

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



12/165

Sdo. 263

Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie moléculaire et cellulaire: Immunologie approfondie

Thème : L'effet anti inflammatoire de l'extrait méthanolique d'Ajuga Iva sur la polyarthrite rhumatoïde provoquer chez les rats (Albinos Wistar).

Présenté par :

BOUCHELAGHEM Amina.

MOHAMDI Samah.

Devant le jury composé de :

Présidente : Mme BENDJEDDOU Dalila (Pr)

Examinatrice: Mme ; BOUKAMARAH Hanane (MA)

Examinatrice: Mlle KAIDI Souad (MB)

Encadreur : Mr BOUDEN Ismaïl (MB)

Juin 2012

أستاذنا المحترم: بوجدان الطاحيل
تم تصحيح المذكرة

إمضاء المحترم
نو

Produced with ScanTOPDF



Remerciement

On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination. Les Cinq années de maîtrise nos' ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase toute simple. Ce parcours, en effet, ne s'est pas réalisé sans défis et sans soulever de nombreuses questions pour lesquelles les réponses nécessitent de longues heures de travail.

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

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

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

Nous remercions Mme BENDJEDDOU Dalila professeur à l'université de Guelma d'avoir accepté d'assurer la présidence du jury de notre thèse de master.

Nous remercions Mme BOUKAMARA Hanane M.A à l'université de Guelma d'avoir accepté de faire partie du jury de la thèse.

Nous remercions également Mlle KAIDI Souad M.A d'avoir accepté de juger ce modeste travail.

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

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



DEDICACES

*C'est avec un immense plaisir
que je consacre ce travail, ayant abouti, malgré diverses
péripéties à tous les êtres qui me sont chers. En particulier à :*

*Mon très cher père MOHAMMAD Berhaïel, qui par son
austérité a créé au fond de moi une force intérieur dans laquelle
je puise toute mon énergie me permettant de braver les échelons.*

*Ma très chère mère TOMATI Warda, qui par son optimisme
m'a permis de comprendre que l'on peut aller au bout de nos
projets si on y mettait du cœur.*

Tous mes frères et à toutes mes sœurs.

A ZIHO mon très cher frère

A toute ma famille

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

SAMAH

Dédicace :

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

A Mon Père, Rachid Bouchelaghem

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

A Ma Mère, Fatima Chettat

*En vous, je vois la maman parfaite, toujours prête à se sacrifier
pour le bonheur de ses enfants. Merci pour tout.*

A ma sœur Aïssia la plus proche de mon cœur.

A mes gentils et serviables frères Mohamed, Amine et Aboram.

*A mes oncles et tantes particulièrement oncle Samir, Amar
Qui je le sais ma réussite est très importante pour vous.*

Que Dieu vous paye Pour tous vos bienfaits.

Amima Bouchelaghem

Liste des abréviations

- AAK** : Anticorps antikératine.
- ACF** : Adjuvant Complet de Freund.
- ACPA** : Anti-citrullinated protein antibodies.
- Ag** : Antigène.
- Anti CCP** : Anti peptides cycliques citrullines.
- APN** : Antipérimucléaires.
- CDDA** : Chlorure de DidécylDiméthylAmmonium.
- CRP** : *C-réactive protein*
- ELISA** : Enzyme-linked immunosorbent assay
- ENS** : Formule Numération Sanguine.
- FR** : Farceurs Rhumatoïdes.
- Fc** : Fragment c.
- HLA** : Human leucocyte antigens.
- HAQ** : Health assessment questionnaire.
- ICAM-1** : Molécule d'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales.
- IgG** : Immunoglobuline G.
- IgM** : Immunoglobuline M.
- INF γ** : Interféron γ .
- INH** : le pourcentage d'inhibition.
- NOS** : Nitric oxide synthase.
- IPD** : Inter phalangiennes distales.
- IPP** : Inter phalangiennes proximales.
- IRM** : Imagerie résonance magnétique.
- KA** : Kameb Akaurine.
- LB** : Lymphocyte B.
- LCAT** : Lécithine cholestérol acyltransférase.

- LT** : Lymphocyte T.
- MCP** : Métacarpo-phalangiennes.
- MTP** : Métatarso-phalangienne.
- NO** : Oxyde Nitrique .
- PAF** : Facteur d'Activation des Plaquettes.
- PGE2** : Prostaglandine.
- PR** : Polyarthrite Rhumatoïde.
- SNC** : Système nerveux central.
- TH** : T helper.
- TIMP** : Tissue inhibitor of metalloprotease.
- TGF β** : Transforming Growth Factor β .
- TNF α** : Tumor necrosis factor α .
- VCAM-1**: Molécule d'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales.
- VGM** : Volume Globulaire Moyen.
- VS** : Vitesse de sédimentation.

Produced with ScanTOPDF

Glossaire :

Adenopathie : est le terme scientifique désignant l'état pathologique d'un ganglion lymphatique (du grec *Adéno Adèn, Adénos* = glande) dont l'inflammation peut avoir plusieurs origines étiologiques.

Amylose secondaire : Maladie caractérisée par la présence intratissulaire et extracellulaire de protéines fibrillaires disposées en feuillets plissés. Peut touchée les organes suivants rein, cœur, système nerveux périphérique, système endocrinien, tractus digestif, peau, muscles. Fréquente après l'âge de 60 ans, une prédominance de sexe masculin 2 homme pour 1 femme.

Apoptose : le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal.

Arthrite juvénile : est une pathologie entraînant un rhumatisme et qui se déclare avant l'âge de 16 ans.

Auto anticorps : sont produits au cours de certaines maladies auto-immunes. Cette perte, par l'organisme, de discrimination, de discernement entre les antigènes externes et les antigènes endogènes (auto-antigènes) est à l'origine de la formation d'auto-anticorps et consécutivement des réactions auto-immunes de l'organisme.

Bursite : est une inflammation d'une *bourse séreuse*. Les bourses séreuses sont des poches remplies de liquide situées autour des articulations, entre les tendons et les os. Elles jouent le rôle d'un amortisseur et d'un lubrifiant lorsque les tendons et les muscles se déplacent sur les os.

Chondrocyte : Ce sont des cellules arrondies composant le cartilage.

Corticoïde : sont des hormones stéroïdiennes naturelles sécrétées chez les êtres humains par le cortex de la glande surrénale.

Déhydroépiandrosterone : est l'hormone stéroïde la plus abondante dans le corps humain. Elle est issue de la pregnénolone et est convertie en œstrogènes (femmes) et testostérone (hommes).

Fébricule : Cette fièvre de faible importance évolue entre 37,2 °C et 37,8 °C. Elle est le plus souvent secondaire à une infection de nature bénigne.

Fibrine : Protéine du plasma sanguin fabriquée par le foie et jouant un rôle déterminant dans la coagulation sanguine.

Fibrinoïde : fondamentale du tissu conjonctif, caractérisé par sa ressemblance avec un dépôt de fibrine .

Fibrose : La fibrose est la transformation fibreuse de certains tissus à l'origine d'une augmentation du tissu conjonctif (tissu de soutien et de remplissage).

Flexum : est une limitation permanente de l'extension.

Hémogramme : est l'analyse quantitative (numération) et qualitative (formule) des éléments figurés du sang : globules rouges, globules blancs et plaquettes.

Hydarthrodiale : épanchements articulaires mécaniques.

Luxation atloïdoaxoïdienne : se caractérise par un déplacement anormal de l'atlas par rapport à l'axis. Dans ce cas, le glissement s'effectue en avant de la première vertèbre cervicale, associé quelquefois à un mouvement de rotation.

Maladie de still : est essentiellement une maladie de l'enfant. Elle représente la forme systémique des arthrites chroniques juvéniles. Plus rarement elle peut survenir chez l'adulte.

Métalloprotéases constituent une famille de protéases impliquées dans la dégradation protéolytique de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire mais aussi de protéines non matricielles. Enzyme responsable de la destruction du tissu cartilagineux (cathepsine, collagénases, stromélysine).

Nécrose : la nécrose se définit par des modifications morphologiques survenant lorsqu'une cellule arrive enfin de vie à la suite d'événements tels qu'un traumatisme important comme un arrêt ou une diminution de la circulation sanguine au niveau d'un organe, l'hyperthermie

Nodule rhumatoïde : nodosité généralement sous-cutanée, parfois viscérale.

Oligoarthritis : est une maladie qui se manifeste par une inflammation persistante d'une ou plusieurs articulations (arthrite) survenant chez des enfants jeunes.

Pannus : tissu de granulation synovial envahissant progressivement l'articulation dans la polyarthrite rhumatoïde.

Splénomégalie : Augmentation du volumes de la rate .

Syndrome de caplan-colinet : association d'une polyarthrite rhumatoïde (maladie chronique due à l'inflammation des articulations) et d'une silicose (maladie des poumons due à l'inhalation de poussières de silice) avec présence de nodules (petits éléments durs et arrondis) autour des poumons.

Syndrome canalaire : Ensemble des manifestations neurologiques liées à la compression d'un nerf dans un canal inextensible.

Syndrome Gougerot-sjogren : est une maladie systémique ou auto-immune pouvant être primitive, c'est-à-dire isolée, ou secondaire, c'est-à-dire associée à une affection systémique telle que la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie ou la poly myosite se caractérise par une infiltration lymphoplasmocytaire.

Syndrome de Raynaud : est un trouble de la circulation sanguine se manifestant par un engourdissement ou des douleurs des extrémités (le plus souvent les mains). Ce syndrome est secondaire à la prise de certains médicaments ou à d'autres maladies.

Synovite : Inflammation d'une synoviale (membrane tapissant la face interne de la capsule des articulations mobiles).

Ténocynovite : est une tendinite caractérisée par une inflammation d'un tendon et de sa gaine synoviale. Cette pathologie rhumatismale peut toucher toutes les zones tendineuses (épaule, main, pied) souvent sollicitées et qui subissent des microtraumatismes.

Testostérone : est une hormone stéroïdienne, du groupe des androgènes. Chez les mammifères la testostérone est sécrétée par les testicules des mâles bien que de faibles quantités soient aussi sécrétées par les glandes surrénales.

Thiocyanates : Les composés organiques qui contiennent le groupe SCN sont aussi appelés thiocyanates.

Vascularite : atteinte vasculaire d'expression clinique variable (ulcération cutanée, neuropathie, nécrose, colite...), de mauvais pronostic.

Produced with ScanTOPDF

Liste des Figures

Fig.1 : Comparaison d'une articulation saine et d'une articulation atteinte de la PR.....	2
Fig. 2 : Anatomie des articulations.....	6
Fig. 3: Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde	7
Fig. 4: Déséquilibre entre les cytokines pro et anti inflammatoire dans la synoviale rhumatoïde.	8
Fig. 5: Rôle pivot de l'IL1 dans les principaux mécanismes du processus pathologique de la PR.....	10
Fig. 6: Les trois phases de pathogénie de la PR.....	11
Fig. 7: Clinique de la PR.....	12
Fig. 8: Inflammation rhumatoïde des doigts.....	14
Fig. 9: Des poignets atteints par la PR.....	14
Fig. 10: Atteinte des avants-pieds de PR.....	15
Fig.11: Apparence clinique typique de l'arrière-pied rhumatoïde.....	16
Fig. 12: Atteinte radiologique d'une hanche par PR.....	16
Fig. 13: Epaule atteinte de PR.....	17
Fig. 14: Un coude atteint de PR.....	17
Fig. 15 : L'atteinte clinique et radiologique de la PR.....	19
Fig. 16 : Histologie de la synovite rhumatoïde.....	20
Fig. 17: Aspect TDM de nodules rhumatoïdes multiples dont certains sont excavés	21
Fig. 18: Evolution de la PR.....	23
Fig. 19 : Photo d' <i>Ajuga iva</i> (L.) Schreb.....	31
Fig. 20 : Structures de quelques composés diterpénoïdes et phytoecdystéroïdes.....	33
Fig.21 : les pieds arthritique chez le rats	37
Fig.22 : Effet d'induction de CFA sur l'œdème des pattes induit par l'adjuvant chez le rat.....	38
Fig.23: Effet d'extraits méthanolique d' <i>ajuga iva</i> (dose 100mg/kg) sur l'œdème des pattes induit par le CFA chez le rat	39
Fig.24 : Effet d'extraits méthanolique d' <i>ajuga iva</i> (dose 200mg/kg) sur l'œdème des pattes induit par le CFA chez le rat.....	39

Fig.25 : Effet d'induction de CFA sur le poids corporel des rats.....40

Fig. 26: Effet d'extraits méthanolique d'ajuga iva (dose 100mg/kg) sur le poids corporel des rats arthritique et les rats arthritique traité.41

Fig. 27: Effet d'extraits méthanolique d'ajuga iva (dose 200mg/kg) sur le poids corporel des rats arthritique et les rats arthritique traité.41

Fig.28 : Effet d'extraits méthanolique d'ajuga iva (dose100 et 200mg/kg) sur le taux des leucocytes des rats arthritique et les rats arthritique traité.....42

Produced with ScanTOPDF

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde selon l'ACR.....26
Tableau 2: Pourcentage d'inhibition de l'œdème des pattes de l'E.Met d'*ajuga iva*.....43

Produced with ScanTOPDF

Sommaire

Introduction.....	1
1^{er} Chapitre : I- La polyarthrite rhumatoïde	
I-1.Définition	2
I-2.Epidémiologie.....	3
I-3.Mécanismes physiopathologiques	4
I-3-1.Facteurs de risque	4
I-3-1-1. Le terrain génétique.....	4
I-3-1-2. Plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés.....	4
I-3-2. Anatomie des articulations	5
I-3-3. Physiopathologie.....	6
I-3-3-1. Immunopathologie des lésions articulaires.....	6
I-3-3-1-1. Phase d'initiation	7
I-3-3-1-2. Phase de recrutement et inflammation.....	7
I-3-3-1-3. Phase de prolifération synoviale et des lésions articulaires	8
I-3-3-1-4. Phase de réparation.....	11
I-4. Clinique.....	11
I-4-1.La polyarthrite rhumatoïde au début.....	12
I-4-1-1.Signes cliniques.....	12
I-4-1-2. Signes radiologiques.....	13
I-4-1-3. Signes biologiques	13
I-4-2.La polyarthrite rhumatoïde à un stade avéré	13
I-4-2-1.Signes cliniques.....	13
I-4-2-1-1. Atteinte des doigts.....	13
I-4-2-1-2. Atteinte des poignets.....	14
I-4-2-1-3. Atteinte des avant-pieds.....	15
I-4-2-1-4. Atteinte de l'arrière-pied.....	15
I-4-2-1-5. Atteinte du genou.....	16
I-4-2-1-6. Atteinte de la hanche.....	16

I-4-2-1-7. Atteinte de l'épaule.....	17
I-4-2-1-8. Atteinte du coude.....	17
I-4-2-1-9. Atteinte du rachis cervical.....	18
I-4-2-1-10. Autres atteintes.....	18
I-4-2-2. Signes radiologiques.....	18
I-4-2-3. Signes biologiques.....	18
I-4-2-4. Signes histologiques.....	18
I-4-3. La polyarthrite rhumatoïde à un stade séquellaire.....	19
I-4-3-1. Les manifestations extra-articulaires.....	19
I-4-3-1-1. Les signes généraux.....	19
I-4-3-1-2. Les nodules rhumatoïdes.....	19
I-4-3-1-3. Les adénopathies et la splénomégalie.....	20
I-4-3-1-4. Le syndrome sec.....	20
I-4-3-1-5. Les manifestations pleuro-pulmonaires.....	20
I-4-3-1-6. Les manifestations cardiaques.....	21
I-4-3-1-7. Vasculopathie rhumatoïde.....	21
I-4-3-1-8. Autres manifestations extra-articulaires.....	22
I-5. Biologie.....	23
I-5-1. Biologie non spécifique.....	23
I-5-2. Liquide synovial.....	23
I-5-3. Le facteur rhumatoïde.....	23
I-5-4. Les anti-illagrines.....	23
I-6. Evolution et Pronostic.....	24
I-6-1. Evolution de la PR.....	24
I-6-2. Pronostic.....	25
I-7. Evaluation de la PR.....	25
I-7-1. Evaluation de l'activité de la maladie.....	25
I-7-1-1. Critères ACR.....	26

2^{ème} Chapitre : II- Les modèles animaux de la polyarthrite rhumatoïde

II-1 Les modèles animaux.....	28
II-1-1. Le modèle Adjuvant Arthrite.....	28

3^{ème} Chapitre : III- La plante médicinale

III- 1. Nomenclature de la plante.....	30
III-1-1 Classification.....	30
III-2. Description botanique.....	30
III- 3. Distribution géographique et habitat.....	31
III- 4. Effets et usages thérapeutiques.....	31
III-5. Travaux antérieurs.....	31

Partie pratique

4^{ème} Chapitre : Matériel et méthodes

I. Matériel.....	33
I-1. Animaux.....	33
I-2. Matériel végétal.....	33
I-3. Réactifs.....	33
II. Méthodes.....	33
II-1. Extraction.....	33
II-1-1. Préparation de l'extrait méthanolique d' <i>Ajuga Iva</i>	33
II-2. Activité anti-inflammatoire in vivo.....	34
II-2-1. Œdème des pattes induites par l'adjuvant complet de Freund (ACF) chez le rat.....	34
II-2-2. Le taux de globules blancs (leucocytes).....	34
II-3. Analyses statistique.....	35

5^{ème} Chapitre : Résultats et discussion

I. Évaluation de L'induction de la polyarthrite rhumatoïde chez le rat.....	36
I-1. Activité anti-inflammatoire in vivo de l'E-Met d' <i>Ajuga Iva</i>	36
I-1-1. Effet de l'E-Met d' <i>Ajuga Iva</i> sur l'œdème des pattes induit par L'adjuvant chez le rat.....	36
I-1-2. Effet de l'E-Met d' <i>Ajuga Iva</i> sur le poids corporel des rats.....	39
I-1-3. Effet de l'E-Met d' <i>Ajuga Iva</i> sur le taux des globules blancs.....	40
II. Discussion.....	42
Conclusion.....	45

Introduction

Lorsque l'on parle de maladies rhumatologiques, on pense au tableau clinique de l'arthrite rhumatoïde (appelée autre fois polyarthrite chronique). Il s'agit en l'occurrence de la maladie systémique auto-immune la plus fréquente, qu'est l'un des rhumatismes inflammatoires chroniques le plus fréquemment rencontré.

