

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

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

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



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

- Spécialité/Option : Biologie moléculaire et cellulaire/ Immunologie Approfondie

Thème

La Polyarthrite Rhumatoïde Et Ses Modèles Expérimentaux

Présenté par :

- BENAMARA Karima
- BEZAA Ibtissem
- BOUDIB Naima

Devant le jury composé de :

Président : M^{me} BOUMAZA Awatif (M.A.B)
Examineur : M^{me} BOUKAMARA BRAHIMI Hanane (M.A.A)
Encadreur : Mr. BOUDEN Ismail (M.A.B)

Juin 2011

Dédicace

Je dédie ce fruit de fin d'étude à la science :

A mes très chers parents pour leurs soutiens leur sacrifices et leur
amours durant toutes ces années.

A toi maman « *hakima* » la fleur de ma vie la clairance de mes
yeux et le symbole de tendresse et du courage qui s'est sacrifiée
pour mon bonheur et ma réussite.

A toi papa « *chabene* » mon ombre durant toutes mes études et
veillé tout au long de mon parcours universitaire à m'encourager à
me donner de l'aide et à me protéger.

A mes très cher sœur : « *Amina* »

A mes très chers frères : « *Khaled* » « *Ahmed* »

A ma grande mère « *torkiya* » Je n'espère que Dieu protégées

A mon fiancé « *Yacine* » pour sa sincérité et son respect et qui ma
beaucoup soutenu et sa famille « Béchir »

A tout ma famille

A tout mes collègues

A ma très chère amies et sœurs ma partenaires dans ce travail
« *Naima* » et « *Ibtissem* » pour leurs gentillesse et leur politesse
et bonne entente et le temps qui on passé ensemble

A tous ceux qui m'aime

A tous ceux qui j'aime

karima

Dédicace

Louange à ALLAH, seigneur de l'univers qui ma donnée le courage pour surmonter toutes les difficultés

Je dedie ce modeste travail à qui ont toujours été la pour moi et qui ma donnée le soutien et le courage.

A mon père « *ahmed* » qui est aucun mot ne sourait traduire toute ma gratitude cette éducation que nous avons recue n'était en fait que son volonté de nous voire réussir

A ma mère « *bariza* » le symbole de tendresse et du courage qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et le réussite

« que dieu te garde à moi »

A mes merveilleuses anges « *moataze* », « *ala* » et « *ghoufrane* »

A mes chères sœurs et frères pour leurs soutien morale et physique

A mes charmants amies d'étude que j'ai partagée beaucoup d'émotion et m'ont beaucoup soutenu pendant les moments les plus difficiles

A tout ma famille

A ma très chère amies et sœurs ma partenaires dans ce travail « *karima* » et « *Ibtissem* » pour leurs gentillesse et leur politesse et bonne entente et le temps qui on passé ensemble

A tous ceux qui m'aime , A tous ceux qui j'aime

Naima

Dédicace

Louange à **ALLAH** , seigneur de l'univers.

Au prophète messager de dieu **MOUHAMED**

paix et bénédiction de Dieu sur lui

Je dédie ce Modest travail à :

La mémoire de mon très cher père : «**MOUSTAFA** » , qui nous a quittés pour un monde meilleur. Tu as laissé un immense vide que personne ne pourrait combler .Ta bonté n'avaient pas de prix, que ton repos soit doux que ton cœur.

Et que Dieu t'accueille en son vaste paradis.

Ma mère : « **Fatma** »qui m'a aidée à surmonter les difficultés par ses grandes bénédiction.

Mon frère : **Salim** et à la deuxième maman ma sœur : **Noussieba**

Ma sœur : **Mouna** et son époux et leurs anges : **Abed-Allah** et **loudjain**

Ma sœur : **Zhour** et son époux

Mes amies: **Naima**, **Karima** et mon âme : **Nabila Boudib**

Le directeur de l'Etablissement Public de Santé de Proximité Tamlouka
Docteur : ***HIMRI Abed El- Baki*** et leur adjoint ***Ben Aïssa Salah ***et tout mes collègues.

Tous ce qui, de près ou de loin contribuent à ma réussite.

JBTJSSEM

Remerciement

Louange a Dieu qui nous à donné l'esprit, le courage pour surmonter toute les difficultés durant cette étude ainsi que l'endurance pour terminer ce travail.

Nous remercions vivement monsieur **Boudene Ismail** pour le thème intéressant qu'il nous a proposé, pour ces remarques et conseils judicieux et constantes qu'il nous a prodigué tout au long de ce travail.

Nous remercions les membres de jury :

- M^{me} Boumaza awatif
- M^{me} Boukamara Brahimi Hanene

Pour accepter d'examiner ce travail

Nous remercions sincèrement le rhumatologue Zimouche docteur à l'hôpital alhakime Okbi, pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Produced with Scantopdf

SOMMAIRE

Introduction

Chapitre I : la polyarthrite rhumatoïde

I- Définition.....	1
II- Épidémiologie.....	1
III- Mécanismes physiopathologiques.....	2
1- Facteurs de risque.....	2
1-1- Le terrain génétique.....	2
1-2- Plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés.....	3
a- Hormonaux.....	3
b- En relation avec le SNC.....	3
c- Environnementaux.....	3
d- Tabagisme.....	3
e- Les facteurs nutritionnels.....	4
2- Mécanisme lésionnels.....	4
3- Rôle des cytokines.....	13
4- Rôle des lymphocytes B.....	13
5- Rôle des polynucléaires neutrophiles.....	13
IV- clinique.....	14
1- La polyarthrite rhumatoïde au début.....	15
1-1- signe clinique.....	15
1-2- signe radiologique.....	16
1-3- signe biologique.....	16
2- la polyarthrite rhumatoïde à un stade avéré.....	16
2-1- signe clinique.....	16
a- atteinte des doigts.....	16
b- atteinte des poignets.....	17
c- atteinte des avant-pieds.....	18
d- atteinte de l'arrière pied.....	18
e- atteinte du genou.....	18

f- atteinte de la hanche	18
g- atteinte de l'épaule	18
h- atteinte des coudes	19
i- atteinte de rachis cervical	19
2-2- signe radiologique.....	19
2-3- signe biologique	20
2-4- signe histologique	20
3- La rhumatoïde à un stade séquellaires.....	20
4- Les manifestations extra-articulaires	20
4-1- Les signes généraux	20
4-2- Les nodules rhumatoïdes	21
4-3- Les adénopathies et la splénomégalie.....	21
4-4- Le syndrome sec	21
4-5- Les manifestations pleur-pulmonaire.....	21
4-6- Manifestation cardiaque.....	22
4-7- Vascularite rhumatoïde.....	22
4-8- Autres manifestations extra-articulaire.....	23
V- Symptôme et complication.....	23
1- Symptôme.....	23
2- Complication.....	24
VI- Biologie.....	24
1- Biologie non spécifique.....	24
2- Liquide synoviale.....	25
3- Le facteur rhumatoïde.....	25
4- Les anti-fillagrines.....	25
5- La valeur diagnostique de ces anticorps.....	26

VII- Traitements	26
1- traitements symptomatique.....	26
1-1- règle d'hygiène de vie.....	26
1-2- traitement médicamenteux.....	27
a- les anti-inflammatoires non stéroïdiennes (AINS).....	27
b- les corticostéroïdes.....	27
2- traitement de fond.....	27
a- traitement de fond classique.....	27
a-1- méthotrexate.....	28
a-2- les antimalariques	28
a-3- sulfasalazine.....	28
a-4- les sels d'or.....	28
a-5- leflunomide.....	28
b- nouveau traitement.....	29
b-1- les inhibiteurs de TNF α	29
b-1-1- l'infliximab.....	30
b-1-2- l'étanercept.....	31
b-1-3- l'adalimumab.....	31
b-2- l'abatacept.....	31
b-3- l'antagoniste du récepteur de l'interleukine1.....	31

Produced with Scantopdf

Chapitre II : les modèles expérimentaux de polyarthrite

I- Introduction.....	33
II- les modèles expérimentaux.....	34
1- arthrite adjuvants.....	34
2- arthrite d'antigène.....	38
3- Le collagène type II d'arthrite de rat.....	41
4- type arthrite de souris de collagène type II.....	42
Conclusion.....	45
Résumé	
Références bibliographiques	

Produced with ScanTOPDF

Liste des figures

Produced with SCANTOPDF

Figure	Titre	Page
01	Mécanisme général hypothétique de la polyarthrite rhumatoïde	05
02	Les différentes cellules impliquées dans la physiopathologie de la PR et les différentes cibles potentielles.	06
03	Interaction entre lymphocyte T et APC.	07
04	Présentation de l'antigène, interactions cellulaires et approches thérapeutiques.	08
05	Migration des leucocytes	9
06	Activation mésenchymateuse	10
07	Déminéralisation osseuse proche des articulations, érosion osseuse du carpe et des articulations digitales	11
08	Synoviale normale	11
09	Synoviale très épaissie avec infiltration cellulaire Pathogenèse de la polyarthrite	11
10	Pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde.	12
11	Les articulations ciblées par l'arthrite	17
12	Photomicrographie d'articulation de la cheville de rat arthritique auxiliaire injection de poteau adjuvant de 15 jours à la base de la queue.	35
13	Un rapport optique plus élevé de l'apparence tibiotarsal de secteur résorption d'os/plat de croissance en association avec nombreux les ostéoclastes dans un secteur	36
14	Photomicrographie de l'articulation de la cheville du rat arthritique auxiliaire 6 mois d'injection de poteau adjuvant à la base de la queue.	37
15	Un rapport optique plus élevé de secteur tibiotarsal montrant la résorption d'os en association avec de nombreux ostéoclastes dans un secteur	39

16	Photomicrographie d'articulation de genou médiale de cobaye arthritique d'antigène injection de poteau-antigène de 7 jours dans le genou.	40
17	Photomicrographie d'articulation de la cheville de type rat arthritique de collagène d'II observation poteau-initiale de 7 jours du gonflement.	42
18	Photomicrographie de genou médial poteau-injection de 21 jours d'antigène	44

Produced with Scantopdf

Liste des abréviations

Produced with Scantopdf

Liste des abréviations

A c	Anticorps
Ag	Antigène
AKA	Anticorps antikératine
APN	Antipéronucléaire
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdienne
ACR	Collège Américain de Rhumatologie
ARA	Association Américaine de Rhumatologie
Anti-CCP	Antipeptides cycliques citrullines
EBV	Epstein Barr virus
ELISA	Analyse Enzyme liée d'immunosorbant
ELAM-1	Endothelial-leukocyte adhésion molécule 1
C1 ET C2	Composants du complément
CTLA4	Protéine impliquée dans les voies de Co-stimulation
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
FGF 1, 2	Facteur de croissance de fibroblaste 1, 2
FR	Facteur rhumatoïde
HAQ	Évaluation de santé Questionnaire
HLAB-25	humain leucocyte antigène B-25
HLA-DR1, 4	humain leucocyte antigène –DR1.4
ICAM-1	Molécule intercellulaire 1 d'adhérence
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IL-1RA	Antagoniste du récepteur de l'interleukine 1
IM	Intramusculaire
IFNγ	Interféron γ
IPD	Interphalangiennes distales

IPP	Interphalangiennes proximales
LB	Lymphocyte B
LT	Lymphocyte T
MCP	Metacarpophalangiennes
MTP	Métatarso-phalangiennes
MTX	Méthotrexate
PDGF	Facteur de croissance dérivé par plaquette
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PR	Polyarthrite rhumatoïde
SC	Sous-cutané
TCD4 ou T4	Lymphocyte T porteur du marqueur membranaire CD4 (T auxiliaire)
TCR	Récepteur de cellule
TGFB	Facteur de croissance de transformation B
TNFα	Facteur de nécrose tumorale α
VCAM-1	Molécule d'adhérence vasculaire de cellules 1
VEGF	Facteur de croissance endothélial vasculaire
OPG	osteoprotégerin
BP	peripheral blood
MMP-9	matrix metalloproteinase-9
FCA	adjuvant complet de Freund
NSAIDs	médicaments Anti-inflammatoire non stéroïdienne
m-BSA	Albumine Méthyle de Sérum de Bœuf
IP	interphalangiennes
CMH	complexe d'histocompatibilité majeure humaine
AUC	acide aminé isoleucine

Introduction

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

La pathogénie de la PR est encore incomplètement comprise. Elle concerne de complexes interactions entre les lymphocytes B et T, les synoviocytes (fibroblastes-like) et voit la participation de nombreuses cytokines agissant sur les modes paracrine et autocrine (Olsen et Stein., 2004). Au cours des dix dernières années, les connaissances immunopathologiques ont fait des progrès considérables dans la PR ouvrant actuellement des perspectives thérapeutiques fascinantes et très variées ciblant de façon spécifique tel ou tel médiateur biologique dont on médiateur le rôle lésionnel. A partir de ces progrès fondamentaux, des inhibiteurs du TNF α ont été les premiers médicaments développés et commercialisés dans le traitement de la PR. Ils représentent actuellement une avancée thérapeutique majeure, qui a commence à dépasser le cadre de cette maladie.

Produced with Scantopdf

Chapitre I

Produced with ScanTOPDF

I- Définition

La PR est une maladie auto-immune, la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa prévalence a été estimée à moins de 1% (0,1 à 0,62%), le pic de prévalence survenant entre 40 et 60 ans. Il s'agit d'une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale dont la pathogénie est mal élucidée.

C'est un rhumatisme chronique, polysynovial, acromielique, destructeur, déformant et invalidant. Son expression clinique est polymorphe pouvant associer de façon diverse des signes articulaires et des signes extra-articulaires à des stades différents de la maladie. Elle se caractérise par ses destructions articulaires, ses poussées inflammatoires et engendre souvent un handicap important, altérant la qualité de vie, entraînant ainsi de lourdes conséquences sociales. (Rat et Bissier., 2004).

Comme toutes les maladies auto-immunes, la PR se manifeste par un ensemble de lésions secondaires à l'inflammation et la destruction des articulations. Ces lésions peuvent toucher les tendons ainsi que les organes vitaux comme les poumons, le cœur et les vaisseaux.

C'est une maladie sévère et particulièrement invalidante dans 20-25% des cas, elle justifie une prise en charge thérapeutique précoce, personnalisée, multidisciplinaire avec instauration rapide de ce que l'on appelle les traitements de fond. (Visser., 2005)

II- Épidémiologie

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

Aussi, certains auteurs émettent-ils l'hypothèse que la PR pourrait être secondaire découverte du Nouveau Monde.

La PR reste une maladie d'étiologie inconnue. Les études épidémiologiques sont soumises à de nombreuses difficultés méthodologiques mais permettent d'évaluer la prévalence de la maladie autour de 0.5 à 1. Elle est 4 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

Elle augmente avec l'âge jusqu'à 60 ans avec un pic de fréquence maximale entre 35-55 ans. Elle peut aussi débiter chez le sujet âgé ou chez l'enfant, mais par définition, la

dénomination de PR ne s'applique qu'aux patients de plus de 15 ans. Avant cet âge, l'inflammation articulaire chronique réalise plusieurs formes (arthrite juvénile, maladie de Still) (Contagrel et Mazieres., 1998).

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

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

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

III- Mécanisme physiopathologique

1-Facteurs de risque

La PR est une affection dont l'origine précise n'est pas connue, cependant on la classe comme une maladie auto-immune à cause de la présence de signes biologiques d'auto-réactivité. C'est une maladie multifactorielle résultant de l'interaction entre une combinaison de facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et immunologiques.

1 -1- Le terrain génétique

Il est surtout connu au travers des Antigènes (Ag) d'histocompatibilité portés par les patients. Près de 90% des patients atteints de PR sont porteurs des Ag HLA DR4 (60%) ou DR1 (30%). Il s'agit d'Ag HLA de la classe II qui participe à la réaction immune en possédant une fonction de présentation des Ag au LT .(Mazieres et al., 1999)

1 -2- Plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés

a- Hormonaux

La plus grande incidence de la PR chez la femme, avec un sex-ratio d'un homme pour quatre femmes, suggère une implication des hormones dans le déclenchement de la PR. Les études épidémiologiques sont intéressées par l'influence des facteurs hormonaux endogènes et exogènes dans la survenue de la PR. En effet des études ont montré une hypoandrogénie relative chez la femme mais aussi chez les hommes atteints de PR, avec des taux de testostérone et de déhydroépiandrosterone plus bas. Les hormones exogènes que ce soit la Pilule contraceptive ou le traitement hormonal substitutif ne modifient pas l'incidence de la PR mais semblent retarder son début et sa sévérité. (Morel et al., 2004)

b- En relation avec le SNC

Ils sont fondés sur la fréquence du début de la PR après un choc psychoaffectif (accident, deuil, stress...) qui peut aussi intervenir dans le déclenchement de poussées évolutives de la maladie. (Mazieres et al., 1999)

c- Environnementaux

Les agents infectieux viraux (Epstein Barr), bactériens (E. coli) et mycobactéries ont été incriminés dans le déclenchement de la PR. Une infection commune sur le terrain génétiquement prédisposé pourrait déclencher la maladie par mimétisme moléculaire de certains composants de ces agents infectieux avec des composants de l'articulation. (Morelet al., 2004)

d- Tabagisme

Le tabagisme est connu pour être associé à la production de facteurs rhumatoïdes (FR), ce qui permet de conclure que le tabagisme augmente le risque de développer une PR. En effet plusieurs études ont souligné le lien potentiel entre l'intoxication tabagique et l'existence d'un FR conforté par la corrélation entre le FR et les taux sériques de thiocyanates et de nicotine. (Heliovarra et Knekt., 2004)

e- Les facteurs nutritionnels

Ils ont fait l'objet de nombreuses études qui ont montré que le risque de PR était multiplié par trois chez les gros consommateurs de protéines par comparaison aux faibles consommateurs, les apports en vitamine D étaient faiblement associés à ce risque. La fréquence de la PR est plus faible dans les pays méditerranéens où l'on consomme moins de viande rouge, un régime de type méditerranéen (riche en fruits et en légumes, pauvre en viande rouge) améliore les symptômes de la maladie, ainsi une augmentation élevée de viande rouge augmente le risque de la PR. C'est pourquoi il est recommandé de conseiller aux patients atteints de PR une diminution de leurs apports en viande rouge ne serait-ce que pour diminuer la morbidité cardio-vasculaire qui est augmentée chez les polyarthritiques (Choi et Pattison., 2004)

2- Mécanismes lésionnels (figure1)

Le processus immunopathologique de la PR reste à éclaircir (figure 2), cependant on peut schématiquement le définir en trois phases (Combe et Dougados.,2001) .

