

République Algérienne Démocratique et Populaire

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université M'hamed Bougara de Boumerdes

جامعة امحمد بوقرة بومرداس



Faculté des Sciences

Département de Biologie

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de MASTER II

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologies et Pathologies Moléculaires

THEME

**IMPLICATION DES CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES DANS
L'IMMUNOPATHOLOGIE DE LA POLYARTHRITE
RHUMATOÏDE**

Présenté par :

Mme AIDER Nesserine et Mme BOURTCHAI Nour el Houda

Jury:

- | | | |
|-------------------------|----------------|---------------------|
| ▪ Mr MESSAOUDENE D. | MCB (FS /UMBB) | Président |
| ▪ Mme ISSAAD N. | MAB (FS /UMBB) | Examinatrice |
| ▪ Mme YSMAIL-DAHLOUK L. | MAB (FS /UMBB) | Promotrice |

**Année universitaire
2019-2020**

TABLE DES MATIERES

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction..... 01

Revue Bibliographique

I- La Polyarthrite Rhumatoïde..... 02

I.1. Définition..... 02

I .2. Historique..... 03

I .3. Epidémiologie..... 03

I .4. Manifestations cliniques 04

I .5.Evolution..... 05

I.6. Diagnostic..... 07

I.7. Etiologie..... 10

I.7.1. Facteurs hormonaux 11

I.7. 2. Facteurs génétiques..... 12

I.7.3. Facteurs environnementaux..... 14

I.7.4. Facteurs épigénétiques..... 15

I.8. Traitements..... 15

II- Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde 16

II .1. Initiation de la réponse immunitaire en périphérie 16

II .2. Initiation de l'inflammation 17

II .2. 1. Activation des cellules de l'immunité innée..... 18

II .2. 2. Activation des cellules de l'immunité adaptative..... 22

II .2. 3. Implication des chimiokines 28

III- Implication des Cytokines Pro-inflammatoires dans le processus

immunopathologique de la polyarthrite rhumatoïde 29

III. 1. Le TNF α	30
III. 2. L'interleukine 1.....	32
III. 3. L'interleukine 6	36
III. 4. L'interleukine 17.....	39
Conclusion	42
Bibliographie	44

Liste des figures

Figure. 01 :	Articulations les plus souvent atteintes dans la Polyarthrite Rhumatoïde.....	02
Figure. 02 :	La différence entre une articulation saine et une articulation d'un patient atteint de Polyarthrite Rhumatoïde.....	03
Figure. 03 :	Prévalence de la Polyarthrite Rhumatoïde dans le monde.....	04
Figure. 04 :	Polyarthrite rhumatoïde débutante.....	05
Figure. 05 :	Exemples des déformations dans une Polyarthrite Rhumatoïde ancienne.....	06
Figure. 06 :	Production des Facteurs Rhumatoïdes.....	09
Figure. 07 :	La réaction de citrullination des peptides dans l'organisme.....	10
Figure. 08 :	Les différents facteurs intervenant dans la survenue de la Polyarthrite Rhumatoïde	11
Figure. 09 :	Différents gènes candidats étudiés dans la Polyarthrite Rhumatoïde et leur rôle durant la réponse auto-immune.....	13
Figure. 10 :	Anomalies épigénétiques des synoviocytes fibroblastiques lors de la Polyarthrite Rhumatoïde.....	15
Figure. 11 :	Modèle schématique de l'initiation de la réponse immunitaire associée à la Polyarthrite Rhumatoïde contre les protéines citrullinées.....	17
Figure. 12 :	Rôle des neutrophiles dans le processus auto-immun au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde.....	20
Figure. 13 :	Rôle des synoviocytes fibroblastiques dans la physiopathologie de la Polyarthrite Rhumatoïde.....	22
Figure. 14 :	Interaction entre l'immunité innée et l'immunité adaptative dans la polyarthrite Rhumatoïde.....	23
Figure. 15 :	Rôles potentiels des lymphocytes B dans la physiopathologie de la Polyarthrite Rhumatoïde.....	27
Figure. 16 :	Représentation Schématique des rôles pathogènes des anti-CCP dans la Polyarthrite Rhumatoïde.	28
Figure. 17 :	Représentation schématique du rôle des chimiokines dans la physiopathologie de la Polyarthrite Rhumatoïde.	29
Figure. 18 :	Fonctions du TNF α dans la physiopathologie de la Polyarthrite Rhumatoïde.....	31
Figure 19 :	Rôle de l'IL-1 dans la phase inflammatoire de la Polyarthrite Rhumatoïde.....	33

