

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'INSEIGNEMENT 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 DE SIENCE DE LA NATURE ET DE VIE



Mémoire de Master

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie moléculaire et cellulaire : Immunologie approfondie

Thème : L'effet anti inflammatoire de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens* sur
la polyarthrite rhumatoïde provoqué chez les rats

Préparé par :

BOUHDICHE Chahira

LARAFI Imene

Devant le jury composé de :

Président : Mme BENDJEDDOU Dalila (Pr)

Examinatrice : Mme BOUKEMARA Hanane (MAA)

Encadreur : Mr BOUDEN Ismail (MAA)

Juin 2013

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.

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.

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

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

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

Nos remerciements les techniciennes de laboratoire
Mmes Gania et Ratiba

Nous remercions également les responsables du laboratoire de BOUDRAA à Annaba ainsi que ceux pour leurs générosités et leurs esprits d'ouverture qu'ils nous ont manifestés durant nos contacts et sans oublié MLLE BESMA SAADNA pour son aide dans l'obtention des résultats.

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.

Dédicace

*A Dieu Le Tout Miséricordieux, Ton amour,
La miséricorde et Tes grâces à mon
endroit m'ont fortifiée dans la persévérance et l'ardeur au travail.*

A Mon Père, BOUHDICHE HOUCINE

*En vous, je vois un père dévoué à sa famille. Ta présence en toute
circonstance m'a
maintes fois rappelé le sens de la responsabilité.*

A Ma Mère, FATIHA SAIDANI

A mes sœurs Radia et Kamila la plus proche de mon cœur.

A ma gentil et serviables frères Rafik .

A mes alliées tantes particulièrement allié Hamma, Fouzi

A toute ma famille

A mes vrai amis Imene, Amina, Sara, Khadija, Leyla.

*Etant nombreuses les personnes appréciées, je ne peux les
citer toutes. Mais je vous fais part de ma gratitude en
espérant que vous garderez l'expression de mon infatigable
amour et amitié.*

Chahira bouhdiche

Sommaire

Liste des abréviations
Liste des tableaux
Liste des Figures
Introduction

Partie bibliographique

Chapitre I : la polyarthrite rhumatoïde

I.1 Historique.....01
I.2 Définition.....01
I.3 Epidémiologie.....03
I.4 Facteurs étiologique.....03
 I.4.1 Facteurs génétiques.....04
 I.4.2 Facteurs immunologiques.....04
 I.4.3 Facteurs environnementaux.....05
 I.4.4 Facteurs psychologiques.....05
 I.4.5 Facteurs hormonaux.....06
I.5. Physiopathologie.....06
 I.5.1- Mécanismes lésionnels07
 I.5.2-Le processus immunopathologie.....07
 I. 5.2.1 phase d’initiation.....08
 I. 5.2.2 phase de recrutement et d’inflammation.....08
 I. 5.2.3. Phase de destruction cartilagineuse12
 I. 5.2.4. Phase de réparation.....13
 I.5.3. Les médiateurs de l’inflammation 13
 I.5.3.1 Les auto-anticorps.....13
 I.5.3.2 Les cytokines et chimiokin.....13
 I.5.3.2.1 Les cytokines pro-inflammatoires.....13
 I.5.3.2.2 Les cytokines anti-inflammatoires.....15
 I.5.3.2.3 Les chimiokines.....15
 I.5.3.3 Les enzymes métalloprotéases.....15
I.6. Aspect clinique de la PR.....16
 I.6 .1 La polyarthrite débutante.....16

sommaire

I.6 .2 La polyarthrite en phase d'état.....	16
I.6.2.1 Manifestations articulaires.....	17
I.6.2.1.1 Atteintes des mains.....	17
I.6.2.1.2 Atteintes des poignets.....	18
I.6.2.1.3 Atteintes des pieds.....	19
I.6.2.2 Manifestations extra-articulaires	20
I.6.3 Evolution de PR.....	21
I.7. Diagnostic de la PR	21
I.7.1. Signes clinique	21
I.7.2 Signes biologique	22
I.7.1.2.1 Bilan sanguin	22
I.7.1.2.2 Analyses immunologique	23
I.7.2.3 Examen du liquide synovial et le typage génétique.....	24
I.7.3 Les signes radiologiques.....	24
8.Traitement	24
8.1 Les objective du traitement	24
8.2 traitement symptomatique.....	25
8.2.1 les antalgique	25
8.2.2 les anti-inflammation non stéroidiens.....	25
8.2.3 les corticoïdes	25
8.3.Les médicament de fond	25

Chapitre II : la plante médicinale

II.1. Nomenclature de plante	26
II.2. Classification	27
II.3. Description morphologique	27
II.4.Distribution géographique.....	28
II.5.Ecologie.....	28
II.6.Partie utilisée	28
II.7.Utilisation traditionnelle de la plante	29

Chapitre III : Les modèles animaux de la PR

III.1. Les premiers modèles animaux de PR	30
---	----

sommaire

III.2. Le modèle d'arthrite induite par le collagène.....	31
III. 2.1 Importance du collagène de type II.....	31
III. 2.2 Induction de l'immunité anti-CII.....	31
III.3. Les nouveaux modèles.....	32

Partie expérimentale

Chapitre IV : Matériels et méthodes

IV.1. Matériel.....	33
IV.1.1. Animaux.....	33
IV.1.2. Matériel végétal « <i>Matricaria pubescens</i> ».....	33
IV.1.3. Réactifs.....	33
IV.2. Méthodes.....	34
IV.2.1. protocole expérimentale	34
IV.2.2. Extraction.....	35
IV.2.2.1. Préparation de l'extrait aqueux de <i>Matricaria pubescens</i>	35
IV.2.3. Activité anti-inflammatoire in vivo.....	35
IV.2.3.1. Œdème des pattes induites par CII et CFA chez le rat	35
IV.2.3.2. Le taux de globules blancs (leucocytes).....	36
IV.2.4. Analyses statistique.....	36

Chapitre V : Résultats et discussion

I. résultats.....	37
I.1. Evaluation de L'induction de la polyarthrite rhumatoïde chez le rat.....	37
I.1.1. Activité anti-inflammatoire in vivo	38
I.1.1.1. Effet de l'extrait aqueux sur l'œdème des pattes	38
I.1.1.2. Effet de l'extrait aqueux sur le poids corporel des rats.....	40
I.1.1.3. L'effet d'extraits aqueux sur le taux des cellules immunitaire.....	41
II. Discussion.....	45

Conclusion

Liste des abréviations

Liste des abréviations

ACPAs	:	Anticorps Anti-Protéines Citrullinées
ACR	:	L'Association des Rhumatologues Américains
ADN	:	Acide Désoxyribo-Nucléique
AIA	:	Antigen Induced Arthritis
AINS	:	Les Anti-Inflammation Non Stéroïdiens
BAFF	:	B-cell Activating Factor
BCR	:	Le Récepteur du Lymphocyte B
CD	:	Les Cellules Dendritiques
CFA	:	Adjuvant Complet de Freund
CIA	:	Collagen-Induced Arthritis
CII	:	Collagène de type II
CMH	:	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
COMP	:	Cartilage Oligomeric Matrix Protein
CPA	:	Cellules Présentant l'Antigène
CRP	:	Protéine C- Réactive
CTLA4	:	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
EBV	:	Le Virus d'Epstein Barr
ELISA	:	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
Fc	:	Fragment Constante
FR	:	Facteur Rhumatoïde
HAS	:	Haute Autorité de Santé
HLA	:	Human Leukocyte Antigen
IFA	:	Adjuvant Incomplet de Freund
IFN	:	Interferon
Ig	:	Immunoglobuline
IL	:	Interleukine
IPP	:	Inter-Phalangiennes Proximales
LTH	:	Lymphocyte T Helper
MCP	:	Les Articulations Métacarpo-Phalangiennes
MMP	:	Matrix Metallo-Protease
MTP	:	Les Articulations Métatarso-Phalangiennes

Liste des abréviations

NFS	: La Numération de la Formule Sanguine.
NFκB	: Nuclear Factor Kappa B
NOD	: Non Obese Diabetes
PR	: La Polyarthrite Rhumatoïde
RANK	: Receptor Activator of Nuclear factor (NF)-KB
RANKL	: RANK Ligand
RANTES	: Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted
SCW	: Streptococcal Cell Wall
STAT-4	: Signal Transducer and Activator of Transcription
TGFβ	: Transforming Growth Factor β
TIMP	: Tissue Inhibitor of Métalloprotéine
TLR	: Toll Like Receptor
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor- α
VGM	: Volume Globulaire Moyen
VS	: La Vitesse de Sédimentation
HEV	: “High Endothelial Veinule”Veinule Post Capillaire *
Syno. F	: Synoviocytes Fibroblastiques *

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau .1 : liste non exhaustive des principales manifestations extra-articulaires de PR....	20
Tableau .2 : Les critères de classification de la PR.....	22
Tableau .3 : Facteurs rhumatoïdes IgM et IgA	23
Tableau .4 : Classification systématique de la plante	27
Tableau .5 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème des pattes	44

Liste des figures

Liste des figures

Fig. 1 : Représentation schématique d'une articulation synoviale saine.....	02
Fig. 2 : schéma d'une arthrite rhumatoïde avec synovite et pannus synoviale.	03
Fig. 3 : les différentes étapes de la physiopathologie de la PR.....	08
Fig. 4 : Importance du TNF- α dans la pathogénie de la PR.....	14
Fig. 5 : Aspect clinique de polyarthrite rhumatoïde débutante.....	16
Fig. 6 : Topographie des lésions de la polyarthrite rhumatoïde.....	17
Fig. 7 : (A) : déviation cubitale réductible, mauvais enroulement de l'index en flexion... :(B) : déviation du <<pouce en Z>>- synovite des MCP avec subluxation.....	18
Fig. 8 : Mécanismes des déformations des doigts.....	18
Fig. 9 : Atteintes des pieds chez les patients atteints de PR.....	19
Fig. 10 : arthrographie du genou avec présence d'un kyste de Baker.....	19
Fig. 11 : Aspect radiographique typique d'une PR évoluée.....	24
Fig. 12 : Photo de la plante <i>Matricaria pubescens</i>	28
Fig.13 : (A) : Adjuvant Complet de Freund..... (B) : Collagène type II..... (C) : Adjuvant Incomplet de Freund.....	33
Fig. 14 : Schéma représentatif du protocole expérimental.....	34
Fig. 15 : Préparation de l'extrait aqueux de <i>Matricaria pubescens</i>	35
Fig.16 : L'effet de CII sur les pattes des rats.....	37
Fig.17 : L'effet de CII sur le volume d'œdème de groupe témoin arthritique.....	38
Fig.18 : L'effet de l'extrait aqueux de <i>Matricaria pubescens</i> sur l'œdème des pattes.....	39
Fig.19 : L'effet de CII sur le poids corporel de groupe témoin arthritique.....	40
Fig. 20: L'effet de l'extrait aqueux sur le poids corporel.....	41
Fig.21 : L'effet de l'extrait aqueux sur le taux des leucocytes.....	42
Fig.22 : L'effet de l'extrait aqueux sur le taux des lymphocytes.....	43
Fig.23: L'effet de l'extrait aqueux sur le taux des granulocytes.....	43

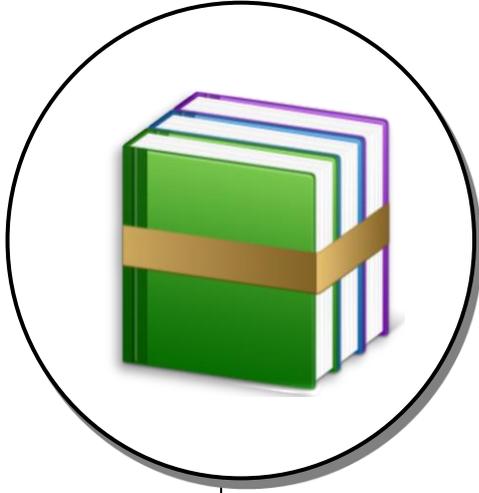
Introduction

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde est la plus fréquente des diverses formes de maladie rhumatologique d'étiologie inconnue, caractérisée par une inflammation chronique et destructive des articulations synoviales. Le tissu synovial des articulations atteintes est infiltré par des cellules immunitaires et on observe une hyperplasie des synoviocytes. L'ensemble constitue un pannus érodant le cartilage et l'os sous-jacent, et dans les formes les plus sévères, la maladie progresse rapidement vers une destruction articulaire irréversible et une incapacité fonctionnelle majeure. La polyarthrite rhumatoïde affecte environ 1% de la population mondiale (**Gabay, 2004**), depuis de nombreuses années déjà, le processus auto-immun rhumatoïde fait l'objet d'intenses recherches. Elles ont permis de montrer que certains facteurs génétiques, infectieux ou environnementaux sont liés à la maladie. Cependant, bien que des progrès importants aient été réalisés dans la compréhension de certains mécanismes immunopathologiques mis en jeu, il n'a pas été possible d'identifier un élément unique comme responsable du processus inflammatoire auto-immun.

La membrane synoviale à l'origine de synovites. Ces synovites sont constituées de cellules de l'inflammation et de cellules fibroblastiques dérivées de synoviocytes, l'ensemble produisant de nombreux médiateurs de l'inflammation. Cette réaction inflammatoire s'accompagne de la production de certains auto-anticorps. Ces derniers sont moins sensibles que les facteurs rhumatoïdes mais ont une spécificité supérieure à 90%. Le pannus est à l'origine des douleurs, des gonflements, des limitations des mobilités articulaires et des dégradations ostéo-cartilagineuses articulaires.

La PR est responsable d'une augmentation de la mortalité, multipliée par 2,26 par rapport à la population témoin du même âge. Elle réduit en moyenne la durée de vie de certains patients atteints de formes graves de 5 à 10 ans (**Gabay, 2004**). Pour cela nous allons évoquer ci-dessous quelques-uns des aspects de la pathogénèse étiologique complexe de l'arthrite rhumatoïde et essayer d'une part de rendre plus compréhensible le processus immunopathologie de la maladie, et d'autre part utiliser une nouvelle thérapie traditionnelle avec une plante médicinale ce qui est *Matricaria pubescens* ou nous avons essayé son efficacité et sa capacité à traiter cette maladie par l'identification de sa caractéristique anti inflammatoire la plus importante pendant l'utilisation de leur extrait aqueux sur des rats.



Partie

bibliographique



Chapitre I

Polyarthrite

Rhumatoïde



1. 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.

En 1853 Charcot effectue une description clinique détaillée dans sa thèse sur le rhumatisme articulaire progressif.

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

C'est Jacques Forestier qui a introduit, en 1929, les sels d'or comme premier traitement efficace de cette maladie.

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).

2. Définition

La Polyarthrite rhumatoïde (PR), souvent appelée « arthrite rhumatoïde », est une maladie auto-immune, ce qui veut dire que le système immunitaire attaque des articulations saines, qui se manifeste par de la rougeur, de la douleur, de l'enflure et une sensation de chaleur au niveau de l'articulation. Cela signifie que c'est une pathologie articulaire qui s'accompagne d'une inflammation de la membrane synoviale et qui va se chroniciser. Une articulation est la jonction entre deux os. Lorsqu'elle est saine, elle est composée de deux os recouverts de cartilage et délimitée par la capsule articulaire elle-même tapissée par la membrane synoviale qui sécrète le liquide synovial lubrifiant l'articulation. Autour de l'articulation, pour la maintenir et la rendre mobile, se trouvent les ligaments et les muscles amarrés aux os par les tendons (**Fig.1**) (Maclé, 2012).

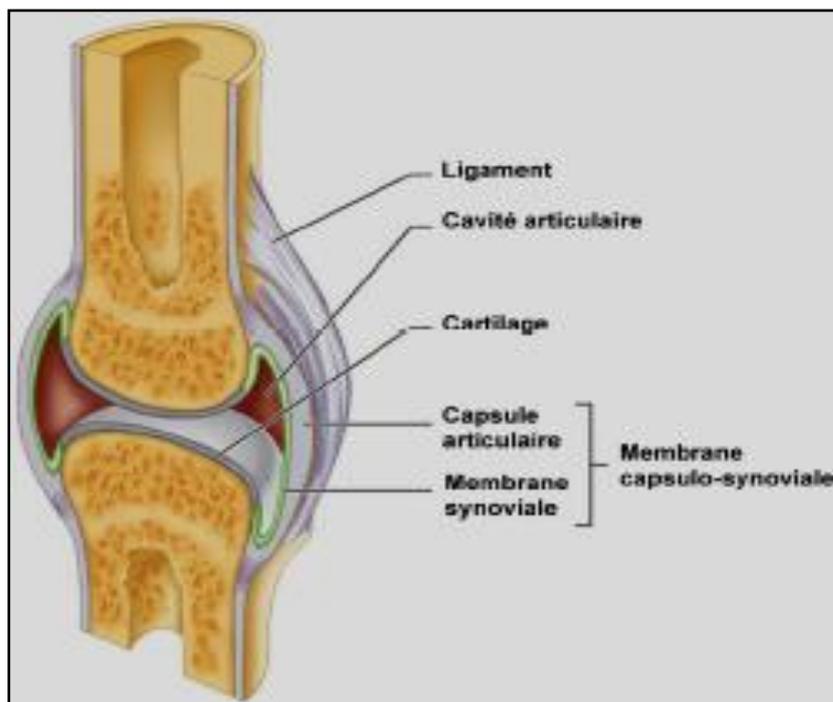


Fig.1 : Représentation schématique d'une articulation synoviale saine (foulquier, 2007).