- Première phase : phase d'initiation avec migration cellulaire synoviale. C'est une phase non spécifique, dépendant de divers facteurs environnementaux correspondant cliniquement au rhumatisme inflammatoire débutant. Ce rhumatisme peut soit évoluer vers la guérison complète, soit vers la rémission souvent très prolongée, soit encore vers un rhumatisme inflammatoire chronique qui correspond à la seconde phase du processus.
- Deuxième phase : elle comporte une inflammation synoviale, un recrutement cellulaire et le développement d'une synovite subaiguë. C'est une phase évocatrice du rhumatisme inflammatoire chronique mais non spécifique.
- Troisième phase : elle comporte une angiogenèse importante, des contacts cellulaires, une prolifération synoviale et l'évolution vers la chronicité et la destruction articulaire. Cette phase, où apparaissent les destructions osseuses et cartilagineuses irréversibles, est tout à fait spécifique de la PR mais de révélation tardive (Raissouniet al., 2005).

La synovite rhumatoïde et ses conséquences destructrices découlent de 4 types de mécanismes (Kardes ., 2004):

- Mécanismes enzymatiques non spécifiques par production en large quantité d'enzymes protéolytiques (metalloprotéases dont les collagenases) qui dégradent le cartilage.
- Mécanismes immunologiques à médiation humorale avec production de facteurs rhumatoïdes (FR) (immunoglobulines anti-IgG) ; d'anticorps (Ac) anti-peptides citrullines (anti-CCP).
- Mécanismes immunologiques à médiation cellulaire avec hyperactivité des lymphocytes TCD4 + (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 (collagenases, stromelysines), Il-8 par son action sur les polynucléaires neutrophiles. Les cytokines proinflammatoires jouent un rôle pathogénique clé sur les processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage. Il existe dans l'articulation rhumatoïde un déséquilibre entre les cytokines à action pro inflammatoire, comme le TNF α , l'Il-1 et l'Il-6 présentes en excès et les cytokines à action anti-inflammatoire, représentées par l'Il-10, l'Il-4, l'Il-13, les récepteurs solubles du TNF α et l'antagoniste du récepteur de l'Il-1 (Il-1-RA), qui sont présents en quantité insuffisante, ne peuvent bloquer l'action des premiers .

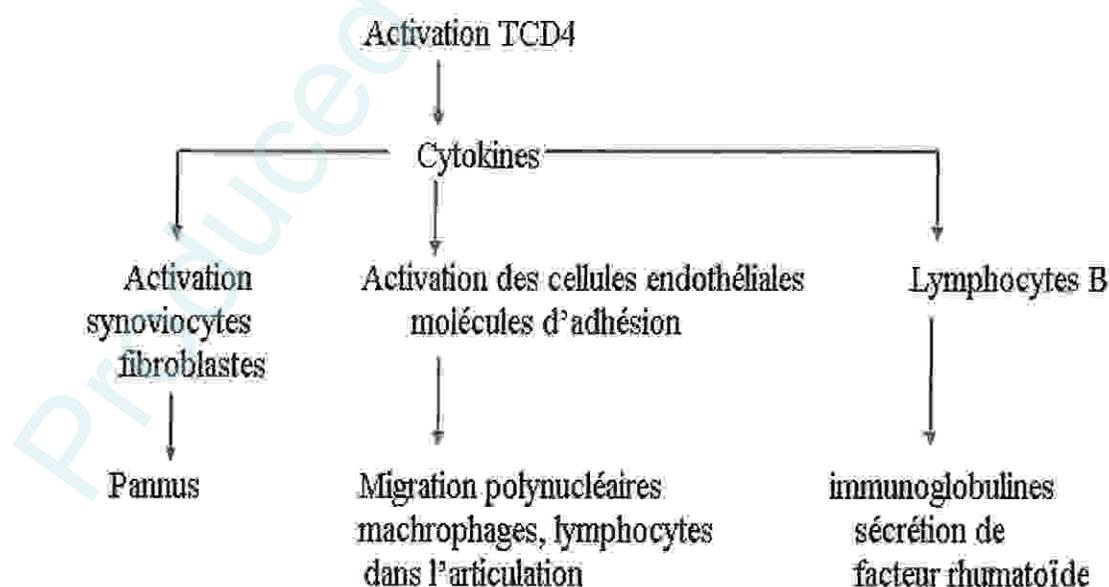


Figure 1 : Mécanisme général hypothétique de la polyarthrite rhumatoïde (Bonissar.,2004)

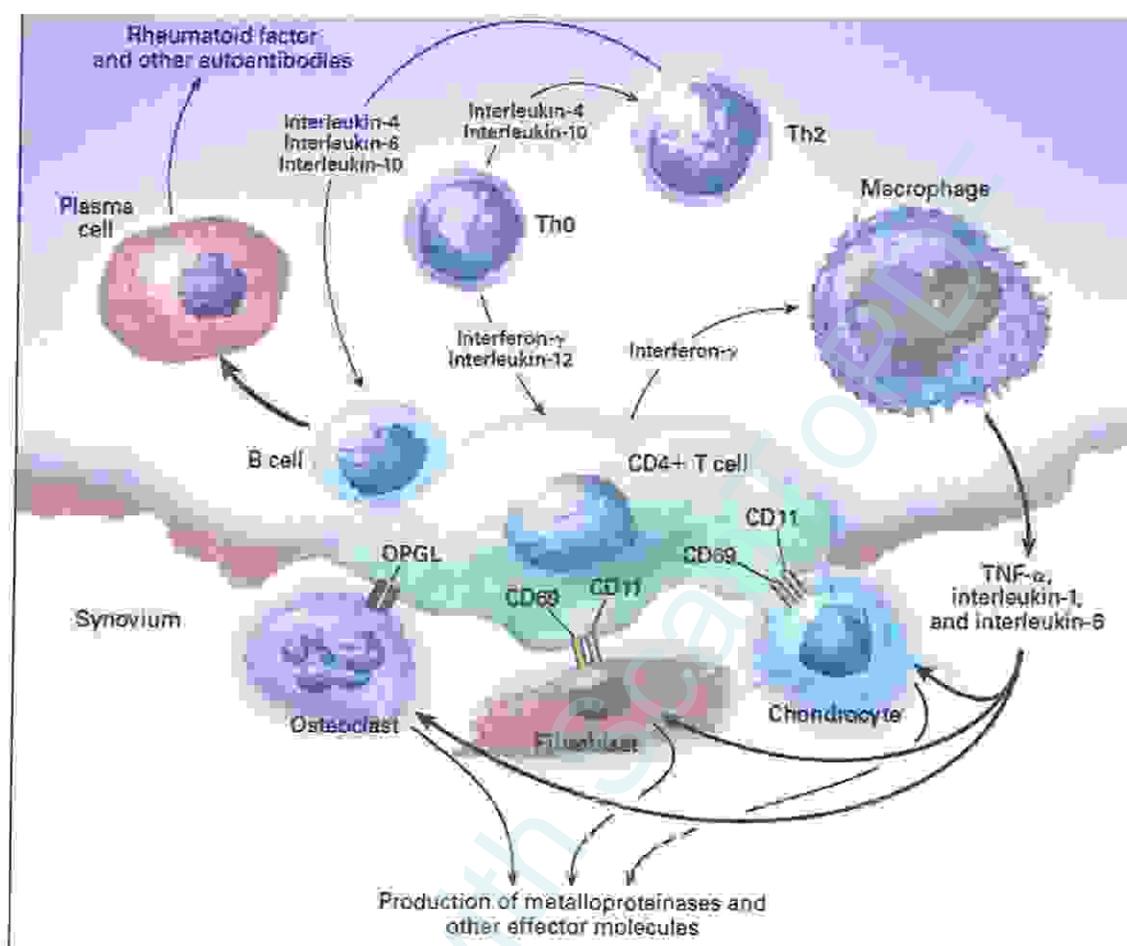


Figure 2 : Les différentes cellules impliquées dans la physiopathologie de la PR et les différentes cibles potentielles. (ERNESTH et al.2002)

Présentation des antigènes

L'hypothèse de travail usuelle énonce qu'un antigène inconnu doué d'un tropisme pour les articulations parvient dans la synovie par transmission sanguine et qu'il est présenté aux lymphocytes T par des cellules présentant des antigènes (APC) (Figure 1). L'interaction entre les APC et le récepteur approprié des lymphocytes T (TCR) conduit à une activation cellulaire. Celle-ci entraîne une expansion clonique de lymphocytes T spécifiques et le déclenchement d'une séquence complexe de phénomènes immunologiques et inflammatoires.

Le fait que la prévalence soit la même dans différentes populations tout autour du globe, et qu'on ne constate pas d'augmentation saisonnière ou géographique, plaide contre l'action d'un seul agent comme antigène. Des études et des tests séro-épidémiologiques

ont en conséquence échoué à démontrer la présence d'accumulation de séquences géniques de certains agents pathogènes. Mais il existe cependant des indications selon lesquelles des EBV (virus d'Epstein Barr) p. ex. et d'autres virus peuvent déclencher la maladie. En résumé, on admet aujourd'hui que selon l'arrière-plan génétique, des antigènes viraux ou bactériens et éventuellement des xénobiotiques peuvent agir comme déclencheurs de l'arthrite rhumatoïde.

L'antigène est présenté aux lymphocytes T par les APC avec l'aide de molécules HLA. Les lymphocytes T entrent en liaison en l'occurrence non seulement par l'intermédiaire de TCR mais en outre par le récepteur CD4 (Figure 1). La structure de la molécule HLA semble jouer un rôle dans la genèse et l'étendue de l'arthrite rhumatoïde. Les allèles HLA-DRB1*0401 et HLA-DRB1*0404 sont ainsi fortement associés à l'apparition de l'arthrite rhumatoïde chez les habitants du Caucase. Des analyses ont montré qu'un petit segment des molécules HLA associées à l'arthrite rhumatoïde présente des séquences d'acides aminés très semblables, phénomène exprimé par le concept du «shared epitope». L'allèle HLA-DRB1*04 est cependant présent chez environ 30% de la population, la prévalence pour l'arthrite rhumatoïde se situe comme nous l'avons mentionné à 1%. En d'autres termes, tous les individus présentant l'allèle cité ci-dessus ne sont pas atteints d'arthrite rhumatoïde, et de loin.

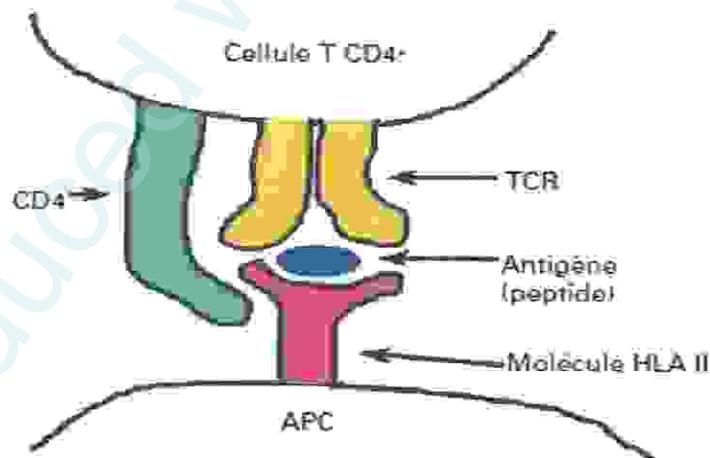


Figure 3 : Interaction entre lymphocyte T et APC.

Comme conséquence de cette réaction initiale, on assiste à une prolifération de cellules B et à la formation d'anticorps par des structures superficielles et les cytokines libérées par la cellule T, ainsi qu'à l'activation des monocytes (Figure 2). La signification

des cellules T dans cette phase de la maladie pour la stimulation des cellules produisant les médiateurs de l'inflammation a pu être montrée expérimentalement. La perte des cellules T conduit ainsi p. ex. à une diminution d'environ 85% du facteur- α cytokinique de nécrose tumorale (TNF- α) produite par les cellules macrophages et synoviales. Les enzymes destructeurs de tissus (métallo protéases) sont eux aussi réduits d'environ 75%.

Ces découvertes ont donné lieu au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques qui constituent les fondements de l'utilisation de certains médicaments de base. Par l'administration d'anticorps monoclonaux contre les lymphocytes CD4+, il est possible d'obtenir un effet favorable sur l'arthrite rhumatoïde. Les deux médicaments de base ciclosporine (Sandimmun ®) et léflunomide (Arava®) inhibent par ailleurs la prolifération des cellules T. Alors que la ciclosporine intervient surtout par l'intermédiaire de l'inhibition du facteur de croissance cellulaire T important (IL-2), le léflunomide parvient à inhiber la prolifération des lymphocytes T activés grâce à l'inhibition de la synthèse de la pyrimidine.

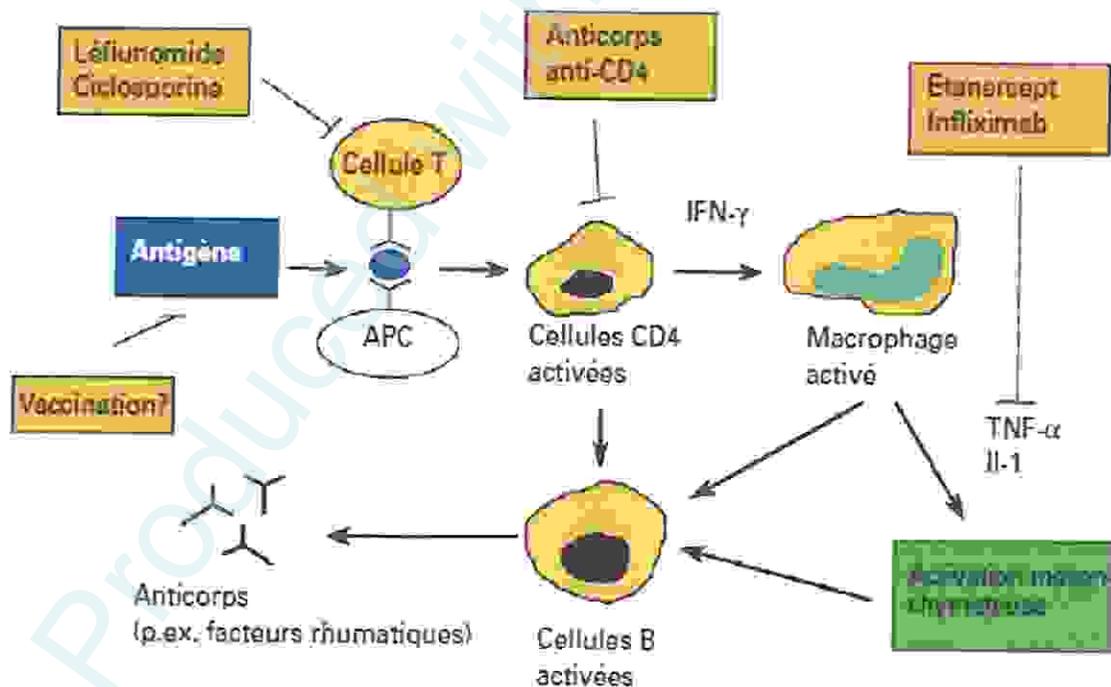


Figure 4 : Présentation de l'antigène, interactions cellulaires et approches thérapeutiques.

Migration cellulaire et activation Mésenchymateuse

Comme nous le savons par des enquêtes histologiques, toutes les cellules inflammatoires se trouvent dans l'articulation en cas d'arthrite rhumatoïde, à savoir des granulocytes, des monocytes/ macrophages activés, des lymphocytes B et des lymphocytes T. La question se pose de savoir comment ces cellules sont parvenues sur ce site. Les enquêtes de ces dernières années ont montré que ceci est possible grâce à différents médiateurs solubles (cytokines, chémokines). Ces médiateurs libérés au niveau local entraînent une séquence d'événements, avec pour résultat une migration ciblée des cellules inflammatoires dans le compartiment artériel (Figure 3).