Cette maladie auto-immune existe depuis bien des siècles, même si au départ, une confusion existait entre cette pathologie et les autres atteintes articulaires. Elle aurait débuté en Europe bien plus tard lors de la traversée de l'Atlantique.

Aujourd'hui, elle se retrouve dans tous les pays de manière plus ou moins importante (les pays « froids » sont plus touchés). Maladie ou syndrome? C'est une affection très hétérogène, ce qui explique les difficultés de la prise en charge thérapeutique. Certaines PR s'avèrent très bénignes, d'autres au contraire sont d'une agressivité redoutable et résistent aux divers traitements. Il faut donc évaluer minutieusement l'activité de la maladie et recenser les facteurs de pronostic qui permettront, dès le début, de proposer aux patients une réponse thérapeutique aussi personnalisée que possible.

La PR pose un sérieux problème de santé publique. En effet, elle peut altérer considérablement la qualité de vie. Son retentissement articulaire a d'importantes conséquences socio-économiques : plus de la moitié des malades sont obligés d'arrêter leur activité professionnelle moins de cinq ans après le début de la maladie et dans 10% des cas, la PR engendre une invalidité grave en moins de deux ans. Les dépenses engagées à cause de cette maladie (perte de salaire, invalidité, soins médicaux ou chirurgicaux, hospitalisations) sont élevées. De plus, elle entraîne souvent de grandes difficultés familiales.

La PR est responsable d'une augmentation de la mortalité qui est multipliée par 2,26 par rapport à la population témoin du même âge ; elle réduit en moyenne la durée de vie de certains patients atteints de formes graves de cinq à dix ans.

Nous allons évoquer ci-dessous quelques-uns des aspects de la pathogénèse étiologique complexe de l'arthrite rhumatoïde et essayer d'une part de rendre plus compréhensible le processus de la maladie, et d'autre part d'expliquer la stratégie de nouvelle thérapie traditionnelle avec une plante médicinale ce qui est l'*Ajuga reptans*. Où nous avons essayé son efficacité et sa capacité à traiter cette maladie par l'identification de sa caractéristique anti-inflammatoire la plus importante pendant l'utilisation de leur extraction méthanolique sur des rats (Albinos Wistar).

Chapitre 1: La Polyarthrite Rhumatoïde



Produced by Scantopdf

I-1. 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, acromélique, 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 (Fig.1). 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).

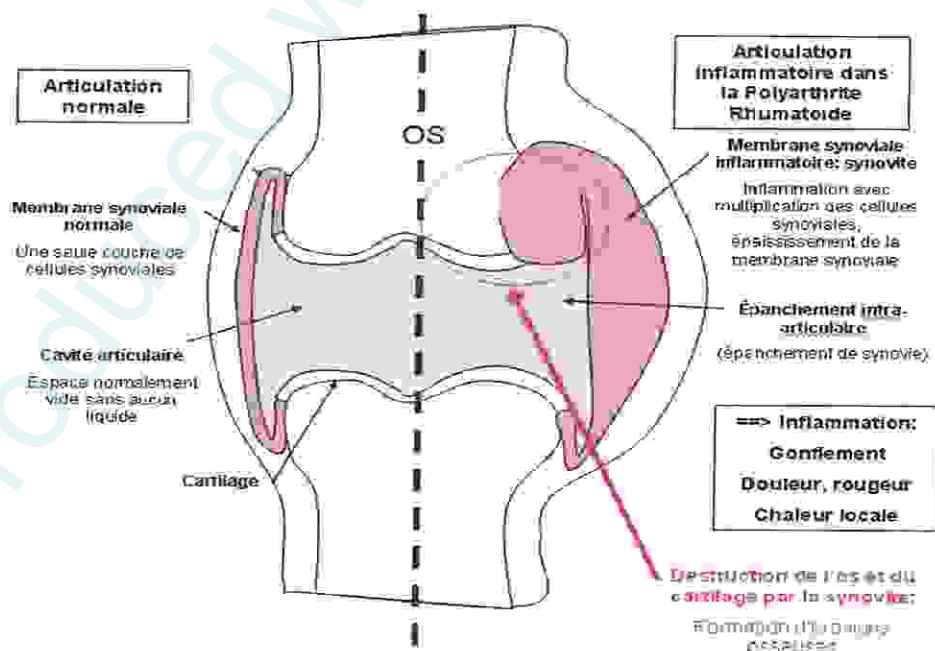


Fig.1 : Comparaison d'une articulation saine et d'une articulation atteinte de PR. (Dubucquoi et al., 2008)



I-2.Épidémiologie :

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

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

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

Mais cette baisse pourrait aussi n'être qu'un artefact lié aux difficultés méthodologiques des études épidémiologiques.

Cette maladie pose un véritable problème de santé publique. Plus de la moitié des malades se voient obligée d'arrêter toute activité professionnelle en moins de 5 ans après le début de la maladie, et dans 10% des cas, la PR engendre une invalidité grave en moins de 2 ans. La durée de vie des malades atteints est en moyenne réduite de 5 ans (Mézières et al., 1999).

I-3.Mécanismes physiopathologiques :

I-3-1.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.

I-3-1-1. 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 DRI (30%). Il s'agit d'Ag HLA de la classe II qui participe à la réaction immunitaire en possédant une fonction de présentation des Ag au LT (Mazières et al., 1999).

I-3-1-2. 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 déhydroépiandrostérone 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 (Mazières 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. (Morel et 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 augmenté chez les polyarthritiques (Choi et Pattison, 2004).

I-3-2. Anatomie des articulations :

Une articulation est formée de deux extrémités osseuses (les épiphyses) attachées entre elles par un manchon étanche : la capsule articulaire. Cette capsule peut s'épaissir et se renforcer par endroits ce sont les ligaments (Fig.2). Les épiphyses et la capsule délimitent un espace clos dénommé la cavité articulaire ainsi que les surfaces internes de cette cavité sont soit du cartilage, qui recouvre des os, soit la membrane synoviale, qui tapisse la capsule articulaire (Zerrigue et al ; 2011).



Fig. 2 : Anatomie des articulations. (1)

I-3-3. Physiopathologie:

L'inflammation semble être la résultante de dysfonctionnements du système immunitaire, mettant en jeu aussi bien l'immunité cellulaire qu'humorale. La prolifération cellulaire constitue un phénomène autoentretenu et persistant. L'ensemble des processus n'est encore pas totalement élucidé, mais de nombreuses découvertes permettent de reconstituer les mécanismes aboutissant à la synovite et au pannus synovial (Choi et al., 2000).

I-3-3-1. Immunopathologie des lésions articulaires :

Arbitrairement, différentes phases peuvent être distinguées dans le processus de la maladie : initiation, recrutement cellulaire et inflammation, prolifération synoviale et destruction de l'articulation, réparation (Fig.3).

Ces différentes phases pourraient se dérouler en même temps sur des sites différents de l'articulation.

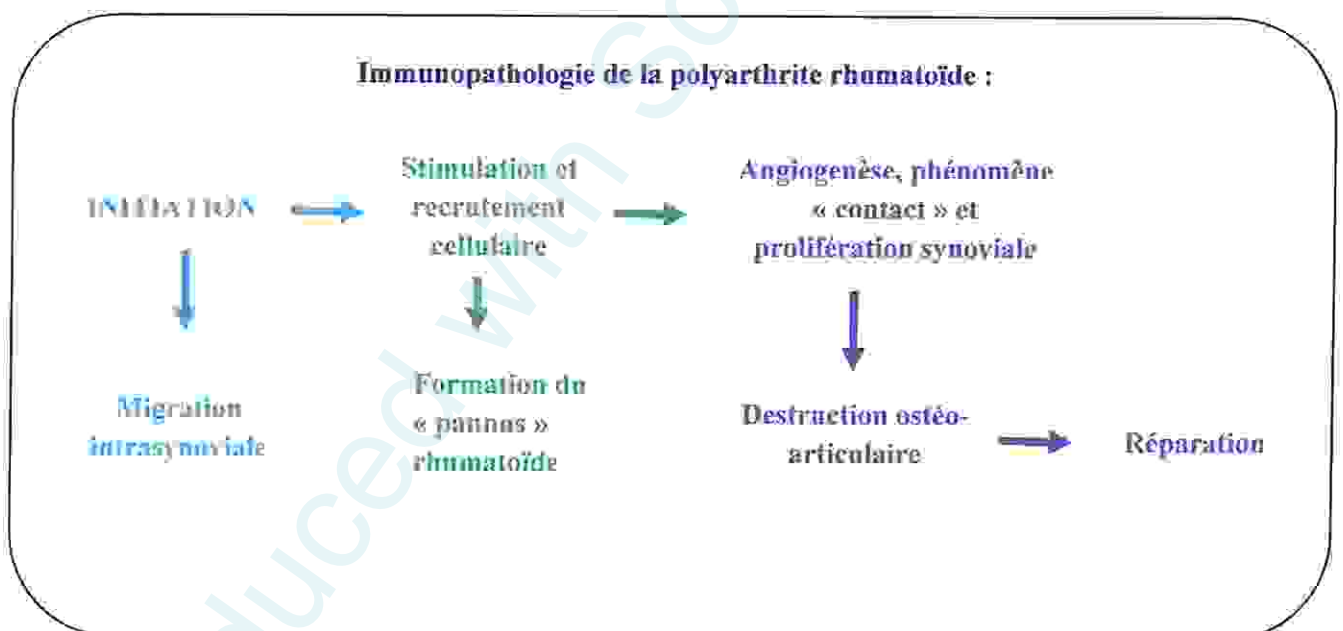


Fig. 3: Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. (2)

I-3-3-1-1. Phase d'initiation :

L'étiologie de la PR n'étant pas établie, cette phase reste la moins connue à ce jour. Certains facteurs créent les conditions favorables à l'apparition de la maladie. Un antigène serait présenté aux lymphocytes T CD4+ par les molécules du système HLA de classe II (DR4 ou DR1 par exemple). Ces lymphocytes sécrètent alors l'interféron γ et l'interleukine 2 (IL2). La localisation exacte de cette interaction pourrait être à distance de l'articulation.

I-3-3-1-2. Phase de recrutement et inflammation :

Une importante néo vascularisation de la membrane synoviale se développe et permet le recrutement des lymphocytes, T et B, des monocytes et des polynucléaires neutrophiles sanguins (Fig.6).

Ces éléments figurés traversent la paroi des néo-vaisseaux grâce aux cellules endothéliales et aux molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1, ...).

L'activation des lymphocytes T CD4+ lors de la phase d'initiation déclenche la cascade d'activation des autres cellules immunitaires (lymphocytes B activés en plasmocytes producteurs de facteur rhumatoïde, de macrophages...).

Secondairement, les cellules synoviales (macrophages synoviaux, fibroblastes, cellules dendritiques) sont activées et sécrètent de nombreuses cytokines (TNF α et interleukine-1 en particulier) et également des métalloprotéases (collagénases, stromélysine), responsables des lésions articulaires. Ces cellules activées sont stimulées par ces mêmes cytokines et prolifèrent.

Les cytokines jouent un rôle majeur dans l'immunopathologie de la PR. Il existe un déséquilibre entre :

- les cytokines pro-inflammatoires ou Th1 (TNF α , IL1, IL6, IL8), produites en excès, et les cytokines anti-inflammatoires ou Th2 (IL4, IL10, IL13), ainsi que les récepteurs solubles du TNF α et l'antagoniste du récepteur de l'IL1, produits en quantités insuffisantes (Fig. 4).

Les Th1 font libérer des métalloprotéases (cathepsine, collagénases, stromélysine) et des prostaglandines (PGE2) par les cellules synoviales activées ce qui aboutit à :

- la destruction du tissu cartilagineux,
- la résorption osseuse.
- la prolifération pseudo-tumorale des synoviocytes, évoluant de façon chronique en raison d'une diminution de l'apoptose (mort cellulaire programmée) ; de plus, ces cytokines ont des effets systémiques.

Il existerait une hiérarchie au sein des Th1. En particulier, le TNF α pourrait être produit en premier et réguler la production des autres cytokines Th1. (OMS ; 1993)

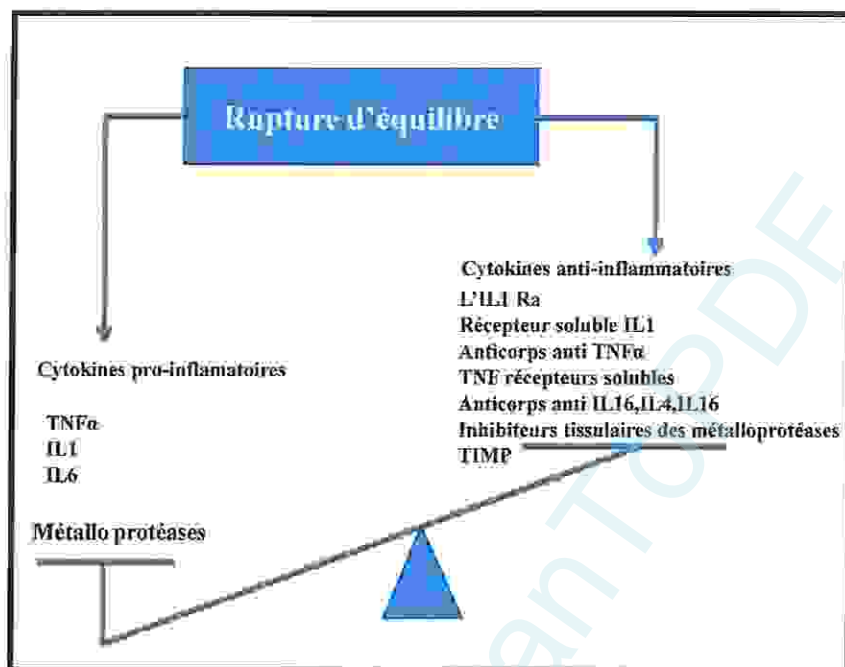


Fig. 4: Déséquilibre entre les cytokines pro et anti inflammatoire dans la synoviale rhumatoïde (Sany et al., 1997).

1-3-3-1-3. Phase de prolifération synoviale et des lésions articulaires :

Cette phase, contrairement à ce qui a longtemps été cru, semble indépendante des lymphocytes T.

Activation cellulaire :

L'activation des synoviocytes (cellules A ou macrophages et cellules dendritiques, cellules B ou fibroblastes) conduit au phénomène auto-entretenu de prolifération synoviale et à la formation du pannus. Ce phénomène peut se produire en dehors de toute inflammation ; ainsi, il a été rapporté des cas de patients traités avec succès de leur synovite inflammatoire continuant de détruire leurs articulations.