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, les articulations touchées présentent un épanchement de synovie mais en plus, les cellules de la membrane synoviale se multiplient anormalement, créant un épaissement de cette membrane appelé pannus synovial (**Fig.2**). Le pannus synovial est caractéristique de la polyarthrite rhumatoïde. Si l'inflammation de la synoviale persiste, par exemple en l'absence de prise en charge, tous les éléments de l'articulation et ceux l'entourant (tendons, ligaments) vont subir des lésions dues au pannus synovial et surtout aux enzymes contenues dans le liquide synovial. Ces lésions amènent à l'érosion des articulations et tendons entraînant les déformations articulaires bien connues de la polyarthrite rhumatoïde (**Foulquier, 2007**).

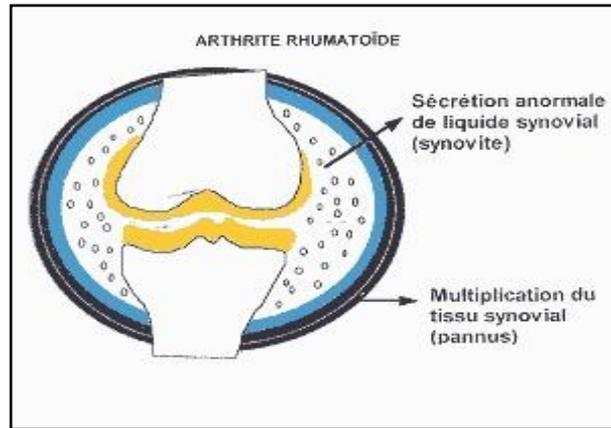


Fig.2:schéma d'une arthrite rhumatoïde avec synovite et pannus synoviale
(Dougados et al, 2005).

3. Epidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde (PR) en Europe est estimée entre 0,5 et 1 % de la population générale. Elle est 4 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Elle augmente avec l'âge jusqu'à 60 ans avec un pic de fréquence maximum entre 40 et 50 ans. Mais la PR peut aussi débuter chez le sujet âgé ou chez l'enfant. Le risque de survenue d'une PR est 2 à 3 fois plus élevé dans la descendance d'un patient atteint de la maladie. La PR pose un véritable problème de santé publique (Gabay, 2004).

En Algérie, la polyarthrite rhumatoïde est très fréquente, mais il y a un sérieux déficit d'études épidémiologiques pour vous donner des statistiques concernant l'évolution de cette maladie dans notre pays. En gros, et selon certaines estimations, elle toucherait de 0,7 à 1% de la population algérienne. C'est un peu plus de 300 000 personnes qui sont touchées par la polyarthrite rhumatoïde avec une très nette prédilection pour les femmes (Kaddem, 2011).

4. Facteurs étiologique

La PR est, comme beaucoup de maladie auto-immune, une pathologie multifactorielle. Il semblerait que le processus pathologique soit la résultante d'interactions entre différents facteurs, certains environnementaux et d'autres intrinsèques au patient (facteurs génétiques, hormonaux ou encore psychologiques).

Malgré les nombreuses recherches menées sur la PR, le ou les antigènes responsables du déclenchement de la pathologie restent inconnus. Le dysfonctionnement immunitaire pourrait être dû à des antigènes « endogènes » (comme le collagène, les facteurs rhumatoïdes) ou « exogènes » (agents infectieux...) (Sany in Maclé, 2012).



4.1. Facteurs génétiques

Le génome fait l'objet de recherches pour déterminer quels gènes sont impliqués dans l'apparition de la PR. Les facteurs génétiques interviennent pour 30% dans le déclenchement de la maladie (**Menkènes in Maclé et al, 2012**).

Une pathologie identique est observée dans 15 à 30% des cas chez les jumeaux homozygotes et dans 5 à 10% des cas chez les jumeaux dizygotes. Globalement, la PR est deux à trois fois plus fréquente chez les parents de sujets atteints de la maladie.

La survenue de la PR est significativement associée à certains allèles des gènes codant pour le système HLA de classe II. En effet, 60% des patients atteints de PR présentent le sous-type HLA-DRB1*04 (anciennement appelé DR4) et 30% le sous-type HLA-DRB1*01 (anciennement DR1). Les molécules HLA de classe II sont des hétérodimères formés d'une chaîne α et d'une chaîne β (**Gregersen et al, 1997**).

L'influence de la génétique et du complexe HLA dans la susceptibilité des patients à la PR ne fait aujourd'hui aucun doute mais il reste de nombreuses interrogations quant aux modalités de cette prédisposition. 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 (**Lie et al, 2007**).
- Le gène STAT-4 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**).

4.2. Facteurs immunologiques

Comme d'autres affections associées à certains types de gènes HLA de classe II, la PR semble être une maladie " auto-immune ". Des auto-anticorps dirigés contre le fragment Fc des immunoglobulines G, les facteurs rhumatoïdes (FR), sont sécrétés par les lymphocytes B dans le sang et le liquide synovial de 80 % des patients atteints de PR. Ces PR sont dites " séropositifs ". 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 (tuberculose, syphilis, leishmaniose et cirrhose). De plus, les FR sont parfois retrouvés chez des sujets sains, généralement âgés (**Arnett, 1997**).

Le rôle d'autres facteurs immunologiques est également étudié : anomalie de la clairance ou de la solubilisation des complexes immuns, dysrégulation du réseau idiotypique (**Sany, 1999**).

4.3. Facteurs environnementaux

La PR étant plus ou moins fréquente selon la localisation géographique, certains facteurs environnementaux pourraient intervenir dans le déclenchement de la maladie. De nombreux antigènes " candidats " ont été évoqués, au premier rang desquels les agents infectieux. Si les streptocoques, les bacilles diphtériques, les mycoplasmes et le *Clostridium perfringens* ont été incriminés, le virus d'Epstein Barr (EBV) et certains rétrovirus pourraient initier la maladie par un mécanisme de similitude antigénique. Ainsi, il existe une homologie de séquence entre "l'épitope partagé" et une protéine du virus EBV. Ce mimétisme moléculaire pourrait expliquer le développement d'une immunité croisée. Des antigènes endogènes ont également été suspectés : collagène de type II, facteur rhumatoïde (**Arnett, 1997 ; Sany, 1999**).

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 (**Sugiyama et al, 2010**). 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 (**Bang et al, 2010**).

4.4. Facteurs psychologiques

Il n'existe pas de terrain psychologique particulier qui prédispose à la PR. Cependant, l'apparition de la maladie elle-même ou une poussée peuvent être induites par un important choc émotionnel (deuil, accident, accouchement...). Ces notions ne sont pas à négliger car elles peuvent orienter le diagnostic d'un rhumatisme inflammatoire (**Sany, 1999**).

Ces phénomènes pourraient être expliqués par une dérégulation du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui joue un rôle important dans la réponse de l'organisme à un « stress » Notons tout de même que la majorité des PR débutent sans lien avec de tels événements (**Sany in Maclé, 2012**).



4.5. Facteurs hormonaux

Certaines observations cliniques font soupçonner l'intervention de facteurs hormonaux au cours de la PR. La PR est à nette prédominance féminine et survient en période péri ménopausique. Une rémission est fréquente durant la grossesse et une poussée quasi constante après l'accouchement. Les contraceptifs estroprogestatifs diminuent la sévérité de la PR sans en réduire l'incidence. Les femmes ayant allaité auraient des PR plus sévères que les autres.

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 (**Sany, 1999**).

5. Physiopathologie

Parce que la PR est le plus commun des rhumatismes inflammatoires et une source majeure de handicap pour les malades sa physiopathologie a été et demeure très étudiée. Depuis le milieu du 20^{ème} siècle, les notions qui prévalaient sur cette physiopathologie ont beaucoup évolué. La première idée sur le rôle d'une auto-réactivité immune dans la PR est venue avec la découverte du facteur rhumatoïde (FR) dans le sérum des patients affectés. Waaler en 1939, a finalement été caractérisé par l'équipe de Kunkel comme étant un anticorps se fixant à la partie FC des immunoglobulines G (**Franklin et al, 1997**). Cette observation a ainsi amené à considérer la PR comme une maladie auto-immune impliquant des anticorps auto-réactifs.

Dans les années 1980, un intérêt majeur s'est porté sur les lymphocytes T. L'infiltration massive de ces cellules dans le tissu synovial rhumatoïde ainsi que la découverte de l'association génétique entre PR et molécules HLA codant pour l'épitope partagé. A la fin des années 1980, de nouvelles techniques permettant de mettre en évidence la présence de cytokines dans le liquide synovial (**Foulquier, 2007**).



5.1. 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. Une fois installées, ces lésions sont généralement irréversibles.

La synovite rhumatoïde et ses conséquences destructrices résumées 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 citrullines.
- *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**).

5.2. Le processus immunopathologie

Le processus immunopathologie de la maladie peut être résumé en 4 phases : initiation, recrutement cellulaire et inflammation, prolifération synoviale, destruction de l'articulation et réparation (**Fig. 3**) (**Husson et al, 2003**).

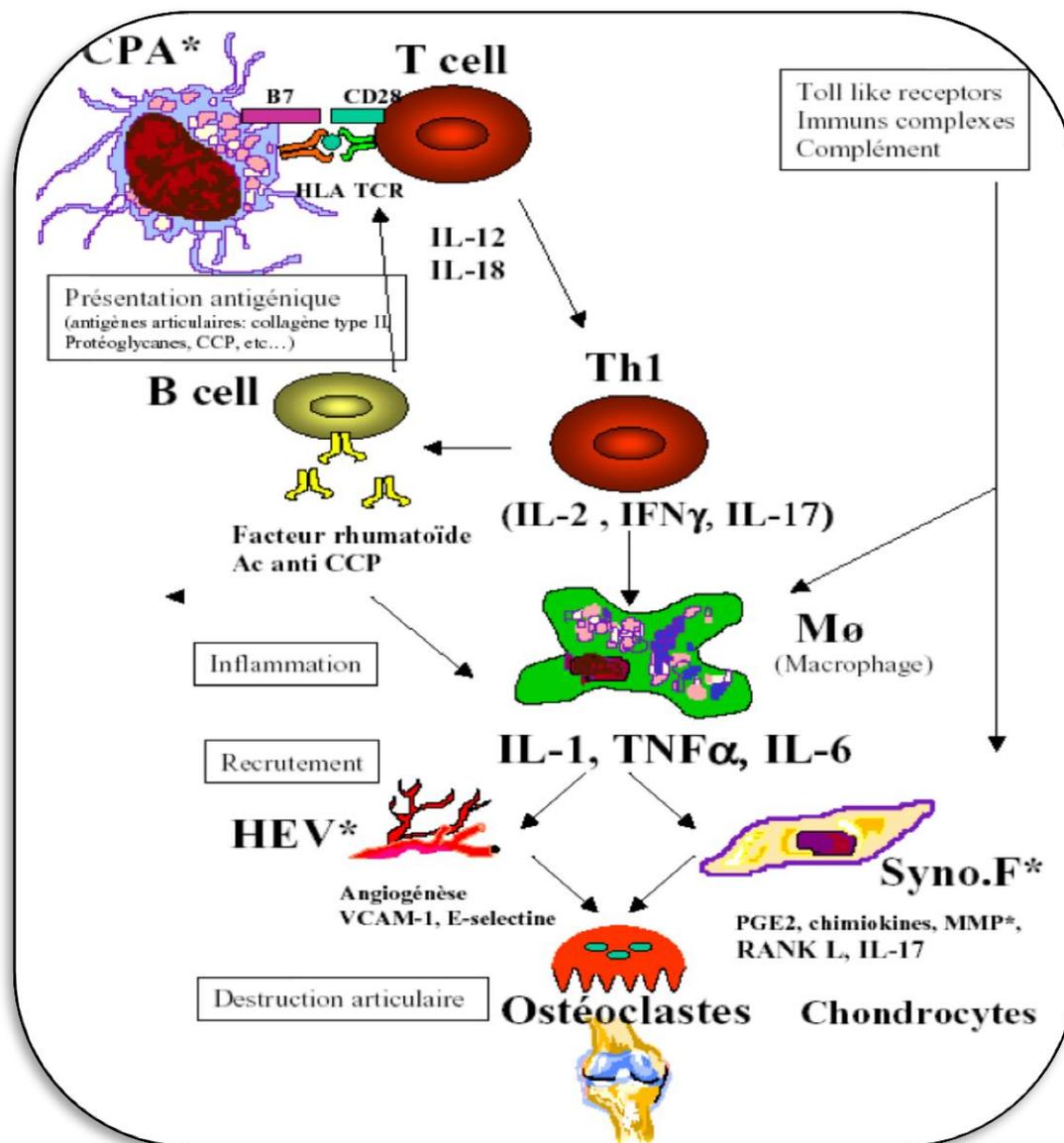


Fig. 3 : les différentes étapes de la physiopathologie de la PR (Combe, 2007).

5.2.1 Phases d'initiation

La phase d'initiation est la moins bien connue à ce jour. Les différents facteurs favorisant l'apparition de la PR cités précédemment exerceraient à ce niveau leurs influences. Les lymphocytes TCD4 et les mécanismes de l'immunité innée joueraient un rôle prépondérant dans cette initiation (Radideau et al, 2010).

5.2.2. Phase de recrutement et d'inflammation de la synoviale

L'inflammation de la synoviale, ou synovite, implique de nombreux acteurs cellulaires, extracellulaires et intracellulaires.



Acteurs cellulaires

Le mécanisme physiopathologique de la PR est basé sur le complexe tricellulaire : CPA/lymphocytes T/synoviocytes.

➤ *Cellules présentant l'antigène*

Les macrophages, les lymphocytes B et les cellules dendritiques sont capables de présenter un antigène aux lymphocytes T. Ces cellules expriment en effet à la surface de leur membrane des molécules HLA de classe II qui sont indispensables au déclenchement d'une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T. Les CPA ne sont pas toutes douées du pouvoir de phagocytose, mais elles ont un point commun qui est leur aptitude à l'endocytose des molécules extracellulaires et à la protéolyse de ces molécules à l'intérieur des lysosomes. Les cellules dendritiques (CD) sont les cellules présentatrices professionnelles du système immunitaire et sont supposées être les cellules qui présentent initialement l'antigène aux lymphocytes T dans la PR. Dans la synoviale rhumatoïde, les CD sont trouvées principalement dans les agrégats lymphocytaires et en périphérie des vaisseaux, suggérant que les CD proviennent du sang périphérique. Les CD présentes dans la synoviale rhumatoïde expriment des marqueurs de différenciation qui témoignent d'un contact préalable avec les lymphocytes T (**Lebba et al, 2011**).

➤ *Lymphocytes T*

Les lymphocytes T auto réactifs sont capables de réagir avec des peptides du soi. Chez les patients atteints de PR, la proportion de ces lymphocytes T auto réactifs serait plus élevée que chez les sujets normaux et serait due à une anomalie de la sélection thymique. Les lymphocytes naïfs, après reconnaissance d'un antigène, vont se différencier en lymphocytes T producteurs d'interféron γ , d'IL2 ou encore d'IL17. Cette réponse est dite de type Th1 par opposition à une réponse de type Th2 qui se traduit plutôt par une production d'IL4. Ces lymphocytes T sont recrutés à partir du sang périphérique et s'organisent en agrégats qui ressemblent par leur morphologie à l'architecture folliculaire des ganglions lymphoïdes, avec également la présence de veinules postcapillaires (high endothelial venules) (**Quirke et al, 2011**).