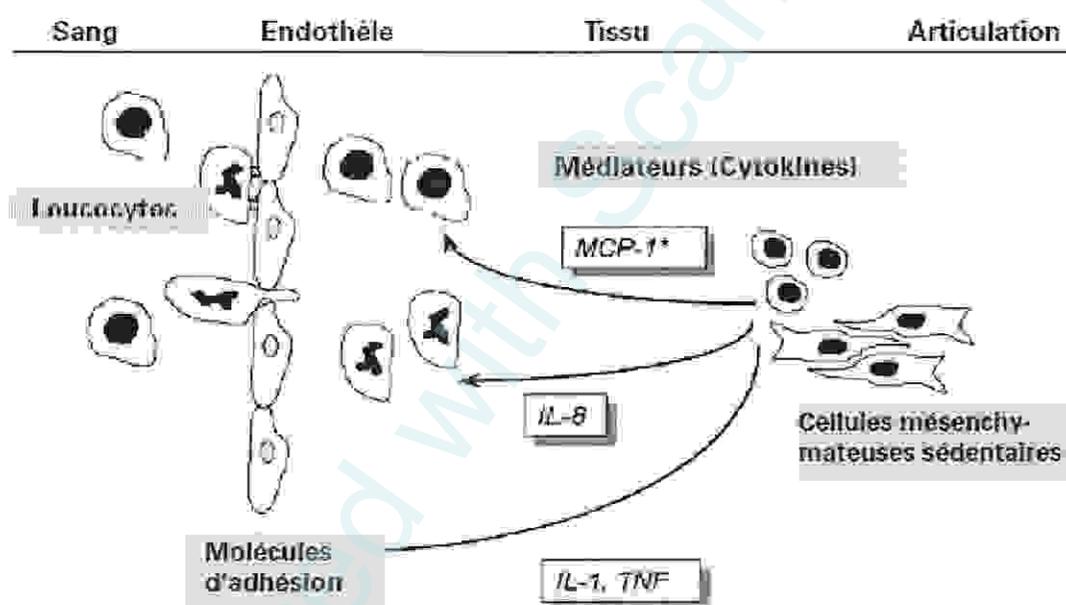


Figure 5 : Migration des leucocytes.

L'interféron- γ , libéré par des cellules CD4+ activées, conduit à la stimulation de monocytes/ macrophages. Celles-ci à leur tour secrètent le TNF- α et l'IL-1, deux cytokines avec effets proinflammatoires puissants. Les TNF- α et IL-1 stimulent entre autres les cellules mésenchymateuses telles que cellules synoviales, cellules endothéliales, fibroblastes et ostéoclastes. Les cellules locales libèrent ensuite pour leur part des enzymes et d'autres cytokines, d'où une amplification du processus inflammatoire et finalement l'apparition des signes cliniques typiques de l'arthrite rhumatoïde (Figure 4).

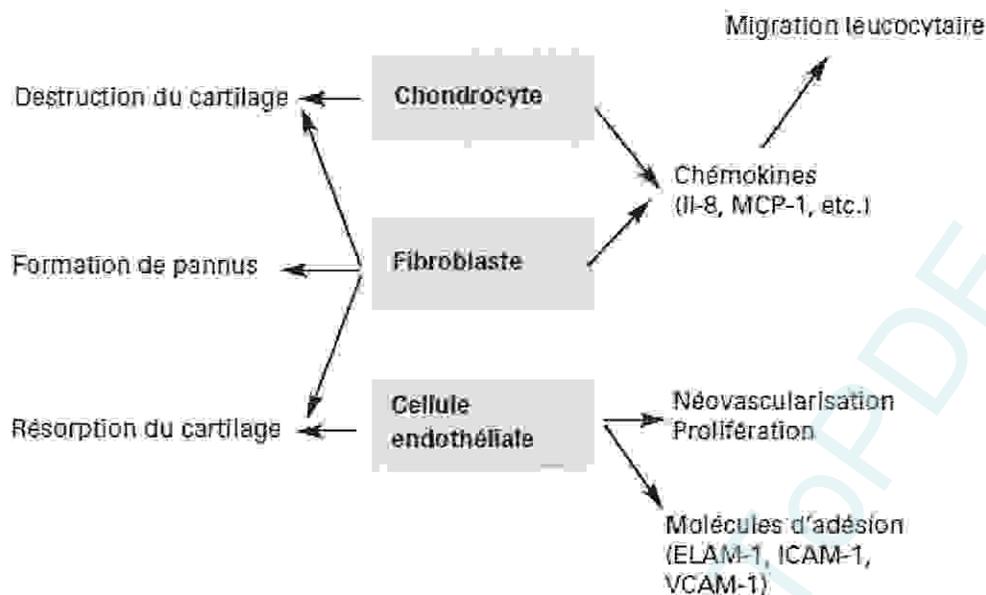


Figure 6 : Activation mésenchymateuse.

Maladie chronifiée et destruction de l'articulation

Ce que l'on appelle un pannus se forme dans la membrane synoviale dans le cadre de l'inflammation chronique. Les pannocytes sont métaboliquement parlant très actifs et sécrètent de grandes quantités d'enzymes cataboliques (métallo protéases). Il est intéressant de constater que les pannocytes font preuve d'autonomie, c'est-à-dire qu'ils ne sont plus soumis au contrôle de système immunitaire spécifique. Dans le domaine d'insertion de la capsule articulaire, une zone dans laquelle l'os n'est pas couvert par du cartilage et n'est donc pas protégé par celui-ci, on assiste à une érosion osseuse due à une croissance invasive et destructrice par les pannocytes. L'activation simultanée de chondrocytes dans le cartilage hyalin aboutit à une inhibition de la synthèse des collagènes et des protéoglycanes et à une augmentation de la sécrétion de métallo protéases. La stimulation des ostéoclastes proches de l'articulation entraîne finalement une destruction osseuse et en définitive une ostéoporose locale. Ces processus sont le plus aisément décelables pour le clinicien en radiographie conventionnelle, autrement dit comme érosion osseuse typique (pannus), comme réduction de l'espace cartilagineux (destruction du cartilage) et sous la forme d'une déminéralisation osseuse proche de l'articulation (activité ostéoclaste) (Figure 5).

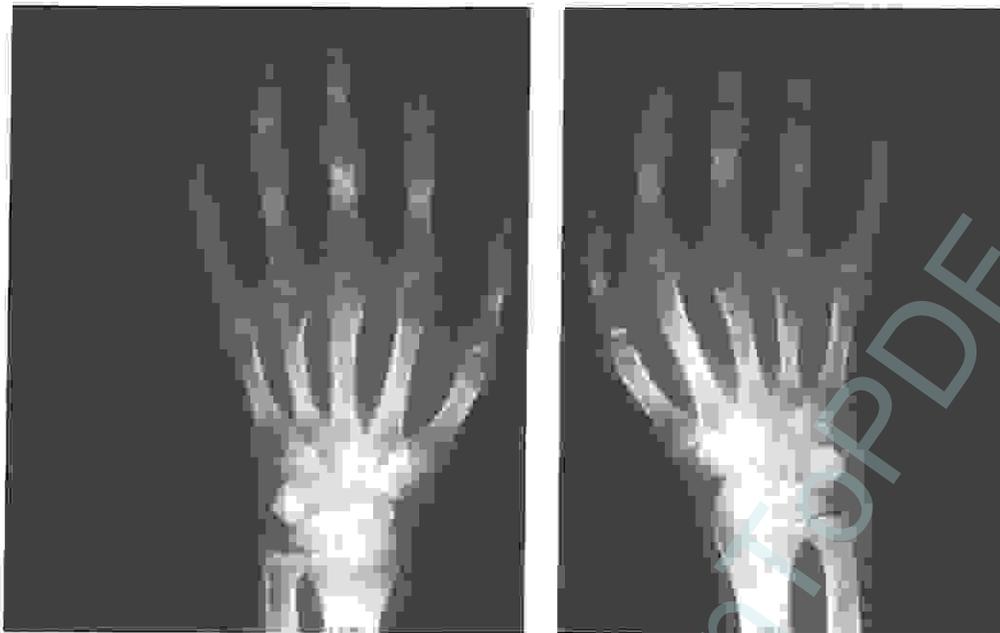


Figure 7 : Déminéralisation osseuse proche des articulations, érosion osseuse du carpe et des articulations digitale

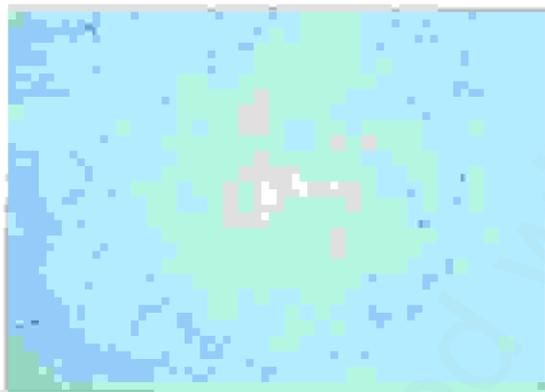


Figure 8 : Synoviale normale.

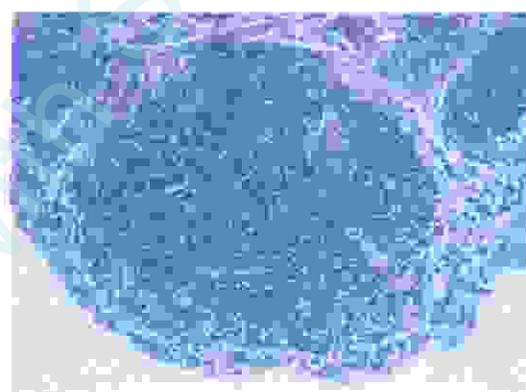


Figure 9 : Synoviale très épaissie avec infiltration cellulaire

La membrane synoviale est limitée du côté de l'articulation par une couche épaisse d'une à deux cellules. Les cellules synoviales peuvent être différenciées à partir de leurs propriétés de surface et de leur contenu cellulaire dans les cellules synoviales de type A (semblables au macrophage) et de type B (semblable aux fibroblastes). Sous cette couche cellulaire – dans la couche subintimale – se trouve un tissu conjonctif pauvre en cellules (Figure 6). Dans le cadre d'une arthrite rhumatoïde, un oedème se forme et souvent aussi un dépôt de fibrine. Suit une hyperplasie des cellules synoviales (surtout des cellules de type A, jusqu'à environ 10 couches de cellules). La couche subintimale est infiltrée par des macrophages, des cellules plasmatiques et des lymphocytes B et T (Figure 7). Une

caractéristique histologique typique de l'arthrite rhumatoïde est la formation d'un pannus. Il s'agit d'une agglomération cellulaire dense de cellules semblables à des fibroblastes (appelés pannocytes). L'activité métabolique élevée confère aux pannocytes les propriétés invasives et destructrices citées ci-dessus. Dans les cas dont le diagnostic est clair, on ne fait généralement pas de biopsie synoviale, celle-ci étant par contre très utile dans le cas d'incertitude diagnostique. (Bernhard et Villiger.,2001)

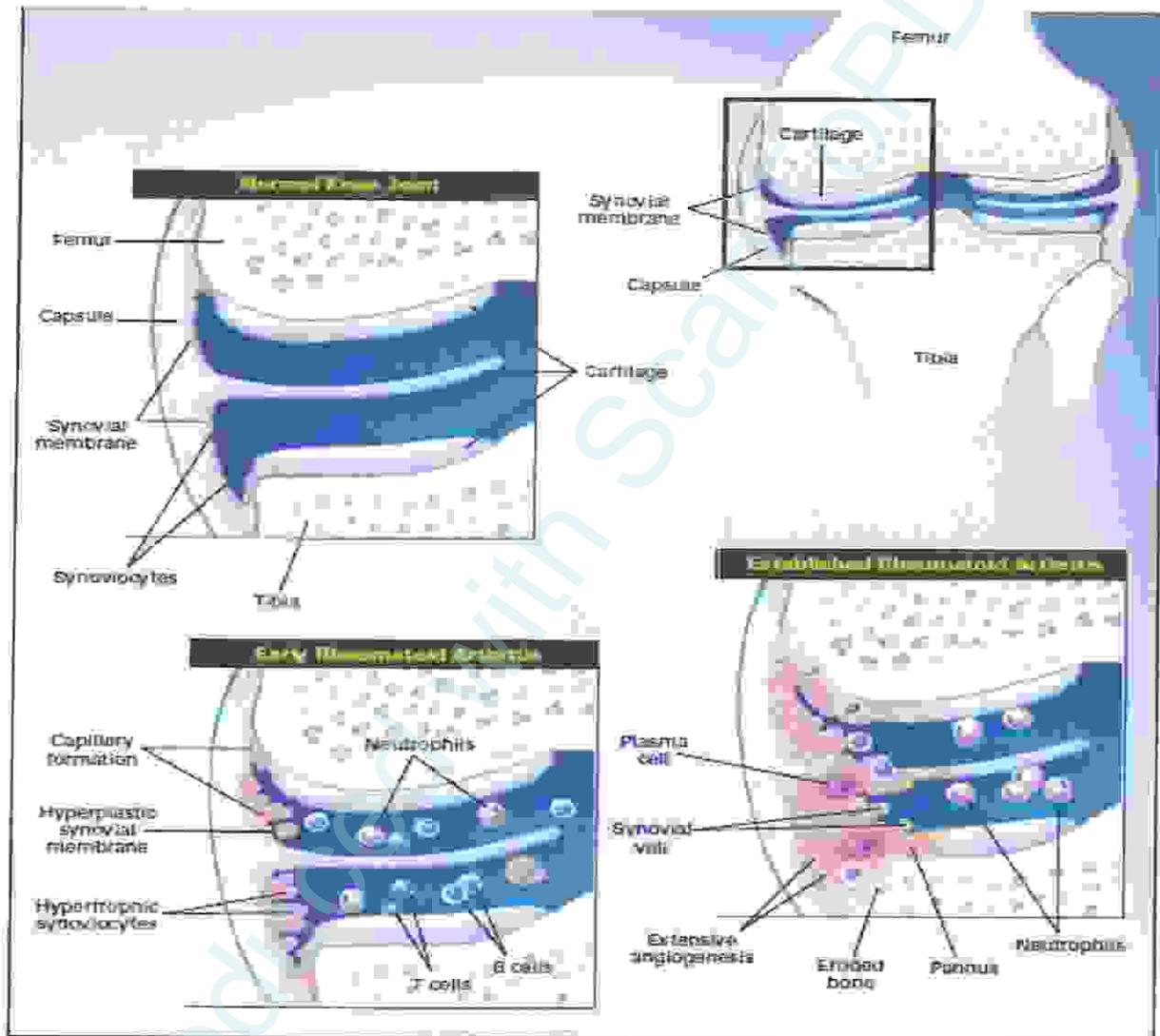


Figure 10 : Pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde. (ERNESTH et al.2002)

3- Rôle des cytokines

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle pathogénique clef sur les processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage. Il existe dans l'articulation rhumatoïde un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoires, comme le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6, présentes en excès, et les cytokines à action anti-inflammatoire, représentées par l'IL-10, l'IL-4, l'IL-13, les récepteurs solubles du TNF α et l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (IL-1RA), qui est présente en quantité insuffisante et ne peuvent bloquer l'action des premières.

Des cytokines favorisant l'angiogenèse et la prolifération cellulaire sont également présentes dans la membrane synoviale: TGF β (Transforming Growth Factor β), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) et FGF-1 et 2 (Fibroblast Growth Factors 1 and 2). Cette angiogenèse est indispensable au recrutement des lymphocytes, macrophages et polynucléaires neutrophiles sanguins. Ces cytokines et leurs récepteurs sont des cibles thérapeutiques particulièrement importantes.

4- Rôle des lymphocytes B

Des lymphocytes B sont activés localement par les lymphocytes T CD4 $^{+}$. Ils se multiplient et se différencient en plasmocytes qui produisent des immunoglobulines polychlorales et du facteur rhumatoïde (FR). Ceux-ci participent au mécanisme lésionnel de la polyarthrite rhumatoïde. Ils interviennent dans les lésions de vascularités par l'intermédiaire de dépôts de complexes immuns FR-IgG sur les parois vasculaires. Les FR à la surface des lymphocytes B présentent de façon efficace des peptides antigéniques aux lymphocytes T.

5- Rôle des polynucléaires neutrophiles :

L'augmentation anormale du nombre des polynucléaires neutrophiles dans le liquide synovial des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, serait due à un exsudat, lui-même favorisé par la production locale de facteurs chimiotactiques, produits de l'activation du complément et de l'activation cellulaire locale. En réponse à l'ingestion de complexes immuns et à l'activation locale par les cytokines et chimiokines, les polynucléaires neutrophiles infiltrés dans la synoviale produisent des métabolites de l'oxygène et d'autres

médiateurs de l'inflammation, dont les métabolites de l'acide arachidonique, qui renforceraient les phénomènes inflammatoires.

IV- Clinique

La PR est un rhumatisme inflammatoire réalisant une atteinte acromélique à tendance symétrique, évoluant par poussées, permettant de décrire des formes de début, des formes avérées et des formes anciennes et séquellaires. L'Association des Rhumatologues Américains (ACR) a proposé en 1987 une série de critères pour la classification de la polyarthrite

Rhumatoïde (v. encadre ci-dessous). 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.