L'activation cellulaire locale entraîne une accumulation cellulaire, qui résulte d'une prolifération non compensée par l'élimination par mort programmée (apoptose), globalement déficitaire. La formation du pannus résulte de l'accrochage de synoviocytes et de lymphocytes au cartilage grâce à des molécules d'adhésion.

Rôle des chondrocytes :

Les chondrocytes jouent également un rôle actif. Une hyperplasie des chondrocytes est observée, avec augmentation des lacunes périchondrocytaires. Leur action est imparfaitement connue, mais les arthroplasties chirurgicales (ablation du cartilage) entraînent la guérison de la synovite chronique.

Rôle des cytokines :

Les cytokines sont impliquées dans la physiopathologie de cette phase (Fig.5). Les cellules synoviales activées sécrètent le TNF α et l'IL1, ainsi que des métalloprotéases (cathepsine, collagénases, stromélysine), responsables des lésions cartilagineuses.

Ces cytokines, ainsi que des prostaglandines, sont retrouvées au niveau du cartilage, et activent les ostéoclastes qui produisent les lésions osseuses (Sany, 1999).

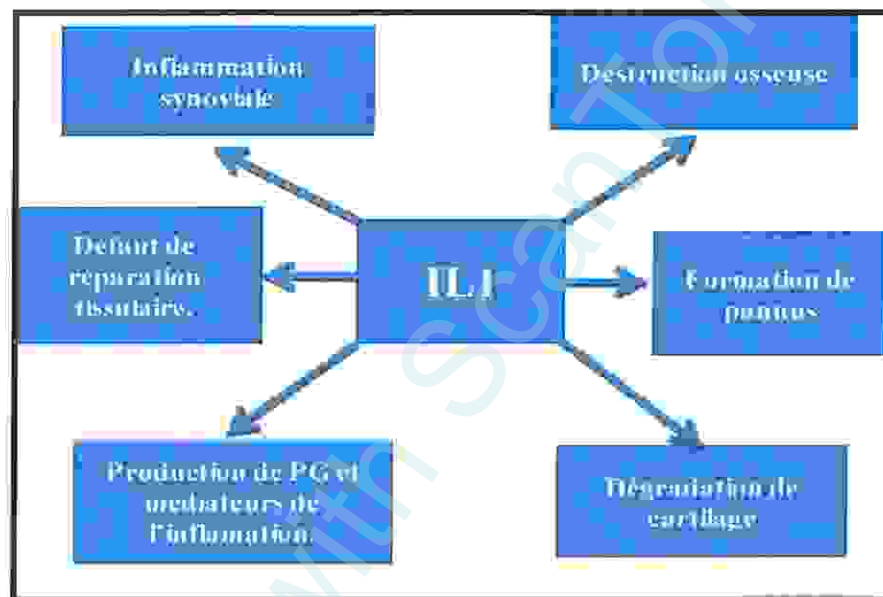
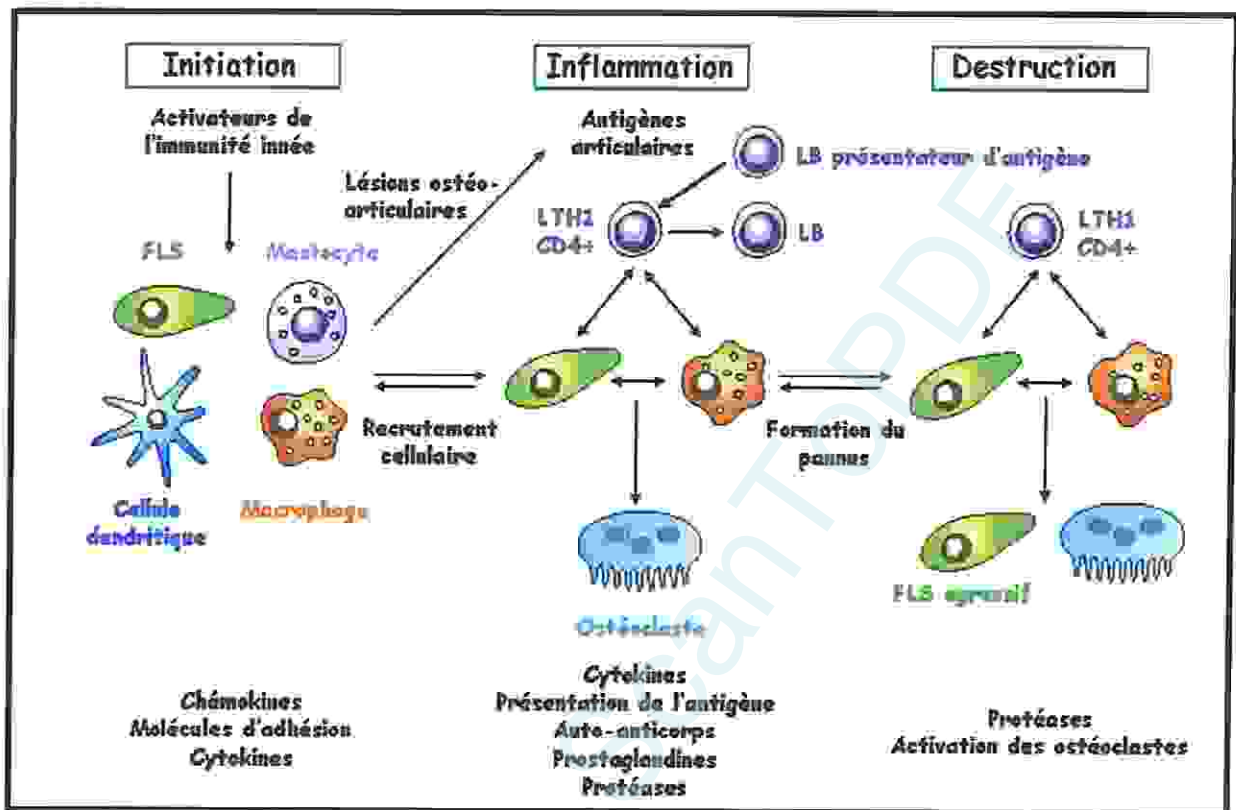


Fig. 5: Rôle pivot de l'IL1 dans les principaux mécanismes du processus pathologique de la PR (Meyer, 2002).

Autres médiateurs :

De nombreux autres médiateurs non spécifiques sont aussi produits par les polynucléaires neutrophiles intra-articulaires : oxyde nitrique, PGE₂, thromboxane, leucotriènes, facteur d'activation des plaquettes (PAF), ions superoxydes. Une cascade d'événements aboutit ainsi à un phénomène auto-entretenu.



LB: Lymphocyte B, LT : Lymphocyte T, CD : Cellule dendritique, FLS: Fibroblast-like synoviocyte

Fig. 6: Les trois phases de pathogénie de la PR. (3)

I-3-3.1.4. Phase de réparation :

Cette phase peut être concomitante des précédentes, mais les processus réparatifs sont généralement insuffisants à compenser le processus de destruction.

Certains facteurs de croissance, comme le TGF β (Transforming Growth Factor β), induisent la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les chondrocytes. L'IL10 et le TIMP (Tissu inhibiteur de Métalloprotéase) inhibent la libération des métalloprotéases par les synoviocytes (produites largement en excès) (Sany, 1999).

I-4. Clinique :

La PR est un rhumatisme inflammatoire chronique polysynovial, qui conduit plus au moins rapidement à la destruction cartilagineuse et osseuse et à terme, à l'incapacité fonctionnelle. Il réalise ainsi 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 (Raissouni et al., 2005).

I-4-1. La polyarthrite rhumatoïde au début :

I-4-1-1. 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 interphalangiennes 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 (Fig.7). 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 ténosynovites des tendons extenseurs, du tendon du cubital postérieur ou des fléchisseurs des doigts, des tendons des péroniers, du jambier antérieur ou postérieur. Ces ténosynovites peuvent être inaugurales et responsables de syndromes canaux : syndrome du canal carpien ou du tunnel tarsien (Mazières et al., 1999)

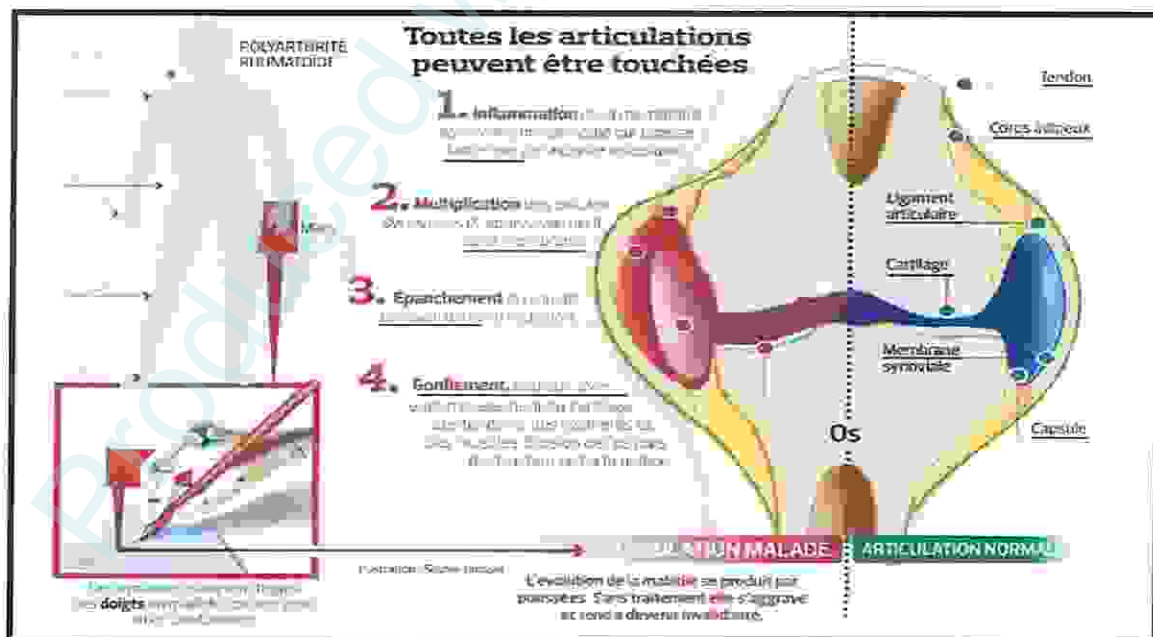


Fig. 7: Clinique de la PR. (4)

I-4-1-2. 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 (Mazières et al., 1999).

I-4-1-3. 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. Ces signes biologiques seront décrits au chapitre suivant (Mazières et al., 1999).

I-4-2. La polyarthrite rhumatoïde à un stade avéré :**I-4-2-1. 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 ténosynovites) et des déformations articulaires. Les mains sont touchées dans 90% des cas (Mazières et al., 1999).

I-4-2-1 -1. Atteinte des doigts :

Ils sont le siège des déformations caractéristiques de la maladie (fig.8):

- « 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 (Mazières et al., 1999).



Fig. 8: Inflammation rhumatoïde des doigts. (5)

I-4-2-1-2. 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 oligoarthritis distale d'apparition progressive intéressant une ou plusieurs articulations MTP (surtout le deuxième ou le troisième) ou IPP et le poignet (Fig. 9). En dehors des formes bénignes qui peuvent demeurer en rémission 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).

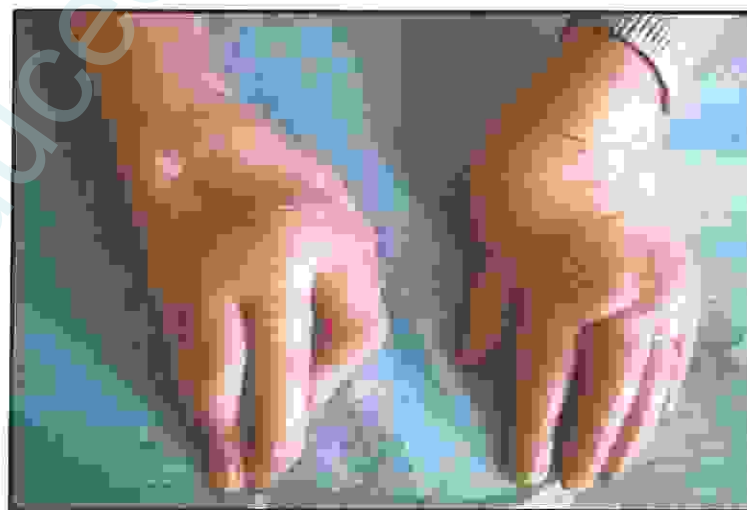


Fig. 9: Des poignets atteints par la PR. (6)



I-4-2-1-3. 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) (Fig. 10), 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 griffe, à l'origine de durillons ulcérés par un conflit pied-chaussure.

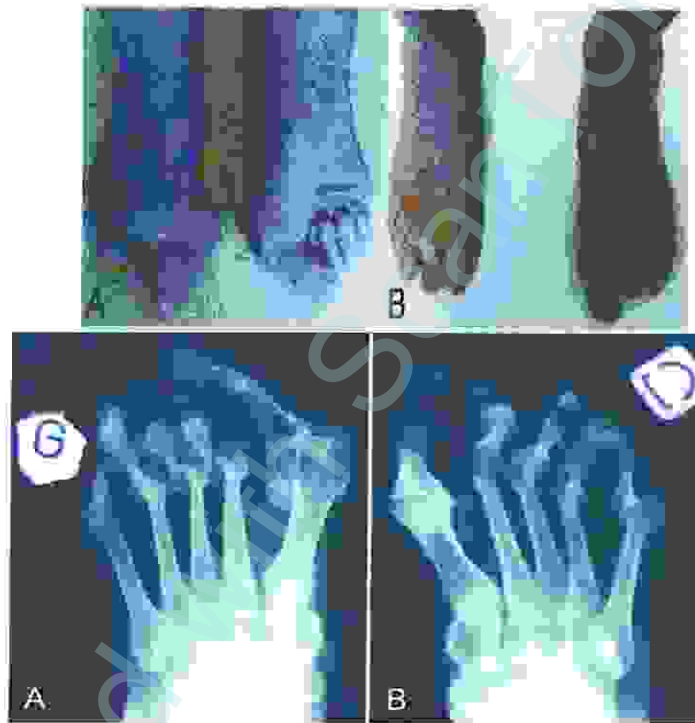
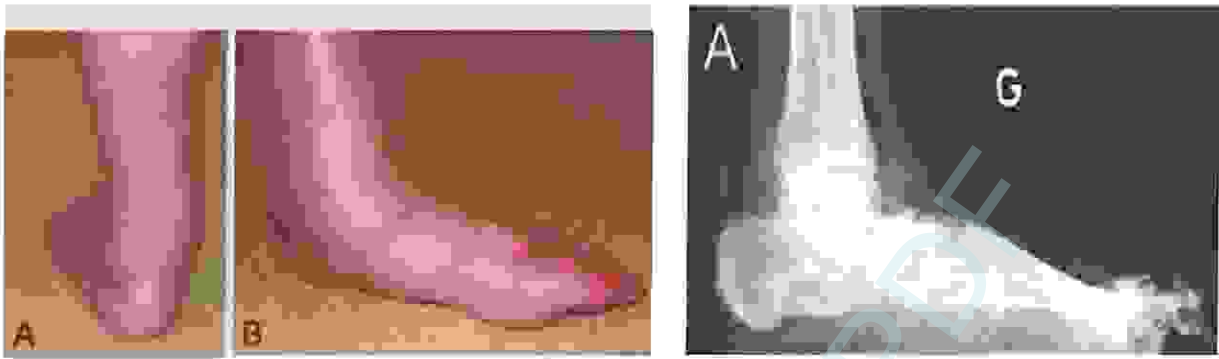


Fig. 10: Atteinte des avant-pieds de PR. (7)

I-4-2-1-4. 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 (Fig.11). Les ténosynovites du jambier postérieur, des péroniers latéraux ou du jambier antérieur sont fréquentes (Mazières et al., 1999).



A : valgus de l'arrière-pied, AG : apparence radiologique de l'arrière-pied, B : affaissement de l'arche longitudinale.

Fig.11: Apparence clinique typique de l'arrière-pied rhumatoïde. (7)

I-4-2-1-5. 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 (Mazières et al., 1999).

I-4-2-1-6. Atteinte de la hanche :

Elle est habituellement tardive et peu fréquente au cours de l'évolution de la maladie. Elle réalise une coxite déminéralisante avec pincement articulaire homogène et évolue vers la progression acébulaire. Elle est source d'un handicap majeur (Fig. 12) (Mazières et al., 1999).



Fig. 12: Atteinte radiologique d'une hanche par PR. (8)



I-4-2-1-7. 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 (Fig13). 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).