Ces lymphocytes T peuvent être à nouveau activés par les CPA par engagement des molécules du T cell receptor, des molécules HLA-DR, mais aussi de molécules de costimulation comme CD28 et B7. L'activation des lymphocytes T est sous le contrôle des lymphocytes T régulateurs CD4+ et CD25+ capables d'inhiber l'expansion clonale des lymphocytes T CD4+. La molécule CTLA4 exprimée sur les lymphocytes T régulateurs 1 interagit avec la protéine CD28 exprimée sur les lymphocytes T CD4+ et induit un



message inhibiteur et constitue également une cible thérapeutique. Lors de l'angiogenèse, les lymphocytes T activés interagissent avec les cellules endothéliales qui composent l'endothélium des veinules post-capillaires. Ces cellules endothéliales sont activées par des cytokines produites par les monocytes ou les lymphocytes T activés. Ces cellules endothéliales et les lymphocytes T activés expriment alors des molécules d'adhésion, d'abord des sélectines, puis des intégrines, qui interagissent entre elles. L'interaction lymphocyte T/cellules endothéliales permet la diapédèse des lymphocytes T circulants qui passent alors dans la membrane synoviale. Les lymphocytes T migrent ensuite dans la synoviale en exprimant à leur surface membranaire des récepteurs aux chimiokines comme CCR5 qui reconnaissent des chimiokines telles que RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted), produites dans la synoviale. Ces lymphocytes T, nouvellement arrivés dans la synoviale, produisent des cytokines de type Th1 qui activent les cellules résidentes : lymphocytes B, macrophages résidents, cellules endothéliales et fibroblastes. Celles-ci libèrent à leur tour des chimiokines et des molécules d'adhésion qui favorisent le recrutement de monocytes et de polynucléaires neutrophiles circulants. L'ensemble du processus de recrutement des cellules circulantes du compartiment sanguin vers le compartiment synovial est appelé l'adressage ou homing. Les synoviocytes en contact direct avec des lymphocytes T produisent de nombreux médiateurs de l'inflammation mais aussi de la destruction ostéocartilagineuse tels que la prostaglandine E2, la métalloprotéinase MMP-1, l'IL6 (Snir et al, 2011;Beavis et al, 2011). L'activation antigénique peut se faire différemment en impliquant les Toll Like Receptor (TLR) et le récepteur du lymphocyte B (BCR) (Shotorbani et al, 2011).

➤ *Synoviocytes*

Ils constituent le principal composant cellulaire de la couche bordante de la membrane synoviale. Stimulés par l'IL1 et le TNF α , elles produisent des facteurs de croissance et des cytokines pro-inflammatoires. Les synoviocytes ont une capacité de prolifération qui ressemble par certains aspects à celle des cellules cancéreuses constituant un panus. Les protéines p53, FAS ligand ainsi que les voies de signalisation NF κ B et PI3 kinase sont particulièrement impliquées dans le phénomène de résistance des synoviocytes à l'apoptose (Beavis et al, 2011 ; Cheng et al, 2011).

➤ *Lymphocytes B*

La théorie du complexe trimoléculaire minimise le rôle tenu par les lymphocytes B. Cependant, l'efficacité du rituximab, un anticorps dirigé contre le marqueur CD20 des lymphocytes B, responsable de la déplétion des lymphocytes B chez les patients atteints de



PR, souligne leur importance dans la physiopathologie de la PR. Leur contribution dans la pathogénie de la PR se situe à plusieurs niveaux. Les lymphocytes B peuvent se comporter comme de véritables CPA car ils sont capables de présenter des antigènes aux lymphocytes TCD4+. En effet, Ils sont capables de reconnaître des auto antigènes via leurs récepteurs de type Ig (BCR). La prolifération clonale de ces lymphocytes B auto réactifs pourrait être favorisée par la cytokine BAFF qui fait partie de la grande famille des TNF. Cette cytokine, interagit avec des récepteurs présents sur les lymphocytes B. Ces dernières produisent également certaine auto anticorps détectés dans la PR tels que les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-peptides citrullinées (**Di et al, 2011**).

Acteurs intercellulaires

➤ *les cytokines*

Les cellules communiquent entre elles par contact de cellule à cellule ou en utilisant des messagers intercellulaires appelés cytokines. Dans la PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires. Les cytokines produites par les synoviocytes, telles que le TNF α , l'IL1, l'IL15, l'IL18, l'IL6, mais aussi les facteurs de croissance et les chimiokines, Sont présentes à des concentrations élevées dans le liquide synovial mais aussi dans le sérum des patients atteints de PR (**Chen et al, 2011**).

Des traitements anti-TNF α et anti-IL6 ont montré une efficacité anti-inflammatoire remarquable en réduisant l'angiogenèse et l'infiltrat inflammatoire dans la synoviale. L'IL17 et l'IL18 induisent l'expression de nombreux médiateurs de l'inflammation par activation du facteur de transcription NF κ B. L'IL6 est une cytokine qui cumule des propriétés à la fois pro- et anti-inflammatoires. En effet, d'une part l'IL6 induit les protéines de la phase aiguë de l'inflammation, et d'autre part elle est capable de freiner la production de l'IL1, du TNF α et des chimiokines. La neutralisation de l'IL6 par un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL6 (tocilizumab) donne en effet des résultats très pertinents dans la PR (**Chen et al, 2011**).

Acteurs intracellulaires

➤ *les voies de signalisation*

Lorsqu'une cytokine se fixe sur un récepteur membranaire, elle provoque une modification de conformation du récepteur qui aboutit à la phosphorylation du récepteur lui-même ou d'une enzyme associée à ce récepteur. Cette première phosphorylation entraîne l'activation en cascade d'autres enzymes appelées les protéines kinases qui activent à leur tour les facteurs de transcription. Ces facteurs de transcription régulent la synthèse de protéines en agissant directement sur le promoteur des gènes. L'activation des



facteurs de transcription est induite par des protéines kinases qui ont une activité phosphorylante. Cette phosphorylation du facteur de transcription permet sa translocation du cytoplasme vers le noyau ou encore augmente son affinité pour l'ADN par changement conformationnel. Ces voies de phosphorylation contribuent en fin à la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et des métalloprotéinases responsables de la destruction cartilagineuse (**Saber et al, 2011**).

5.2.3. Phases de destruction cartilagineuse

Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la destruction ostéoarticulaire. La destruction ostéoarticulaire est la conséquence de la prolifération pseudotumorale de la synoviale et de l'action des cytokines. La nette réduction des destructions articulaires chez les patients traités pour leur PR par des antagonistes de l'IL6 et du TNF α démontre clairement le rôle structural de ces cytokines dans cette maladie (**Yeo et al, 2011**).

Les cytokines pro-inflammatoires participent à cette destruction articulaire en induisant non seulement la synthèse de facteurs de croissance nécessaires à la prolifération de la synoviale, mais aussi la production par les synoviocytes de métalloprotéinases, de cathepsines et de collagénases responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage. L'implication du système RANK/RANKL dans la résorption osseuse sous-chondrale des patients atteints de PR est démontrée. Le receptor activator of NF κ B ligand (RANKL) est une cytokine exprimée à la surface des cellules de la lignée ostéoblastique, mais aussi des lymphocytes activés et des cellules endothéliales. La production de RANKL est régulée par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL6 et le TNF α , mais aussi l'IL17. RANK est le récepteur membranaire de RANKL et l'ostéoprotégérine la forme soluble du récepteur. La liaison de RANKL à son récepteur membranaire RANK, présent sur les préostéoclastes, favorise la différenciation et l'activation des ostéoclastes. RANKL est trouvé à des concentrations élevées dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de PR (**Yeo et al, 2011**).



5.2.4. Phase de réparation

Cette phase peut être concomitante des précédentes, mais les processus préparatifs sont généralement insuffisants à compenser le processus de destruction. Certains facteurs de croissance, comme le TGFb (*Transforming Growth Factor b*), induisent la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les chondrocytes. L'IL10 et le TIMP (*Tissue Inhibitor of Métalloprotéine*) inhibent la libération des métalloprotéases par les synoviocytes (Sany, 1999).

5.3. Les médiateurs de l'inflammation

Le dysfonctionnement des différentes cellules de l'immunité observé au cours de la PR est certainement une conséquence d'un déséquilibre de la production de certains facteurs qui donne lieu à la surexpression ou à la suppression d'autres facteurs, notamment des anticorps, des cytokines, des chimiokines et des enzymes métalloprotéases. Tous ces facteurs constituent un réseau qui contribue aux caractères systémique et chronique de la PR (Hayder, 2011).

5.3.1. Les auto-anticorps

Des études réalisées chez les rongeurs ont montré que des anticorps spécifiques dirigés contre des auto-antigènes sont directement impliqués dans la pathologie de la PR et contribuent au caractère auto-immun de cette pathologie ; ils sont appelés auto-anticorps. Le plus documenté de ces auto-anticorps reste le facteur rhumatoïde (FR). Il a été identifié en 1949 comme un auto-anticorps appartenant à la famille des Immunoglobulines M (IgM) dirigé contre la région constante des IgG autologues. Ce facteur est exprimé dans 60-85% des cas de PR (Vencovsky et al, 2003).

5.3.2. Les cytokines et chimiokines

5.3.2.1. Les cytokines pro-inflammatoires

Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) : ce médiateur classique de l'inflammation a été identifié comme une cytokine clé de la PR (Fig. 4).

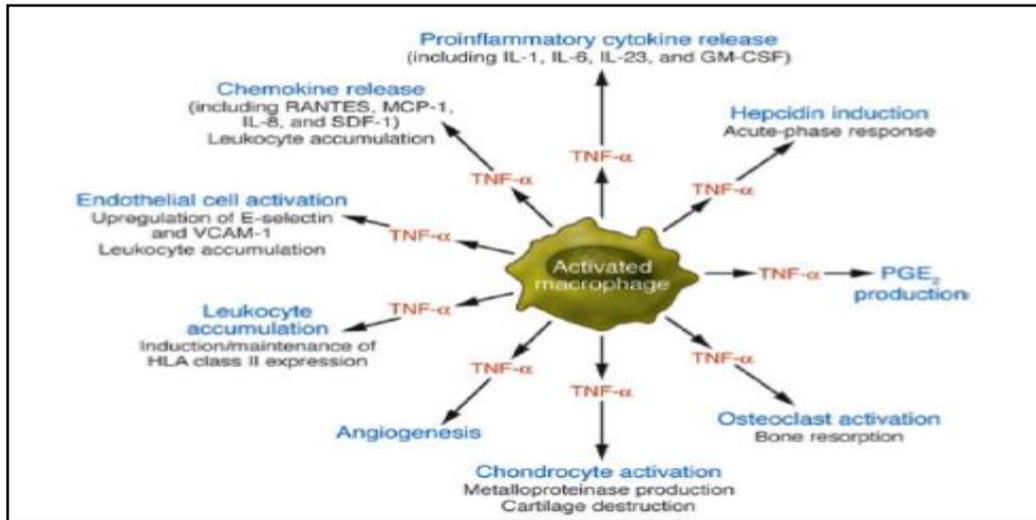


Fig. 4 : Importance du TNF- α dans la pathogénie de la PR (Li et al, 2004).

L'importance de cette cytokine dans la pathogénie de la PR a entraîné le développement d'anticorps monoclonaux (Walsh et al, 2010).

- **IL-1** : cette cytokine est produite par les macrophages activés et les fibroblastes de la membrane synoviale (Dayer et al, 2003; Suda et al, 1999). Induite par le TNF- α , elle permet l'expression des enzymes métalloprotéases (Ji et al, 2002).
- **IL-6** : Les macrophages et fibroblastes synoviaux représentent la source prédominante d'IL-6 (Nishimoto et al, 2000). Elle présente un rôle pivot dans la PR et plus spécifiquement dans la destruction osseuse due à l'induction de l'activation des enzymes métalloprotéases (Mihara et al, 2009).
- **IL-17** : produite par les Th17 (Hueber et al, 2010). et les mastocytes, l'IL-17 joue un rôle majeur dans l'initiation de l'inflammation. Chez les patients atteints de PR, elle est exprimée dans la membrane synoviale et régule l'expression de diverses cytokines (Kotake et al, 1999 ; Chabaud et al, 1999).
- **IFN- γ** : Plusieurs études ont classé la PR comme une maladie à prédominance Th1 associée à une surexpression d'IFN- γ par les LT auto-réactifs. Cette classification découle surtout de l'étude du modèle d'arthrite induite au collagène et l'IFN- γ augmente la sévérité de la maladie (Terato et al, 1992).
- **Autres cytokines** : D'autres cytokines dépendantes sont impliquées dans la pathogénie de la PR, on retrouve l'IL-2, l'IL-7, l'IL-9, l'IL-15 et l'IL-21. Elles sont également retrouvées dans la membrane synoviale de patients atteints de PR (Brennan, 1998).



5.3.2.2 Les cytokines anti-inflammatoires

En réponse à l'activation des cellules de l'immunité et aux cytokines pro-inflammatoires produites, des mécanismes anti-inflammatoires tentent de contrôler ce processus d'auto-réactivité installé dans les articulations. Ces mécanismes anti-inflammatoires sont gérés par des cytokines, dites de type Th2, on retrouve :

- **IL-4** : Il a été montré que cette cytokine est présente à des quantités très faibles dans le liquide synovial de patients atteints de PR (**Miossec et al, 1997**). Ce manque en IL-4 contribue au déséquilibre des médiateurs de l'inflammation chez les patients atteints de PR (**Lubberts et al, 2000**).
- **IL-10** : elle inhibe l'expression de l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α et augmente le ratio IL-1Ra / IL-11 (**Schulze-Koops et al, 2001**).
- **IL-13** : tout comme l'IL-4, l'IL-13 présente une activité inhibitrice sur les fonctions gonocytaires (**Hershey, 2003**).

5.3.2.3 Les chimiokines

Les chimiokines sont des cytokines spécifiques du chimiotactisme qui aident les leucocytes à migrer à travers la barrière endothéliale et à atteindre le tissu synovial ce qui permet d'initier et d'entretenir l'arthrite (**Kunkel et al, 1996**). Cette famille de cytokines inhibe l'expression de certaines enzymes métalloprotéases par les fibroblastes synoviaux. Les interactions entre ces familles de chimiokines et les cytokines des voies Th1, Th17 et Th2 permettent de perpétuer l'inflammation au niveau des articulations ce qui contribue au caractère chronique de la PR (**Blaschke et al, 2003**).

5.3.3 Les enzymes métalloprotéases

Les métalloprotéases ou MMPs représentent la famille des endopeptidases. Elles sont capables de dégrader les protéines de la matrice extracellulaire dont le collagène et le protéoglycane (**Woessner, 1991**). Au cours de la PR, la destruction du cartilage articulaire est causée par certaines de ces métalloprotéases dérivées à la fois de la synovite (**Takizawa et al, 2000**).



6. Aspect clinique de la PR

La PR se caractérise par une très grande hétérogénéité clinique. Le mode d'entrée de la pathologie varie grandement d'un patient à l'autre. Cette phase initiale peut durer de quelques mois à quelques années (Maclé, 2012).

6.1 La polyarthrite débutante

Les premiers signes cliniques de la PR débutante sont inconstantes. Cependant, à l'interrogation des patients, il s'agit généralement d'arthralgies d'horaire inflammatoire maximales le matin. Les douleurs réapparaissent alors en fin de soirée et pendant la nuit suivante. Notons qu'au début de la pathologie, aucune déformation articulaire n'est observable (Maclé, 2012).

A l'examen matinal, les articulations concernées sont douloureuses à la pression et à la mobilisation et peuvent être légèrement tuméfiées avec parfois un aspect des doigts <<en fuseau>> (Fig. 5) (Maclé, 2012).



Fig. 5: Aspect clinique de polyarthrite rhumatoïde débutante avec notamment athrosynovite des inter-phalangiennes proximales (Maclé, 2012).

De plus, bien que rare, il est important de souligner que certains cas de PR ont un début biologique pure donc sans signe clinique. Cette possibilité est évoquée par la découverte chez des sujets sains donneurs de sang de facteurs rhumatoïdes, d'anticorps anti-ccp ou des deux. Un pourcentage non négligeable de ces patients développerait alors une PR avec signes cliniques dans les années suivant la découverte de ces auto-anticorps (Maclé, 2012).

6.2 La polyarthrite en phase d'état

La phase initiale de la PR est de durée variable. Elle peut aller de quelque mois à quelque année. La PR rentre alors dans sa phase d'état marquée par des atteintes



articulaires caractéristiques souvent fixes, bilatérales et symétriques devenant progressivement déformantes, destructrices et invalidantes. Notons tout de même que près de 30% des patients atteints de PR ne présenteront pas de déformation articulaire ni d'anomalie radiographique même en phase d'état. Ces atteintes articulaires peuvent s'accompagner d'autres manifestations extra-articulaires (Maclé, 2012).

6.2.1. Manifestations articulaires

A la phase d'état, les synovites chroniques se manifestent par des tuméfactions articulaires à l'origine des érosions et déformations. Cette pathologie peut concerner toutes les articulations du corps. Cependant, les mains et les pieds sont les articulations les plus fréquemment touchées par la maladie (Fig.6) (Radideau et al, 2010).