Tableau : Les critères de classification de la PR (ACR, 1987) (Arnett et al., 1988)

1. Raideur matinale (articulaire ou périarticulaire) d'au moins une heure.
2. Arthrite d'au moins trois articulations (atteinte simultanée constatée par un médecin et du à une hypertrophie des tissus mous ou à un épanchement articulaire. Quatorze articulations ou groupes d'articulations sont prises en compte: inter-phalangiennes proximales (IPP), métacarpo-phalangiennes (MCP), poignets, coudes, genoux, chevilles, métatarso-phalangiennes (MTP)).
3. Arthrite touchant la main (poignet, MCP, IPP).
4. Arthrite symétrique (atteinte simultanée et bilatérale des articulations ou groupes d'articulations définis en 2. L'atteinte simultanée des IPP; MCP et MTP est acceptable même en l'absence de symétrie parfaite).
5. Nodules rhumatoïdes (nodosités sous-cutanées constatées par un médecin sur des crêtes osseuses ou des surfaces d'extension ou en situation périarticulaire).
6. Présence de FR.

7. Lésions radiologiques typiques sur les clichés des mains et des poignets (déminéralisation en bande évidente ou érosions osseuses).	
La présence d'au moins 4 critères sur 7 est indispensable pour définir la PR. Les 4 premiers items doivent avoir une durée d'au moins 6 semaines.	
Sensibilité : 91-94%	Spécificité : 89%

A- La polyarthrite rhumatoïde au début

1- Signes cliniques

Au cours de la PR, les lésions articulaires destructrices sont le plus souvent symétriques. La symétrie est habituellement considérée comme un signe caractéristique de la maladie (Zangger et al.,2005) .

Dans la forme typique, c'est une polyarthrite acromélique, ayant une nette tendance à la symétrie.

Ses localisations sont les mains et les pieds, mais elle respecte les articulations inter-phalangiennes distales (IPD). Les atteintes siègent aux poignets, aux métacarpo-phalangiennes (MCP) et aux inter-phalangiennes proximales (IPP), mais aussi aux avant-pieds où elles prédominent aux métatarso-phalangiennes (MTP). Les douleurs ont un caractère inflammatoire, avec recrudescence dans la deuxième moitié de la nuit. Elles s'accompagnent d'un enraidissement matinal plus ou moins prolongé. L'arthrite des IPP cause un gonflement des doigts en fuseau. Au niveau des mains, l'atteinte prédomine souvent aux deuxième et troisième MCP, et aux quatrième et cinquième MTP.

Aux arthrites, sont souvent associées des tenosynovites des tendons extenseurs, du tendon du cubital postérieur ou des fléchisseurs des doigts, des tendons des péroniers, du jambier antérieur ou postérieur. Ces tenosynovites peuvent être inaugurales et responsables de syndromes canaux : syndrome du canal carpien ou du tunnel tarsien.

2- Signes radiologiques

Les radiographies ne peuvent être une aide au diagnostic précoce de PR, que si les destructions surviennent tôt dans la maladie. Les érosions sur les radiographies des mains et des avant-pieds semblent être le critère le plus fiable alors que la déminéralisation en bande reste non spécifique.

3- Signes biologiques

C'est à ce stade de début que le bilan biologique est le plus important. Il faut parfois savoir le répéter. Son but est de :

- ❖ Confirmer un diagnostic de PR, déjà évoqué sur les données de l'examen clinique.
- ❖ Éliminer d'autres étiologies de rhumatisme inflammatoire.
- ❖ Évaluer l'évolutivité et rechercher des éléments du pronostic.

Au début, il existe, dans 80% des cas, un syndrome inflammatoire non spécifique. Les FR peuvent être présents de façon précoce.

B- La polyarthrite rhumatoïde à un stade avéré

1- Signes cliniques

Les douleurs ont un rythme dit inflammatoire avec un dérouillage matinal supérieur à 30 min et des exacerbations nocturnes. L'affection évolue sur un mode chronique avec des périodes de poussées au cours desquelles l'ensemble des articulations ont tendance à gonfler et à s'enraidir. Ces phases durent quelques semaines.

Lorsque l'inflammation régresse, les articulations peuvent devenir instables et se déformer sous l'action des muscles ce qui aboutit parfois à des déviations articulaires.

C'est le stade où co-existent des signes inflammatoires (arthrites et tenosynovites) et des déformations articulaires. Les mains sont touchées dans 90% des cas

1-1- Atteinte des doigts

Ils sont le siège des déformations caractéristiques de la maladie :

- « coup de vent » cubital ;
- tuméfaction des deuxièmes et troisièmes MCP ;

- déformation en col de cygne, en boutonnière, ou en maillet ;
- pouce en Z ; il est important d'évaluer la qualité de la pince pollicidigitale (opposition du pouce aux autres doigts) ;
- Atrophie des muscles interosseux. (Mazieres et al., 1999)

1 -2- Atteinte des poignets

L'atteinte du poignet dans la PR est fréquente au début et peut s'intégrer dans le mode de présentation de la maladie le plus souvent observé, (70%) sous forme d'une oligoarthrite distale d'apparition progressive intéressant une ou plusieurs articulations MTP (surtout le deuxième ou le troisième) ou IPP et le poignet. En dehors des formes bénignes qui peuvent demeurer en rémissions prolongée, l'évolution des lésions du poignet rhumatoïde se fait le plus souvent vers une aggravation. Elle peut se faire vers une ankylose qui, si elle se fait dans une bonne position, laisse au poignet et à la main une fonction satisfaisante et une relative indolence à long terme. Cette évolution peut aussi se faire vers une déstabilisation du carpe qui va compromettre fortement la fonction du poignet et de la main. (Chammas.,2004)

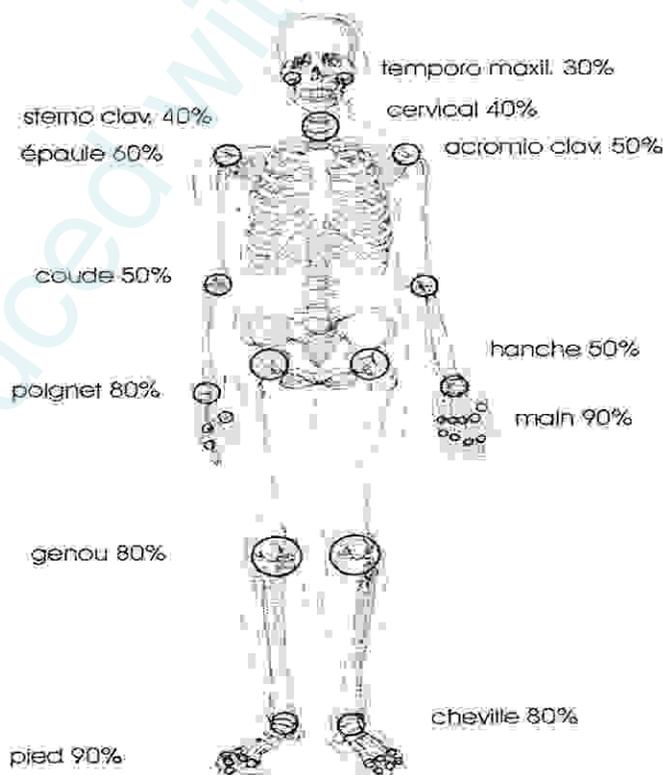


Figure 11 : les articulations ciblées par l'arthrite (1)

1 -3- Atteinte des avant-pieds

Aussi fréquente que celle de la main mais souvent plus précoce, l'atteinte des avant-pieds est à l'origine de douleur et d'handicap. Il peut s'agir d'une déformation du gros orteil en dehors (hallux valgus), du cinquième orteil en dedans (quintus varus), avec avant-pied triangulaire.

Les orteils peuvent être déformés avec un « coup de vent » péronier ou des orteils en griffé, à l'origine de durillons ulcères par un conflit pied-chaussure.

1 -4- Atteinte de l'arrière pied

L'atteinte de la voûte plantaire est responsable d'un pied plat valgus « inflammatoire ». Une arthrite peut toucher l'articulation sous-astragalienne ou l'ensemble des articulations du tarse. Les tenosynovites du jambier postérieur, des péroniers latéraux ou du jambier antérieur sont fréquentes.

1 -5- Atteinte du genou

L'atteinte est souvent précoce, de type hydarthrodiale (avec épanchement). L'épanchement doit être ponctionné, permettant une analyse du liquide articulaire. L'hydarthrose peut se compliquer d'un kyste poplité, à l'origine de douleurs postérieures ou d'un tableau de pseudo-phlébite par compression des éléments vasculaires du creux poplité. La déformation peut se faire en flexum, à l'origine d'un retentissement fonctionnel très invalidant.

1 -6- Atteinte de la hanche

Elle est habituellement tardive et peu fréquente au cours de l'évolution de la maladie. Elle réalise une coxite reminéralisante avec pincement articulaire homogène et évolue vers la protrusion acétabulaire. Elle est source d'un handicap majeur (Mazieres et al., 1999)

1 -7- Atteinte de l'épaule

La particularité de l'épaule rhumatoïde réside dans la difficulté à affirmer cliniquement son caractère inflammatoire. En effet, les douleurs d'épaule sont souvent mal systématisées et peuvent avoir un caractère nocturne lors d'une atteinte purement dégénérative. A l'inverse, le gonflement articulaire est rarement visible à l'examen en dehors d'une arthrite importante éventuellement accompagnée d'une bursite lors d'une

rupture isolée siège d'une métaplasie synoviale. De plus les malades ne rapportent pas toujours spontanément les plaintes liées à une atteinte de l'épaule. L'incapacité fonctionnelle liée à une atteinte de l'épaule rhumatoïde est la résultante complexe de la douleur, de la faiblesse musculaire et de la réduction de la mobilité articulaire (Thomas et al.,2006)

1 -8- Atteinte du coude

Fréquente, elle se traduit par une perte de l'extension. La synovite peut être le siège d'un épanchement abondant. Synovite et hydarthrose peuvent être responsables d'une compression neurologique de voisinage : compression du nerf cubital au coude.

1 -9- Atteinte du rachis cervical

L'atteinte de la charnière cervico-occipitale représente la principale localisation rachidienne responsable de cervicalgie d'origine inflammatoire. La luxation atloïdoaxoïdienne antérieure est liée à la rupture du ligament transverse retro-odontoïdien. Souvent latente cliniquement, elle peut se compliquer de compression médullaire. Elle doit être recherchée par des radiographies du rachis cervical centrées sur C1- C2, de profil, avec des clichés en position neutre, en flexion et en extension. Ces clichés mettent en évidence le diastasis C1-C2, espace entre le corps de l'atlas et la dent de l'odontoïde (pathologique quand il est supérieur à 3 mm)

Autres atteintes :

- atteinte de l'articulation temporo-maxillaire.
- atteinte de l'articulation sterno-claviculaire.

2- Signes radiologiques

C'est à ce stade que les signes radiologiques sont les plus caractéristiques. Ils associent :

- ❖ Une déminéralisation osseuse épiphysaire.
- ❖ Un pincement articulaire global (par atteinte globale du cartilage)
- ❖ Des érosions osseuses et des géodes sous-chondrales (à la jonction de la membrane synoviale et de l'os par action destructrice du pannus rhumatoïde).
- ❖ Des déformations articulaires (subluxation et luxation) par atteinte tenosynoviale.

A un stade avancé de destruction, il y a disparition de l'interligne articulaire, l'évolution pouvant se faire vers la synostose (carpité fusionnante, tarsite fusionnante).

3- Signes biologiques

C'est la période au cours de laquelle sont associés un syndrome inflammatoire et des signes du syndrome dysimmunitaire, dominés par la présence de FR.

4- Signes histologiques

C'est à ce stade que la synovite rhumatoïde est histologiquement caractéristique avec une multiplication des cellules bordantes (synoviocytes), des dépôts de fibrine en surface, une nécrose fibrinoïde en profondeur. Des infiltrats lympho-plasmocytaires prenant une organisation nodulaire, à la manière d'un organe lymphoïde. Le manque de spécificité de ces signes ne permet malheureusement pas de faire de l'examen histologique un élément diagnostique certain.

C- La polyarthrite rhumatoïde à un stade séquellaire

C'est le devenir de la maladie après plusieurs années évolutives. Les signes cliniques associent des douleurs inflammatoires et des douleurs mécaniques, secondaires à la destruction articulaire. Les synovites sont plus rares.

Le syndrome biologique inflammatoire est souvent réduit, voire absent. La PR est éteinte. Les signes histologiques synoviaux perdent leurs caractéristiques : la synoviale devient fibreuse, l'infiltrat lymphoplasmocytaire est minime ou absent. L'histologie n'est plus évocatrice de la maladie rhumatoïde. Les traitements de fond sont souvent inefficaces à ce stade. (Mazieres et al., 1999)

D- Les manifestations extra- articulaires

1- Les signes généraux

Ils surviennent surtout au début, lors de l'installation de la maladie sur un mode aigu. Ils peuvent ensuite se répéter lors des poussées évolutives au cours desquelles l'asthénie est souvent marquée. Une fébricule est plus rare.

2- Les nodules rhumatoïdes

Ils représentent la manifestation extra-articulaire la plus fréquente de la maladie.

Ce sont des tuméfactions sous-cutanées mobiles ou plus rarement adhérentes uniques arrondies ou polylobées, siégeant électivement à la face postérieure de l'avant-bras et du coude. Ils apparaissent le plus souvent après plusieurs années d'évolution, ils sont très caractéristiques de la PR mais non absolument spécifiques. Ils peuvent se voir au cours d'autres connectivites et même de façon isolée, en l'absence de tout autre maladie (nodulite rhumatoïde) (Ben Hmdaet al.,2004).

3- Les adénopathies et la splénomégalie

Les adénopathies sont présentes dans 30% des cas. Elles sont surtout palpées aux aisselles, aux gouttières sus-épitrochléennes et aux aines. Histologiquement, elles correspondent à des adénopathies dysimmunitaire sans signe de malignité (respect des structures ganglionnaires normales). Une splénomégalie est exceptionnellement rencontrée au cours de la PR. Associée à une leucopénie et à des ulcères de jambe, elle définit alors le syndrome de Felty (rare : moins de 1% de l'ensemble des PR) (Mazieres et al., 1999).

4- Le syndrome sec

C'est l'association de la PR à un syndrome de Gougerot-Sjogren qui est dit alors secondaire. Il est principalement responsable d'une sécheresse oculaire et buccale mais peut aussi entraîner un large spectre de manifestations systémiques (Doffoel-Hantz et al.,2005).

5- Les manifestations pleuro pulmonaires

La pleurésie exsudative (1% des cas) est souvent unilatérale. L'épanchement est rarement très abondant, se manifestant par une douleur thoracique latérale basse, une toux et une dyspnée. L'épanchement est jaune clair, riche en FR, pauvre en glucose. La cellularité est variable, souvent entre 1000 à 5000 cellules par mm³ (polynucléaires et lymphocytes). Elle guérit le plus souvent en moins de trois mois. Spontanément ou sous l'effet d'un traitement corticoïde.

La fibrose pulmonaire interstitielle diffuse représente la manifestation pulmonaire la plus fréquente : 5 à 20% des cas selon les auteurs. La radiographie montre des opacités

reticulo-nodulaires. Les épreuves fonctionnelles respiratoires permettent le suivi de cette fibrose. Elles témoignent d'un syndrome restrictif avec diminution de la diffusion de l'oxyde de carbone. Le lavage broncho-alvéolaire montre une augmentation des cellules : polynucléaires et lymphocytes. La fibrose pulmonaire complique surtout les PR masculines et son pronostic est souvent sévère.

Des nodules rhumatoïdes peuvent être découverts à la radio dans le parenchyme pulmonaire. Les difficultés diagnostiques avec une pathologie tumorale ou tuberculeuse justifient parfois la réalisation d'une biopsie. Ils sont plus fréquents au cours des PR masculines avec FR positifs. Associés à une silicose, ils définissent le syndrome de Caplan-Colinet. (Mazieres et al., 1999).

6- Les manifestations cardiaques

Au cours de la PR, l'atteinte cardiaque n'est pas exceptionnelle et peut intéresser les trois tuniques du cœur notamment le péricarde. Le bloc auriculo-ventriculaire complet est cependant très rare, il peut s'observer surtout dans les PR anciennes, érosives et nodulaires. (Ben Hmda et al., 2004).

7- Vascularite rhumatoïde

Bien que rare, une vascularité peut être observée au cours de la PR. Il s'agit essentiellement d'une vascularité touchant les petits vaisseaux. L'atteinte de l'aorte est rare mais non exceptionnelle, mise en évidence dans 5% des cas d'une série autopsique de sujets porteurs de PR. L'atteinte peut toucher d'autres territoires que l'aorte : les artères pulmonaires et les coronaires (Bruneval, 1999).

Les signes cliniques sont polymorphes

- signes cutanés, les plus fréquents : micro infarctus digitaux, ulcères cutanés, purpura vasculaire, gangrené des doigts et des orteils.
- signes neurologiques : polynévrite, multinévrite sensitivomotrice.
- signes musculaires et digestifs.
- signes généraux : fièvre, amaigrissement.

8- Autres manifestations extra-articulaires

- Syndrome de Raynaud (5 à 10% des cas)
- Amylose secondaire : complication tardive des PR très inflammatoires.
- Manifestations oculaires exceptionnelles : sclérite et scléromalacie perforante. (Mazieres et al., 1999).