Fig. 13: Epaule atteinte de PR. (9)

I-4-2-1-8. 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 (Fig.14). (Mazières et al., 1999).

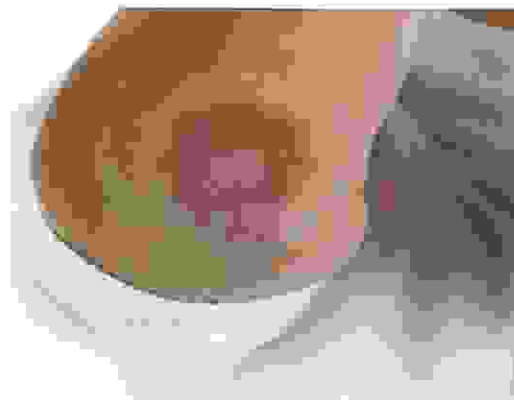


Fig. 14: Un coude atteint de PR. (10)

I-4-2-1-9. Atteinte du rachis cervical :

L'atteinte de la charnière cervico-occipitale représente la principale localisation rachidienne responsable de cervicalgie d'horaires inflammatoire. La luxation atloïdoaxoïdienne antérieure est liée à la rupture du ligament transverse rétro-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).

I-4-2-1-10. Autres atteintes :

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

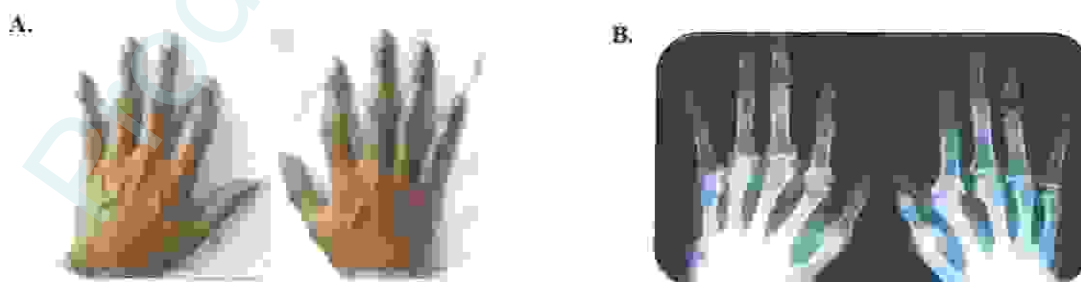
I-4-2-2. Signes radiologiques :

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

Ils associent (Fig.15) :

- Une déminéralisation osseuse épiphysaire.
- Un pincement articular 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 ténosynoviale.

A un stade avancé de destruction, il y a disparition de l'interligne articular, l'évolution pouvant se faire vers le synostose (carpite fusionnante, tarsite fusionnante)



*A : Mains de face d'une patiente présentant une Polyarthrite Rhumatoïde.
B : Radiographie des deux mains de face de la même patiente.*

Fig. 15 : L'atteinte clinique et radiologique de la PR (11).



I-4-2-3. 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.

Les facteurs rhumatoïdes (FR) :

Sont des auto-anticorps, de classe IgM le plus souvent, dirigés contre le fragment Fc des IgG complexées, initialement décrits dans la polyarthrite rhumatoïde. Leur recherche se faisait classiquement selon deux méthodes:

- La réaction de WAALER-ROSE :

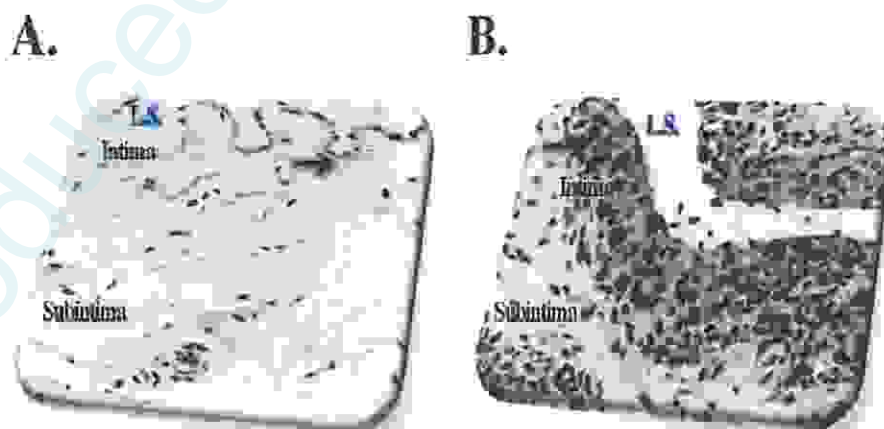
Qui met en présence le sérum du malade avec des hématies de mouton recouvertes d'anticorps de lapin, de classe IgG, anti-globules rouges de mouton, à dose non agglutinantes.

- Le test au latex :

Dans lequel le système révélateur est constitué par des particules de latex recouvertes d'IgG humaines.

I-4-2-4. Signes histologiques :

C'est à ce stade que la synovite rhumatoïde est histologiquement caractéristique avec une multiplication des cellules bourdantes (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 (Fig. 16). Le manque de spécificité de ces signes ne permet malheureusement pas de faire de l'examen histologique un élément diagnostique certain.



A : Répartition des synoviocytes fibroblastiques en une monocouche cellulaire (flèche) produisant le liquide synovial (L.S.) de la cavité articulaire.
B : Prolifération pseudotumorale des synoviocytes fibroblastiques rhumatoïdes de l'intima (flèche) et infiltration de cellules inflammatoires dans la subintima.

Fig. 16 : Histologie de la synovite rhumatoïde (12).



I-4-3-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, voir absent. La PR est éteint. 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. (Mazières et al., 1999)

I-4-3-1. Les manifestations extra-articulaires :

I-4-3-1-1. 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.

I-4-3-1-2. 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 (Fig 17). 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 toute autre maladie (nodulite rhumatoïde) (Ben hmda et al., 2004).

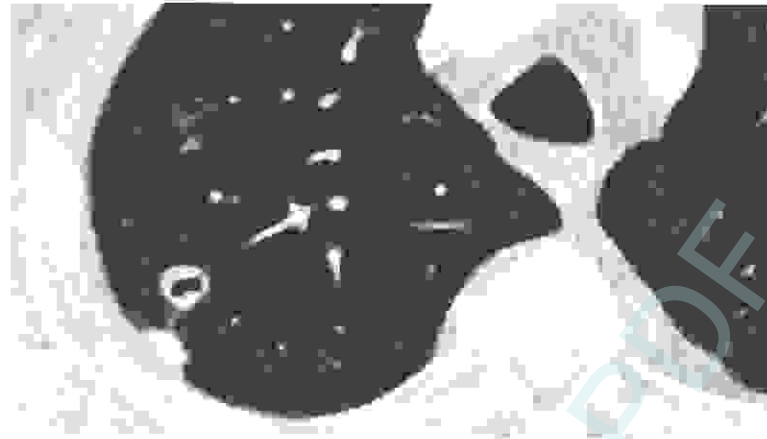


Fig. 17: Aspect TDM de nodules rhumatoïdes multiples dont certains sont excavés (identifiés par une flèche). (Liote, H ;2008)

I-4-3-1-3. 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) (Mazières et al., 1999).

I-4-3-1-4. 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).

I-4-3-1-5. 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 réticulo-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 (Mazières et al., 1999).

I-4-3-1-6. 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. (Ren Hmda et al., 2004).

I-4-3-1-7. Vascularité rhumatoïde :

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

Les signes cliniques sont polymorphes :

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

I-4-3-1-8- Autres manifestations extra-articulaires:

- Syndrome de Raynaud (5 à 10% des cas)
- Amylose secondaire : complication tardive des PR très inflammatoires.

- Manifestations oculaires exceptionnelles : sclérote et scléromalacie perforante (Mazières et al., 1999).

I-5. Biologie :

I-5-1. 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.

I-5-2. 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 artériel est bas alors que même le complément sérique est normal (Bouissar, 2004).

I-5-3. Le facteur rhumatoïde (Dubous et al., 2005):

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 isotypes du FR semble être une technique plus sensible et plus reproductible que les tests d'agglutination.

I-5-4. Les anti-illagrines :

Décrits plus récemment, les anticorps anti-illagrines, les Ac antikératine (AKA) et anti périnucléaire (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 citrullinés (anti-CCP) de la illagrine, ont été développés par Elisa, et ont présenté 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).

I-6. Évolution et Pronostic :

I-6-1. Evolution de la PR :

La PR est une maladie fréquente et potentiellement sévère. Près de la moitié des patients ont un handicap fonctionnel important après 10 ans d'évolution, et toutes les études sont concordantes pour montrer que la PR réduit de plusieurs années l'espérance de vie des patients. Cependant, il s'agit d'une maladie très hétérogène avec une évolution extrêmement variable d'un patient à un autre. Il existe des formes sévères avec soit des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital, soit des destructions articulaires rapides sources d'un handicap fonctionnel important (Fig.18).

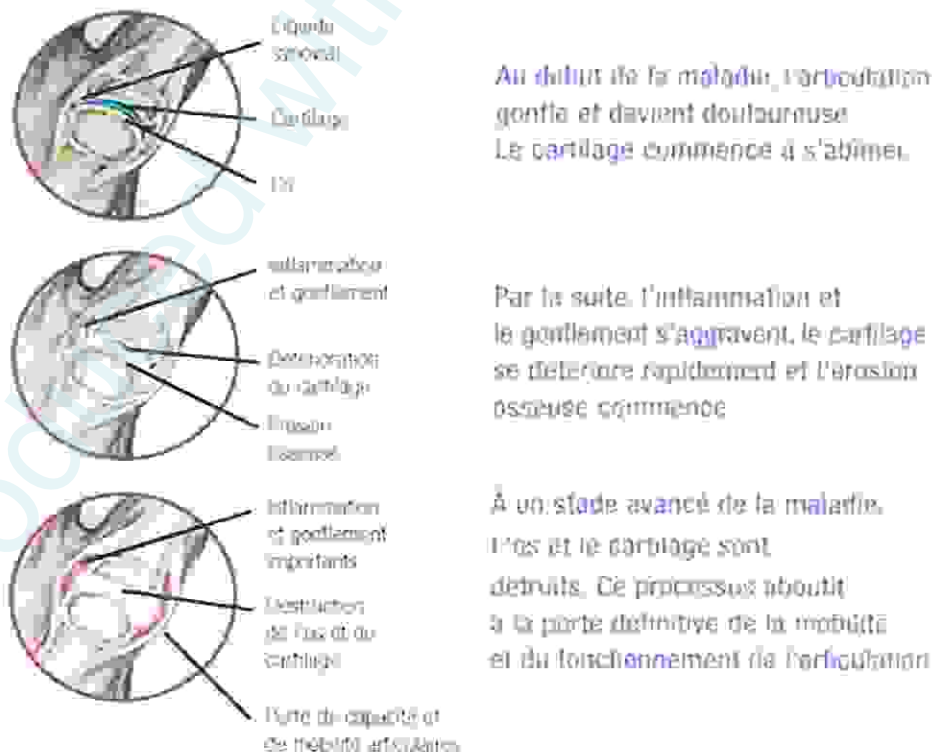


Fig. 18: Evolution de la PR. (11)

A l'opposé, il existe des PR bénignes entraînant peu ou pas de gêne fonctionnelle et peu ou pas de lésions radiographiques et de déformations (PR peu étendues ne touchant que quelques articulations, souvent les MCP). La majorité des formes sont en fait des formes de sévérité intermédiaire (Combe, 1996).

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

I-6-2. Pronostic :

L'identification de marqueurs pronostiques dans la PR serait d'une grande utilité pour le clinicien afin de modifier son approche thérapeutique. Ceci lui permettrait de dépister plus facilement les formes à fort potentiel évolutif, pouvant justifier d'emblée une thérapeutique agressive, actuelle ou surtout à venir. Ceci lui permettrait également de mieux gérer les formes de PR a priori plus bénignes, en évitant les traitements potentiellement les plus toxiques et en diminuant ainsi le risque iatrogène (Combe, 1996).

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

- Sur le plan clinique : le début à un âge jeune, l'atteinte polyarticulaire d'emblée, la durée d'évolution au-delà de trois mois, le handicap fonctionnel initial reflété par le HAQ et la présence au départ des critères ACR de PR.
- Sur le plan biologique : on trouve l'importance du syndrome inflammatoire (VS et surtout CRP), la forte positivité du FR et la présence des Ac anti-CCP, en particulier les anti-CCP2 (Kastbom et al., 2004).
- Sur le plan génétique : la présence des Ag HLA DR4.
- Sur le plan radiologique : la présence d'érosions précoces à l'échographie et surtout à l'IRM.

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



I-7. Evaluation de la PR

L'évaluation de la PR s'est imposée depuis quelques années, d'une utilisation dévolue aux essais cliniques (notamment avec l'avènement des biothérapies) à une utilisation dans la pratique clinique au quotidien.

En effet, ces nouveaux traitements coûteux et qui sont non dénués d'effets iatrogènes, doivent trouver leurs indications après une évaluation rigoureuse de la maladie si les mêmes outils sont utilisés entre collègues.

I-7-1. Evaluation de l'activité de la maladie :

Plusieurs outils permettent d'évaluer l'activité de la PR. Les critères ACR (20, 50 et 70) et les critères FDA sont souvent utilisés dans les essais cliniques.

I-7-1 -1. Critères ACR (Maravic et al., 2002) :

Les critères ACR ont été proposés en 1993 par le Collège Américain de Rhumatologie et recommandés par les sociétés scientifiques internationales et l'OMERACT (Outcome Measure in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial), pour évaluer la réponse thérapeutique et indirectement l'activité de la PR. Pour les critères ACR 20, on doit avoir :

- ✓ 20% d'amélioration du nombre d'articulations douloureuses
- ✓ 20% d'amélioration du nombre de synovites
- ✓ 20% d'amélioration de 3 parmi les 5 items suivants :
 - Évaluation de la douleur par le patient (EVA).
 - Appréciation globale par le patient (EVA).
 - Appréciation globale par le praticien (EVA).
 - Auto-questionnaire évaluant le handicap fonctionnel.
 - Marqueur biologique de l'inflammation.

Pour les critères ACR 50 et 70, il faut avoir respectivement 50% et 70% d'amélioration dans les différents items.

Ces critères ont été développés dans les essais cliniques pour comparer deux groupes de patients. Ils permettent une présentation graphique simple des résultats statistiques.

Le compte des articulations douloureuses se fait par le Ritchie traditionnel qui demande un examen lent ce qui n'est pas commode en pratique.

L^a (ACR) a établi une liste des critères qui permettent une classification de la maladie (Tableau 1). Au moins quatre des sept critères doivent être remplis pour établir le diagnostic : (atlas de poche d'immunologie).

