : LUQUET, FM. Laits et produits laitiers. Lavoisier, Paris, 1985, tome 1.
- (50) MAHIEU. Facteurs de variation de la composition du lait. In : LUQUET, FM. Laits et produits laitiers. Lavoisier, Paris, 1985, tome 1.

- (51) MAHIEU. Modification du lait après récolte. In : LUQUET FM. Lait et produits laitiers. Lavoisier, Paris, 1985, tome 1.
- (52) MARTIN, B, COULON, JB. Facteurs de production du lait et caractéristiques des fromages. I. Influence des facteurs de production sur l'aptitude à la coagulation des laits de troupeaux. *Lait*, 1995, **75**: 61-80.
- (53) MC MAHON, DJ, MC MANUS, WR. Rethinking casein micelle structure using Electron microscopy. *J. dairySci.*, 1998, **81** : 2985-2993.
- (54) MEFFE, N. La lipolyse dans le lait de vache : bien en comprendre les mécanismes et les causes pour mieux la prévenir. *Rec. Med. Vét.* 1994, **170** (6/7) : 399-410.
- (55) MENDY, F. Le rôle essentiel des acides linoléiques conjugués. *Rev lait franc*, 1996, **596**: 19.
- (56) MORRISSEY, PA. Lactose: chemical and physicochemical properties. In: FOX, PF. Developments in dairy chemistry -3. Elsevier, London, 1995, 1-34.
- (57) NEVILLE, MC, ZHANG, P, ALLEN, JC. Minerals, ions, and trace elements in milk. A-ionic interactions in milk. In : Jensen RG. Handbook of milk composition. Academic Press, San Diego, 1995, 577-592.
- (58) PAQUES, P. – La clé de la valeur ajoutée : fractionnement et utilisation des constituants du lait. *Canadian Journal of Science*, 1998, **78** : 149-157.
- (59) PIEN, J. Physicochimie du lait. *Tech Lait*, 1975, **841** : 13-14, **844** : 21-23.
- (60) PIERRE, A. FAUQUANT, T *et al.* Préparation des phosphocaséinates natifs par microfiltration sur membrane. *Le Lait*, 1992, **72** : 461-474.
- (61) PIERRE, A., GOUDEDRANCHE, H., GAREM. Le lait, In : les séparations par membrane dans les procédés de l'industrie alimentaire. Tec et Doc, Londres, 1997.
- (62) POINTURIER, H, ADDA, J. Beurrerie industrielle. La Maison Rustique, Paris, 1969.
- (63) RATTRAY, W, GALLMAN, P, JELEN, P. Nutritional, sensory and physicochemical characterization of protein standardized UHT milk. *Le Lait*, 1997, **77** : 279-296.
- (64) REMEUF, F. Relations entre les caractéristiques physico-chimiques et aptitudes fromagères des laits. *Rec. Méd. Vét.*, 1994, **170** (6/7) : 359-365.
- (65) REMOND, B. Influence du stade de lactation et de l'âge sur la composition du lait. In : Le lait, matière première de l'industrie laitière. INRA publication, Versailles. 1987, 151-159.
- (66) REMOND, B, JOURNET, M. Effet de l'alimentation et de la saison sur la composition du lait. In : Le lait, matière première de l'industrie laitière. INRA publication, Versailles. 1987, 171-185.
- (67) RICHARD, J. La flore microbienne du lait cru, influence des conditions de traite. In : CEPIL. Le lait matière première de l'industrie laitière. CEPIL - INRA, Paris, 1987, 113-119.

- (68) ROGUINSKY, M. Influence de la mammité sur la composition, l'analyse et la technologie du lait. *Bulletin des G.T.V.*, 1978, **78** (3) : 1-4.
- (69) SERIEYS, F. Concentration cellulaire du lait individuel de vache : influence de l'état d'infection mammaire, du numéro, du stade de lactation et de la production laitière. *Ann. Rech. Vét.* 1995, **16** : 255-261.
- (70) SERIEYS, F, AUCLAIR, J, POUTREL, B. Influence des infections mammaires sur la composition chimique du lait. In : CEPIL. Le lait matière première de l'industrie laitière. CEPIL – INRA, Paris, 1987, 161-170.
- (71) SIMON, M. Traite mécanique et mammité, mise au point bibliographique. Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse, 1989.
- (72) SOTTIEZ, P. Produits dérivés des fabrications fromagères. In : LUQUET. Lait et produits laitiers Vol 2, Les produits laitiers, transformation et technologies. Ed Lavoisier, Paris, 1985.
- (73) STORRY, JE, GRANDISSON, AS, MILLARD, FORD GD Chemical composition coagulating properties of renning from different breeds and species. *J Dairy Res*, 1983 **50** : 215-229.
- (74) SUREL, O, ALI-HAIMOUD-LEKHAL, D. Composition de la matière grasse du lait de vache et influence des traitements technologiques. *Revue Méd.Vét.*, 1999, **150** (8-9), 681-690.
- (75) WAES G, VAN BELLEGHEM, M. Influence de la mammité sur les propriétés technologiques du lait et sur la qualité des produits laitiers. *Le Lait*, 1969, **485-486** : 266-289.
- (76) WALSTRA, P. The milk fat globule natural and synthetic, XX International Dairy Congress, Paris, *International Dairy Federation*, Brussels, 75 5T, 1978, 1-18.
- (77) WEBER, F. Les incidences technologiques des variations de composition du lait. . In : CEPIL. Le lait matière première de l'industrie laitière. CEPIL – INRA, Paris, 1987, 297-303.
- (78) WOLSTER, R. Alimentation de la vache laitière. Ed. France Agricole - 3è édition, Paris, 1997.
- (79) GOUDEDRANCHE, FAUQUANT, MAUBOIS. Fractionation of globular milk fat by membrane microfiltration. INRA : 1995, 93-98.