V- Symptômes et Complications :

1- Symptômes :

Les premiers signes de la maladie ressemblent souvent aux symptômes de la grippe, notamment des douleurs à l'ensemble des muscles et articulations.

Le gonflement (œdème) d'une ou, le plus souvent, de plusieurs articulations. En règle générale, l'atteinte est « symétrique », c'est-à-dire que le même groupe d'articulations est touché des 2 côtés du corps. Il s'agit souvent des poignets ou des articulations des doigts, en particulier celles situées le plus près de la main. Les articulations atteintes sont également chaudes et parfois rouges.

- Des douleurs (ou une sensibilité) récurrente ou constante aux articulations atteintes. Les douleurs sont plus fortes la nuit et au petit matin, ou après une période de repos prolongé. Elles occasionnent souvent un réveil nocturne.
- Une raideur des articulations le matin, qui persiste durant au moins 30 à 60 minutes. Cette raideur s'atténue après le « dérouillage » des articulations, c'est-à-dire après les avoir bougées et « réchauffées ». (2)
- Une perte de poids et d'appétit. (3)
- Un épaissement synovial (La synovie permet de lubrifier les surfaces articulaires et de faciliter leur glissement pendant les mouvements) touche les articulations les plus atteintes (4).

Dans moins de 10% des cas, la polyarthrite débute assez brutalement et peut s'accompagner d'une fatigue et d'une fièvre supérieure à 38,5° C. et des sueurs en période de crise.

Autres symptômes :

Chez certaines personnes, la polyarthrite rhumatoïde peut « attaquer » divers **organes** en plus des articulations. Ces formes peuvent nécessiter une approche thérapeutique plus énergique.

- Une atteinte du **cœur**, en particulier de son enveloppe (appelée péricarde) qui n'entraîne pas toujours de symptômes.
- Une atteinte des **poumons** ou des **reins**, pouvant aussi être liée aux médicaments ou aggravée par ceux-ci.
- Une anémie inflammatoire.

2- Complications:

Des complications surviennent lorsque le liquide s'accumule dans l'articulation et provoque un gonflement accompagné d'une douleur intense. Les tissus environnants peuvent aussi gonfler et rendre l'articulation douloureuse au toucher ou au cours d'un mouvement. De plus, l'inactivité peut également provoquer la contraction des muscles, causant des spasmes et de la raideur.

En raison de l'inflammation chronique, les articulations se déforment au fur et à mesure que leur tissu interne est détruit. Chez près de 30 % des personnes atteintes, la maladie s'accompagne de nodules ou bosses sous-cutanées dans les régions osseuses comme les coudes et les genoux (2). Les glandes lacrymales et salivaires peuvent également être affectées, ce qui provoque une sécheresse des yeux et de la bouche (un syndrome de Gougerot-Sjögren). Un sommeil perturbé(5). Une dépression, causée par la douleur, la chronicité de la maladie et tous les changements de vie qu'elle impose. (2)

VI- Biologie :

1- Biologie non spécifique

On retrouve volontiers, en phase de poussée de la maladie, un syndrome inflammatoire non spécifique. L'hémogramme objective une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

2- Liquide synovial

L'étude du liquide synovial prélevé sur une articulation inflammatoire peut être intéressante au cours de la PR. Ce liquide est de type inflammatoire, riche en PNN. Le complément articulaire est bas alors que même le complément sérique est normal (Bouissar., 2004).

3- Le facteur rhumatoïde

Les FR sont des auto-anticorps de type IgM le plus souvent, ayant une activité anticorps dirigée contre les IgG humaines ou animales.

Les FR ne sont pas spécifiques de la maladie, ils sont présents dans le sérum de seulement 80% des patients ayant une PR. Ils sont généralement absents au début de la maladie et peuvent aussi apparaître au cours de certaines maladies infectieuses ou inflammatoires.

Ils sont mis en évidence par réaction de Waaler-Rose (positivité au-delà de 1/30) ou réaction de Latex (positivité au-delà de 1/80). D'autres tests ont été développés pour aider à diagnostiquer la PR. En effet le test ELISA permettant d'identifier les isotopes du FR semble être une technique plus sensible et plus reproductible que les tests d'agglutination. (Dubous et al., 2005).

4- Les anti-fillagrines

Décrits plus récemment, les anticorps anti-fillagrine, les Ac antikeratine (AKA) et anti-perinucleaire (APN), constituent des marqueurs biologiques de la PR plus spécifiques que les FR et peuvent être présents à un stade précoce de la maladie. Des Ac anti-peptides cycliques citrullines (anti-CCP) de la fillagrines, ont été développés par Elisa, et ont présente une sensibilité supérieure à celle des AKA avec une performance voisine de celle des APN (Nicaise et al., 2003). Il existe deux types d'Ac anti-CCP : anti-CCP1 et anti-CCP2. Les anti-CCP ont une sensibilité de 68% et une spécificité de 98% pour les PR tout-venant, mais chez les malades atteints d'arthrites récentes, la sensibilité varie de 40 à 66%, leur spécificité serait de 96% dans les PR récentes avec une légère supériorité des anti-CCP2 (Van Gaelen et al., 2005). Les auteurs concluent sur l'intérêt de l'association des anti-CCP à des symptômes cliniques comme l'existence de douleurs polyarticulaires ou la notion de dérouillage matinal. Ces éléments sont susceptibles d'identifier les sujets

développant une polyarthrite débutante et devant ainsi faire l'objet d'une prise en charge rhumatologique spécialisée rapide (Gas et al., 2005).

5- La valeur diagnostique de ces anticorps:

La valeur diagnostique de ces populations d'Ac a été déterminée à partir d'études longitudinales prospectives portant sur des malades ayant un rhumatisme périphérique débutant. Il en ressort que :

- Les FR sont des marqueurs utiles au diagnostic de PR en raison d'un bon compromis sensibilité (50-60%)/ spécificité (85-90%).
- Les anti-CCP citrullines ont une spécificité supérieure (95-98%) à celle des FR mais ne sont pas pathognomiques de la PR.
- La positivité conjointe des FR et des anti-CCP donne les meilleures performances en termes de spécificité et de valeur prédictive positive (98-100%), rendant quasi certain le diagnostic de PR, avec toutefois une sensibilité n'excédant pas 40-50%. En outre, à l'image de la combinaison FR plus Ac anti-CCP, d'autres combinaisons pourraient contribuer au diagnostic de PR comme celle des différents isotypes IgM, IgA et IgG des FR. Ainsi, face à une arthrite débutante, la positivité conjointe de différentes populations d'auto-Ac apparaît pertinente pour établir un diagnostic de PR. (Vittecoq et al., 2005).

VII- traitement

Le traitement de la maladie rhumatoïde nécessite l'utilisation conjointe d'un traitement de fond et d'un traitement symptomatique permettant d'atteindre la pleine efficacité du traitement de fond.

La thérapeutique vise à améliorer la symptomatologie douloureuse, à lutter contre l'inflammation articulaire et systémique et à préserver la meilleure fonction articulaire possible.

1- Traitement symptomatique

1 -1- Règles d'hygiène de vie

On imposera le repos en phase évolutive de la maladie, une mise au repos des articulations atteintes en position de fonction. Une rééducation pourra être utilisée sous forme d'une kinésithérapie douce et active.

1 -2- Traitement médicamenteux

a- Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont les agents analgésiques utilisés en première ligne afin d'alléger la douleur, la raideur et le gonflement articulaire. L'arsenal des AINS s'est enrichi depuis quelques années par l'apparition des anti-cox2 spécifiques qui semblent moins délétères sur la paroi gastrique que les anti-inflammatoires traditionnels, avec une diminution significative d'ulcères et de perforations digestives. Leur tolérance reste par ailleurs identique à celle des AINS classiques, avec des risques de décompensation hépatique ou rénale chez le sujet âgé. (Perdriger et Courtillon.,2004).

b- Les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes exercent un effet anti-inflammatoire prononcé, certaines études sur la PR indiquent également un ralentissement de la progression de la maladie, ces médicaments sont cependant associés à un risque d'effets indésirables dépendants de la dose. Leur utilisation à long terme doit être évitée si possible puisqu'ils présentent un profil de toxicité non négligeable (diabète, ostéoporose, immunosuppression, cataracte, syndrome cushingoïde...). De faibles doses de corticostéroïdes (5 à 7,5 mg/j de prednisolone ou équivalent) sont cependant assez souvent utilisées par voie orale en association à un inducteur de remissions. Ils sont aussi utilisés par voie intra-articulaire notamment en cas de synovite réfractaire au niveau d'une articulation.

2- Traitement de fond

2-1- Traitements de fond classiques

Les traitements de fond sont efficaces sur les signes cliniques et biologiques de la maladie et certains apparaissent capables de retarder voire de stopper la progression des signes radiologiques, ils sont capables dans certains cas de conduire à la mise en remissions.

Un traitement de fond est prescrit pendant toute la période où il apparaît à la fois efficace et parfaitement toléré. Certains traitements sont ainsi prescrits pendant parfois plus de 10 ans, ils ne sont cependant actifs qu'après plusieurs semaines ou quelques mois de traitement et leur efficacité ne sera pas jugée en règle avant 3 à 6 mois d'un traitement bien

conduit et a des posologies correctes. La durée de prescription dépend de ce que l'on appelle le rapport bénéfice/risque. (Olsen et Stein., 2004).

2-1 -1- Le methotrexate

Le methotrexate (MTX) est l'agent de rémission le plus utilisé dans le traitement de la PR compte tenu de son rapport efficacité/toxicité favorable. Il s'administre de façon hebdomadaire par voie orale ou parentérale (S/C ou IM). Le traitement débute a une dose de 7.5 a 10 mg par semaine. Cette dose pourra être progressivement augmentée jusqu'a 20 a 25 mg par semaine. Selon la réponse clinique. Son délai d'action est de 4 a 8 semaines. Chez la femme, son utilisation nécessite une contraception efficace compte tenu du risque tératogène.

2-1-2- Les antimalariques

L'hydroxychloroquine est fréquemment utilisée puisqu'elle présente un faible risque de toxicité. Son délai d'action est de 3 à 6 mois. La dose administre est de 200 mg en ne dépassant pas au total 6,5 mg/kg/j.

2-1-3- Sulfasalazine

Elle présente un délai d'action de 1 a 2 mois. La dose de départ est de 500 mg par jour, augmentée de 500 mg par semaine jusqu'a une dose maximale de 1 g. Elle est contre indiquée chez les patients allergiques aux sulfamides.

2-1-4- Les sels d'or

Cet agent est de plus en plus délaissé et se présente maintenant comme une alternative en cas d'échec ou d'une contre-indication aux autres agents de rémission (ex : lorsque le patient présente une maladie hépatique empêchant l'administration de MTX). (Perdriger et Courtilon.,2004).

2-1-5- Leflunomide

Il présente un délai d'action de 6 a 8 semaines. Son efficacité est globalement comparable a celle du MTX. La dose de charge est de 100 mg pour trois jours suivi d'une dose d'entretien de 10 a 20 mg par jour.

Des études menées par Calgueneri et al (**Calgueneri et al., 1999**), et Mottonen et al (**Mottonen et al., 2002**), plaident en faveur de la supériorité de la multithérapie par rapport à la monothérapie. Ils ont montré aussi la nécessité d'un traitement précoce.

- Cependant, le grand intérêt de la multithérapie est de permettre un gain de temps, dans ce sens qu'en moins d'un an, les traitements de fond classiques ont été utilisés et en cas d'échec patent on peut rapidement envisager le passage aux nouveaux traitements, à savoir les anti-TNF. Or le traitement de fond classique n'a pas que des avantages. Dans une autre étude, Van Jaarveld (**Jaarveld et al., 2000**) a pesé le rapport bénéfice/risque des différents traitements de fond classiques. Ainsi, l'incidence de survenue de divers effets secondaires pour 100 patients par an est de 6% pour l'hydroxychloroquine, 16% pour les sels d'or, 15% pour le MTX et 11% pour l'association de ces différents traitements. L'association de plusieurs traitements de fond ne signifie donc pas nécessairement l'association de leurs effets indésirables, ce qui est un argument pour préférer la multi- à la monothérapie. (**Raisounlet et al., 2005**).

2-2- Nouveaux traitements

L'amélioration de nos connaissances dans l'immunopathologie et la pathogénie de la PR, d'une part, le progrès de la biologie moléculaire d'autre part, ouvrent de nouvelles possibilités thérapeutiques. A côté des traitements dits « de fond » anciennement connus, on étudie depuis quelques années des traitements immunomodulants beaucoup plus sélectifs. Ils sont dirigés contre un médiateur biologique ou une cellule donnée. Ces nouveaux médicaments sont appelés « biothérapies » ou parfois « drogues ciblées », parmi ces nouvelles approches prometteuses on trouve :

2-2-1- Les inhibiteurs du TNF α

Le traitement médicamenteux de la PR a considérablement évolué ces dernières années. Après plus de dix ans de résultats décevants avec plusieurs agents biologiques (Ac anti-CD4, anti-CD5...) sont arrivés sur le marché, à la fin des années 1990, les inhibiteurs du TNF α (**O'Dell., 1999**). Ces inhibiteurs du TNF α ont modifié la prise en charge de la PR. Ils se sont avérés remarquablement actifs sur l'activité de la maladie au point que désormais, la rémission est devenue un objectif accessible ; ils ont aussi démontré leur capacité à freiner voire stopper l'atteinte structurale et, partant, à améliorer significativement la fonction articulaire et la qualité de vie.

En outre, grâce à un meilleur contrôle des phénomènes inflammatoires, il est souvent possible de réduire la posologie des glucocorticoïdes administrés au long cours. D'autres bénéfices peuvent être escomptés sans qu'actuellement la preuve en soit formellement apportée ; ceux-ci concernent le tissu osseux, les vaisseaux et probablement un bénéfice médicoéconomique.

Le dernier consensus de rhumatologie réalisé en 2004 (Furst et al., 2004), stipule qu'avec un niveau de preuve élevé :

- L'indication des inhibiteurs du TNF α est la PR active après essai d'un traitement de fond efficace dont le MTX est l'exemple habituel.
- Ces agents peuvent être associés à un traitement de fond préalable ou remplacer celui-ci ou un autre agent biologique.
- La prescription comme premier traitement de fond doit être limitée car on ignore la toxicité de ces biothérapies à long terme ; le coût doit être pris en considération.
- Quand les traitements de fond classiques sont contre indiqués, les inhibiteurs du TNF α peuvent être prescrits en première intention.

Afin de déterminer chez qui et quand proposer un traitement du TNF α , l'équation à prendre en considération ne doit pas se limiter à deux variables à savoir l'activité de la PR et l'atteinte structurale. Il convient d'y ajouter le facteur de temps, c'est-à-dire l'ancienneté de la PR et donc le nombre de traitements de fond préalable, mais aussi l'administration éventuelle de glucocorticoïdes par voie générale (Le Loet et al., 2005).

Il y a plusieurs types d'anticorps anti-TNF α , ou bien entièrement humain (adalimumab) ou conservant une partie plus ou moins murine (infliximab)

2-2-1-1- L'infliximab

L'infliximab est un Ac monoclonal chimérique. Il est composé de la région Fab d'un Ac murin anti-TNF α et du Fc d'une IgG1 humaine. Il se lie spécifiquement et avec une forte affinité au TNF α membranaire circulant, neutralisant ainsi son activité biologique. Il s'administre par perfusion intraveineuse, sa demi-vie est de 10 jours (Brousse., 2003). Il est indiqué dans la PR pour la réduction des signes et symptômes et aussi pour l'amélioration des capacités fonctionnelles, chez les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond dont le MTX a été insuffisante. L'efficacité et la tolérance ont été démontrées seulement en association avec le MTX (Combe., 2002).

2-2-1-2- L'etanercept

L'etanercept est un récepteur soluble du TNF α . C'est une protéine de fusion constituée d'une partie du récepteur soluble p75 et d'un fragment d'une IgG1 humaine. Il se fixe au TNF α circulant, l'empêchant ainsi d'atteindre les cellules et d'induire son activité biologique. Il s'agit donc comme un inhibiteur compétitif des récepteurs membranaires. Il s'administre par voie sous-cutanée ; sa demi-vie est de 3 à 4 jours (**Brousse., 2003**).

Il est indiqué en monothérapie dans la PR active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond y compris le MTX mais également dans la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le MTX (**Combe., 2002**).

2-2-1-3- L'adalimumab

L'adalimumab est le premier Ac monoclonal anti-TNF α totalement humanisé fabriqué par génie génétique (en associant d'une part la partie variable des chaînes lourdes et légères d'origine humaine et d'autre part la partie constante d'une IgG1 : K humaine), qui est dirigé contre le TNF α (**Weinblatt et al., 2003**). Il est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX, est inadéquate (**Bang et al., 2004**).

2-2-2- L'Abatacept

L'abatacept est un modulateur de la stimulation du lymphocyte T (LT), c'est une protéine de fusion formée par le CTLA4 (protéine impliquée dans les voies de Co-stimulation) et un fragment d'immunoglobuline (IgG). Il est capable de bloquer les LT sans les éliminer ce qui calme l'action auto-immune de ces lymphocytes.