Tableau 1 : Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde selon l'ACR.

critères	définitions
1. Raideur matinale	Raideur matinale articulaire ou périarticulaire (Au moins une heure)
2. Arthrite d'au moins trois articulations	Au moins trois groupes d'articulations, accompagnée du gonflement des parties molles ou d'épanchement
3. Arthrite des articulations de la main : radiocarpienne ; MCP ou IPP	Gonflement des parties molles ou épanchement dans au moins l'une de ces articulations
4. Arthrite symétrique	Atteinte simultanée et bilatérale des articulations
5. Nodosités rhumatoïdes	Nodosités sous-cutanées au-dessus des crêtes osseuses, des surfaces d'extension ou à proximité des articulations
6. facteur rhumatoïde sérique	Taux de facteur rhumatoïde élevé
7. Signes radiologiques typiques de la PR	Erosions et ostéoporose périarticulaire

I-8.Traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde :

- Traitement symptomatique
 - Antalgiques
 - Anti-inflammatoires non stéroïdiens
 - Corticoïdes
- Traitement de fond:
 - Classique: sels d'or, antipaludéens, thiolés, salazopyrine
 - Méthotrexate
 - Leflunomide
 - Cyclosporine, cyclophosphamide
 - Inhibiteurs des cytokines
- Traitement local
 - Infiltrations, synoviorthèses



Synovectomies

Remplacement articulaire

Traitement précoce de la PR

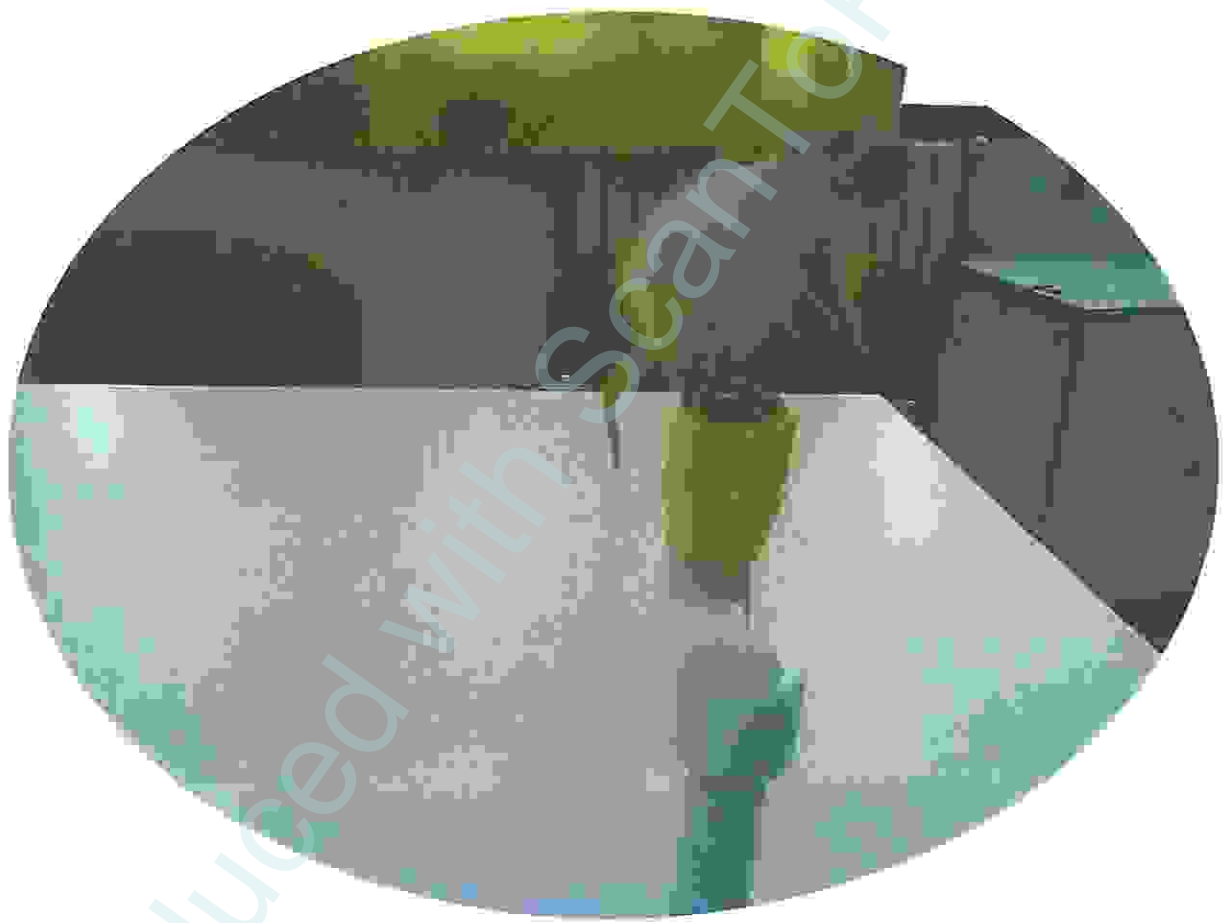
- Bon sens général
- Principe de base en cancérologie
- Extension aux maladies rétrovirales
- Destruction articulaire en 2 ans
- Reconstruction d'une articulation illusoire
- Anomalies moléculaires secondaires

Limites au traitement précoce

- Diagnostic difficile
- Faiblesse des marqueurs diagnostiques
- Faiblesse des marqueurs pronostiques
- Mauvaise corrélation inflammation et destruction
- Médicaments actuels insuffisants

Produced with ScanTOPDF

Chapitre 2: Les modèles animaux de la PR



Produced with ScanTOPDF



II-1. Les modèles animaux

Les modèles animaux de la polyarthrite rhumatoïde sont utilisés largement dans la recherche de la pathogenèse des maladies inflammatoires de l'arthrite et dans l'industrie pharmaceutique à l'essai de potentiels des agents antiarthritiques. Les critères importants dans la sélection d'un modèle comprennent :

- la capacité à prédire l'efficacité des agents chez les humains.
- la facilité d'exécution du modèle, la reproductibilité des données, la durée raisonnable de la période d'essai.
- pathologie similaire et / ou la pathogénie de cette maladie chez l'homme.

Dans le domaine de la polyarthrite rhumatoïde, il ya des modèles excellents qui ont de bon antécédents pour la prévisibilité. Ceci est en grande partie dû au fait que de nombreux agents de cette maladie ont été évalués dans des essais cliniques et les critères de évaluation de l'efficacité sont mesurables. La plupart des agents (non biologique) actuellement en usage dans le traitement de la PR ont effets secondaires et les toxicités qui empêchent soit à long terme utilisé ou évité de dosage à des niveaux qui pourraient fournir des effets supérieurs modifiant la maladie. Les animaux modèles prédisent souvent ce phénomène par le fait que d'une excellente efficacité peut être atteint à des doses élevées, mais une administration prolongée à ces niveaux ce que conduire à une toxicité grave chez les animaux.

Les animaux modèles de polyarthrite rhumatoïde (PR) avec une expérience éprouvée de la prévisibilité pour l'efficacité chez les humains comprennent: adjuvant arthrite ; arthrite provoqué par le collagène type II chez le rat et la souris ; l'arthrite induite par l'antigène chez plusieurs espèces.

II-1-1. Le modèle Adjuvant Arthrite

Adjuvant arthrite de rat est un modèle expérimental de polyarthrite qui a été largement utilisé pour des essais précliniques de nombreux agents antiarthritiques, qui sont soit sous préclinique ou recherche clinique ou sont actuellement utilisés comme des thérapeutiques de cette maladie (Pearson, 1956 ; Benslay et Bendele, 1991).

Les caractéristiques de ce modèle sont : l'apparition et la progression fiable de la robuste, facile à mesuré, l'inflammation poly articulaire, la masse osseuse importante, la résorption osseuse et la prolifération du périoste. La destruction de cartilage se produit, mais

est de manière disproportionnée doux en comparaison de l'inflammation et de la destruction de l'os qui se produit. La pathogenèse ou des raisons pour le développement de la maladie adjuvant après l'injection de préparations arthrogénique ne sont pas entièrement compris, malgré le fait que de nombreuses études ont contribué à la compréhension des différentes possibilités y compris la réactivité aux protéoglycanes du cartilage, le choc thermique des protéines et des interactions avec la flore intestinale (Van Vollenhoven et al., 1988 ; Van de Langerijt et al., 1994). Lewis rats male (165-200 grammes, 7/group) sont généralement utilisés dans les études de l'arthrite à adjuvant. La maladie se développe chez les femelles, mais est beaucoup plus variable dans l'apparition et la gravité. Les animaux devraient être a permis de s'acclimater pendant au moins 3 jours avant le début de l'expérimentation. L'induction de la maladie adjuvant peut être fait soit avec complet de Freund (FCA) complétée par mycobactérie ou par injection du adjuvant synthétisé N, N-dioctyldeccyl- N', N-bis (2-hydroxy-éthyl) propane diamine (LA) (Chang , 1980).

Adjuvant peut être injecté à la base de la queue ou dans l'un des tampons. Si l'injection est dans le coussinet plantaire, il permet d'étudier la réaction inflammatoire aiguë dans cette région ainsi que la réaction immunologique qui se développe à environ 9 jours plus tard dans la patte controlatérale et divers organes. Gonflement de la patte de rat est surveillé de jour 9 (apparition de la maladie) à 15 ou supérieure en fonction de la durée désirée. Dans les derniers stades de la maladie (jour 12 +), adjuvant chez les rats atteints de polyarthrite sont souvent relativement immobile en raison de la gravité de gonflement de la patte et l'exigent spéciale soin pour s'assurer qu'ils ont accès à l'eau et de nourriture.

Pour évaluer la progression de la maladie, les mesures étrier de la cheville largeur du joint ou le volume de l'eau en utilisant un dispositif de déplacement sont faites avant le début de l'arthrite, puis tous les jours jusqu'à ce que l'étude se termine à 15 jours après l'injection de l'adjuvant. Les preuves cliniques de l'arthrite se produit sur Jour 9-10 après injection de l'adjuvant. Les traitements sont entrepris au jour 0 (dosage modèle prophylactique) ou le jour 8 (modèle thérapeutique).



La plante : *Ajuga iva*

Le nom *Ajuga* vient du mot latin "Jugum": joug. Avec le suffixe "a": sans joug, du fait que la corolle est dépourvue de lèvre supérieure. *Iva*, est un ancien nom féminin latin qui est utilisé pour la première fois pour cette plante (Ghedira et al., 1991). Le genre *Ajuga* comprend environ 40-50 espèces herbacées annuelles et vivaces (El Hilaly et al., 2004).

III- 1. Nomenclature de la plante (Tutin et al. 1972; Ghedira et al., 1991; Halimi, 2004) :

Nom commun : Bugle Ivette, Ivette-musquée

Nom botanique : *Ajuga iva* (L.) Schreb.

Synonyme : *Ajuga iva* sub sp. *iva*, *Ajuga humilis*, *Ajuga moschata*, *Teucrium iva* L.

Nom vernaculaire : Chendgoura.

Nom anglais : Musky Bugle

Nom maltais : Xantkura

III-1-1 Classification (Tutin et al. 1972; Ghedira et al., 1991; Halimi, 2004) :

Règne: *Plantae*

Division: *Spermatophyta (Angiospermae)*

Classe: *Dicotyledones*

Ordre: *Tubiflorae*

Famille: *Lamiaceae / Labiatae*

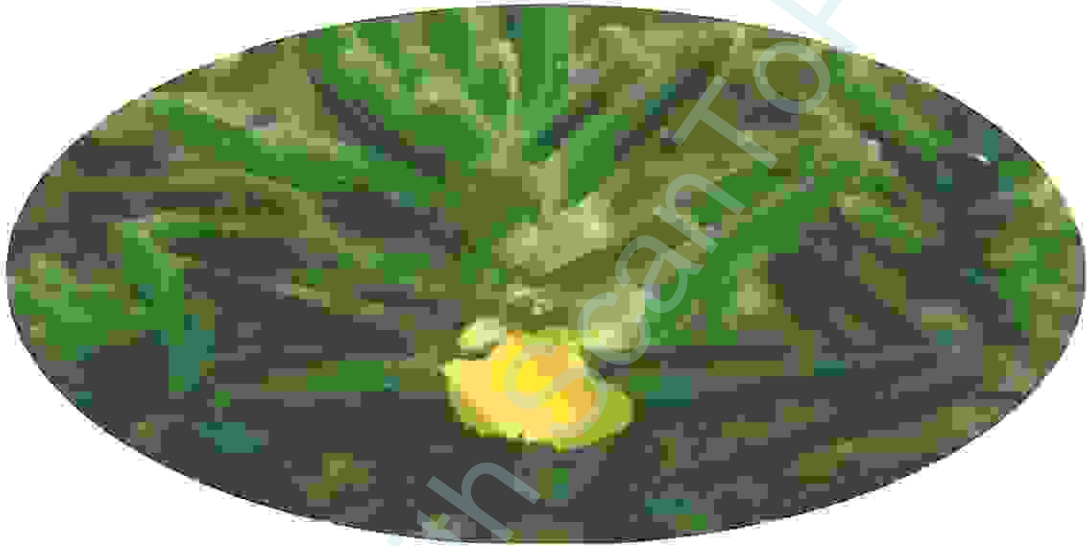
Genre: *Ajuga*

Espèce: *iva*

III-2. Description botanique :

C'est une petite plante vivace de 6-20cm de hauteur, ligneuse à la base, velue blanchâtre, à odeur de musc ; tiges étalées-diffuses, rameuses, très feuillues ; feuilles sessiles, linéaires-lancéolées, enroulées aux bords, entières ou un peu dentées au sommet ; fleurs purpurines de 15mm, 2-4 par verticille à l'aisselle des feuilles (Fig. 19) ; calice velu-laineux, à dents triangulaires, lancéolées, plus courtes que le tube (Girre, 2001).

Chapitre 3: La plante médicinale



Produced with Scantopdf

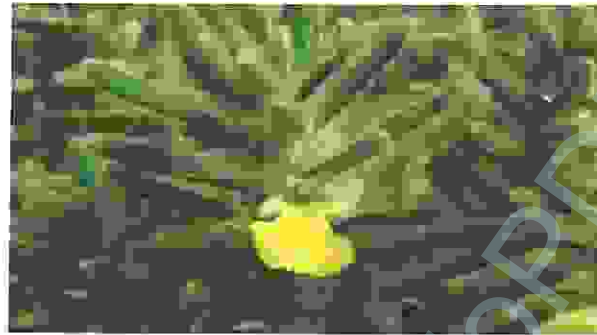


Fig. 19 : Photo d'*Ajuga iva* (L.) Schreb. (12)

III- 3. Distribution géographique et habitat :

L'ivette musquée pousse à une altitude de 0 à 1600 mètres, dans les régions arides où elle croît dans les champs. Elle est commune dans la région méditerranéenne, très répandue dans les pelouses et les forêts du Tell algérien. La floraison de la plante est d'avril à octobre (Baba Aissa, 2000).

III- 4. Effets et usages thérapeutiques :

Ajuga iva est une plante utilisée dans la médecine traditionnelle algérienne contre le diabète, elle est connue pour ses propriétés anti-inflammatoires, antimicrobiennes, antirhumatismales, hypoglycémiantes, antispasmodiques, antifongiques (Bondm et al., 2000). C'est une plante astringente, qui assèche les écoulements et qui facilite la cicatrisation. Elle est recommandée aussi pour guérir les ulcères, les plaies et les blessures (Baba Aissa, 2000).

Elle est utilisée sous forme d'infusion pour les troubles gastro-intestinales (faire infuser 5 grammes de la plante séchée dans une tasse à thé d'eau bouillante pendant 15 minutes, et filtrer ; prendre 3 tasses de tisane par jour).

III-5. Travaux antérieurs :

Une activité inhibitrice sur la croissance des larves *Spodoptera frugiperda* et *Spodoptera littoralis* dans l'extrait éthanolique de *Ajuga iva* issue de la région de Aïn Mila (Algérie) a été prouvé. Cette activité peut être attribuée à la présence de deux épimères diterpénoïdes ivain IV et 14,15-dihydroajugapitin (Fig. 2) (Bondm et al., 2000).

Bennaghmouch et al. , (2001), ont isolé à partir de l'espèce *Ajuga iva* sept aglycones flavoniques (quercétine, lutéoline, chrysoériol, 5,5'- dihydroxy 7,4'-diméthoxyflavone, 5,7-dihydroxy 4',5'-diméthoxyflavone, apigénine, naringénine).



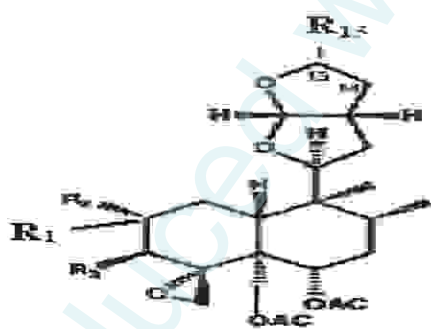
En 2007, Coll a isolé à partir des feuilles *Ajuga iva* deux nouveaux composés : 24-Hydroxycyastérone et ajugastérone B et il a identifié par l'analyse spectrale RMN les

structures des composés phytochimiques suivants : cyastérone, 20-hydroxyecdysone, makistérone A et le 24, 25 didehydroprécycastérone (Fig. 20).

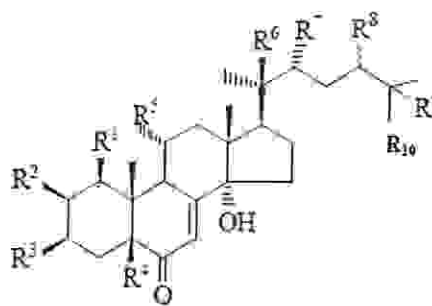
Le screening pharmacologique réalisé *in vivo* et *in vitro* démontre que *Ajuga iva* est douée d'un large spectre d'activités pharmacologiques; elle est antihypertensive; vasodilatatrice (El-Hilaly et al., 2004) diurétique et hypoglycémique (Taleb-Senouci, 2008).

Hamden et al., (2008) ont montré aussi que l'extrait aqueux de *Ajuga iva* possède un effet hypolipidémiant et antioxydant, il exerce une action contre la peroxydation lipidique des tissus chez les rats diabétiques.