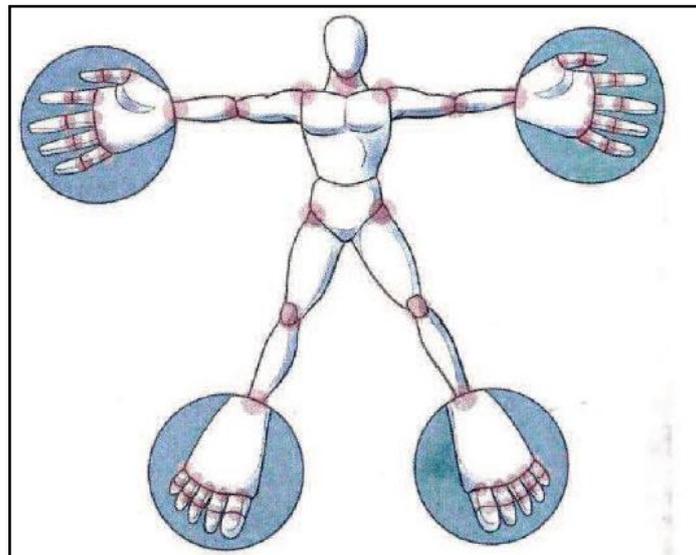


Fig. 6 : Topographie des lésions de la polyarthrite rhumatoïde (Radideau et al, 2010).

6.2.1.1 atteintes des mains

L'atteinte des mains est la plus fréquente (90% des PR) et souvent la déformation inaugurale de la pathologie. Les déformations des doigts sont très variables mais souvent invalidantes. La déviation cubitale des doigts correspond à la déviation des quatre derniers doigts vers le bord cubital de la main d'où son appellation de déviation<<en coup de vent>> (Fig.7 A). C'est à cette phase qu'un appareillage de repos peut permettre de freiner l'évolution cubitale. La déformation se fixera ultérieurement pour devenir totale mentir réductible (Fig.7.B) (Maclé, 2012).

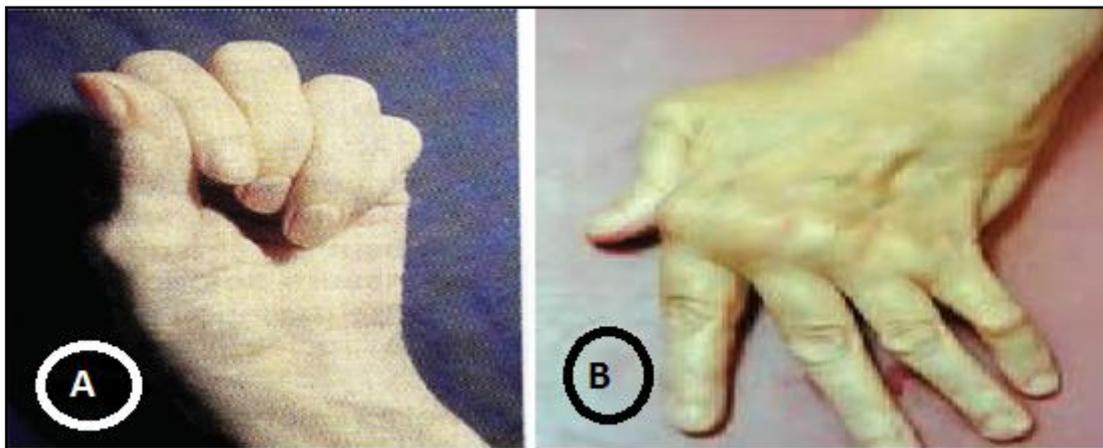


Fig. 7 (A) : déviation cubitale réductible, mauvais enroulement de l'index en flexion
(B) : déviation du «<<pouce en Z>> (Maclé, 2012).

❖ **Autres déformations des doigts :**

Les déformations des doigts peuvent être déphasées en plusieurs étapes (**Fig. 8**).

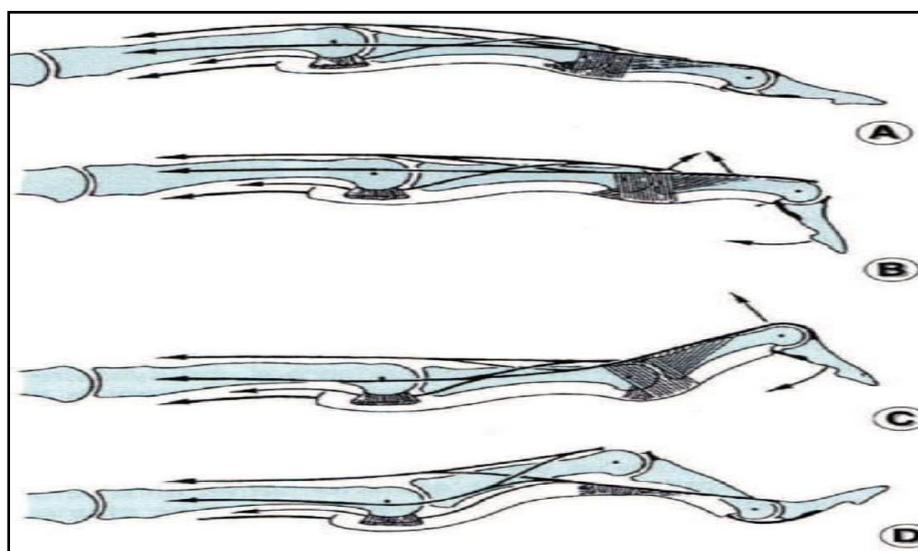


Fig. 8 : Mécanismes des déformations des doigts. A : balance tendineuse normale; B: doigt « en maillet »; C: doigt « en col de cygne »; D: déformation « en boutonnière » (Sany in Maclé, 2012).

6.2.1.2 Atteintes des poignets

Les altérations articulaires des poignets sont très fréquentes au cours de la PR (près de 90% des cas). Ces déformations articulaires peuvent être de deux types, souvent associés entre eux et aux atteintes des doigts vues précédemment (**Herzberg, 2007**).



6.2.1.3 Atteintes des pieds

Près de 90% des patients souffrant de PR présentent des atteintes articulaires au niveau des pieds. Ces manifestations entraînent progressivement d'importants troubles de la marche. L'atteinte la plus caractéristique concerne l'avant-pied. (Fig.9)

(Sany in Maclé, 2003).



Fig. 9:Atteintes des pieds chez les patients atteints de PR (griffe des orteils)

(Sany in Maclé, 2012).

❖ autres atteintes articulaires

Toutes les articulations du corps peuvent présenter les synovites chroniques et les érosions osseuses caractéristiques de la PR. Plus de la moitié des patients souffrent d'atteinte des genoux se manifestant par des épanchements articulaires (Fig.10)

(Sany in Maclé, 2003).



Fig.10: La radiographie révèle une destruction du cartilage du genou droit

(Sany in Maclé, 2003).

❖ Atteintes des épaules

Les épaules sont touchées dans au moins 60% des cas. Les lésions sont et complexes. Ces arthropathies de l'épaule se manifestent par une limitation douloureuse de l'amplitude articulaire évoluant. De plus ces lésions peuvent être à l'origine de dorsalgies chroniques (Maclé, 2012).



❖ Atteintes des coudes

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

6.2 .2 Manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires confirment le caractère systémique de la PR. Elles sont inconstantes et très variables (**Tableau1**). Ces manifestations concernent principalement les PR érosives, anciennes et fortement séropositives (**Menkènes in Maclé, 2012**). Ces manifestations extra-articulaires participent considérablement à la mortalité des patients polyarthritiques puisque certaines d'entre elles mettent en jeu le pronostic vital comme par exemple la vasculaire nécrosante, la péricardite, ou la fibrose pulmonaire.

Tableau 1: liste non exhaustive des principales manifestations extra-articulaires de PR (**Menkènes in Maclé, 2012**).

Organe	Manifestation	Fréquence
Signe généraux	Fièvre Asthénie Anorexie amaigrissement	20-25% Lors des poussées Lors des poussées Lors des poussées
Tendons	Ténosynovites	Presque constantes
Tissus sous-cutanés	Nodules rhumatoïdes	10-20%
Organes hématopoïétiques	Anémie Hyperplaquettose Adénopathies	20-30% 12-33% 20-30%
Système nerveux périphérique	Polyneuropathies ischémique	1%
Muscles	Amyotrophie Myosite	Fréquente Rare
Poumons	Dilatation des bronches Fibrose interstitielle diffuse Nodules rhumatoïdes	5-30% 1-5% 0.4%
Cœur et vaisseaux	Péricardite Lésion valvulaires spécifiques Vascularité	2-10% (40%) 3% 1% (25%)
Œil	Syndrome de Goujerot-Sjogren	20-25%



6.3. Evolution de PR

La PR est une maladie qui évolue en 3 phases : dans un premier temps, l'inflammation intervient par le biais de l'enchaînement d'un certain nombre de phénomènes biochimiques et cellulaires, étroitement liés entre eux, culminant avec la libération de cytokines pro-inflammatoires dans la synovite, ce qui occasionne des douleurs, une sensibilité à la pression et un gonflement autour des articulations. Dans un second temps, cet enchaînement entraîne une prolifération des cellules immunitaires qui épaississent la membrane synoviale et entraînent la formation du pannus. Enfin, les enzymes (métalloprotéinases, sérine protéases) présentes dans l'articulation et à l'interface pannus -cartilage, provoquent la destruction du cartilage et de l'os sous-chondral. Un traitement précoce et adéquat des patients détermine l'évolution de la maladie et notamment permet de prévenir les destructions articulaires et les complications qui résultent d'un état inflammatoire chronique (lymphomes, troubles cardiovasculaires, etc) (Klareskog et al, 2009).

7. Diagnostic de la PR

Un diagnostic précoce est essentiel à la mise en œuvre d'une stratégie thérapeutique adaptée et efficace, apte à limiter les symptômes et surtout la progression vers les déformations articulaires irréversibles et invalidantes.

La démarche diagnostic de la PR doit amener le praticien à remplir trois objectifs majeurs :

- ✓ reconnaître un rhumatisme inflammation débutant pouvant correspondre à une PR.
- ✓ Eliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini.
- ✓ Rechercher devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique destructive.

Le diagnostic reposera principalement sur les résultats des examens cliniques, biologiques et radiologiques (Maclé, 2012).

7.1. Signes clinique

Les signes cliniques au début de la PR sont très variables. Ce sont néanmoins les principaux arguments que la médecine a sa disposition pour son diagnostic. L'Association des Rhumatologues Américains (ACR) a proposé en 1987 (Tableau.2) une série de critères pour la classification de la polyarthrite rhumatoïde. Ces critères sont souvent pris en défaut



à la période précoce de l'évolution. Par ailleurs, il faut noter l'absence de critères d'exclusion (**Burmester et Pezzutto, 2000**).

Tableau 2 : Les critères de classification de la PR (**Burmester et Pezzutto, 2000**).

Critères
1. Raideur matinale
2. Arthrite atteignant au moins trois groupes d'articulation
3. Arthrite des articulations de la main (radiocarpiennes, MCP, IPP)
4. Arthrites symétriques
5. Nodosités rhumatoïdes
6. Présence de facteur rhumatoïde
7. Signes radiologique de la polyarthrite rhumatoïde

L'apparition des lésions érosives articulation caractéristique, souvent après quelque mois de suivi, viendra confirmer le bien fondé du diagnostic. Rappelons toute fois que l'absence de signes clinique articulation ne suffit pas pour autant a éliminer le diagnostic de PR puisque certaines d'entre elles ont un début biologique pur (**Maclé, 2012**).

7.1.2 Signes biologique

Certain examens biologiques doivent être systématique réalisés.ils pourront alors apporter du poids en faveur du diagnostic d'une pour au contraire d'une autre pathologie. Ainsi, il doit être effectué un bilan sanguin, certain analyse immunologique et un examen du liquide synoviale.ces variations biologiques sont inconstante surtout au début de la pathologie en effet, certain patients présenteront tout au long du développement de leur maladie des bilans biologiques normaux (**Maclé, 2012**).

7.1.2.1 Bilan sanguin

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

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

Dans 90% des cas, le bilan sanguine mettra en évidence un syndrome inflammatoire par une augmentation de la VS supérieure a 20mm a la 1ére heure et une CRP supérieure a 10 mg /l. précision toutefois, que la présence d'une inflammation n'est absolument pas spécifique de la PR. La NFS pourra révéler dans prés d'un tiers des cas une



hyperthrombocytose inflammation et plus rarement une anémie, une leucocytose ou encore une leucogranulopénie (Maclé, 2012).

7.1.2.2 Analyses immunologique

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

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

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

Dans le cadre de la PR et son diagnostic, les principaux anticorps recherchés sont présentés dans le tableau 3 suivant avec leur sensibilités et spécificité respectives.

Tableau. 3 : Facteurs rhumatoïdes IgM et IgA et Antipérimucléaires au cours de la PR (Sany in Maclé, 2003).

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

➤ Les facteurs rhumatoïdes ou F

Les FR sont des anticorps, le plus souvent IgM mais parfois IgA, IgG, IgD ou encore IgE. Ils sont dirigés contre des immunoglobulines IgG humaines ou animales. La détection des FR se fait aujourd'hui par néphélométrie laser ou par technique ELISA.

La technique ELISA a un autre avantage de pouvoir mettre en évidence les différents isotypes de la FR. 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 types IgA (Maclé, 2012).

6.2.2.3 Examen du liquide synovial et le 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 (Baclé, 2012).

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 (Maclé, 2012).

6.1.3 Les signes radiologiques

Un bilan radiographique (des mains, pieds et toute autre articulation symptomatique) doit être envisagé dès la première consultation médicale en cas de suspicion de PR (Fig.11) (Maclé, 2012).

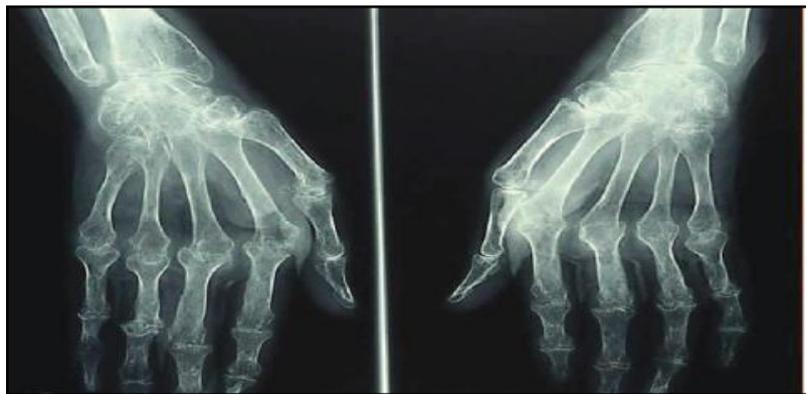


Fig. 11 : Aspect radiographique typique d'une PR évoluée (Maclé, 2012).

8. Traitement

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde est généralement complexe, long, difficile, en raison de la maladie, des insuffisances de certaines thérapeutiques et des nombreux accidents que ces thérapeutiques peuvent provoquer (Pawlotsky, 1998).

8.1 Les objectifs du traitement

Les objectifs du traitement de la PR sont multiples



- ✓ Réduire la douleur et l'inflammation articulaire par les traitements symptomatiques.
- ✓ limiter voire même empêcher les érosions et déformation ostéo-articulaires par les traitements de fond (**Pawlotsky, 1998**).

8.2 traitement symptomatique

Il agit de médicaments symptomatique, à action immédiate mais de durée relativement brève, de l'ordre de quelques heures.

8.2.1 les antalgique

- Il agit essentiellement d'antalgique périphériques tels : La glafénine.

8.2.2 les anti-inflammation non stéroïdiens(AINS)

Ils sont nombreux et peuvent se présenter sous différentes formes pharmaceutiques :

- Exemple : l'indométacine, et autre d'AINS se présentant sous plusieurs formes : flurbiprofène.

8.2.3 les corticoïdes

Il existe de nombreuses spécialités et formes, mais dans la PR on utilise essentiellement, la prednison par voie orale selon des règles précises.

8.3. Les médicaments de fond

Les médicaments dits de fond ont une action lente, des effets retardés, qui ne pourront être appréciés qu'au bout de plusieurs mois de traitement (3 à 6 mois).

- ✓ Par exemple : les anti-paludéens de synthèse, la pénicillamine, la sulfasalazine, le méthotrexate .
- ✓ Les autres immunosuppresseurs : cyclophosphamide, chlorambucil sont des traitements efficaces .

Les immunomodulateurs : le lévamisol est parfois utilisé (**Pawlotsky, 1998**).