Dans une étude de phase II, l'abatacept est efficace chez les patients atteints de PR active malgré la MTX, entraînant la rémission dans 34,8% des cas et améliorant significativement l'HAQ. Il est bien toléré. (**Kremer et al., 2005**)

2-2-3- L'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1

L'interleukine 1 (IL-1) est également une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la physiopathologie et l'immunopathologie de la PR, il a une action surtout locale et prédominante sur l'inflammation, c'est un médiateur clé de la résorption osseuse et de la destruction cartilagineuse au cours de la PR. La liaison d'IL-1 à son récepteur IL-1R1 est

empêchée par IL-1RA qui est une cytokine existant à l'état naturel. Il s'agit d'un inhibiteur naturel de l'IL-1, Anakinra est un IL-1Ra recombinant non glycosyle produit dans E.coli et qui a fait l'objet de plusieurs études de phase II et III dans la PR. Sa demi-vie est de 6h, et sa biodisponibilité de 95% après injection sous cutanée. Il a obtenu en mars 2002 une autorisation par l'agence européenne. Il est préconisé à la posologie de 100 mg par jour en injection sous-cutanée. Il n'a pas été signalé d'interactions médicamenteuses particulières. La surveillance des points d'injection permettra d'évaluer l'effet secondaire le plus fréquent. Les contre indications sont représentées par les hypersensibilités aux protéines dérivées de E. coli, au principe actif ou à l'un des excipients, l'insuffisance rénale sévère. Ce traitement est à éviter en cas d'infection évolutive (Wendling et Jorgensen., 2002).

Chapitre II

Produced with ScanTOPDF

Introduction

Les modèles animaux du rhumatisme articulaire sont utilisés extensivement dans la recherche sur la pathogénie de l'arthrite inflammatoire et dans l'industrie pharmaceutique dans l'essai d'agents antiarthritiques potentiels.

Les critères importants dans le choix d'un modèle incluent :

- 1) la capacité de prévoir l'efficacité des agents chez l'homme
- 2) facilité d'exécuter le modèle, la reproductibilité des données, la durée raisonnable de la période d'essai
- 3) pathologie semblable et/ou la pathogénie à celle de la maladie humaine.

Dans le secteur du rhumatisme articulaire, il y a des excellents modèles qui ont de bonnes expériences professionnelles pour la prévisibilité. C'est dans la grande partie étant donné que de nombreux agents ont été évalués dans les tests cliniques de cette maladie et les critères pour l'évaluation de l'efficacité sont mesurables. La plupart des agents (non biologiques) actuellement en service dans le traitement du RA ont des effets secondaires et des toxicités qui empêchent leur utilisation à long terme ou empêchent doser aux niveaux qui pourraient fournir des effets de modification de la maladie supérieure.

Les modèles animaux prévoient souvent ce phénomène du fait l'excellente efficacité peut être réalisée aux doses élevées mais au dosage prolongé à ces résultats de niveaux dans la toxicité sérieuse chez les animaux. Généralement, la dose effective 40-50 dose de niveaux sont sûrs pendant des périodes de dosage prolongées chez les animaux mais ces doses ont comme conséquence la plupart du temps des effets anti-inflammatoires modérés et modeste, le cas échéant, des effets bénéfiques sur des lésions de cartilage et d'os. Par rapport aux modèles d'ostéo-arthrite, les modèles de RA sont relativement faciles à exécuter, avoir la bonne reproductibilité des données et sont généralement de durée courte. La plupart des modèles de RA ont quelques dispositifs pathologiques qui sont semblables à ceux qui se produisent dans la maladie humaine.

Les différences importantes incluent :

1) des modèles d'animal de progrès de RA beaucoup plus rapidement que fait la maladie humaine et sont caractérisées ainsi par des réponses inflammatoires principalement aiguës

2) les rongeurs ont une tendance pour avoir marqué la formation de résorption d'os et d'os (particulièrement endosteal periosteal) en réponse à l'inflammation commune.

L'utilisation des modèles animaux du RA a contribué considérablement à la connaissance globale des processus/des médiateurs importants dans la génération de l'inflammation, de la destruction de cartilage et de la résorption d'os, de ce fait menant aux avancées importantes dans l'intervention thérapeutique dans cette maladie destructive.

II- Les modèles expérimentaux

I- Arthrite adjuvant

L'arthrite adjuvant de rat est un modèle expérimental d'arthrites qui a été employé couramment pour l'essai préclinique des nombreux agents antiarthritiques. La destruction du cartilage se produit mais est disproportionnelle douce par rapport à l'inflammation et à la destruction d'os qui se produit. Lewis masculin des rats (165-200 grammes, 7/group) sont généralement employés dans les études de l'arthrite adjuvant.

La maladie se développe dans les femelles mais est beaucoup plus variable dans le début et la sévérité. On devrait permettre à des animaux d'acclimater pendant au moins 3 jours avant le déclenchement de l'expérimentation. L'induction de la maladie adjuvant peut être faite avec l'un ou l'autre complet de Freund (FCA) complétée avec mycobactérie ou par l'injection de l'adjuvant synthétique N, Ndioctyldecyl- N' Du propanediamine N-BRI (2-hydroxy-ethyl) (LA). (Chang ., 1980)



Figure 12 : Photomicrographie d'articulation de la cheville de rat arthritique auxiliaire injection de poteau-adjurant de 15 jours à la base de la queue. L'inflammation périarticulaire grave avec l'œdème marqué est présente avec des domaines de résorption d'os (flèches minces) aussi bien que la prolifération périosteal (flèches épaisses) (Hématoxylin et éosine, le magnification= original 16X).

L'adjuvant peut être injecté à la base de la queue ou dans des garnitures de pied. Si l'injection est dans la patte, elle permet l'étude de la réaction inflammatoire aiguë dans cela local aussi bien que la réaction immunologique qui développe approximativement 9 jours plus tard dans la patte contra latérale et les divers organes. Le gonflement de derrière de patte est surveillé du jour 9 (début de la maladie) à 15 ou plus grand selon la durée désirée. Dans les stades avancés de la maladie (jour 12+), les rats adjuvants d'arthrite sont souvent dus relativement immobile à la sévérité du gonflement de patte et ainsi exigez du soin spécial d'assurer qu'ils ont accès à l'eau et à la nourriture.

L'injection de poteau du jour 9-10 de l'adjuvant. Des traitements sont lancés le jour 0 (modèle prophylactique dosant) ou jour 8 (modèle thérapeutique). Les divers facteurs soumettre à une contrainte connexe comprenant des manipulations pendant la période d'essai (prélèvement pharm. À évaluez la progression de la maladie, des mesures de calibre de la largeur ou du volume d'articulation de la cheville utilisant un dispositif de déplacement de l'eau sont faites avant le début de l'arthrite, et puis chaque autre jour jusqu'à ce que l'étude soit terminée sur l'injection de poteau du jour 15 de l'adjuvant. L'évidence clinique de l'arthrite se produit sur acocinétique), la fréquence du dosage (QD contre l'OFFRE) ou le type de véhicule utilisé peuvent influencer la progression de la maladie. Cependant, une fois qu'une certaine méthodologie est établie, les contrôles de diverses études progresseront habituellement tout à fait pareillement,

À l'arrêt, le joint tibiotarsienne sectionné au niveau de la malléole médiale et latérale pour la détermination des poids de patte en tant que l'autre mesure d'inflammation ou de son inhibition. Des pattes sont alors rassemblées dans la formaline pour l'évaluation histopathologique pour des effets bénéfiques sur des paramètres d'arthrite et également pour l'évaluation des effets délétères potentiels de traitement sur la moelle. Évidemment un inhibiteur médicalement efficace qui a comme conséquence le hypocellularité de moelle car un mécanisme d'action ne serait pas un agent thérapeutique souhaitable dans des patients de RA. Des articulations de la cheville (des chiffres étant coupés) sont rassemblées dans la formaline protégée neutre de 10% pendant au moins 24 heures avant le placement dans Surgipath I decalcifier (Grayslake, IL.)

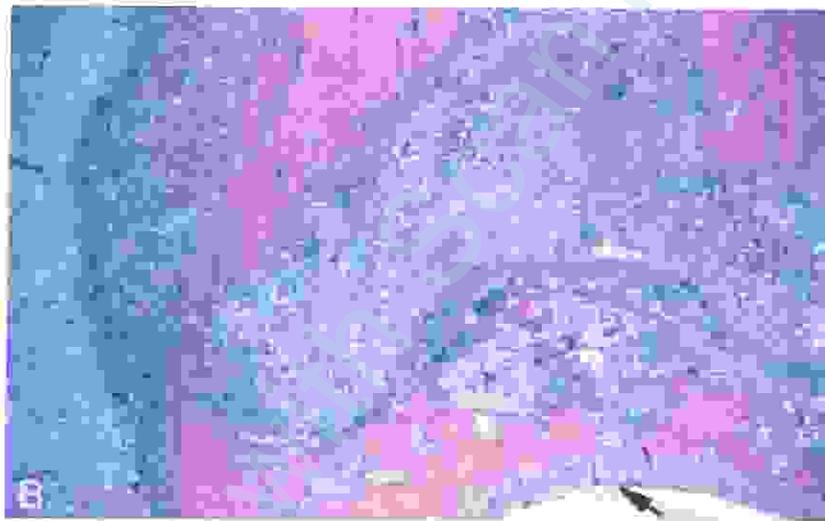


Figure 13 : Un rapport optique plus élevé de l'apparence tibiotarsal de secteur résorption d'os/plat de croissance en association avec nombreux les osteoclasts dans un secteur où l'os subchondral en grande partie résorbé mais dans le cartilage (flèche) est en grande partie inchangé. La moelle /courgette adipeuse hématopoïétique a été remplacée par la moelle /courgette composée de cellules mesenchymal avec les cellules inflammatoires incluses (Hématoxyline et éosine, magnification= original 100X).

Pour approximativement 1 semaine. Quand la décalcification est complète, l'articulation de la cheville sectionnée dans l'avion longitudinal pour donner des moitiés approximativement égales. Des joints sont traités pour la paraffine enfonçant, sectionnés et souillés avec l'andeosin de hématoxyline pour l'évaluation générale et souillés avec le bleu de toluidine pour l'évaluation spécifique des changements de cartilage si désirés. Des sections multiples sont préparées (au besoin) pour s'assurer que le tibia distal est présent avec les cortex et l'espace médullaire tibial distal abondant disponibles pour l'évaluation.

Des chevilles arthritiques adjuvants sont données des points de 0-5 pour l'inflammation et la résorption d'os comme précédemment les dommages de description (Bendele et al., 1999).

Cartilage peuvent ou ne peuvent être marqués dans le modèle adjuvants.

L'utilisation du modèle adjuvant donne une occasion d'étudier les changements pathologiques d'une série de tissus autres que les joints et de développer la connaissance des profils de l'activité de divers types d'agents.

La splénomégalie se produit dans ce modèle car certains types d'agents (inhibiteurs de la prostaglandine) n'exercent aucun effet bénéfique sur ce paramètre alors que réduisant le gonflement de la patte. (Benslay et Bendele., 1991) Elle se produit en raison de l'induction profonde de l'hématopoïèse extra-médullaire dans la pulpe rouge en même temps que l'inflammation pyo-granulomateuse dans la pulpe et la capsule rouges. Ces changements sont habituellement de dans association avec doux à l'atrophie lymphoïde marquée. Dans le meilleur des cas, un active d'agent dans la maladie adjuvant devrait ramener les poids et la morphologie de rate à la normale comme cela est le cas pour le methotrexate traitement (Bendele et al., 1999) L'hépatomégalie se produit également en raison de l'hypertrophie des hépatocytes et devraient être avantageusement affectés par traitement.

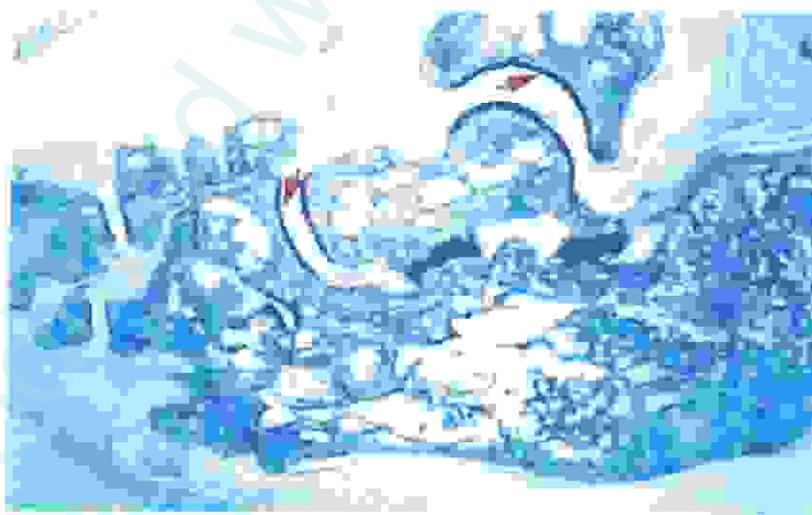


Figure 14 : Photomicrographie de l'articulation de la cheville du rat arthritique auxiliaire 6 mois d'injection de poteau-adjuvant à la base de la queue. La destruction/prolifération graves d'os avec la retouche a eu comme conséquence une morphologie de cheville qui est sévèrement tordue. Cependant, en dépit du l'os étendu change, les cartilages articulaires (flèches) sont relativement inchangé (rapports optiques bleus et originaux 6X de toluidine).

Les agents médicalement utilisés qui sont en activité dans l'arthrite adjuvant incluent des corticostéroïdes les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (NSAIDs) comme l'indométhacine et la basse dose methotrexate⁸. Les agents biologiques plus nouveaux tels que l'antagoniste du récepteur interleukine-1 (IL-1ra) et les récepteurs solubles de TNF ont également l'activité dans ce modèle (**Bendele et al. 1999**). La démonstration de l'efficacité avec IL-1ra dépend de maintenir les niveaux du sang suffisants pour l'antagonisme prolongé de récepteur par des méthodologies continues d'infusion ou en employant véhicules (**Bendele et al., 1999**) à émission lente.

L'inhibition d'IL-1 dans le modèle adjuvant empêche nettement la résorption d'os qui est un dispositif en avant de cette maladie mais exerce peu d'effet sur l'inflammation. Les études de ce type avec les inhibiteurs spécifiques utilisés dans des conditions pharmacocinétiques optimales ont aidé à tracer l'importance de diverses cytokines dans la progression de la maladie dans la maladie adjuvant. Les thérapies de combinaison, le scénario unlikely clinique, dans ce modèle utilisant IL-1ra et le methotrexate ont montré le potentiel pour l'effet additif (**Bendele et al., 1999**)

Les combinaisons peuvent permettre la réduction de la dose des agents plus toxiques tels que le methotrexate tout en réalisant le supérieur efficacité que pourrait être réalisé avec l'un ou l'autre agent seul. Les récepteurs solubles de TNF ont été également évalués pour l'efficacité dans ce modèle. Une version pégylé du type I le récepteur (TNF-RI de CHEVILLE) est en activité contre l'inflammation et l'os résorption (**McComb et al., 1999**) et montre l'avantage additif une fois utilisé en combinaison avec les agents traditionnels aiment methotrexate¹³ et dexamethasone¹² aussi bien qu'en combinaison avec IL-1ra(**Bendele et al., 2000**).

2-Arthrite d'antigène

Pratiquement toutes les espèces animales peuvent être employées dans la conduite des études d'arthrite d'antigène. L'animal du choix est immunisé (injections sous-cutanées ou intradermiques) avec l'antigène (habituellement une substance cationique telle qu'albumine méthyle de sérum de bœuf (m-BSA) qui liera à négativement - chargé le cartilage et soit maintenu dans le joint).

L'antigène est alors injecté dans un ou deux joints et l'inflammation aiguë progressant assez rapidement pour joindre la destruction s'ensuit. la pathogénie implique

une réaction d'Arthus sur le cartilage articulaire comme anticorps franchement - à l'antigène chargé qui est des complexes injectés de forme qui activent le complément localement et ont comme conséquence la destruction de cartilage.

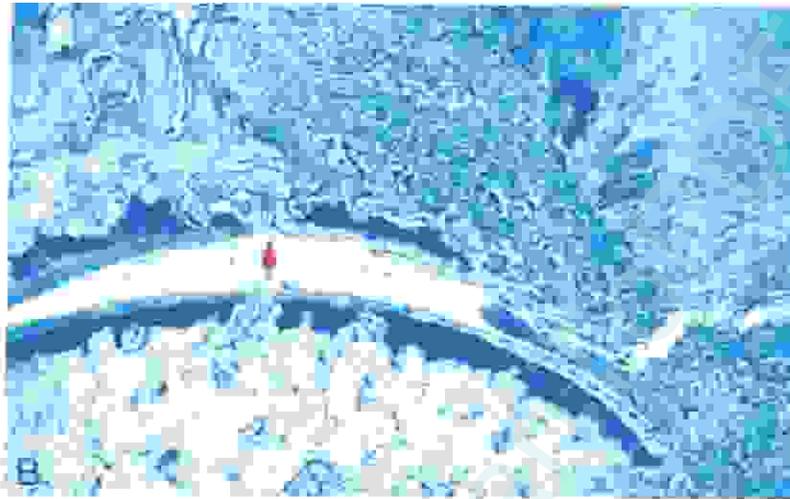


Figure 15 : Un rapport optique plus élevé de secteur tibiotarsal montrant la résorption d'os en association avec de nombreux ostéoclastes dans un secteur où l'os subchondral en grande partie résorbe et la destruction de cartilage (flèche) est présent en association avec la cellule inflammatoire infiltrante (magnification= bleu et original 100X de toluidine)

Des modèles de souris de l'arthrite d'antigène ont été employés intensivement pour étudier l'efficacité des biologiques et le rôle des cytokines spécifiques dans les divers aspects de la maladie pathogénique (Brackertz et al.,1977), (Van Meurs et al.,1998)

Le modèle de lapin de l'arthrite d'antigène est particulièrement utile quand les protocoles exigent l'utilisation d'un plus grand joint (Henderson et al., 1991).