D'autre part, Bouderbala et al., (2008) ont testé l'effet des iridoïdes extraites de l'extrait aqueux d' *Ajuga iva* sur la composition des lipoprotéines et sur l'activité de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT) chez les rats rendus hypercholestérolémiques. Ces molécules agissent efficacement sur l'efflux du cholestérol des tissus périphériques vers le foie en augmentant l'activité de la LCAT et atténuent l'hypercholestérolémie causée par le régime enrichi en cholestérol alimentaire.



Diterpénoïdes



Phytoecdystéroïdes

Diterpénoïdes	R ₁	R ₂	R ₃	R ₁₅	C ₁₄ -C ₁₅
Ivain IV	H	OH	EtCH(Me)COO	H	-CH ₂ -CH ₂
14,15-dihydroajugapitin	H	OH	EtCH(Me)COO	H	CH ₂ -CH ₂



Phytoecdystéroïdes	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁ =R ₄ = R ₅	R ₂ =R ₃ =R ₆ =R ₇
Ajugastérone B	CH ₂ CH ₃	CH ₂ OH	C= CH ₂	H	OH
Makistérone A	CH ₃ (α)	OH	CH ₃	OH	OH

Fig. 20 : Structures de quelques composés diterpénoïdes et phytoecdystéroïdes.

Produced with ScanTOPDF

4ème Chapitre : Matière et méthodes

Produit
ScantopDF



MATERIEL ET METHODES

I. Matériel

I-1. Animaux

L'étude *in vivo* a été réalisée sur des rats femelle albinos wistar dont le poids varie entre 120 et 170g procurés aux prés de l'Institut Pasteur d' Alger. Les animaux répartis en 4 groupes comportant 5 chacun, sont hébergés dans des cages de polypropylène à une température ambiante, avec accès libre à l'eau et à l'aliment. Après une période d'adaptation de 4 jours, les rats sont pesés, marqués avant leur utilisation.

I-2. Matériel végétal

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

I-3. Réactifs

Les réactifs chimiques utilisés dans la présente étude sont : Adjuvant Complet de Freund (ACF) provenant de sigma (Allemagne), chloroforme, méthanol, Léau distillé.

II. Méthodes

II-1. Extraction

II-1-1. Préparation de l'extrait méthanolique d'*Ajuga Iva*

L'extrait méthanolique est préparé selon la méthode de Taded et ses collaborateurs (2005). La partie aérienne du plant broyées sont mise à macérer dans un mélange méthanol/eau (8 : 2 V/V) a un rapport de 10 g/100 ml sous agitation douce pendant 48 heures a température ambiante. L'extrait hydro alcoolique est récupéré dans un premier temps après filtration du mélange. Le méthanol est ensuite éliminé du filtrat par évaporation sous pression réduite dans un rotavapor (BUCHI).

II-2. Activité anti-inflammatoire *in vivo*

II-2-1. Œdème des pattes induites par l'Adjuvant Complet de Freund (ACF) chez le rat :

Pour évaluer l'effet anti-œdémateux de l'extrait méthanolique d'*Ajuga Iva*, l'œdème des pattes est induits par l'Adjuvant Complet de Freund selon la méthode Nimish et ses collaborateurs (2009). Trois groupes des rats sont utilisés dans ce test.

Les rats des groupes traités reçoivent 100 et 200 mg/Kg de l'extrait méthanolique d'*Ajuga Iva* par voie orale (gavage) une heure après l'induction de l'œdème et journalisé pendant 14 jours. Alors que les rats du groupe témoin sain reçoivent l'eau distillée de 0,025 ml / 100 g de masse corporelle.

L'œdème des pattes est induit par une seule injection intradermique de 150 µl de L'adjuvant complet de Freund.

L'épaisseur des pattes est mesurée avant et une demi-heure après l'induction de l'inflammation par un pied à coulisse numérique (Delaporte et al., 2004). La différence de l'épaisseur avant et après l'application du ACF est calculée. Pour chaque lot traité, nous avons calculé le pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème des pattes traitées par rapport au lot témoin malade, en utilisant la formule suivante :

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

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

Le pourcentage de gonflement de la patte (% GON) est donné par la formule

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

V_o = volume de la patte sans traitement

V_t = volume de la patte après administration de ACF et traitement

II-2-2. Le taux de globules blancs (leucocytes)

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

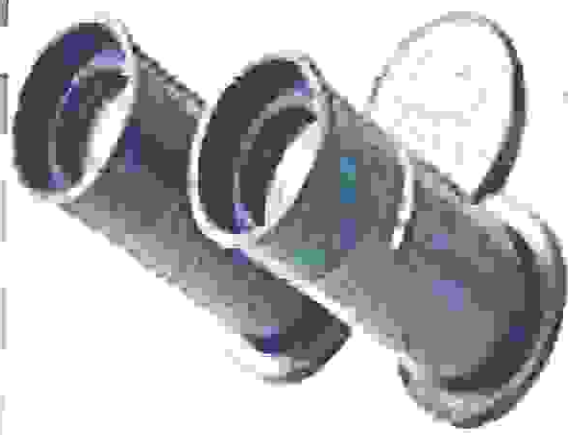
Elle procure le médecin de très précieuses données sur l'état général du malade. Elle comporte une analyse qualitative et quantitative des éléments figurés du sang (entre autre les globules rouges, blancs, et les plaquettes).

La FNS donc renseigne sur la quantité (concentration en hémoglobine et les hématocrites, etc..) et la qualité (VGM « Volume Globulaire Moyen » etc..) de ces dernières. Parmi les diagnostics d'orientation que permet la FNS: l'anémie, l'inflammation et l'infection, le déficit immunitaire, et certaines maladies héréditaires du sang.

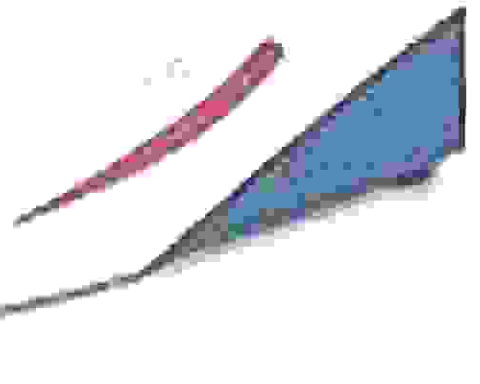
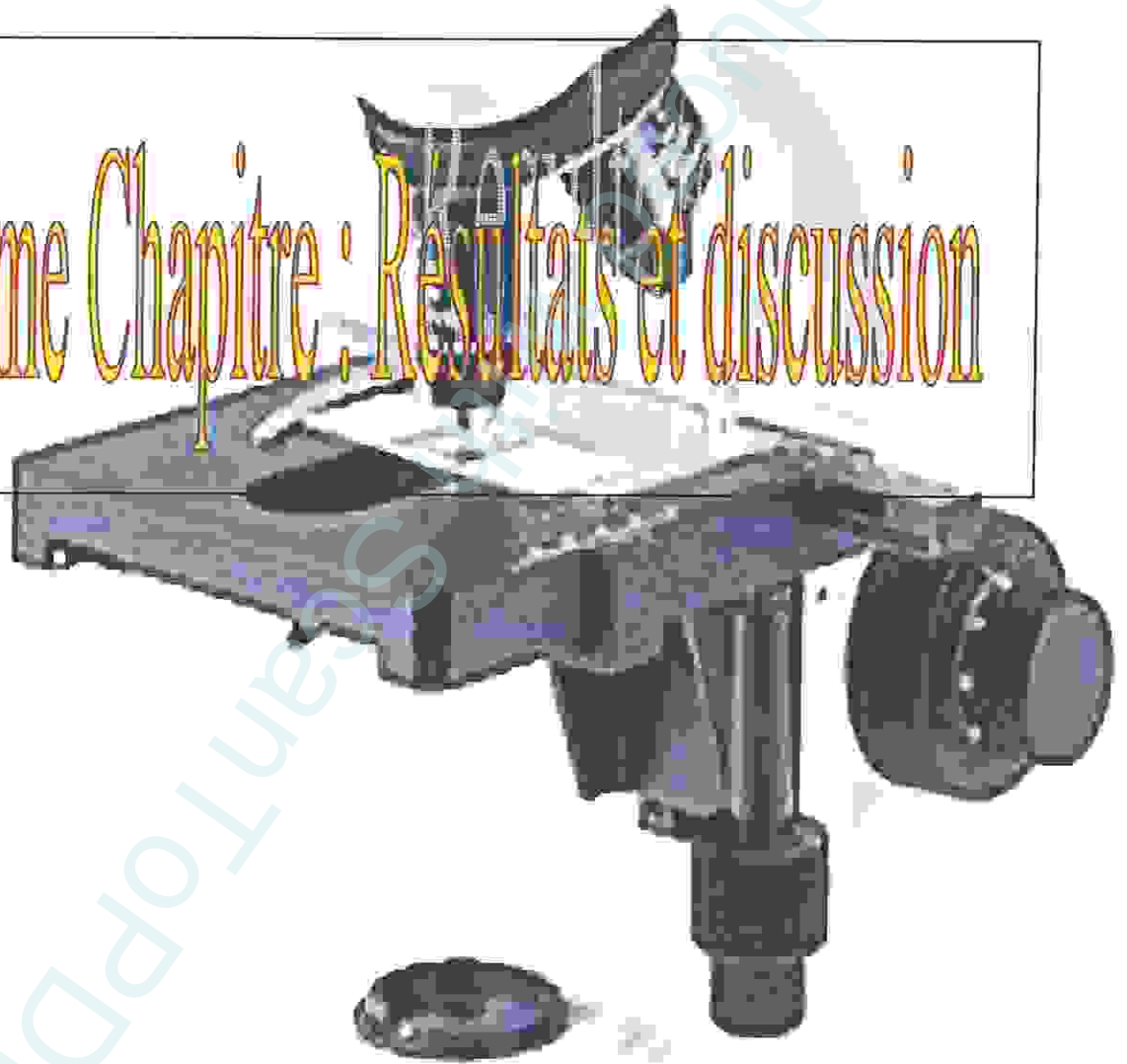
II-3. Analyses statistique

Les résultats des tests effectués *in vivo* sont exprimés en moyenne \pm SEM par un logiciel (Graph Pad. Prism. V 5.00). La différence entre le contrôle et les différentes doses est déterminée par le test ANOVA pour les comparaisons multiples et la détermination des taux de signification. Les différences sont considérées statistiquement significatives au seuil de 0,05 ($p < 0.05$).

Produced with ScanTOPDF



5^eeme Chapitre : Resultats et discussion



Scantopdf



RESULTATS

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

L'induction de la polyarthrite rhumatoïde chez les rats Albinos Wistar a été effectuée par Adjuvant Complet de Freund (ACF).

Au début on a observé l'apparition des ulcères au niveau de l'injection tandis qu'elles sont disparues après 3 jours. Le gonflement des pattes extérieure a commencé après 4 jours de l'injection de CFA il est atteint à son valeur maximal le 14^{ème} jour (Fig.21). Les symptômes de la maladie n'ont touché que 4 rats parmi 5 (80%). L'inflammation est apparait au niveau des articulations des pieds intérieure (la cheville), Articulations inter phalangiennes du pied et un faible pourcentage pour les articulations extérieure.



Fig.21 : les pieds arthritiques chez le rat.

I-1. Activité anti-inflammatoire in vivo de l'extrait méthanolique d'*ajuga iva*

I-1-1. Effet de l'extrait méthanolique d'*ajuga iva* sur l'œdème des pattes induit par l'adjuvant chez le rat

L'effet anti-cédémateux de l'extrait méthanolique a été investigue en utilisant le modèle d'œdème de pattes induites par l'adjuvant complet de Freund chez le rat. Les rats témoins arthritiques ayant reçu localement 150 μ l d'ACF par une seule injection intradermique. Ont développé un œdème caractérisé par une augmentation significatif des pattes de groupe témoin arthritique avec une probabilité ($p < 0.01$) par apport à l'épaisseur des pattes des rats témoins sains.

L'apparition de gonflement des pattes c'était vers le 4^{ème} jour après l'injection d'ACF chez les rats témoins arthritiques avec une valeur de $4.55 \pm 0,26$ mm. Dans le 8^{ème} jour il



Y'avait une augmentation non significative estimé par une valeur de $4.82 \pm 0,25$ mm lorsque le gonflement est deviens significatif ($p < 0.01$) dans le 14^{ème} jour avec une valeur de $5.13 \pm 0,18$ mm. A la comparaison au groupe témoins sains, l'épaisseur des pattes était $4.42 \pm 0,16$ mm, $4.44 \pm 0,14$ mm et $4.47 \pm 0,13$ mm dans le 4^{ème}, le 8^{ème} et le 14^{ème} jour respectivement (Fig.22).

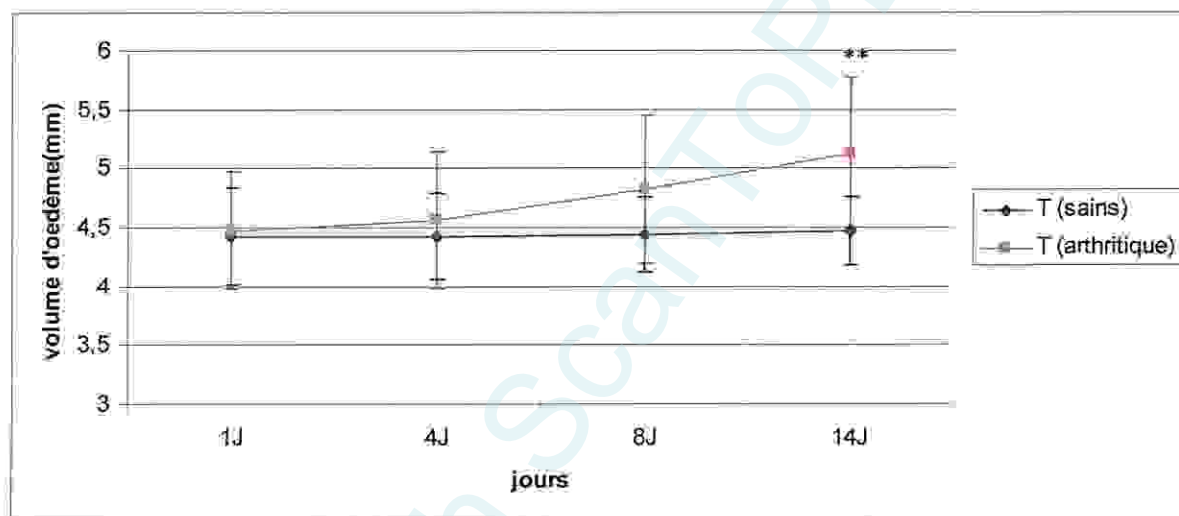


Fig.22 : Effet d'induction du CFA sur le volume d'œdème de groupe témoin arthritique. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM ($n = 5$) **: $p < 0.01$. (ANOVA univariée suivie du test de Dunnett).

L'administration de 100 mg/Kg de l'extrait méthanolique d'*Ajuga iva* par voie orale (gavage) chez les rats arthritiques traité provoque une diminution non significative de l'œdème des pattes comparé à celui des rats témoins arthritique. Dans le 4^{ème} jour il y'avait le même volume d'œdème chez les rats témoins arthritique et les rats arthritiques traité par la dose 100mg/kg (Fig.23), à partir le 8^{ème} jour on a observé chez les rats traité une diminution très légère et non significative de l'œdème $4,71 \pm 0,09$ mm. Le volume d'œdème est de valeur $4,91 \pm 0,16$ mm dans Le 14^{ème} jour.

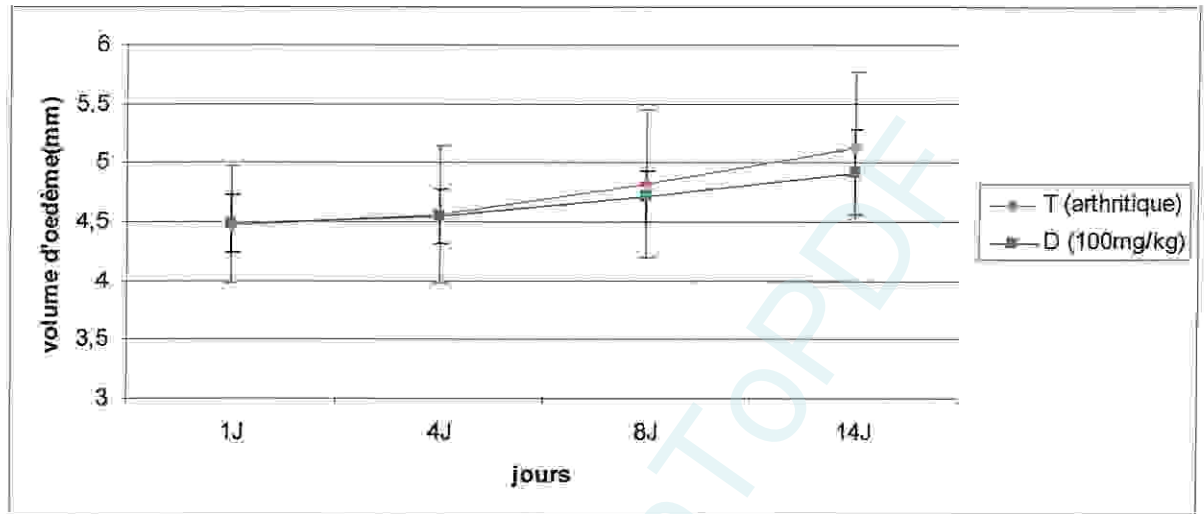


Fig.23 : Effet d'extraits méthanolique d'ajuga iva (dose 100mg/kg) sur l'œdème des pattes induit par le CFA chez le rat. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM (n = 5). (ANOVA univariée suivie du test de Dunnett).