Chapitre II

Plante

Médicinale



Matricaria pubescens

Matricaria pubescens est une plante spontanée, elle pousse en abondance dans les régions Sahariennes. Elle est très utilisée en médecine et préparations traditionnelles (Amirat et al, 2006).

1. Nomenclature de plante

- *Aaronsonia pubescens* (Dasf)
- *Matricaria Pubescence* (Desf.) Schultz.

Matricaria vient du mot latin « matrice », utérus, correspondant à l'herbe *Matricaria*, une plante qui diminue les douleurs menstruelles ; *Pubescence* : velu.

Arabe : ouazouaza, Guretoufa

Targui : ainesnis

Anglais : hairy camomile

Français : amomille pubescente (Benhouhou et saadoun, 1986).



2. Classification

Sa classification et son aspect sont illustrés par le tableau 4 et la figure 12 respectivement.

Tableau. 4: Classification systématique du plant (Belkhiri ,2009 ; Touafek ,2010).

Embranchement	Spermaphytes
S/Embranchement	Angiospermes
Classe	Monocotyledones
Sous-classe	Compositae
Ordre	Asterales
Famille	Astéracées
Genre	<i>Matricaria</i>
Espèce	<i>Pubescens</i>
Nom français	Camomille
Nom vernaculaire	Guretoufa, Ouazouaza
Nom tamasheq	Aynasnis

3. Description morphologique

Matricaria pubescens est une petite plante annuelle, de 10 à 20 cm, a tiges nombreuses couchées puis redressées. Les tiges vestes sombres et minces sont juste légèrement ramifiées

(Bounaga, 1999).

Les feuilles profondément disséquées avec chaque extrémité du lobe en pointe blanche sont légèrement charnues et d'une longueur entre 10 et 20 mm. Les fleurs jaunes tubulaires sont groupées en têtes discoïdes hémisphériques (Fig.12). Les têtes des fleurs ont un diamètre de 5 a 8mm environ, et placées a la fin des tiges. Les fruits sont akènes avec une petite aigrette membraneuse qui aide à la dispersion. La plante entière a une



odeur très agréable. La floraison se voit en printemps au nord de Sahara algérien (Bounaga et Brac, 1989 ; Ozenda, 2004).



Fig.12 : Photo de la plante *Matricaria pubescens*
(Bounaga et Brac, 1989 ; Ozenda, 2004).

4. Distribution géographique

Locale : Commun au Sahara algérien.

- Régionale : le nord d'Afrique.
- Globale : cette camomille est endémique au nord d'Afrique
(Benhouhou et saadoun, 1986).

5. Ecologie

Matricaria pubescens grandit dans les conditions du désert avec une moyenne de 100 mm de pluie annuellement. Elle est toujours trouvée dans les wadis non salés et les terrains du sable argileux protégé et occasionnellement dans les terrains sablés caillouteux (Bellakhdar, 1997).

6. Partie utilisée

La plante entière est collectée fraîche en printemps et vendue au marché dans plusieurs oasis au sud (Béchar, Djanet, El Golea). Elle est préparée comme une infusion ou poudre et utilisée ultérieurement (Benhouhou et saadoun, 1986).



7. Utilisation traditionnelle de la plante

Dans une large mesure, l'utilisation de cette plante dans la médecine traditionnelle est très variée. Selon le nombre de personnes provenant de différentes parties du désert, elle est utilisée pour traiter la dysménorrhée (tous les troubles des conditions liées à la menstruation), la toux et les maladies oculaires, les maladies rénales, les rhumatismes et les douleurs des maladies infectieuses et de l'abdomen, et la sécheresse, la dentition, les allergies, des troubles gastro-intestinales et la morsure des scorpions.

Elle est également utilisée dans la saveur des soupes, en particulier au cours du mois de Ramadan ; le beurre fondu des chèvres lorsqu'il est filtré à travers les tiges et les feuilles de la plante devient très parfumé et se conserve mieux ; elle peut être ajoutée au thé. Elle est récoltée et commercialisée à grande échelle dans les marchés (Amirat, Debbakh, Naghmouche ,2006 ; Lhuilier ,2007).



Chapitre III

Les modèles

Animaux



Les modèles animaux d'arthrite, essentiellement les modèles murins, sont utilisés soit pour déterminer les mécanismes physiologiques impliqués dans la pathogénie de la PR, soit pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et valider des traitements potentiels. Ils présentent de nombreuses caractéristiques analogues à la PR humaine mais possèdent également des différences. Ainsi, il existe 3 critères de sélection d'un modèle animal :

- La capacité à prédire l'efficacité des agents thérapeutiques chez l'Homme.
- La facilité d'utilisation du modèle (reproductibilité des résultats, durée d'expérimentation).
- La similitude avec la pathogénie humaine (**Bendele, 2001**).

1. Les premiers modèles animaux de PR

De nombreux modèles animaux de la PR ont été établis durant les dernières décennies. Le premier modèle décrit était l'induction de la maladie chez le rat par une injection unique d'adjuvant de Freund contenant du *Mycobacterium tuberculosis*. L'arthrite serait dans ce cas induite par un composant de la paroi cellulaire de la mycobactérie, le muramyl dipeptide, qui possède des propriétés immuno-stimulatrices mais ne provoque pas une réponse immune spécifique. De plus, d'autres adjuvants n'ayant pas de propriétés immunogéniques peuvent induire une arthrite chez certaines souches de rats: l'adjuvant incomplet de Freund, l'avridine ou le pristane. Une arthrite très similaire à la PR peut d'ailleurs être observée chez la souris après administration de pristane. Cependant, la nature immunologique de la maladie ainsi induite a été remise en question par plusieurs publications. Le mécanisme impliqué dans ce genre d'arthrite n'est pas vraiment connu mais il est possible qu'après immunisation, il y ait une augmentation de l'activité de cellules présentatrices d'antigène (CPA), menant à la présentation d'un antigène endogène par les lymphocytes T auto-réactifs (**Williams, 1998**).

Une autre façon d'induire l'arthrite chez les souris, les rats ou les lapins est de leur injecter une protéine antigénique (comme de l'albumine méthylée de sérum bovin) dans l'articulation des genoux des animaux pré-immunisés avec le même antigène. Cette méthode est appelée « Antigeninduced arthritis » (AIA). Le problème de ce modèle est que l'arthrite n'atteint alors que les articulations traitées, ce qui n'est pas représentatif de la propriété systémique de la PR. L'arthrite induite par AIA n'est pas restreinte au CMH de



classe II, ce qui en fait un modèle intéressant pour les études impliquant l'utilisation de souris transgéniques ou Knock-out.

D'autre part, une injection intra-péritonéale d'une suspension de paroi de streptocoque (SCW pour Streptococcal cell wall) soniquée peut causer l'arthrite chez des rats et des souris (Williams, 1998).

2. Le modèle d'arthrite induite par le collagène

2.1 Importance du collagène de type II

La forte incidence des anticorps anti-CII, particulièrement au cours des premières phases de développement de la PR, indique que le CII est l'un des auto-antigènes majeurs impliqués dans l'initiation de l'inflammation articulaire (Kim et al. 2004). Etant donné qu'il est exclusivement exprimé au niveau du cartilage articulaire, l'immunité développée à son encontre conduit à la dégradation de ce cartilage. Ce concept a été largement approuvé dans plusieurs études réalisées sur différentes espèces (rat, souris, singe) (Wooley, et Chapedelaine, 1997; Holmdahl et al, 1999). Ainsi, il est actuellement établi que l'arthrite induite au collagène est un modèle valide et relevant pour l'étude des mécanismes impliqués dans la pathogénie de la PR. En effet, ce modèle a permis de démontrer que l'auto-immunité au CII permet de développer une arthrite auto-immune caractérisée par une inflammation de la membrane synoviale, une destruction du cartilage articulaire et une érosion osseuse, analogues à la PR humaine (Cho et al, 2007).

2.2 Induction de l'immunité anti-CII

Depuis la fin des années 1970, c'est le modèle d'arthrite induite par le collagène (CIA pour Collagen-induced arthritis). Il s'agit d'une arthrite induite par une immunisation avec du collagène de type II, protéine abondante dans l'articulation, dans de l'adjuvant. Une forte réponse lymphocytaire B et T contre cet antigène articulaire est alors induite. Les modifications physiopathologiques incluent une inflammation synoviale avec infiltration de cellules polynucléaires et mononucléaires, la formation d'un panus, l'érosion de l'os et du cartilage ainsi qu'une fibrose. Chez la souris, la souche la plus utilisée de ce modèle est la souche DBA/1 car elle est prédisposée à développer de l'arthrite en réponse au collagène. L'immunisation de ces souris avec du collagène de type II bovin, ovin ou de rat engendre une forme relativement aiguë d'arthrite. A l'inverse, l'immunisation avec du collagène de même espèce (murin) entraîne une arthrite plutôt chronique et progressive



(Ditzel, 2004).

Les auto-anticorps dirigés contre le CII murin semblent être à l'origine du mécanisme d'initiation de la pathogénie dans ce modèle. En effet, durant les premiers stades du développement de l'arthrite, les anticorps anti-CII se lient au cartilage articulaire et déclenchent la cascade du complément qui va jouer le rôle de pont entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. (Brand et al 2003).

Ce modèle CIA est restreint aux souches murines portant les CMH de types I-A_q et I-A_r, analogues aux sous-types de CMH DR4 et DR1 associés à la PR chez l'homme. Des études ont suggéré que des épitopes de collagène de type II similaires puissent être impliqués dans la PR et dans la CIA (Ditzel, 2004).

Le rôle de l'auto-immunité contre le collagène n'a pas encore été réellement démontré chez les patients atteints de PR. C'est pourquoi la recherche d'autres antigènes potentiels responsables de l'auto-immunité chez ces patients est poursuivie (Ditzel, 2004).

3. Les nouveaux modèles

Un nouveau modèle d'arthrite a été décrit chez le rat utilisant une immunisation avec une protéine du cartilage: COMP (cartilage oligomeric matrix protein). Comme dans le cas de la CIA, l'arthrite induite par COMP est contrôlée par des gènes du CMH, plus particulièrement par les haplotypes RT1_u et RT1_l.

L'application de la technologie des souris transgéniques dans le domaine de la biologie des cytokines a généré plusieurs nouveaux modèles d'arthrite dont les souris transgéniques pour TNF α et IL1- α (Wooley, 2004).

Le dernier modèle en date est la souris K/BxN. Cette souris résulte du croisement de la souris transgénique KRN-C57BL/6 transgénique pour un TCR spécifique d'un peptide de ribonucléase bovine présentée par la molécule I-A_k du CMH de classe II avec la souris auto-immune NOD (Non Obese Diabetes). Ce croisement permet d'introduire une mutation nulle dans la chaîne TCR- α . Il a alors été observé que les descendants de ce croisement développaient une arthrite agressive, spontanée et symétrique dans les articulations périphériques avec une physiopathologie semblable à la PR. Les symptômes observés incluent une infiltration synoviale, la formation d'un panus, l'érosion de l'os et du cartilage (Wooley, 2004).



Partie
Expérimentale



Chapitre IV

Matériel et

Méthode



1. Matériel

1.1 Animaux

L'étude *in vivo* a été réalisée sur des rats male albinos wistar dont le poids varie entre 120 et 150 g procurés aux près de l'Institut Pasteur d' Alger. Les animaux répartis en 4 groupes comportant 5 chacun, sont hébergés dans des cages de polypropylène à une température ambiante, avec accès libre à l'eau et à l'aliment. Après une période d'adaptation de 15 jours, les rats sont pesés, marqués avant leur utilisation.

1.2. Matériel végétal « *Matricaria pubescens* »

La plante *Matricaria pubescens* a été récoltée au mois d'avril 2012 de la région d'Oued souf. L'identification a été faite par Dr Laouar Houssin (laboratoire de botanique a l'université de Sétif). La partie aérienne (tige, feuille, fleur) a été nettoyée, séchées à l'ombre et a température ambiante, puis stockées a l'abri de la lumière.

1.3. Réactifs

Les réactifs chimiques utilisés dans la présente étude sont : collagène type II, adjuvant complet de Freund (CFA), Adjuvant incomplet de Freund (IFA) provenant de sigma (Allemagne), chloroforme, acide acétique, Léau distillé.



Fig .13 : (A) : Adjuvant Complet de Freund

(B) : Collagène type II

(C) : Adjuvant Incomplet de Freund



2. Méthodes

2.1. Protocole expérimentale

Nous avons travaillé sur 20 rats repartis en 4 lots aussi homogènes que possibles en fonction de leur masse et nous avons établi un protocole qu'on peut le résumer dans la figure 14.

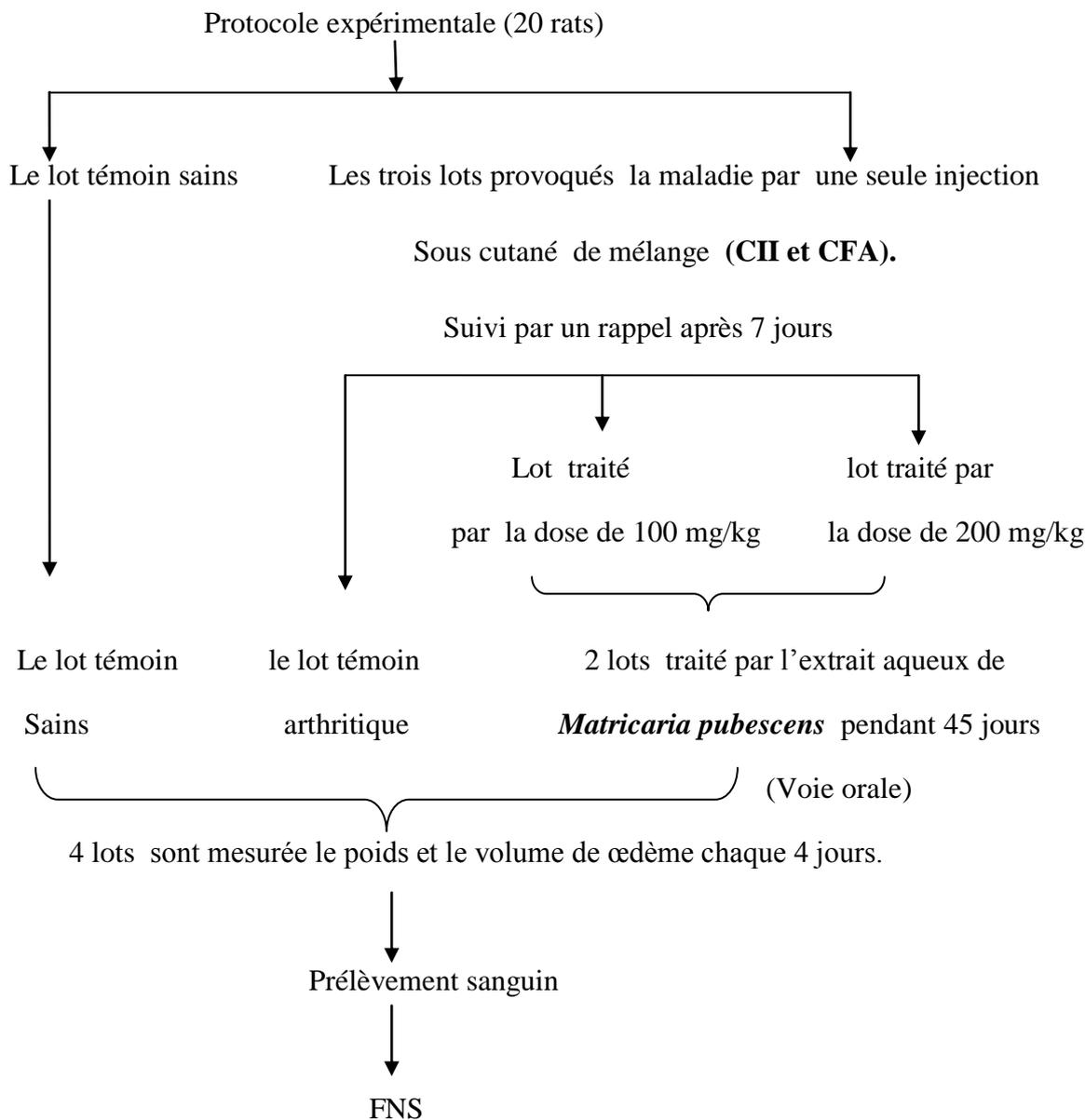


Fig. 14: Schéma représentatif du protocole expérimental.



2.2. Extraction

2.2.1. Préparation de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens*

L'extrait aqueux est préparé selon la méthode de Yoko et ses collaborateurs (2000). La partie aérienne du plant broyées sont mise à macérer dans l'eau distillé a un rapport de 10 g/100 ml sous agitation douce pendant 45 min a 100°C (**Fig.15. A**). Après filtration sur papier filtre (**Fig.15. B**), le filtrat séché à la fourre pasteur à la température de 100 °C. Après concentration. Nous avons obtenu une poudre de couleur marron (**Fig.15. C**).