Les cobayes développent sûrement l'arthrite d'antigène une fois immunisés deux fois à intervalles de 1 semaine avec le m-BSA dans l'adjuvant complet de Freund et sont alors intra-articulaire injecté avec 300 pg du m-BSA, 3 semaines après la première injection. Le modèle peut être utilisé comme prophylactique/thérapeutique de combinaison suivre la méthode suivante.

Trois semaines d'immunisation poteau initiale, injectent (jour 0) le genou droit avec le m-BSA faisant attention pour ne pas injecter l'artère poplitée à l'aspect postérieur du joint.

Les cobayes développent par habitude les anticorps qui causeront la mort aiguë due à l'anaphylaxie si l'antigène est administré systématiquement. Une injection donnée trop profondément dans l'espace commun se reliera parfois à ce navire et le résultat sera

immédiatement évident. Une injection réussie dans le joint chez un cobaye de façon optimale immunisé aura comme conséquence le gonflement aigu profond dans un délai de 6 heures de poteau-injection et ceci sera soutenu à 24 (jour 1) et 48 (des heures de jour 2). Ceci permet l'identification des animaux de façon optimale sensibilisés et le traitement peut être lancé les jours 1 ou 2. Le jour 3 (des animaux ont été maintenant traités pendant 2 jours), injectez le genou contra latéral pour évaluer les effets du traitement prophylactique. On observera les lésions de l'arthrite d'antigène (fig. 16) progressent extrêmement rapide et en général de plus grands effets des traitements utilisant le scénario prophylactique. Mais ce scénario est meilleur seul non utilisé à moins qu'une certaine sorte d'essai préliminaire est faite pour identifier les animaux sensibilisés car jusqu'à 10% d'un groupe peut ne pas être des répondeurs à l'immunisation.

Les agents actifs en RA humain (cyclosporine, NSAIDs etc.) sont en activité sur la version prophylactique du modèle. Les cobayes sont peu sensibles à l'action des corticostéroïdes, ainsi ils ne peuvent pas être employés en tant que commande positive agents (Zuckerman, Bendele., 1989)

Si on permet à la maladie de progresser pendant 2 semaines, l'évaluation histopathologique indique un pannus fortement destructif qui a détruit la majeure partie du cartilage articulaire (fig. 15).

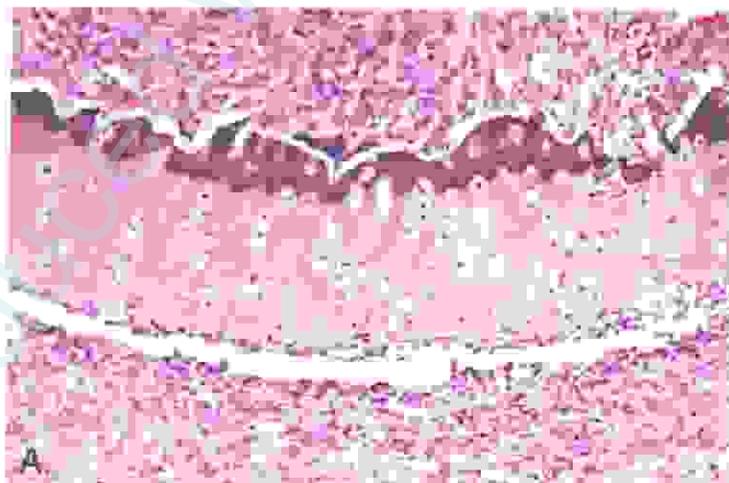


Figure 16 : Photomicrographie d'articulation de genou médiale de cobaye arthritique d'antigène injection de poteau-antigène de 7 jours dans le genou. Des neutrophiles nombreuses sont placées sur la surface du cartilage articulaire partiellement dégradé et la résorption de l'os subchondral se prolonge au cartilage calcifié (Hématoxyline et éosine, magnification= original 100X).

3- Le collagène Type II d'arthrite de rat

L'arthrite de rat de collagène type II résulte quand des rats sont immunisés contre le type homologue ou hétérologue collagène type II. Le polyarthrite en résultant est caractérisé par la destruction marquée du cartilage liée au dépôt de complexe immun sur les surfaces articulaires, la résorption d'os et la prolifération périosteal, et modéré au synovites et marqué inflammation péri-articulaire(**Trentham et al .,1977**), (**Terato et al .,1982**)

Les lésions dans le type arthrite de collagène type II sont légèrement plus analogues à ceux vues en RA humain que sont les lésions de l'arthrite adjuvant (fig. 17) dans celle là est un pannus plus étendu destruction associée du cartilage.

Cependant, l'arthrite adjuvant a été employée beaucoup plus intensivement pour l'essai pharmaceutique et donc plus de données existent pour la comparaison chez l'homme. Les rats femelles (8/group) sont donnés des injections d'id/injection sc de bovin type collagène type II (2 mg/ml dans l'adjuvant incomplet de Freund) à la base de la queue et au-dessus du dos dans 3 emplacements (250II divisé) sur le début du jour 0 et du jour 7. De l'arthrite se produit des jours 10-13 et pendant que les rats développent la maladie ils sont randomisés aux groupes de travail et le traitement est lancé. Des rats sont donnés 6 traitements quotidiens et puis tués le jour 7 de l'arthrite pour évaluation histopathologique (**Bendele et al., 1998**)

Des mesures de calibre de la largeur d'articulation de la cheville sont faites avant le début de l'arthrite, le jour de la randomisation et chaque jour suivant d'étude jusqu'à l'arrêt de l'étude le jour 7 d'arthrite.

À l'arrêt, le joint tibiotarsienne sectionné au niveau de la malléole médiale et latérale pour la détermination des poids de patte en tant qu'autre mesure d'inflammation. Des pattes et les genoux sont rassemblés dans la formaline pour l'évaluation histopathologique utilisant un système de notation semblable à cela décrit pour les agents utilisés par l'arthrite sur le plan clinique l'adjuvant qui montrent que l'activité dans l'arthrite établie de collagène incluent les corticostéroïdes, l'indométhacine et à un moindre degré le methotrexate. (**Bendele et al., 1999**)

En raison de la durée de l'essai dans ce modèle (contre l'arthrite adjuvant) plus haut, et généralement des doses suppressives de moelle /courgette sont priés de démontrer

l'efficacité du méthotrexate dans ce modèle. Agents biologiques tels qu'IL-1ra et le TNF soluble les récepteurs sont en activité dans ce système d'essai et les thérapies de combinaison avec du Ra IL-1 et le TNF-R1 de CHEVILLE montrent le potentiel pour plus grand que l'additif affecté (Bendele et al., 2000)

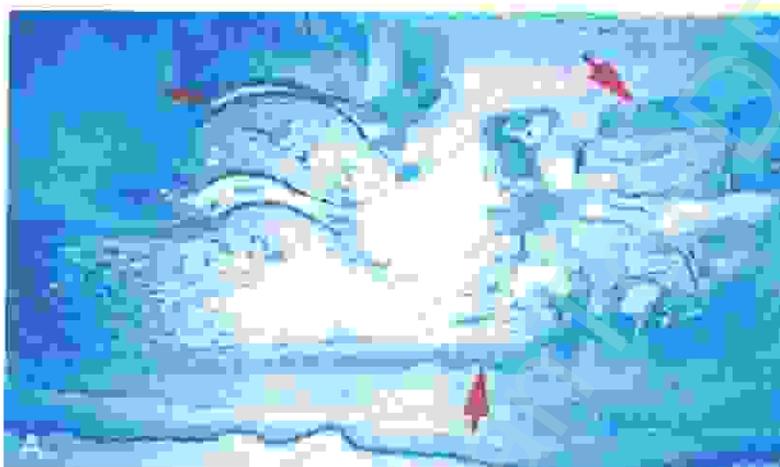


Figure 17 : Photomicrographie d'articulation de la cheville de type rat arthritique de collagène d'II observation poteau-initiale de 7 jours du gonflement. L'inflammation périarticulaire modérée avec l'œdème est présente avec des domaines de résorption d'os (flèches minces) aussi bien que la prolifération périostéale (flèches épaisses). Contrairement au modèle auxiliaire, la destruction de cartilage est présente dans la plupart des joints (tête de flèche) (magnification= bleu et original 16X de toluidine).

4- Arthrite de souris de collagène type II

L'arthrite de souris de collagène type II , Les souris (IacJ DBA/1) développent sûrement la polyarthrite une fois immunisées contre le type bovin collagène d'II utilisant une série de méthodologies comprenant des immunisations du 0/ 21 jour avec et sans amplification concourante avec l'endotoxine ou l'IL-1 de recombinaison. La maladie qui se produit n'est habituellement pas symétrique et n'importe quelle combinaison des pattes/des joints peuvent être affectées.

Depuis le calibre la mesure de petites chevilles de souris est les systèmes de notation cliniques provoquant et subjectifs sont employée souvent en même temps que des méthodes de marquage histologiques. Les traitements peuvent être prophylactiques (généralement commençant jour 21) ou thérapeutique (après observation des lésions) et selon le protocole d'immunisation utilisé et l'ampleur de la destruction désirée, peut se prolonger pendant 10 jours à plusieurs semaines. Les lésions dans les joints affectés ressemblent à ceux qui se produisent dans l'arthrite de collagène de rat.

Ce modèle a été particulièrement utile en évaluant les effets d'agents biologiques tels qu'IL-1ra et le TNF soluble récepteurs (Geiger et al .,1993),(Wooley et al., 1993).

Le perfectionnement de l'incidence et de la sévérité de la maladie a été démontré chez les souris immunisées avec le type II collagène et cytokines concurremment donnés tels qu'IL-1 (**Hom et al .,1991**),(**Hom et al .,1988**).

Injection des suspensions aqueuses du groupe tué A les streptocoques ou les peptidoglycanes de leurs murs du cellule ont injecté l'IP dans les rats susceptibles (Général des femelles de Lewis sont employées) résultats dans un polyarthrites biphasé avec les configurations histologiques qui sont semblables à ceux de l'adjuvant arthritis³³. Des lésions arthritiques localisées peuvent également être induites par intra-articulaire injection des fragments streptococciques de paroi cellulaire avec (18-25 jours plus tard) la réactivation suivante de l'inflammation par l'intermédiaire de l'administration systémique de la cellule walls³⁴. Ces modèles ont été employés pour étudier l'activité de divers types d'agents tels qu'IL-1ra³⁵. Généralement la pathologie dans ce modèle (l'une ou l'autre méthode de l'induction) ressemble à cela de l'arthrite auxiliaire dans cela là est la destruction abondante d'os, nouvelle formation périosteal d'os et selon le protocole utilisé, divers niveaux de destruction de cartilage en association avec l'inflammatoire processus. Plusieurs contraintes de souris se développent Ra-comme des lésions en conséquence des manipulations génétiques.

Les souris de MRL/lpr développent sporadiquement la polyarthrite de complexe immun, en association avec le leur désordre lympho proliférative, l'incidence et sévérité dont est augmenté par l'administration des cytokines tels qu'IL-1 (**Horn et al .,1990**).

Sans perfectionnement supplémentaire de cytokine, la maladie est aussi doux et variable dans l'incidence et le début à être utiles dedans essai ou études pharmaceutique de pathogénie. Il y a 2 modèles transgéniques de souris qui ont 100% incidence des lésions inflammatoires et destructives ressemblant à ceux se produisant en RA. Souris dans lesquelles le **TNF- α** on a éliminé le gène, transfert avec un **TNF- α** gène qui manque de la région nécessaire pour le fendage de la membrane TNF attaché du soluble TNF, au-dessus de la membrane exprès TNF attaché (**Schwab et al., 1991**).

Ces animaux développent sûrement une arthrite déformante dans l'avant et de derrière pattes commençant à 3 semaines d'âge. Les lésions se composent inflammation péri articulaire (parfois dans nodulaire arrangement), résorption d'os et conservation de calcifier cartilage/os dans les métaphyses et les cavités médullaires (fig.18). Les récepteurs solubles de TNF (tous les deux I et II) sont en activité dedans empêchant le processus de la

maladie et une certaine modulation est vue chez les animaux traités avec corticostéroïdes (Probert et al., 1996), (Bendele et al.,2000).D'autres modèles transgéniques de rongeur tels que HLA-B27 rats40 transgéniques, et souris de B2-microglobuline -déficient manquant de l'expression de HLA-B2741 ou ayant HLA-B27se développent spondylarthropathies d'incidence et de sévérité variables. Ceux-ci des types de modèles ont été employés pour étudier l'importance des protéines complexes de la classe I d'histocompatibilité principale (CMH) dans la pathogénie de l'arthrite inflammatoire. Souris transgéniques pour le récepteur de cellules de VB6 Δ (TCR) (appelé KRN) croisés avec des souris de SIGNE D'ASSENTIMENT développent sûrement rhumatoïde arthrite comme des lésions à environ 27 jours d'âge 44 en raison de l'identification de chance d'une histocompatibilité principale Incliner la tête dérivée molécule complexe de la classe II par le TCR transgénique. L'arthrite est agressive chronique, polyarthrites bilatéralement symétriques et érosives avec la destruction commune et déformation clinique. Les effets de l'inhibition d'angiogenèse sur le neovascularisation synovial ont démontré des activités de maladie-modification quand traitement a été commencé tôt dans la maladie progression (deBrandt et al.,2000).



Figure 18 : Photomicrographie de genou médial poteau-injection de 21 jours d'antigène montrant le cartilage et le ménisque articulaires atténués résiduels avec le pannus fibrovasculaire extérieur (flèches) (magnification=25X bleu et original de toluidine).

Conclusion

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie rhumatismale inflammatoire auto-immune (qui attaque ses propres articulations).

La maladie commence par une inflammation de la membrane synoviale, mais plus tard tous les tissus articulaires peuvent être atteints. Le liquide articulaire s'accumule, d'où le gonflement de l'articulation. Ce gonflement est aussi dû à l'accumulation et à la prolifération de cellules

Afin de prévenir toute réaction auto-immune, le système immunitaire a développé plusieurs mécanismes de contrôle au niveau central et périphérique, des mécanismes non redondants qui permettent un fin réglage de l'équilibre entre processus inhibiteurs et activateurs. Les cytokines jouant un rôle essentiel dans le contrôle du système immunitaire,

De plus, le développement et la recherche très active de nouveaux agents biologiques sont en pleine expansion et devraient permettre à l'avenir une meilleure utilisation de ces agents biologiques. Des thérapies combinées, associant inhibiteurs de cytokines, inhibiteurs de l'activation des lymphocytes T ou B et inhibiteurs de l'interaction cellulaire avec des immunosuppresseurs seront probablement les meilleures stratégies pour contrôler ces maladies auto-immunes complexes.

Des études supplémentaires sont attendues pour mieux définir des régimes thérapeutiques adéquats (doses, associations d'immunosuppresseurs), mieux connaître les effets secondaires à long terme, les contre-indications et la surveillance nécessaires.

La durée d'efficacité, la fiabilité ainsi que le rapport bénéfice/coût de ces agents biologiques détermineront à l'avenir si cette percée technologique sera une véritable révolution thérapeutique pour ces maladies auto-immunes, et donnera espoir aux médecins et aux patients souffrant de ces maladies invalidantes et encore incurables. Ces considérations sont également cruciales pour le développement de nouveaux agents biologiques.

Résumé

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune touchant les articulations. La maladie commence par une inflammation de la membrane synoviale, mais plus tard tous les tissus articulaires peuvent être atteints. Le liquide articulaire s'accumule, d'où le gonflement de l'articulation. Ce gonflement est aussi dû à l'accumulation et à la prolifération de cellules.

Les modèles animaux de l'arthrite sont employés pour étudier la pathogénie de la maladie et pour évaluer les drogues antiarthritiques potentielles pour l'usage clinique. Les similitudes par conséquent morphologiques à la maladie et à la capacité humaines du modèle de prévoir l'efficacité chez l'homme sont critères importants dans le choix modèle.

Les modèles de RA sont relativement faciles à exécuter, avoir la bonne reproductibilité des données et sont généralement de durée courte. La plupart des modèles de RA ont quelques dispositifs pathologiques qui sont semblables à ceux qui se produisent dans la maladie humaine.

Les mots clés : arthrite rhumatoïde, auto-immune, modèles animaux, collagène type II

Produced with Scantopdf

Abstract

The polyarthritis rhumatoïde (PR) is an auto-immune disease concerning the articulations. The disease starts with an ignition of the synovial membrane, but later all the articular fabrics can be reached. Articular liquid s'accumulate, where the swelling of the articulation. This swelling is also due to the accumulation and with the proliferation of cells.

Animal models of l'arthritis are employed to study the pathogenesis of the disease and to evaluate potential antiarthritic drugs for l' clinical use. Consequently morphological similarities with the disease and the capacity human of the model to envisage the effectiveness at l' man are important criteria in the model choice.