Le traitement par 200 mg/Kg d'extrait méthanolique d'ajuga iva par voie orale induit une atténuation significative ($p < 0.05$) de l'inflammation par rapport aux rats du groupe témoin arthritique. Un œdème de $4,67 \pm 0,06$ mm est observé dans le 8^{ème} jour est de $4,75 \pm 0,09$ mm dans le 14^{ème} jour (**Fig. 24**).

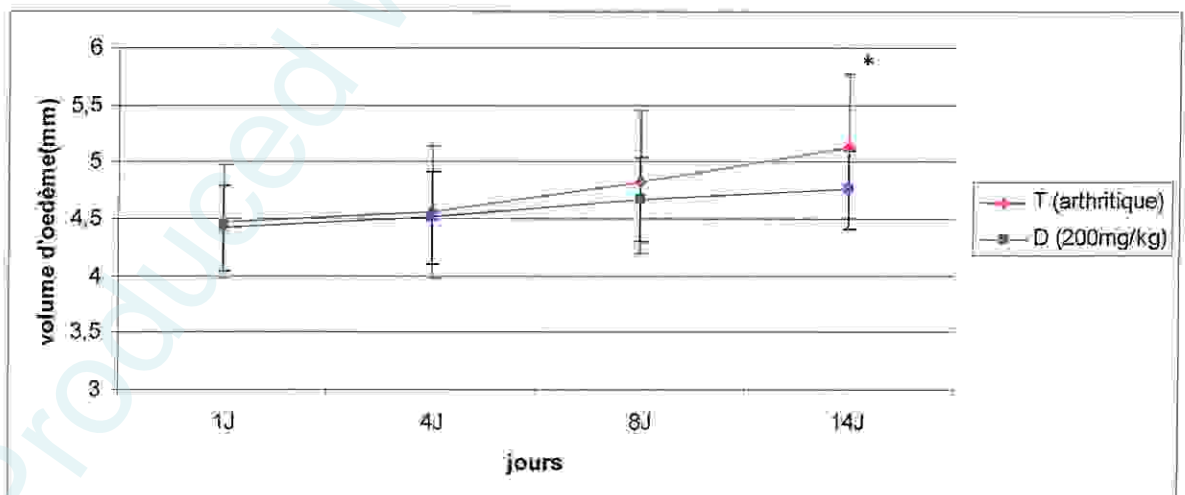


Fig.24 : Effet d'extraits méthanolique d'ajuga iva (dose 200mg/kg) sur l'œdème des pattes induit par le CFA chez le rat. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM (n = 5). * : $p < 0.05$. (ANOVA univariée suivie du test de Dunnett).



I-1-2. Effet de l'extrait méthanolique d'*Ajuga iva* sur le poids corporel des rats

On a observé une augmentation significative du poids des rats de groupe témoins sains pendant la période d'expérience. Le poids de groupe témoins arthritique a été augmenté en parallèle à se lui les témoins sains avec une différence du poids jusqu'à le 8^{ème} jour (Fig.25). Après le 8^{ème} jour on a observé une diminution du poids causé par l'apparition de gonflement qui entrave la nutrition des rats.

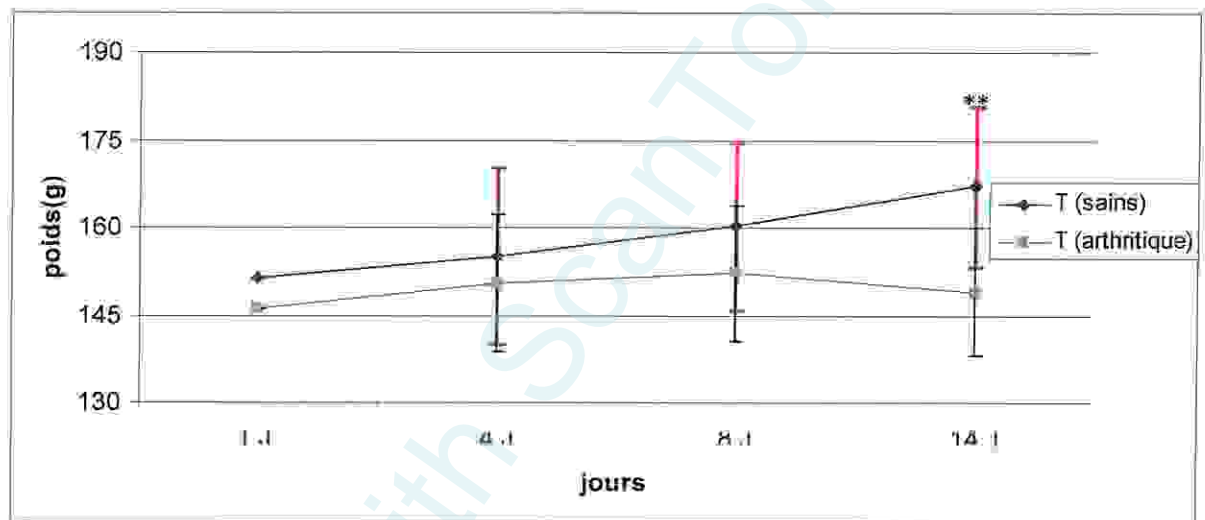


Fig.25 : Effet d'induction du CFA sur le poids corporel de groupe témoin arthritique. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM (n = 5) ** : p < 0.01. (ANOVA univariée suivie du test de Dunnett).

L'administration de 100 mg/Kg et 200 mg/kg de l'extrait méthanolique d'*Ajuga iva* par voie orale chez les rats arthritiques traité n'a donné aucun effet désirable sur le poids corporel, lorsque on observé il y avait une diminution du poids après le 8^{ème} jour des rats traité par la dose 100 mg/kg (Fig.26) par contre on a enregistré une augmentation légère du poids des rats traité par la dose 200 mg/kg par rapport au groupe témoins arthritique(Fig.27) .

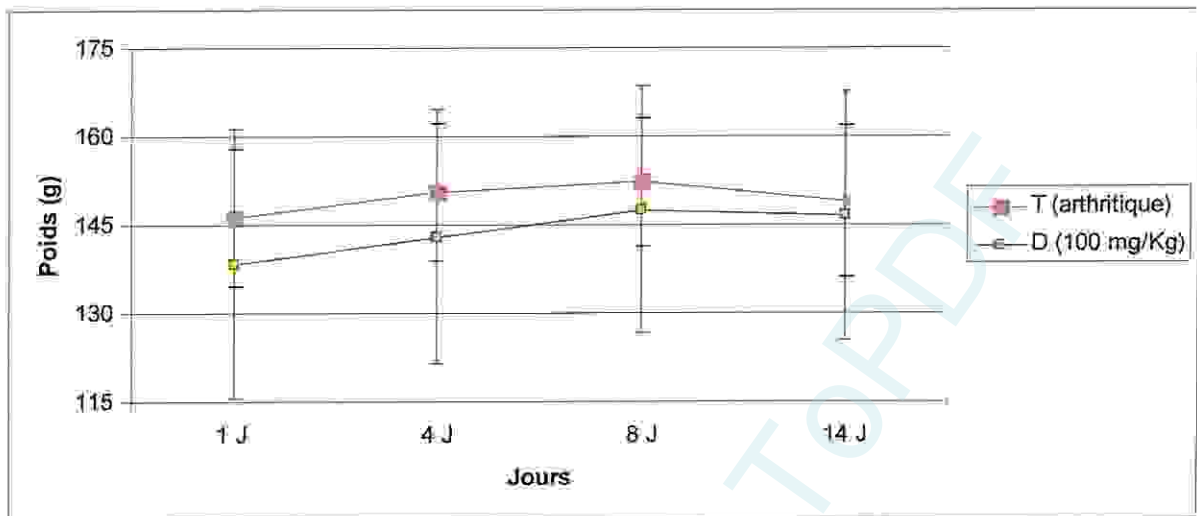


Fig. 26: Effet d'extraits méthanolique d'*Ajuga iva* (dose 100mg/kg) sur le poids corporel des rats arthritique et les rats arthritique traité. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM (n = 5). (ANOVA univariée suivie du test de Dunnett).

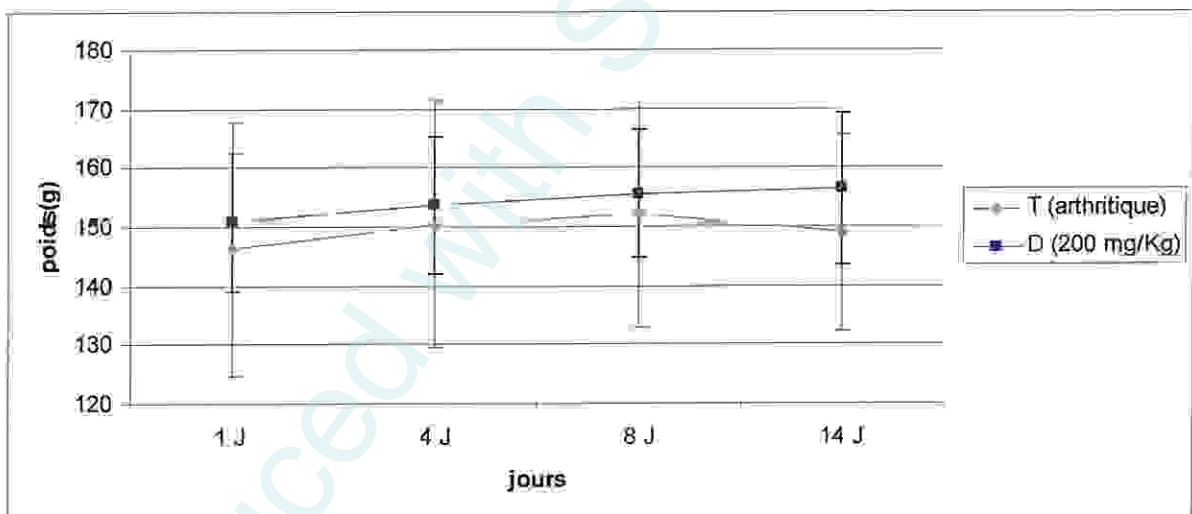


Fig. 27: Effet d'extraits méthanolique d'*Ajuga iva* (dose 200mg/kg) sur le poids corporel des rats arthritique et les rats arthritique traité. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM. (n = 5). (ANOVA univariée suivie du test de Dunnett).

I-1-3. Effet de l'extrait méthanolique d'*Ajuga Iva* sur le taux des globules blancs

Selon les résultats de la FNS on trouvé une augmentation significative ($p < 0.01$) de nombre des leucocytes chez les rats du groupe témoins arthritique $11,6 \times 10^9$ cellule/L par rapport aux témoins sains $5,5 \times 10^9$ cellule/L. Cette augmentation est due à une forte inflammation dans le corps.

Après 15 jours du traitement avec l'extrait méthanolique d'*Ajuga Iva* on a observé une diminution non significative de nombre des leucocytes chez les rats traité par la dose

100mg/kg est de $9,56 \times 10^9$ cellule/L. tandis que la dose 200 mg/kg diminue significativement ($p < 0.01$) Le taux des leucocytes est de $6,2 \times 10^9$ cellule/L (Fig.28).cette résultat elle nous renseigne sur l'effet anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique d'*Ajuga Iva*.

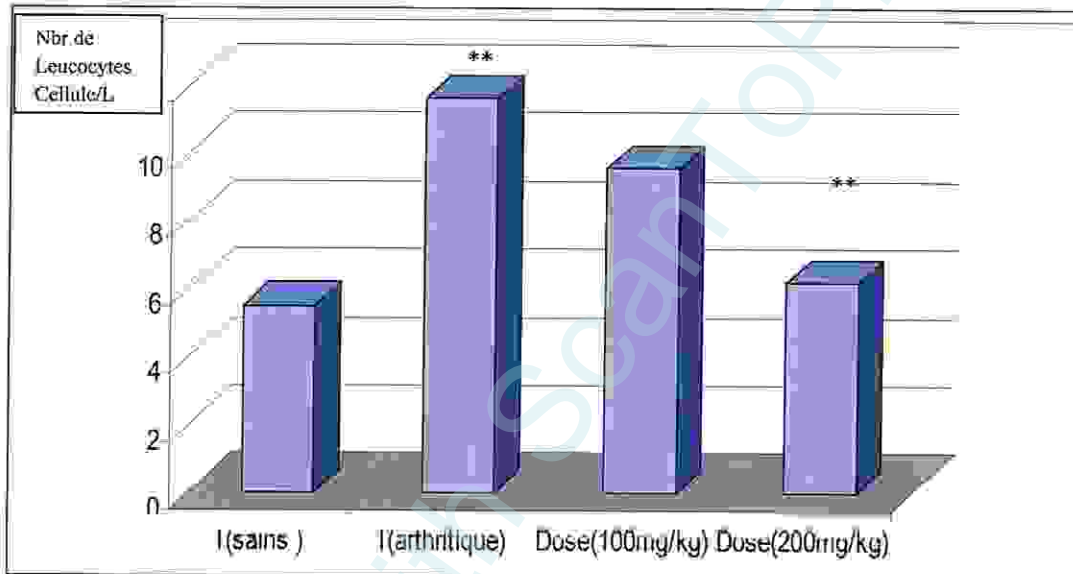


Fig.28 : Effet d'extraits méthanolique d'*Ajuga Iva* (dose100 et 200mg/kg) sur le taux des leucocytes des rats arthritique et les rats arthritique traité. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM (n = 5) **:p < 0.01. (ANOVA univarié suivie du test de Dunnett).

Tableau 2: Pourcentage d'inhibition de l'œdème des pattes de l'E.Met d'*Ajuga Iva*.

Traitement	4 J	8J	14 J
Témoin (arthritique)	0	0	0
Dose 100mg/kg	0.43	2.28	7.35
Dose 200 mg/kg	1.09	3.11	13.56

Les résultats obtenus dans cette étude montrent que La dose 100mg/kg inhibe l'inflammation à un taux de 7.35% tandis que le pourcentage d'inhibition a été évalué à 13.56% pour la dose de 200mg/kg (**tableau.2**).

A partir de ces résultats, nous constatons que la plante que nous avons étudiée possède un pouvoir anti-inflammatoire. L'utilisation de dose un peu plus élevée peut améliorer les résultats.

II-DISCUSSION

Le modèle de L'arthrite adjuvant est considéré parmi les plus importants modèles animaux qui ont été largement utilisés pour étudier et déterminé les causes et les mécanismes conduisant au développement de la maladie de la PR.il est aussi très utilisés pour tester l'efficacité de divers médicaments et des anti-inflammatoires qui pourraient avoir un impact positif sur la progression de la maladie ou réduire sa gravité (**Jaijesh et al., 2008**).

En suivant l'évolution de ce modèle qui a été réalisé dans cette étude, qui est l'induction de l'arthrite chez les rats Albinoz Wistar, après l'injection de l'émulsion contenant CFA, la maladie commence à se développer chez le rat, puis continuer jusqu'à 60 jours. Le Taux de progression de la maladie au cours de cette l'étude est de 80% des rats, ce qui est légèrement plus élevé que ceux obtenus par Trentham et al., (1977) (65%).les études menées ces derniers temps que la maladie peut comprendre de 89 à 100% des rats (**Kaibara et al., 1984 ; Campo et al., 2003**).

L'épissure de l'œdème est l'un des critères les plus importants d'intervention dans l'identification et l'évaluation de l'inflammation, ainsi que l'efficacité thérapeutique des médicaments utilisés. Cette étude a montré que l'extrait méthanolique de l'*Ajuga Iva* à un effet anti-inflammatoire en estimant le pourcentage d'inhibition de l'inflammation induite ACF chez rats de différentes doses thérapeutiques utilisées de l'extrait méthanolique de la plante chandgoura.