Fig. 15 : A, B et C : Préparation de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens*.

2.3. Activité anti-inflammatoire in vivo

2.3.1. Œdème des pattes induites par le collagène type II (CII) et adjuvant complet de Freund (CFA) chez le rat

Pour évaluer l'effet anti-œdémateux de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens*, l'œdème des pattes est induits par le CII et CFA selon la méthode Shashi et ses collaborateurs (2012). Trois groupes des rats sont utilises dans ce test.

Les rats des groupes traités reçoivent 100 et 200 mg/kg de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens* par voie orale (gavage) une heure après l'induction de l'œdème et journalisé pendant 45 jours. Alors que les rats du groupe témoin sain reçoivent l'eau distillée.

L'œdème des pattes est induit par une seule injection de C II et CFA. Suivi par un rappel après 7 jours de la première induction. L'épaisseur des pattes est mesurée avant et une demi-heure après l'induction de l'inflammation par un pied a coulisse numérique (**Delaporte R. H et al. 2004**). La différence de L'épaisseur avant et après l'application du CII et CFA est calculée. Pour chaque lot traité, nous avons calculé le pourcentage

d'inhibition (% INH) de l'œdème des pattes traitées par rapport au lot témoin malade, en utilisant la formule suivante :

$$\% \text{ INH} = \frac{\% \text{ AUG témoin} - \% \text{ AUG traité}}{\% \text{ AUG témoin}}$$

Ce % INH exprime le pouvoir d'inhibition de l'œdème par une substance, donc l'activité anti-inflammatoire de cette substance.

Le pourcentage d'augmentation de la patte (% AUG) est donné par la formule

$$\% \text{ AUG} = \frac{V_t - V_o}{V_o}$$

V_o = Volume de la patte sans traitement

V_t = Volume de la patte après administration de CFA et traitement

2.3.2. Le taux de globules blancs (leucocytes)

Taux de globules blancs est calculé par la technique d' FNS (**Formule Numération Sanguine**).FNS est l'analyse des composants du sang. Elle est demandée couramment comme un outil permettant le diagnostic ou l'orientation de celui ci.

Elle procure le médecin de très précieuses données sur l'état général du malade. Elle comporte une analyse qualitative et quantitative des éléments figurés du sang (entre autre les globules rouges, blancs, et les plaquettes).

La FNS donc renseigne sur la quantité (concentration en hémoglobine et les hématocrites, etc..) et la qualité (VGM « Volume Globulaire Moyen » etc..) de ces dernières.

Parmi les diagnostics d'orientation que permet la FNS: l'anémie, l'inflammation et l'infection, le déficit immunitaire, et certaines maladies héréditaires du sang.

2.4. Analyses statistique

Les résultats des tests effectués in vivo sont exprimés en Moyenne \pm SEM par un logiciel (Graph Pad. Prism. V 6.01 [Trial]). La différence entre le contrôle et les différentes doses est déterminée par le test ANOVA pour les comparaisons multiples et la détermination des taux de signification. Les différences sont considérées statistiquement significatives au seuil de 0,05 ($p < 0.05$).



Chapitre V

Résultats et

Discussion



I. résultats

I.1. Evaluation de L'induction de la polyarthrite rhumatoïde chez le rat

L'induction de la polyarthrite rhumatoïde chez les rats Albinos Wistar a été effectuée par le collagène type II.

L'œdème des pattes est induites par une seule injection sous cutané de 300 μ l de CII et CFA. Suivi par un rappel après 7 jours de la première induction.

Le gonflement des pattes extérieures commencées après 24 jours de la première injection de CII il est atteint à sa valeur maximale le 36^{ème} jour (**Fig.16**). Les symptômes de la maladie n'ont touché que 3 rats parmi 5 (60%). L'inflammation est apparait au niveau des articulations des pieds intérieure, Articulations inter phalangiennes du pied et un faible pourcentage pour les articulations extérieure.

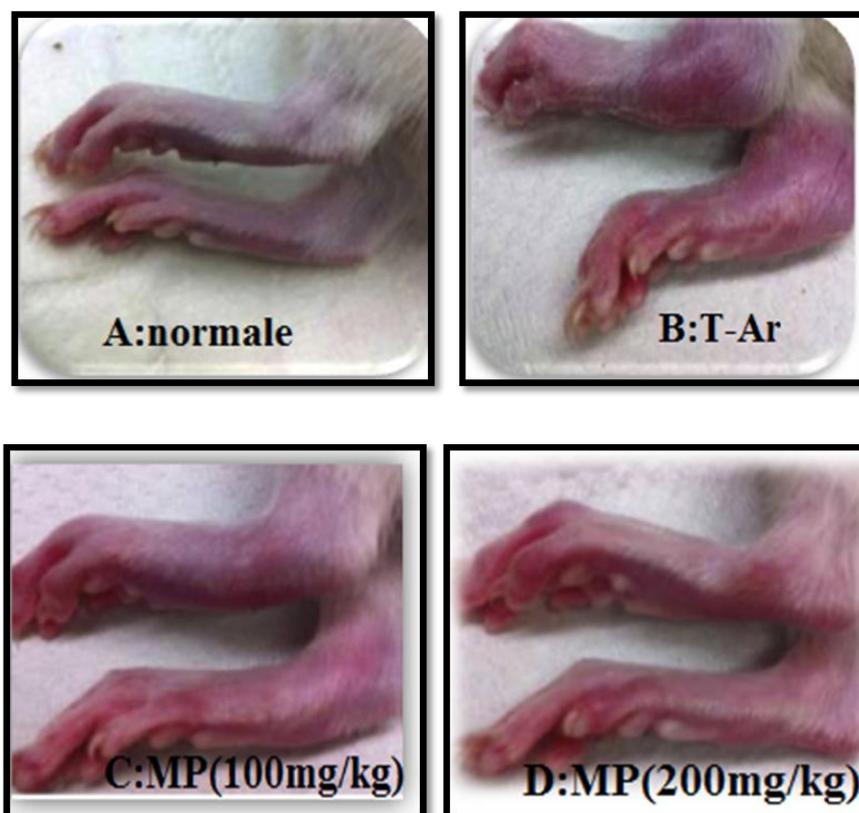


Fig.16 : l'effet de CII sur les pattes des rats :(A) témoins sain, (B) témoins arthritique, (C) CIA+MP (100mg/kg) et (D) : CIA+MP (200mg/kg).



I.1.1. Activité anti-inflammatoire in vivo de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens*

I.1.1.1. Effet de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens* sur l'œdème des pattes induites par CII chez le rat

L'effet anti-œdémateux de l'extrait aqueux a été investigué en utilisant le modèle d'œdème des pattes induites par le collagène type II chez le rat. Les rats témoins arthritiques. Ont développé un œdème caractérisé par une augmentation très très significative des pattes de groupe témoin arthritique avec une probabilité ($p < 0.001$) par rapport à l'épaisseur des pattes des rats témoins sains.

Les résultats illustre dans **la figure 17**, ont montré l'apparition de gonflement des pattes c'était vers le 24^{ème} jour après l'injection de CII chez les rats témoins arthritiques avec une valeur de $4.47 \pm 0,08$ mm. Dans le 36^{ème} jour il y'avait une augmentation très très significative ($p < 0.001$) estimé par une valeur maximale de $6.16 \pm 0,25$ mm lorsque le gonflement est deviens très significative ($p < 0.01$) dans le 45^{ème} jour avec une valeur de $5.92 \pm 0,24$ mm. A la comparaison au groupe témoins sains, l'épaisseur des pattes était $4.27 \pm 0,03$ mm, $4.33 \pm 0,02$ mm et $4.40 \pm 0,04$ mm dans le 24^{ème}, le 36^{ème} et le 45^{ème} jour respectivement.

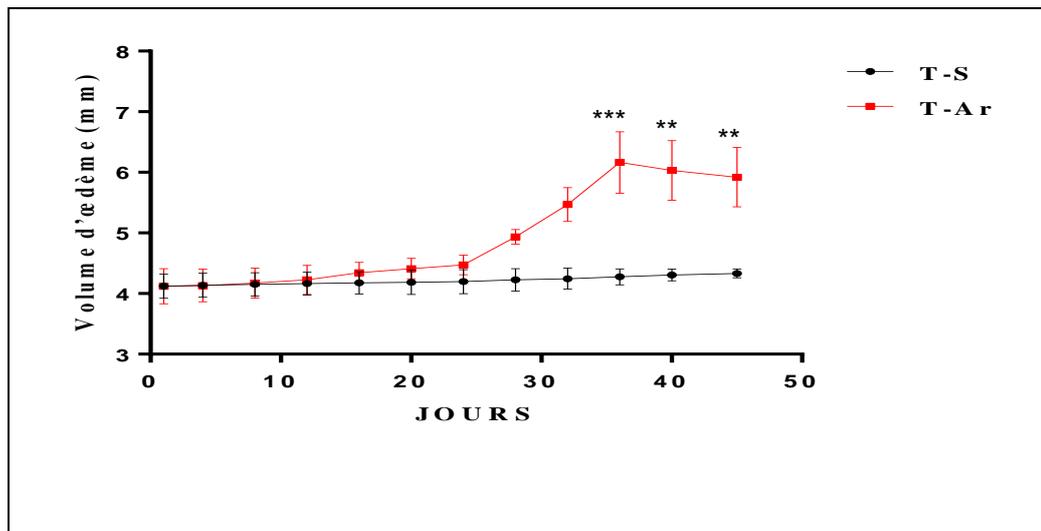


Fig.17 : L'effet de CII sur le volume d'œdème de groupe témoin arthritique. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM ($n = 5$) ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$ (ANOVA univariée suivie de tests de Dunnett).



L'administration de 100 mg/kg de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens* par voie orale (gavage) chez les rats arthritiques traité provoque une diminution non significative de l'œdème des pattes comparé à celui des rats témoins arthritique (Fig.18). Dans le 36^{ème} jour, on a observé chez les rats traité une diminution non significative de l'œdème $5,93 \pm 0,22$ mm. Le volume d'œdème est de valeur $5,87 \pm 0,20$ mm dans Le 45^{ème} jour.

Le traitement par 200 mg/kg d'extrait aqueux de *Matricaria pubescens* par voie orale induit une atténuation significative ($p < 0.05$) d'œdème par rapport aux rats du groupe témoin arthritique. Un volume maximale d'œdème de $5,35 \pm 0,06$ mm est observé dans le 40^{ème} jour est de $5,31 \pm 0,05$ mm après 45^{ème} jour (Fig. 18).

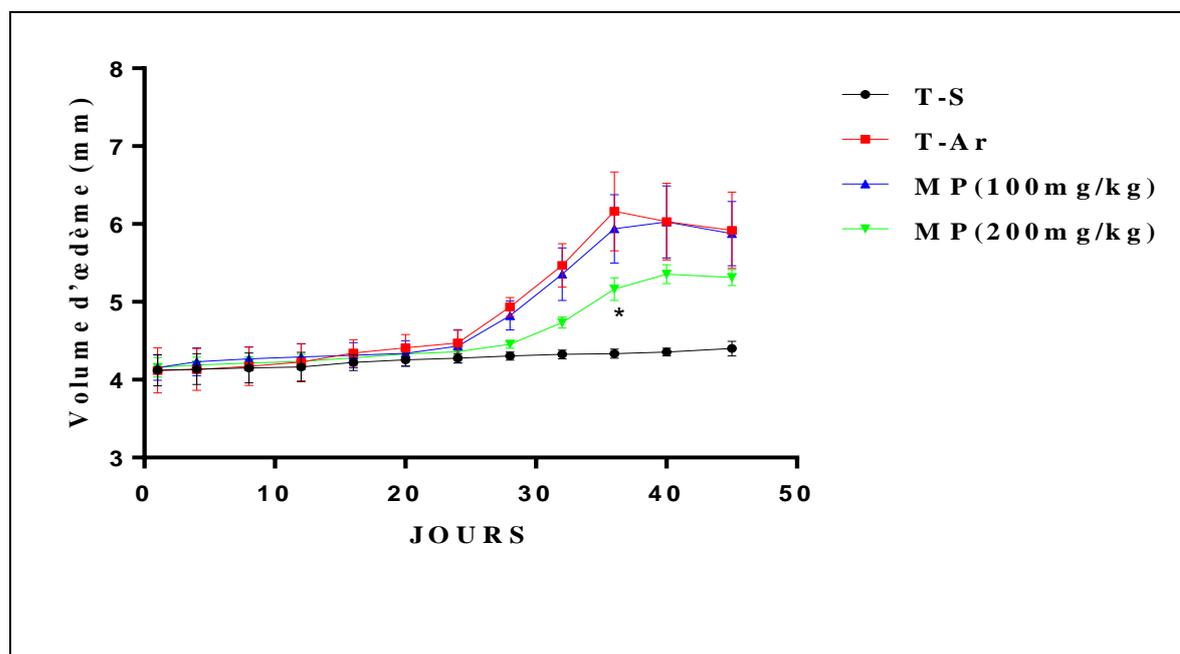


Fig.18 : Effet d'extraits aqueux de *Matricaria pubescens* (100 et 200 mg/kg) sur l'œdème des pattes induites par le CII chez le rat. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM ($n = 5$). ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$ (ANOVA univariée suivie du test de Dunnett).



I.1.1.2. Effet de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens* sur le poids corporel des rats

Les résultats mentionnés dans la **figure 19**, révèlent une augmentation significative du poids des rats de groupe témoins sains pendant la période d'expérience. Le poids de groupe témoins arthritique a été augmenté en parallèle à se lui les témoins sains avec une différence du poids jusqu'à le 32^{ème} jour. Après le 32^{ème} jour on a observé une diminution du poids causé par l'apparition de gonflement qui entrave la nutrition des rats, à partir du 40^{ème} le poids a été augmenté jusqu' à la fin d'expérience.

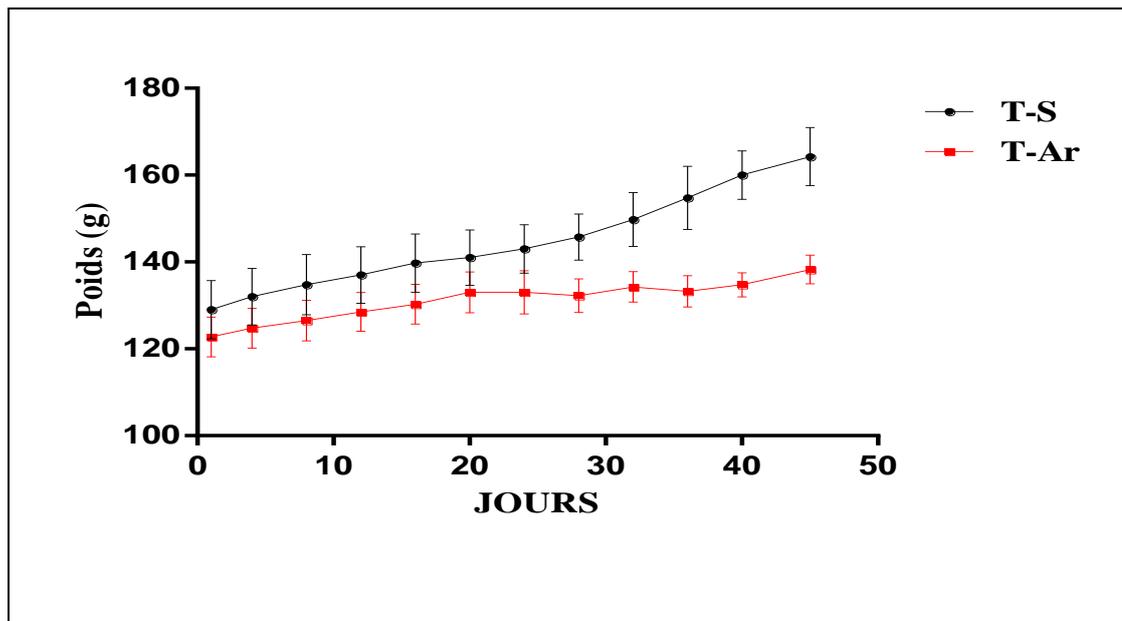


Fig.19 : L'effet de CII sur le poids corporel de groupe témoin arthritique. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM (n = 5) ***: p < 0.001, **: p < 0.01, *: p < 0.05 (ANOVA univariée suivie du t tests de Dunnett).

L'administration de 100 mg/kg et 200 mg/kg de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens* par voie orale chez les rats arthritiques traité n'a donné aucun effet désirable sur le poids corporel, lorsque on observé une augmentation du poids des rats traité (**Fig.20**) par rapport au groupe témoins arthritique.