The RA models are relatively easy to carry out, to have the good reproducibility of the data and are generally of short duration. The majority of the RA models have some pathological devices which are similar to those which occur in the human disease.

Key words: arthritis rheumatoid, auto-immune, model animals, collagen type II

Produced with Scantopdf

الملخص

التهاب المفاصل الرثوي المتعدد هو أحد أمراض المناعة الذاتية التي تؤثر على المفاصل. يبدأ المرض بالتهاب على مستوى الغشاء الزليلي ، ويشمل في وقت لاحق جميع المفاصل المصنابة . يتراكم السائل المفصلي ، مما يؤدي إلى تورم المفصل. هذا تورم بسببه أيضا تراكم وانتشار الخلايا.

تستخدم النماذج الحيوانية من التهاب المفاصل لدراسة الآليات المسببة للمرض وكذلك لتقييم فعالية العقاقير المضادة للالتهاب المفاصل للاستخدام السريري . وقد وجدت أوجه تشابه مورفولوجية لهذا المرض بين البشر والنماذج الحيوانية التي اعتبرت من المعايير الهامة في اختيار النموذج.

تتميز هذه نماذج من التهاب المفاصل الرثوي بأنها سهلة التطبيق نسبيا ، وعادة ما تكون قصيرة المدة. وقد لوحظ أن الملامح المرضية المميزة لهذه النماذج الحيوانية من التهاب المفاصل الرثوي تشبه تلك التي تحدث في الأسرانب التي تصيب البشر.

الكلمات المفتاحية :

التهاب المفاصل الرثوي ، المناعة الذاتية ، النماذج الحيوانية ، الكولاجين نمط 2

Produced with Scantopdf

Référence

Bang, L.M., Keating, GM. (2004). Adalimumab: a review of its use in Rheumatoid arthritis. *Bio Drugs*; 18(2):121-39.

Bendele, A., Chlipala, L., Sennello, R., Frazier, J., Edwards, C. (2000). Combination benefit of treatment with soluble TNFRI and IL-1ra in rat models of arthritis. *Arthritis Rheum*; 43:2648-2659.

Bendele, A.M., Dinarello, C., Chlipala, E., Edwards, C.K III. (2000). Effects of PEG sTNF-RI, IL-1ra or the combination in TNF- α knockout mice expressing a mutant transgenic form of Murine transmembrane TNF. *Arthritis Rheum* A.M. Bendele; Models of rheumatoid arthritis 385; Abstract 983 Suppl S230.

Bendele, A., McAbee, T., Woodward, M., Scherrer, J., Collins, D., Frazier, J., Chlipala, E., McCabe, D. (1998). Effects of interleukin-1 receptor antagonist in a slow-release chylan vehicle on rat type II collagen arthritis. *Pharm Res* 15:1557-1561.

Bendele, A.M., McAbee, T., Sennello, G., Frazier, J., Chlipala, E., McCabe, D. (1999). Efficacy of sustained blood levels of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of arthritis. *Arthritis Rheum*; 42:498-506.

Bendele, A.M., McComb, J., Gould, T., Chlipala, E.S., Seely, J., Kieft, G., Wolf, J., Edwards, C.K III. (1999). Combination benefit of PEGylated soluble tumor necrosis factor receptor type I (PEG sTNF-RI) and dexamethasone or indomethacin in adjuvant arthritic rats. *Inflammation Res*; 48:453-460.

Bendele, A.M., McComb, J., Gould, T., McAbee, T., Sennello, G., Chlipala, E., Guy, M. (1999). Animal models of arthritis: relevance to human disease. *Toxicologic Pathol*; 27:134-142.

Bendele, A., Sennello, G., McAbee, T., Frazier, J., Chlipala, E., Rich, B. (1999). Effects of interleukin-1 receptor antagonist alone and in combination with methotrexate in adjuvant arthritic rats. *J Rheumatol*; 26:1225-1229.

Ben Hmda, K., Betbout, F., Maatouk, F., et al. (2004). Nodule rhumatoïde Responsable d'un bloc auriculoventriculaire complet: diagnostic par L'échocardiographie transoesophagienne. *Ann Cardio Angéiologie*; 53:101-104.

Benslay, D.N., Bendele, A.M. (1991). Development of a rapid screen for detecting and differentiating immunomodulatory vs anti-inflammatory compounds in rats. *Agents Actions*; 34:254-256.

Bonissar, W (2004). L'anti-TNF alpha en rhumatologie. Thèse Médecine n° 28, Casablanca.

Brackertz, D., Mitchell, G.F., Mackay, I.R.(1977) Antigen induced arthritis in mice I. Induction of arthritis in various strains of mice. *Arthritis Rheum* ; 20:841-850.

Brooks ,P.M., Day,R.O.(1991). No steroidal anti-inflammatory drugs - differences and similarities. *New Engl J Med*; 324:1716-1272.

Brousse, C. (2003).Les inhibiteurs du TNF α . *Rev Med Interne* ; 24:123-126.

Bruneval, P (1999). Pathologie des vascularites des troncs troncs. *Rev Med Interne*; 20:875-87.

Butler, R.C, Davie, M.W.J., Worsfold ,M., Sharp, C.A. (1991).Bone mineral content in patients with rheumatoid arthritis: relationship to low-dose steroid therapy. *Br J Rheumatol*; 30:86-90.

Calguneri, M. Pay S., Caliskaner Z., et al. (1999).Combinaison therapy Versus monotherapy for the treatment patients with rheumatoid Arthritis. *Clin Exp Rheumatol*; 6:699-704.

Campion ,G.V., Lebsack ,M.F., Lookabaugh,, Gordon ,J., Catalano,M. (1996).Dose range and dose frequency study of recombinant interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* ; 88:1092-110123:62-71.

Chammas, M. (2004) .Le poignet rhumatoïde. *Chirurgie de la main* ; 24: 275-298

Chang, Y. (1980).Adjuvant polyarthritis. *Arthritis Rheum*.

Choi, H.K. (2004). Pattison DI. Diet and rheumatoid arthritis: red meat And beyond. *Arthritis Rheum* ;(50):3745-3747.

Combe, B., Dougados, M. (2001). La polyarthrite rhumatoïde est morte, Vive la polyarthrite chronique évolutive. *La lettre du rhumatologue* ; 277:3-4.

Combe, B. (2002). Traitements anti- \square tumor necrosis factor \square dans la Polyarthrite rhumatoïde. *EMC, Appareil locomoteur*; Fa 14- 220-A-20.

Contagrel, A., Mazieres, B. (1998).Polyarthrite rhumatoïde: données Epidémiologiques; devenir a long terme et coût de la prise en charge. *Rev Rhum*; 65 (5bis):158s-160s.

DeBrandt ,M., Grossin, M., Weber, A., Chopin ,M., Elbim ,C., Pla,M., Gougerot-Pocidallo ,M., Gaudry ,M.(2000). Suppression of arthritis and protection from bone destruction by treatment with TNP-470/AGM-1470 in a transgenic mouse model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*; 43:2056-2063.

Doffoel-Hantz, V., Loustaud-Ratti, V., Ramos-Cassals, M., Alain, S.,Vidal, E. (2005).Evolution des syndromes de Gougerot-Sjogren associés au Virus de l'hépatite C sous interféron et l'association interféron ribavirine. *Rev Med Interne*; 26:88-94.

Drosos ,A.A., Tsifetaki, N., Tsiakou, E.K., Timpanidou ,M., Tsampoulas ,C., Tatsis ,C.K., Kotoulas, K., Moutsopoulos ,H.M.(1997). Influence of methotrexate on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A sixty-month prospective study. *Clin Exp Rheumatol*; 15:263-267.

Dubous, P., Gardet, V., Hugard, L. (2005) .Internet des anticorps anti-peptides Cycliques citrullines par rapport aux facteurs rhumatoïdes pour le Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde. *Pathologie Biologie*; 53:63-67.

ERNESTH.S. CHOY, M.D.,ANDGABRIELS. PANAYI, M.D., Sc.D.(2002). CYTOKINE PATHWAYS AND JOINT INFLAMMATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS . *N Engl J Med*, Vol. 344, No. 12

Furst, D.E., Breedveld, F.C., Kalden, J.R., et al. (2004).Updated consensus Statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor Alpha (TNF α) blocking agents and Il-1 receptor antagonist (Il-1ra), For the treatment of rheumatic diseases,. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl 2): ii 2-ii 12.

Gas, I.K., Haas-whrle, A., Mueller, K., Lorenz, H.M. (2005). Determination of Anti-CCP antibodies in patients with suspected rheumatoid arthritis: Does it help to predict the diagnosis before referral to a Rheumatologist. *Ann Rheum Dis*; 64:1516-1517.

Geiger ,T., Towbin, H., Cosenti-vargas ,A., Zingel ,O., Arnold, J., Rordorf ,C., Glatt ,M., Vosbeck, K. (1993).Neutralization of interleukin-1 μ activity in vivo with a monoclonal antibody alleviates collagen-induced arthritis in DBA/1 mice and prevents the associated acute phase response. *Clin Exp Rheumatol*; 11:515-522.

Heliouvarra, M., Knekt, P. (2004).Smoking and risk of rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*; 43(11):1424-1482.

Henderson ,B., Thompson, R.C., Hardingham, T., Lewthwaite ,J. (1991).Inhibition of interleukin-1-induced synovitis and articular cartilage proteoglycan loss in the rabbit knee by recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Cytokine*; 3:246-249.

Hom ,J., Bendele,A.M., Carlsson ,D.(1988).In vivo administration with IL-1 accelerates the development of collagen induced arthritis in mice. *J Immunol*; 141:834-841.

Horn ,J., Cole, H., Bendele, A.M.(1990).Interleukin-1 enhances the development of spontaneous arthritis in MRL/lpr mice. *Clin Immunol Immunopathol*; 55:109-119.

Hom, J., Gliszcynski, V.L., Cole, H.W., Bendele, A.M. (1991). Lnterleukin-1 mediated acceleration of type II collagen induced Arthritis: Effects of anti-inflammatory or antiarthritic Drugs. *Agents Actions*; 33:300-309.

Jaarveld, C., Jahangier, Z., Jacobs, J., et al. (2000).Toxicity of anti-rheumatic Drugs in a randomized clinical trial of early rheumatoid arthritis.*Rheumatology*; 39:1374-82.

Kardes, H. (2004). Etude rétrospective sur l'évolution clinique d'une Cohorte de patients avec polyarthrite rhumatoïde traitées par des Inhibiteurs du TNF α . These n°10391 Geneva.

Kremer, J.R., Dougados, M., Emery, P., et al. (2005). Treatment of rheumatoid Arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve Month result of a phase Iib, double blind, randomized placebo Controlled trial. *Arthritis Rheum*; 52 (8):2263-2271.

Le Loet, X., Lequerre, T., Vittecoq, O. (2005). Factors predicting Responsiveness to anti TNF alpha therapy in patients with Rheumatoid arthritis: using biotherapies rationally. *Joint Bone Spine* ; 72(4):346-7.

Mazieres, B., Contagrel, A., Constantin, A. (1999). La polyarthrite rhumatoïde. *Guide pratique de rhumatologue*; 307-327.

McComb, J., Gould, T., Chlipala, E., Sennello, G., Frazier, J., Kieft, G., Seely, J., Edwards, C III, Bendele, A. (1999). Antiarthritic activity of soluble tumor necrosis factor Receptor type I forms in adjuvant arthritis: correlation Of plasma levels with efficacy. *J Rheumatol*; 26:1347-1351.

Moreland, L.W., Margolies, G., Heck, L.W., Saway, A., Blosch, C., Hanna, R., Koopman, W.J. (1996). Recombinant Soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion Protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*; 3:1845-1848.

Morel, J., Miossec, P., Combe, B. (1999). Immunopathologie dans la Polyarthrite rhumatoïde. *EMC Rhumatologie Orthopedie 2004*; 1:218-230.

Mottonen, T., Hannonen, P., Korpela, M., et al. (2002). Delay to institution of Therapy and induction of remission using single-drug or combinaison Disease modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*; 46:894-8.

Nicaise, P., Delaunay, C., Meyer, O., Labarre, C. (2003). Les Anticorps Antipeptides cycliques citrullines: interet dans la polyarthrite Rhumatoïde. *Immunoanalyse et biologie specialisee*; 18:41-45.

O'Dell, J.R. (1999). Anticytokine therapy: a new era in the treatment of Rheumatoid arthritis? *N Engle J Med*; 340:310-2.

Perdriger, A., Courtillon, A. (2004). Actualités sur la polyarthrite Rhumatoïde. *EMC-podologie kinésithérapie*; 1:38-42.

Probert, L., Akassoglou, K., Alexopoulou, L., Douni, E., Haralambous, S., Hill, S., Kassiotis, G., Kontoyiannis, D., Pasparakis, M., Plows, D., Kolias, G.

(1996). Dissection of the pathologies induced by transmembrane and wild-type tumor necrosis factor in transgenic mice. *J Leukocyte Biol*; 59:518-525.

Raissouni, N., Gossec, L., Ayrat, X., Dougados, M. (2005). Quelles Nouveautés dans le diagnostic et le traitement d'une PR récente. *Rev Rhum*; 72:195-200.

Rat, A.C., Bissier, M.C. (2004). La polyarthrite rhumatoïde: coût directs et Indirects. *Rev Rhum*; 71:1122-1129.

Olsen, N.J., Stein, C.M. (2004) .New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*; 350:2167-2179.

Schwab, J.H., Anderle, S.K., Brown, R.R., Dalldorf, F.G., Thompson, R.C. (1991). Pro- and anti-inflammatory roles of Interleukin-1 in recurrence of bacterial cell wall induced Arthritis in rats. *Infect Immun*; 59:4436-4442.

Seitz, M., Loetscher, P., Dead, B., Towline, H., Rordorf, C., Gallati, H., Gerber, N.J. (1999). Interleukine-1 (IL-1) receptor Antagonist, soluble tumor necrosis factor receptors, IL-1 μ and IL-8 markers of remission in rheumatoid arthritis During treatment with methotrexate. *J Rheumatol*; 23:1512-1516.

Terato, K., Hashida, R., Miyamoto, K., Morimoto, T., Kata, Y., Kobayashi, S., Tajima, T., Otake, S., Horni, H., Nagai, Y. (1982). Histological, immunological and biochemical studies on Type II collagen arthritis in rats. *Biomed Res*; 3:495-523.

Thomas, T., Noel, E., Goupille, P. (2006). The rheumatoid shoulder: Current consensus on diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine*; 73(2):139-43.

Trentham, D.E., Townes, A.S., Kang, A.H. (1977). Autoimmunity to A.M. Bendele: Models of rheumatoid arthritis 384 type II collagen: an experimental model of arthritis. *J Exp Med*; 146:857-868.

Van Gaelen, F.A., Visser, H., Huizinga, T.W. (2005). A comparison of the Diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anticyclo Citrullinated peptides autoantibody (CCP1 and CCP2) test for Rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*; 64:1510-1512.

Van Meurs, J.B.J., van Lent PLEM., Singer II., Bayne, E.K., Van de Loo, F.A.J., van den Berg, W.B. (1998). Interleukin-1 receptor antagonist prevents expression of the metalloproteinase generated neoepitope VDIPEN in antigen induced arthritis. *Arthritis Rheum*; 41:647-656.

Visser, H. (2005) .Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*; 19(1):55-72.

Vittecq, O., Gobe, V., Le Loet, X., Tron, F. (2005) .La phase préclinique de La polyarthrite rhumatoïde et du Lupus. *Rev Rhum* ; 72(12):1241-1245.

Weinblatt, M.E., Keystone, E.C., Forts, D.E., et al. (2003). Adalimumab a fully Human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody for the Treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant Methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*; 48(1):35-45.

Wendling, D., Jorgensen, C. (2002). Traitement de la polyarthrite Rhumatoïde par l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1. *Rev Med Interne*; 23:1006-1011.

Woolen ,P.H., Whalen,J.D., Chapman ,D.L., Berger, A.E.,Richard ,K.A., Aspar ,D.G., Staite, N.D. (1993). The effect of an interleukin-1 receptor antagonist protein on type II collagen-induced arthritis and antigen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum*; 36:1305-1314.

Zangger, P., Keystone, E.C., Bogoch, E.R. (2005). Les atteintes Asymétriques des petites articulations dans la polyarthrite Rhumatoïde, analyse de la prévalence et de l'évolution vers la Symétrie dans le temps. *Rev Rhum*; 72:411-419

Zuckerman ,S., Bendele ,A.M.(1989). Regulation of serum tumor necrosis factor in glucocorticoid sensitive and resistant rodent endotoxin shock models. *Infect Immun*; 57:3009-3013.

Référence de site

- (1)- <http://www.arthrites.be/images/squelette.jpg>
- (2)- <http://healthcaretips.psychil.com/polyarthrite-rhumatoide-signes-causes-symptomes-traitement-de-l'arthrite-rhumatoide/>
- (3)- <http://www.paperblog.fr/1367487/polyarthrite-rhumatoide/>
- (4)- http://www.lasante.net/maladies/arthrite_rhumatoide.htm
- (5)- <http://solyanidjar.suieforum.fr/t3252-polyarthrite-rhumatoide>