Les globules blancs (**White Blood Cells**) est l'un des éléments les plus importants du système immunitaire de l'organisme .Sa présence dans une grande mesure est une indication de la présence de la maladie infectieuse ou inflammatoire. (**Jaijesh et al., 2008**). Notre étude a enregistré une augmentation significative ($p < 0,01$) pour le WBC chez les rats témoins arthritique comparativement à des rats normaux, et les groupes traités étaient des résultats mitigés où on a trouvée une diminution non significative chez les rats traités par la dose 100

mg / kg par rapport au groupe témoin arthritique, tandis que les rats traités à la dose 200 mg / kg ont une différence significative ($p < 0,01$), où on a trouvé une diminution significative des globules blancs par rapport au groupe témoins arthritique.

Il semble, d'après cette étude que l'extrait d'*Ajuga Iva* na pas un effet sur la réduction du poids corporel chez les rats, à notre connaissance, tandis que l'étude a montré par le Jbilou et autres (2006) pour avoir l'effet de la réduction du poids du type d'insectes.

Cette étude a pour but démontrer l'effet anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique d'*Ajuga Iva* sur l'arthrite chronique induite par l'CFa à des rats. une certaine études de recherche a étudié l'effet des autres types de *Ajuga* comme *Ajuga Decumbens* (KA) réalisée par Yuka Ono et al (2008) qui a montré l'effet de l'extrait de cette plante à l'ostéoporose ainsi que leur impact antiarthritique, et ainsi abordée l'impact de (KA) à la fois sur la production d'oxyde nitrique (NO) . (iNOS), activité cellulaires de construction de l'os (ostéoblastes) et réfringents cellules de l'os. (ostéoclastes) en plus de son effet sur l'ostéoporose, ainsi que l'arthrite chronique induite par l'Adjuvant Complet de Freund chez le rat, comme indiqué par les résultats obtenus que le KA permet réduire la différenciation des cellules réfringents de la minéralisation osseuse et l'organisation des cellules, les ostéoblastes, comme MC3T3-E1. NO dérivé d'iNOS joué un rôle important dans le développement de maladies inflammatoires, ainsi que son rôle au niveau de l'équilibre entre le processus de résorption osseuse et le bâtiment, où KA agit sur l'inhibition de l'expression d'iNOS, les conduisant à la diminution de la production de NO. Il travaille également pour arrêter la réponse immunitaire secondaire à travers l'inhibition de l'enflure causée par l'arthrite induite. Les résultats de cette étude indiquent que l'*Ajuga decumbens* est utile dans le traitement de l'ostéoporose et l'arthrite.

La plupart des recherches sur l'étude *Ajuga Iva* étaient dans d'autres domaines, tels que son impact sur le diabète, où, El-Hilaly et al (2006), il réduit le niveau de sucre de 24% dans certains modèles animaux qui ont été induit du diabète par la streptozotocine, ainsi que le taux de cholestérol de 35%, et triglycéride par 13%.

Bien que nous n'ayons pas pour but d'étudier l'effet toxique de la *Ajuga Iva* mais il n'a pas observé d'effet toxique lors de l'expérience. En effet, selon certaines études que *Ajuga Iva* n'a pas d'effet nommé d'après les rats, ni sur la totalité du corps ni des membres de l'organisme après un traitement quotidien à des souris avec une dose journalière de 600 mg / kg pendant trois mois ou par une dose unique a été estimée à 14 g / kg (El-Hilaly et al., 2004).



En ce qui concerne les substances actives et efficaces dans *Ajuga Iva* et responsable de l'effet antidiabétique et antioxydant, l'analyse chimique sur la plante *Ajuga Iva* a démontré qu'elle contient une grande proportion des flavonoïdes, qui a un impact faible sur le sucre et de matières grasses (EL-Hilaly et al., 2007). Comme susceptibles d'avoir l'un des éléments constitutifs de l'activité pharmaceutique de *Ajuga iva*, par exemple, harpagide 8-O-acétyle, ajugarine, apigénine-7-O-neohesperidoside, harpagide, la caféine, chlorogènes, cyasterone, diglycérides, 14,15-dihydroajugapitin, ecdysones, naringine, 20-hydroxyecdysone, ecdysterones, des flavonoïdes, makisterone A, des neohesperidoside, des phénylcarboxylique acides, tanninpolyphenols (EL-Hilaly et al, 2007).

Ramazanov a montré la présence de plusieurs types de ecdystéroïdes dans 17 genre de *Ajuga* a été isolé de 1 à 37 type de ecdystéroïdes. Pour des *Ajuga iva* a montré dans cette étude car ils contiennent les éléments suivants Ajugasterone ecdystéroïdes C, Makisterone A, Cyasterone, 22-Oxocyasterone, 23-Hydroxycyasterone, Ecdysterone, 24,25-Dehydroprecyasterone. Les ecdystéroïdes sont des composés actifs et qualitatif et peut intensifier du Peroxyde de l'oxydation lipidique (oxydation par le peroxyde des lipides) par effet physico-chimique sur les cellules de l'Organisation du métabolisme, ainsi que il a le rôle des antioxydants dans différents systèmes, comme certaines études l'ont montré. Certains chercheurs ont également confirmé que le traitement des Polyhydroxysteroids Faran japonais de conduire à une augmentation significative de la production de protéines. Lorsqu'un doses thérapeutiques quotidiennes de 5-10 mg / kg Polyhydroxysteroids à poids corporel a augmenté ainsi que l'augmentation de la taille de certains autres organes internes et les muscles squelettiques Ces changements sont causés par la protéine accrue essentiel sous l'influence d'ecdystéroïdes et CDDA augmenter la teneur globale du foie, cœur, reins, et d'autres muscles (Ramazanov, 2005).

Grimova et al (1977) a montré que de l'impact ecdystéroïdes sur la stabilité des membranes, a été confirmé cela par les résultats qui montrent que la garde des globules rouges de lapin avec ecdystérone, E viticosterone, polypodine B, un ecdysone et de plomb cyasterone à l'index une stabilité accrue calculée par l'acide erythrograms il se peut que la stabilité dans la membrane causé par effet anti-inflammatoire de ces composés dans plusieurs modèles inflammatoire (Ramazanov, 2005).

Conclusion

On conclut par les résultats obtenus à partir de cette étude que l'extrait méthanolique de *Ajuga reptans* possède un pouvoir anti-inflammatoire induit par le CFA chez le rat dont les résultats ont montré que la dose de traitement quotidienne de 200 mg / kg de la plante a un effet significatif sur l'inhibition de l'inflammation.

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

Résumé

L'effet anti inflammatoire de l'extrait méthanolique d'*Ajuga iva* sur l'arthrite provoqué chez le rat.

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

L'arthrite induite dans notre travail, par CFA chez le rat est une maladie qui s'est étalée sur 60 jours et qui se caractérise par : (1) une atteinte symétrique des articulation des pattes postérieures où le gonflement donne à la patte 38% de son volume initial au pic de la maladie (21^{ème} jour) ; (2) perte du poids du groupe malade avoisinant 2.75% ; (3) une intense infiltration leucocytaire de la membrane synoviale et la moelle osseuse ce qui conduit à la destruction du cartilage et de l'os et à la déformation de l'articulation.

Ajuga iva, est l'une des plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle dans le traitement des maladies rhumatismales. Pour démontrer l'effet anti-inflammatoire de cette plante sur l'arthrite, nous avons étudié l'effet de l'extrait méthanolique d'*Ajuga iva* sur l'arthrite induite par le CFA chez le rat. L'extrait est administré chaque jour aux rats infectés par l'arthrite. Deux doses différentes de l'extrait méthanolique sont utilisées (100, 200 mg/kg) par voie orale pendant 14 jours.

Les résultats obtenus dans cette étude montrent l'effet anti-inflammatoire des différentes doses. La dose 10mg/kg inhibe l'inflammation à un taux de 7,35% tandis que le pourcentage d'inhibition a été évalué à 13,56% pour la dose de 200 mg/kg. A partir de ces résultats, nous constatons que la plante que nous avons étudiée possède un pouvoir anti-inflammatoire. L'utilisation de dose un peu plus élevée peut améliorer les résultats. Comme perspective, il serait souhaitable de déterminer les composés responsables de cette activité anti-inflammatoire de la plante et de tester l'activité de ces composés sur ce type de maladie pour des buts thérapeutiques.

Mots clés : la polyarthrite rhumatoïde, les modèles animaux de l'arthrite, *ajuga iva*

ABSTRACT

Anti-inflammatory effect of methanolic extract the *Ajuga iva* in arthritis induced in rats

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

CFA arthritis was induced in rat during 60 days, and was characterized by: (1) symmetric joints involvement of the hind paws where the swelling reached 38% of the initial volume at the top of the disease (day 21), (2) lose of 2.75 % of body weight, (3) intense leukocytes infiltration of the synovial membrane and bone marrow which lead to cartilage and bone destruction and joint deformation.

Ajuga iva, is medicinal plants used in traditional medicine for treating rheumatic diseases. The effect of the methanolic extract of *Ajuga iva* on arthritis induced by CFA in rats was studied. The extract was daily administered to rats with arthritis. Two different doses of methanolic extract (100, 200 mg / kg) were given during 14 days after the appearance of the first signs of the disease. Results showed anti-inflammatory effect of the different doses. Inhibition of the swelling of the paws of 7.35 % and 13.56 % were obtained with 100 mg/kg, and 200mg/kg respectively. From these results, we concluded that the methanolic extract has some anti-inflammatory power. The use of higher dose could give better results. Our perspective is to determine the responsible component to this anti-inflammatory activity from this plant and to test activity of this component in arthritis disease for therapeutic aim.

Key words: Polyarthritis rheumatoid, models animals of arthritis, *ajuga iva*

الملخص

التأثير المضاد للالتهاب للمستخلص الميثانولي لنبته الشندكورة *Ajuga iva* على التهاب

المفاصل المحرض عند الجرذان

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

التهاب المفاصل المحث عند الجرذ بواسطة CFA هو مرض يمتد 60 يوماً ويتميز بـ: أولاً الإصابة المتوازنة لمفاصل الأطراف السفلية أين يعطي الانتفاخ للطرف 38% من حجمه الأصلي عند الحد الأقصى للمرض (اليوم 21)، ثانياً فقدان ما يقارب 2.75% من وزن المجموعة المريضة، ثالثاً تسلسل كثيف لخلايا الدم البيضاء إلى الغشاء الزلالي مما يؤدي إلى تدمير الغضروف والعظم و إلى تشويه المفصل.

تعتبر *Ajuga iva* من بين النباتات الطبية التي تستعمل في الطب الشعبي في علاج الأمراض الروماتيزمية. و لإثبات التأثير المضاد لهذه النبتة على الإلتهاب وخاصة الإلتهاب المفصلي قمنا بدراسة تأثير المستخلص الميثانولي لـ *Ajuga iva* على إلتهاب المفاصل المحرض بواسطة CFA عند الجرذان، حيث يتم علاج الجرذان المصابة بالالتهاب المفصلي يوميا بجرعات مختلفة من المستخلص الميثانولي (100 و 200 مغ/كغ) عن طريق المسلك الفموي لمدة 14 يوم.

دلت النتائج المتحصل عليها من خلال هذه الدراسة على التأثير المضاد للالتهاب لمختلف الجرعات. الجرعة 100 مغ/كغ تمكنت من تثبيط الإلتهاب بنسبة 7.35% بينما قدرت النسبة بـ 13.56% بالنسبة للجرعة 200 مغ/كغ. من خلال هذه النتائج يتبين أن للشندكورة أثر مضاد للالتهاب وربما لو كانت الجرعات المستعملة أكبر لكانت النتائج أفضل. يمكن في المستقبل أن نكشف عن العناصر النشطة المكونة لهذا النبات والتي تملك الأثر المضاد للالتهاب حيث تتمكن من عزلها واختبار فعاليتها على هذا النوع من المرض المحرض عند الحيوانات من أجل إمكانية إيجاد علاج أمثل لهذا المرض.

الكلمات المفتاحية: التهاب المفاصل الرثوي، النماذج الحيوانية لالتهاب المفاصل، نبتة الشندكورة (*ajuga iva*)

- Campo, G. M., Avenoso, A., Campo, S., Ferlazzo, A., M., Altavilla, D. and Calatroni, A. (2003). Efficacy of treatment with glycosaminoglycans on experimental collagen-induced arthritis in rats. *Arthritis Res. Ther.* **5**, 122-131.
- Chammas, M. 2004. Le poignet rhumatoïde. *Chirurgie de la main*. **24**, 275-298.
- Thomas, T., Noel, E., Goupille, P. 2006. The rheumatoid shoulder : current consensus on diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine*. **73**(2), 139-43.
- Chang Y. 1980. Adjuvant polyarthritis. *Arthritis Rheum*. **23**, 62-71.
- Choi, HK., Pattison D.I. 2004. Diet and rheumatoid arthritis: red meat and beyond. *Arthritis Rheum* **50**, 3745-3747.
- Coil, J. 2007. New minor ecdysteroids from *Ajuga iva* (Labiatae) and complete ¹H-NMR assignment of cyasterone. *Asociacion de Quimicos del Instituto Quimico de Sarria, Barcelona, Espagne*. **64**(528), 242- 250.
- Combe, B. 1996. Les facteurs de pronostic des rhumatismes inflammatoires au début de la maladie. *Rev Med Interne*. **17**, 224-230.
- Contagrel, A., Mazieres, B. 1998. Polyarthrite rhumatoïde: donnees epidemiologiques; devenir a long terme et cout de la prise en charge. *Rev Rhum*. **65** (5bis), 158-160.
- Delaporte, R. H. Sarragiotto, M. H. Takemura, O. S. Sanchez, G. M. Filho, B. P. D. Nakamura, C. V. (2004). Evaluation of the antioedematogenic, free radical scavenging and antimicrobial activities of aerial parts of *Tillandsia streptocarpa* Baker Bromeliaceae. *Journal of Ethnopharmacology*. **95**, 229-233.
- Doffoel-Hantz, V., Loustaud-Ratti, V., Ramos-Cassals, M., Alain, S., Vidal, E. 2005. Evolution des syndromes de Gougerot-Sjogren associes au virus de l'hepatite C sous interferon et l'association interferonribavirine. *Rev Med Interne*. **26**, 88-94.

- Dubous, P., Gardet, V., Hugard, L. 2005. Interet des anticorps antipeptides cycliques citrullines par rapport aux facteurs rhumatoïdes pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde. *Pathologie Biologie*. **53**, 63-67.
- Dubucquoi, S., Fily-Nalewajk, S., Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en 2008: la biologie peut-elle répondre aux attentes d'un clinicien? *Revue Francophone des Laboratoires*, No 404, 2008, p51-56.
- El-Hilaly, J., Israïli, Z.H. and Lyoussi, B. (2004). Acute and chronic toxicological studies of *Ajuga iva* in experimental animals. *J. Ethnopharmacol.* **91**, 43-50.
- El-Hilaly, J., Lyoussi, B., Wibu, M., Morel, N. 2004. Vasorelaxant effect of the aqueous extract of *Ajuga iva* in rat aorta. *Journal of Ethnopharmacology*. **93**, 69-74.
- El-Hilaly, J., Tahraoui, A., Israïlim, Z.H. and Lyoussi, B. (2007). Hypolipidemic effects of acute and sub-chronic administration of an aqueous extract of *Ajuga iva* L. whole plant in normal and diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* **105**, 441-448.
- Gas, IK., Haas-whrle, A., Mueller, K., Lorenz, HM. 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.
-
- Ghedira, K., Chemli, R., Richard, B., Zeches, M., Le-Men-Olivier, L. 1991. Contribution à l'étude de la pharmacopée traditionnelle de Tunisie: étude des parties aériennes d'*Ajuga iva* (L.) Schreb. *Plantes Médicinales et Phytothérapie*. **25**, 100-111.
- Girre, L. 2001. Les plantes et les médicaments. L'origine végétale de nos médicaments. Edition Delachaux et Niestlé SA, Paris, 138.
- Heliouarra, M., Knekt, P. 2004. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **43**(11), 1424-1482.
- Hamden, K., Carreau, S., Jamoussi, K., Ayadi, F., Garmazi, F., Mezgenni, N., Elfeki, A. 2008. Inhibitory effects of 1 α , 25dihydroxyvitamin D3 and *Ajuga iva* extract on