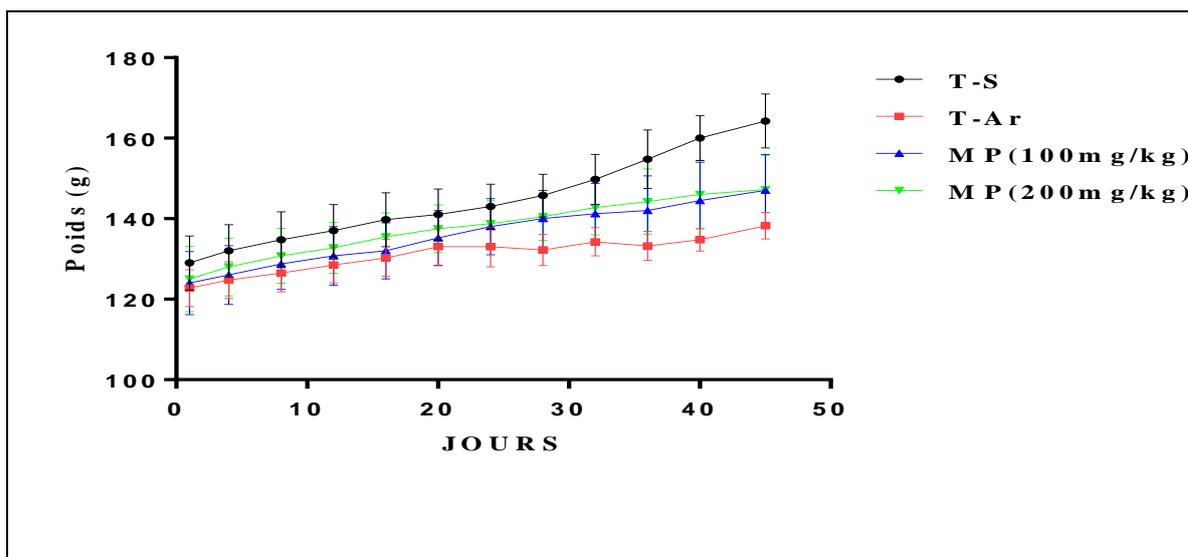


Fig. 20: Effet d'extraits aqueux de *Matricaria pubescens* (100 et 200 mg/kg) sur le poids corporel des rats arthritique et les rats arthritique traité. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM (n = 5). ***: p < 0.001, **: p < 0.01, *: p < 0.05 (ANOVA univariée suivie du t tests de Dunnett).

I.1.1.3. L'effet d'extraits aqueux de *Matricaria pubescens* sur le taux des déférentes cellule immunitaire (leucocyte, lymphocyte et granulocyte)

Selon les résultats de la FNS on trouvé une augmentation significative (p < 0.01) de nombre des leucocytes chez les rats du groupe témoins arthritique $12,42 \times 10^9$ par rapport aux témoins sains $5,26 \times 10^9$. Cette augmentation est due à une forte inflammation dans le corps.

Après 45 jours du traitement avec l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens* on a observé une diminution non significative de nombre des leucocytes chez les rats traité par la dose 100mg/kg est de $10,92 \times 10^9$. tandis que la dose 200 mg/kg diminue non significativement sur le taux des leucocytes est de $9,35 \times 10^9$ (Fig.21). Par contre on a observé une diminution très significative (p < 0.01) de nombre des lymphocytes chez les animaux traité par la dose 100mg/kg et une diminution très très significative (p < 0.001) de nombre des lymphocytes chez le lot traité par 200mg/kg (Fig.22).



La figure 23 représente une diminution significative ($p < 0.05$) de nombre des granulocytes chez les rats traité par la dose 100mg/kg, et une diminution très significative ($p < 0.01$) des granulocytes chez les rats traité par la dose 200mg/kg. Ces résultats elle nous renseigne sur l'effet anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens*.

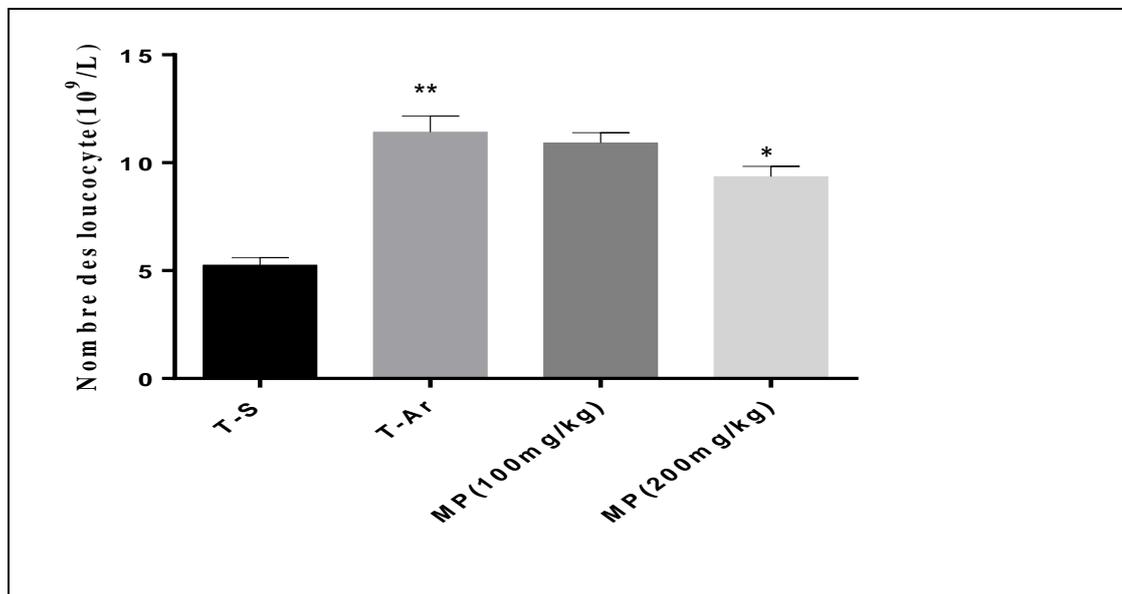


Fig.21 : Effet de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens* (100 et 200mg/kg) sur le taux des leucocytes des rats arthritique et les rats arthritique traité. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM (n = 5) ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$ (ANOVA univariée suivie du t tests de Dunnett).

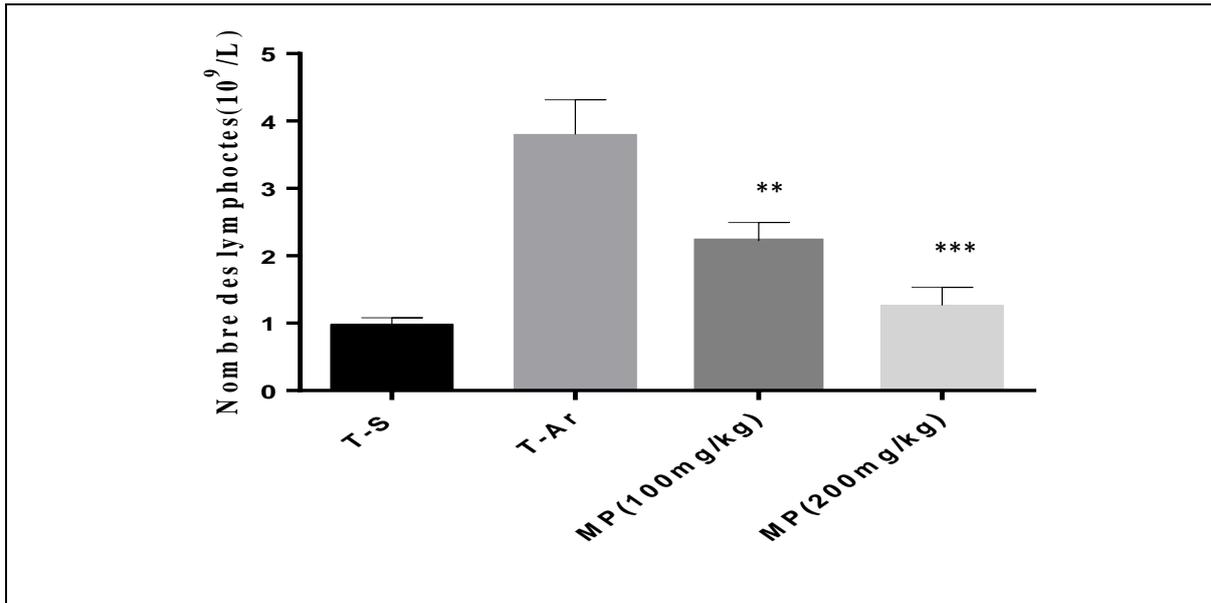


Fig.22 : Effet de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens* (100 et 200mg/kg) sur le taux des lymphocytes des rats arthritique et les rats arthritique traité. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM (n = 5) ***: p < 0.001, **: p < 0. 01, *: p < 0.05 (ANOVA univariée suivie du t tests de Dunnett).

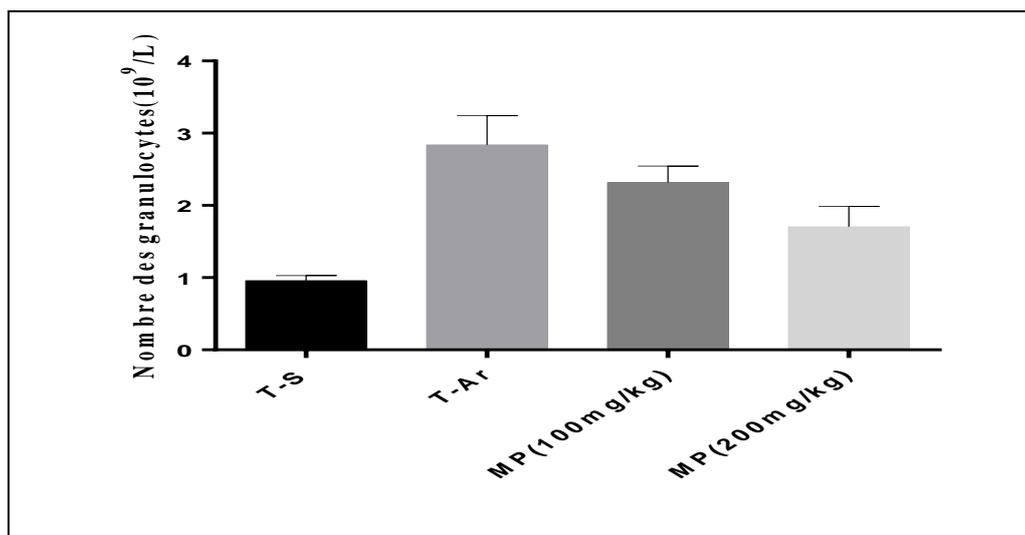


Fig.23 : Effet de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens* (100 et 200mg/kg) sur le taux des granulocytes des rats arthritique et les rats arthritique traité. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM (n = 5) ***: p < 0.001, **: p < 0. 01, *: p < 0.05 (ANOVA univariée suivie du t tests de Dunnett).



I.1.1.4. L'effet d'extraits aqueux de *Matricaria pubescens* sur le Pourcentage d'inhibition de l'œdème des pattes

Les résultats mentionnés dans le **tableau. 5** montrent que La dose 100mg/kg inhibe l'inflammation à un taux de 7.35% tandis que le pourcentage d'inhibition a été évalué à 13.56% pour la dose de 200mg/kg. A partir de ces résultats, nous constatons que la plante que nous avons étudiée possède un pouvoir anti-inflammatoire. L'utilisation de dose un peu plus élevée peut améliorer les résultats.

Tableau. 5: Pourcentage d'inhibition de l'œdème des pattes de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens*

Traitement	0 J	4 J	8 J	12 J	16 J	20 J	24 J	28 J	32 J	36 J	40 J	45 J
Témoin (arthritique)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dose 100mg/kg	0.89	2.42	2.39	1.65	0.69	1.58	0.89	2.23	2.19	3.72	0.16	0.84
Dose 200 mg/kg	0.97	1.21	0.95	0.23	1.38	1.81	2.46	9.73	13.52	16.23	12.93	13.85



II. Discussion

Le modèle d'arthrite induite au collagène (CIA) est le plus connu et certainement le plus apprécié car il implique l'immunisation avec une composante du cartilage : le collagène.

Comme dans nos travaux fait l'induction de la polyarthrite rhumatoïde chez les rats Albinos Wistar a été effectuée par le collagène type II. Le gonflement des pattes extérieures commencées après 24 jours de la première injection de CII. Ces résultats s'accordent avec les travaux démontrant que dans le début de la pathologie, aucune déformation articulaire n'est observable citer par Mr **Maclé (2012)** dans le premier chapitre.

L'épaisseur de l'œdème est l'un des critères les plus importants d'intervention dans l'identification et l'évaluation de l'inflammation, ainsi que l'efficacité thérapeutique des médicaments utilisés. Cette étude a montré que l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens* à un effet anti-inflammatoire en estimant le pourcentage d'inhibition de l'inflammation induite CII chez rats de différentes doses thérapeutiques utilisées. Cet effet peut être traduit par la diminution de l'œdème et les résultats s'accordent avec les travaux **MAIZA K** en 1993 pour usage traditionnel.

La plupart des recherches sur l'étude l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens* étaient dans d'autres domaines, tels que son impact sur l'activité anti bactériennes par Mr **MAKHLOUFI** et al (2012), qui trouve les valeurs de concentration inhibitoire minimale de l'extrait aqueux présentées de 9 mg / ml contre *Bacillus cereus*.

Bien que nous n'ayons pas pour but d'étudier l'effet toxique de la *Matricaria pubescens* mais il n'a pas observé d'effet toxique lors de l'expérience. En effet, selon certaines études que *Matricaria pubescens* n'a pas d'effet nommé d'après les rats, ni sur la totalité du corps, ni des membres de l'organisme par **Mme Benhouhou** et **Mme Saadoun** dans 1986.

En ce qui concerne les substances actif et efficace dans *Matricaria pubescens* et responsable de antioxydant, l'analyse chimique sur la plante *Matricaria pubescens* a démontré qu'elle contient une grande proportion les composés phénoliques et flavonoïdes (test du DPPH) par **Mr ZARROUR (2012)**.

Nos résultats on observe une augmentation du poids des rats traité par apport au groupe témoins arthritique. qui sont en accord avec les études réalisées et citées dans le

première chapitre confirmant une diminution du poids des animaux arthritique (**Menkènes et al, 2004**).

Selon les résultats de la FNS on trouvé une augmentation significative ($p < 0.01$) de nombre des leucocytes chez les rats du groupe témoins arthritique $12,42 \times 10^9$ par rapport aux témoins sains $5,26 \times 10^9$. Cette augmentation est traduit par à une forte inflammation dans le corps.

Conclusion

Conclusion

Conclusion

À partir de cette étude on peut conclure par les résultats obtenus que l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens* a un pouvoir anti-inflammatoire induit par le CII chez le rat dont les résultats ont montré que la dose de traitement quotidienne de 200 mg / kg de la plante a un effet significatif sur l'inhibition de l'inflammation.

Perspectivement, il serait souhaitable de déterminer les composés responsables de cette activité anti-inflammatoire de la plante et de tester l'activité de ces composés sur ce type de maladie pour des buts améliorer utilisation thérapeutiques.

Liste des Références

Liste des références

- Amirat, M., Debbakh, O., et Naghmouche, A.S.** (2006). Analyse qualitative de quelques produits chimiques contenus dans la plante (*Matricaria pubescens*), Mémoire de DES, *Université de Ouargla*, 67 p.
- Arnett, F.** (1997). Polyarthrite rhumatoïde. In CECIL. Traité de médecine interne. Ed Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 14-59-66 p.
- 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 p.
- Beavis, P.A., Gregory, B., Green, P et al.** (2011). Resistance to regulatory T cell-mediated suppression in rheumatoid arthritis can be bypassed by ectopic foxp3 expression in pathogenic synovial T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*; **108**: 17-22-167.
- Belkhir, F.** (2009). Activité antimicrobienne et antioxydante des extraits du *Tymus communis* L. et *Carthamus caeruleus* L. Mémoire de Magister, *Université de SETIF*. 26-27 -47 P.
- Bellakhdar, J.** (1997). La pharmacopée marocaine traditionnelle. Médecine arabe ancienne et savoirs populaires. *IBIS Press*. 764 p. in A Guide to Medicinal Plants in North Africa.
- Ben Hamad, M., Cornelis, H., Mbarek, F., 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*; **7**: 32-33 p.
- Bendele, A.** (2001). Animal models of rheumatoid arthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* ; **1** : 377- 385 .
- Benhouhou, S.S., Saadoun, N.** (1986). Contribution à l'étude de la flore de la région de Béni-Abbès. Undergraduate thesis. *University of Algiers*. 241p. in A Guide to Medicinal Plants in North Africa.
- Blaschke, S .** (2003). Expression of activation-induced, T cell-derived, and chemokine-related cytokine/lymphotactin and its functional role in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*; **48**: 1858-1872.

Liste des Références

- Bounaga, N.** (1999). Brac de la PRA. Plant genetic resources of the Sahara. *Ann.Inst. Nat. Agro.* El Harrach, **12** (1): 79-94P.
- Brand, D.D., Kang, A.H., Rosloniec, E.F.** (2003). Immunopathogenesis of collagen arthritis. *Springer Semin Immunopathol* ; **25** : 3-18P .
- Brennan, F.M., Maini, R.N., Feldmann, M.** (1998). Role of pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Springer Semin Immunopathol*; **20**: 133-147P.
- Burmester, G.R., Pezzutto, A.** (2000) atlase de poche en *Immunologie* Achevé d'imprimer par Corlet, Imprimeur, S A 14110 Condé-sur-Noireau (France) N° d'Éditeur 10532 - N° d'Imprimeur 50824 - Dépôt légal novembre *Imprimé en U.E.*
- Chabaud, M., et al.** (1999). Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*; **42**: 963-970P.
- Chen, DY., Chen, YM., Chen, HH., Hsieh, CW., Lin, CC., Lan, JL.** (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.
- Cheng, CP., Sytwu, HK., Chang, DM.** (2011).Decoy receptor 3 attenuates collageninduced arthritis by modulating T cell activation and B cell expansion. *J Rheumatol*; **38**: 22-25-35.
- Cho, Y.G., Cho, M.L., Min, S.Y., Kim, H.Y.** (2007). Type II collagen autoimmunity in a mouse model of human rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* ; **7** : 65-70
- Combe, B.** (2007). Progrès dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme* ; 74, (3) :18-25 p.
- Dayer, J.M.** (2003). The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*; **42** Suppl 2: i3-10 .
- Delaporte, R. H., Sarragiotto, M. H., Takemura, O. S., Sanchez, G .M., Filho, B. P. D., Nakamura, C. V.**(2004). Evaluation of the antioedematogenic, free radical scavenging and antimicrobial activities of aerial parts of *Tillandsia streptocarpa* Baker Bromeliaceae. *Journal of Ethnopharmacology* ; **95** : 229–233.
- Di, W., Chang, Y., Wu, YJ., Wei, W.** (2011) .Research progress on B cell surface molecules targeted therapy in rheumatoid arthritis. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*; **42**:175-80.
- Ditzel, H.J.** (2004).The K/BxN mouse: a model of human inflammatory arthritis. *Trends Mol Med.* Jan; **10**(1): 5-40P.

Liste des Références

- Dougadose, M., Kahan, A., Revel, M., et al.** (2005) Polyarthrite rhumatoïde en 100 questions. NHA communication, Paris, 2005.
- Foulquier, C.** (2007). Genèse des cibles des auto-anticorps anti-protéines citrullinées dans le tissu synovial rhumatoïde : peptidyl-arginine désiminases et fibrine citrullinée. U.F.R. Sciences de la Vie et de la Terre (SVT) École Doctorale Biologie-Santé-Biotechnologies. Toulouse III : université Paul Sabatier-Toulouse III, 251 p.
- Franklin, S.Y., Holman, H. R., Muller-Eberhard, H. J., Kunkel, H. G.** (1997). "An unusual protein component of high molecular weight in the serum of certain patients with rheumatoid arthritis." *J Exp Med*; 105(5): 4-25-38.
- Gabay, C.** (2004). Etude retrospective sur l'évolution clinique d'une cohorte de patients avec polyarthrite rhumatoïde traités par des inhibiteurs du TNF- α , université de Genève, faculté de médecine, Département de Médecine interne, Service de Rhumatologie, 64 p.
- Gregersen, P.K., Silver, J., Winchester, R.J.** (1997). The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*; **30**, (11): 1205-12013 p.
- Hayder, M.** (2011). Utilisation d'un Dendrimère Phosphoré comme une Nouvelle Approche Thérapeutique de la Polyarthrite Rhumatoïde, l'Université Toulouse III - Paul Sabatier, Doctorat d'Université en Immunologie. 35 p.
- Hershey, G.K.** (2003). IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J Allergy Clin Immunol*; **111**: 677-690p.
- Holmdahl, R.** (1999). Collagen induced arthritis: an experimental model for rheumatoid arthritis with involvement of both DTH and immune complex mediated mechanisms. *Clin Exp Rheumatol* ; **7** Suppl 3 : S51-55.
- Hueber, A.J. et al.** (2010). Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol*; **184**: 3336-3340p .
- Husson, M.C, Dardelle, D., Darque, A., Jolivet, I., Lecante, V., Limat, S., Sarrut, B.** (2003). Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique. 37p.
- Ji, H. et al.** (2002). Critical roles for interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in antibody-induced arthritis. *J Exp Med* **196**, 77-85.
- Kaddem, S.** (2011). La polyarthrite rhumatoïde : de nouvelles révolutions thérapeutiques . 28-225 p.

Liste des Références

- Kim, W.U. et al.** (2004). Type II collagen autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci* ; **327** : 202-211p .
- Klareskog, L., Catrina, A.I., Paget, S.** (2009). Rheumatoid arthritis. *Lancet* ; **373** : 659-672 p.
- Kotake, S. et al.** (1999). IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest*; **103**:1345-1352p.
- Kunkel, S.L., Lukacs, N., Kasama, T., Strieter, R.M.** (1996). The role of chemokines in inflammatory joint disease. *J Leukoc Biol*; **59**: 6-12p.
- Lebba, F., Di Sora, F., Tarasi, A., Leti, W., Montella, F.** (2011).Rheumatoid arthritis: a typical multifactorial genetic disease: review of the literature. *Recenti Prog Med*;**102**: 82-175p.
- Lhuillier, A.** (2007). Contribution à l'étude phytochimique de quatre plantes malgaches : *Agauria salicifolia hook Fexoliver*, *Agauria polyphlia baker (ERICACEAE)*, *Tambourissa trichophylla baker (MONIMIACEAE)* et *Embelia concinna baker (MYRSINACEAE)*. Thèse de doctorat Université de Toulouse. 20-28-152-153 p.
- Li, P. et al.** (2004).Systemic tumor necrosis factor alpha mediates an increase in periphera CD11bhigh osteoclast precursors in tumor necrosis factor alpha-transgenic mice. *Arthritis Rheum* **50**, 265-276.
- Lie, B.A., Viken, M.K., degard, S.O., Van, D. Heijde, D., Landewé, R., Uhlig T., Kvien, T.K.** (2007).Association between the PTPN22 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.

Liste des Références

- Lubberts, E. et al.** (2000). IL-4 gene therapy for collagen arthritis suppresses synovial IL-17 and osteoprotegerin ligand and prevents bone erosion. *J Clin Invest*; **105**: 1697-1710 .
- Maclé, 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 a l'officine. U F.R de Médecine et de pharmacie de ROUEN. 247 P.
- Mesloub. F., Toumi, AM.** (2007) polyarthrite rhumatoïde : manifestation extra articulaires. Faculté de médecine. Annaba : Université Badji Mokhtar. 71 p

Liste des Références

- Mihara, M., Ohsugi, Y., Kishimoto, T.** (2009). Evidence for the role of Th17 cell inhibition in the prevention of autoimmune diseases by anti-interleukin-6 receptor antibody. *Biofactors*; **35**: 47-51.
- Miossec, P., van den Berg, W.** (1997). Th1/Th2 cytokine balance in arthritis. *Arthritis Rheum* ;**40**: 2105-2115 .
- Nishimoto, N., Kishimoto, T., Yoshizaki, K.** (2000). Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*; **59** Suppl 1: i21-27.
- Ozenda, P.** (2004). Flora and vegetation of the Sahara. Ed.CNRS, Paris. p.662 in *Journal of Medicinal Plants Research* Vol. **6**(16), 3124-3128 p.
- Pawlotsky ,Y.** (1988) Rhumatologie Diagnostic et conduite thérapeutique, *Ed. Marketing* ISBN 2729888071, 9782729888077. Longueur 351p.
- Quirke, AM., Fisher, BA., Kinloch, AJ., Venables, PJ.** (2011).Citrullination of autoantigens: upstream of TNF α in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *FEBS Lett*;**585**:3681-8.
- 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) : 23 p.
- Saber, T., Veale, DJ., Balogh, E., et al.** (2011).Toll-like receptor 2 induced angiogenesis and invasion is mediated through the Tie2 signalling pathway in rheumatoid arthritis. *PLoS One*;**6**:e23540.
- Sahashi, K., Srikumar, Ch., Gan, S., Chiew, T., Subramaniam,U., Palanisamy,A., Radhakri, sh., Nagaraja, H.** (2012).International Medical University,Kuala Lumpur, Malaysia,in *Journal of Biological Sciences*; **12**(7):385-392.
- Sany, J.** (1999).La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Ed John Libbey Eurotext, Paris: 283 p.
- Schulze-Koops, H., Kalden, J.R.** (2001). The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*; **15**: 677-691.
- Shotorbani, SS., Su, ZL., Xu, HX.** (2011).Toll-like receptors are potential therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *World J Biol Chem*;**2**:167-72.
- Snir, O., Rieck, M., Gebe, JA., et al.** (2011) .Identification and functional characterization of T cells reactive to citrullinated vimentin in HLA-DRB1*0401-positive humanized mice and rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*;**63**:2873-83.

Liste des Références

- Suda, T. et al.** (1999). Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev*; 20: 345-357.
- Sugiyama, D., Nishimura, K., Tamaki, K., Tsuji, G., Nakazawa, T., Morinobu, A., Kumagai, S.** (2010). Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*; **69**, (1):70-81 p.
- Takizawa, M. et al.** (2000). Production of tissue inhibitor of metalloproteinases 3 is selectively enhanced by calcium pentosan polysulfate in human rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* ; **43** : 812-820 .
- Terato, K. et al.** (1992). Induction of arthritis with monoclonal antibodies to collagen. *J Immunol*; **148**: 2103-2108 .
- Touafek, O.** (2010). Etude phytochimique de plantes médicinales du nord et du sud algérien. Thèse de doctorat. *Université de Constantine*. 9-12-76 P.
- Vencovsky, J. et al.** (2003). Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* ; **62** : 427-430P .
- Walsh, N.C., Gravallese, E.M.** (2010). Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance. *Immunol Rev*; 233: 301-312P.
- Williams, R.O.** (1998). Rodent models of arthritis: relevance for human disease. *Clin Exp Immunol*. Dec; **114**(3): 2-3-30p.
- Woessner, J.F.** (1991). Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *Faseb J*; **5**: 2145-2154.
- Wooley, P.H.** (2004). The usefulness and the limitations of animal models in identifying targets for therapy in arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Feb; **18**(1):47-58p.
- Wooley, P.H., Chapedelaine, J.M.** (1997). Immunogenetics of collagen-induced arthritis. *Crit Rev Immunol* ; **8** : 1-22P .
- Yeo, L., Toellner, K.M., Salmon, M., et al.** (2011). Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*; **70**: 8-20-22p.

Les résumés

الملخص

التأثير المضاد للالتهاب للمستخلص المائي لنبته القرطوفة *Matricaria pubescens* على التهاب المفاصل المحرض عند الجرذان

التهاب المفاصل الرثوي عبارة عن مرض مناعي ذاتي يصيب المفاصل. وقد ساهمت النماذج الحيوانية لهذا المرض في فهم أسبابه وفيزيولوجيته بالإضافة إلى البحث عن أدوية جديدة. التهاب المفاصل المحرض بواسطة كولاجين نمط II هو الأكثر تمثيلاً للمرض البشري من بين هذه النماذج، وهذا اعتماداً على المعايير المعتمدة من طرف الجمعية الأمريكية لعلم الروماتيزم (ARA) في تشخيص التهاب المفاصل.

تعتبر *Matricaria pubescens* من بين النباتات الطبية التي تستعمل في الطب الشعبي في علاج الأمراض الروماتيزمية. و لإثبات التأثير المضاد لهذه النبتة على الإلتهاب وخاصة الإلتهاب المفصلي قمنا بدراسة تأثير المستخلص المائي لـ *Matricaria pubescens* على إلتهاب المفاصل المحرض بواسطة كولاجين نمط II عند الجرذان، حيث يتم علاج الجرذان المصابة بالالتهاب المفصلي يوميا بجرعات مختلفة من المستخلص المائي (100 و 200 مغ/كغ) عن طريق المسلك الفموي لمدة 45 يوم. دلت النتائج المتحصل عليها من خلال هذه الدراسة على التأثير المضاد للالتهاب لمختلف الجرعات. الجرعة 100 مغ/كغ تمكنت من تثبيط الالتهاب بنسبة 3.72 % بينما قدرت النسبة بـ 16.23 % بالنسبة للجرعة 200 مغ/كغ. من خلال هذه النتائج يتبين أن للقرطوفة اثر مضاد للالتهاب وربما لو كانت الجرعات المستعملة أكبر لكانت النتائج أفضل. يمكن في المستقبل أن نكشف عن العناصر النشطة المكونة لهذا النبات والتي تملك الأثر المضاد للالتهاب حيث نتمكن من عزلها واختبار فعاليتها على هذا النوع من المرض المحرض عند الحيوانات من أجل إمكانية إيجاد علاج أمثل لهذا المرض.

الكلمات المفتاحية : التهاب المفاصل الرثوي, النماذج الحيوانية لالتهاب المفاصل ,نبته القرطوفة (*Matricaria pubescens*)

Résumé

L'effet anti inflammatoire de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens* sur l'arthrite provoqué chez le rat.

L'arthrite rhumatoïde (AR) est une maladie auto-immune touchant les articulations. Les modèles animaux de cette maladie ont participé à la compréhension de son étiologie et physiopathologie ainsi qu'à la recherche de nouveaux traitements. L'arthrite induite chez le rat par le CII est l'un de ces modèles les plus représentatifs de la maladie humaine du fait qu'il remplit la majorité des critères fixés par l'association américaine de rhumatologie pour le diagnostic de l'arthrite rhumatoïde.

Matricaria pubescens, est l'une des plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle dans le traitement des maladies rhumatismales. Pour démontrer l'effet anti-inflammatoire de cette plante sur l'arthrite, nous avons étudié l'effet de l'extrait aqueux de *Matricaria pubescens* sur l'arthrite induite par le CII chez le rat. L'extrait est administré chaque jour aux rats infectés par l'arthrite. Deux doses différentes de l'extrait aqueux sont utilisées (100, 200 mg/kg) par voie orale pendant 45 jours.

Les résultats obtenus dans cette étude montrent l'effet anti-inflammatoire des différentes doses. La dose 10mg/kg inhibe l'inflammation à un taux de 3.72% tandis que le pourcentage d'inhibition a été évalué à 16.23% pour la dose de 200 mg/kg. A partir de ces résultats, nous constatons que la plante que nous avons étudiée possède un pouvoir anti-inflammatoire. L'utilisation de dose un peu plus élevée peut améliorer les résultats. Comme perspective, il serait souhaitable de déterminer les composés responsables de cette activité anti-inflammatoire de la plante et de tester l'activité de ces composés sur ce type de maladie pour des buts thérapeutiques.

Mots clés : la polyarthrite rhumatoïde, les modèles animaux de l'arthrite, *Matricaria pubescens*

ABSTRACT

Anti-inflammatory effect of aqueous extract the *Matricaria pubescens* in arthritis induced in rats

Rheumatoid arthritis (RA) is an auto-immune disease implicating joints. Animal models of this disease have participated to the understanding of its etiology and physiopathology as well as to search of new treatments. CII induced arthritis in rats is the most representative of the human disease because it fulfills the majority of the criteria fixed by the American Rheumatology Association (ARA) for rheumatoid arthritis diagnosis.

Matricaria pubescens is medicinal plants used in traditional medicine for treating rheumatic diseases. The effect of the aqueous extract of *Matricaria pubescens* on arthritis induced by CII in rats was studied. The extract was daily administered to rats with arthritis. Two different doses of aqueous extract (100, 200 mg / kg) were given during 45 days after the appearance of the first signs of the disease. Results showed anti-inflammatory effect of the different doses. Inhibition of the swelling of the paws of 3.72 % and 16.23 % were obtained with 100 mg/kg, and 200mg/kg respectively. From these results, we concluded that the methanolic extract has some anti-inflammatory power. The use of higher dose could give better results. Our perspective is to determine the responsible component to this anti-inflammatory activity from this plant and to test activity of this component in arthritis disease for therapeutic aim.

Key words: Polyarthritis rheumatoid, models animals of arthritis, *Matricaria pubescens*