Figure 20 :	Récepteur activé par stimulus (cytokine).	34
Figure. 21 :	La voie NF-KB activée par l'IL-1.	35
Figure. 22:	La voie MAP kinases activée par le TNF- α	36
Figure. 23:	La voie JAK/STAT activée par IL-6.	38
Figure. 24:	IL-17 et les récepteurs impliqués dans la polyarthrite rhumatoïde.....	40
Figure. 25:	La voie NF-KB activée par IL-7.	41

Liste des abréviations

A

ACPA	Anticorps anti-protéines citrullinées.
Anti-CarP	Anti-protéines carbamylées.
Anti-CC	Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés.

B

BCR	Récepteurs des lymphocytes B
------------	------------------------------

C

CCL2	CC-chémokine ligand 2
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité.
CTLA-4	<i>Cytotoxic T lymphocyte associated protein 4.</i>
CMV	<i>Cytomegalo virus</i>
CPA	Cellules présentatrices de l'antigène.
CRP	<i>C- reactive protein.</i>
CXCL	CXC chémokine-ligand.

D

DAMP	Les motifs moléculaires associés aux dégâts
-------------	---

E

EBV	<i>Epstein-Barr virus</i>
------------	---------------------------

F

FLS	Synoviocytes fibroblastiques.
FR	Facteur rhumatoïde.

G

GM-CSF	facteur de stimulation des colonies de granulocytes
---------------	---

H

HLA-DRB1	<i>HLA class II histocompatibility antigen.</i>
HLA-DR	<i>MHC class II cell surface receptor</i>
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen.</i>

I

IFN	Interferon.
Ig	Immoglobuline.
IL	Interleukine.
IL-1	Interleukine-1.
IL-1Ra	<i>Interleukin-1 receptor antagonist</i>
IPD	Inter-phalangiennes distales
IPP	Inter phalangiennes proximales
IRM	Imagerie par résonance magnétique

J

JAK	<i>Janus Kinase.</i>
------------	----------------------

L

LAF	<i>Lymphocyte-activating factor</i>
LB	Lymphocytes B.
LT	Lymphocyte T.
LT α et β	Lymphotoxine α et β .
LT reg	Lymphocyte T régulateur.

M

MAI	Maladie auto-immune.
MAPK	<i>Mitogen Activated Protein Kinase.</i>
MCP-1/CCL2	<i>Monocyte Chemotactic Protein 1</i>
Mig/CXCL9	<i>Monokine induced by interferon-γ</i>
MBL	<i>Mannose Lectin Binding</i>
MMP	Métalloprotéinases.
Mϕ	Macrophages

N

NIK kinase *NF- κ B inducing kinase*

P

PAD Peptidyl-arginine désiminases.

PARC/CCL18 *Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine*

PBMCs Cellules mononuclées du sang périphérique

PAMP Motif moléculaire associé aux pathogènes

PCR *Polymerase chain reaction.*

PNN Polynucléaire neutrophiles.

PR Polyarthrite Rhumatoïde.

PRR Récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires

PTP Proteines tyrosines phosphatase.

PI3K Phosphatidyl Inositol 3-Kinase.

R

RANK *Receptor activator of NF- κ B.*

RANKL Activateur du récepteur du ligand NF- κ B

T

TCR *T cell receptor*

TCZ Tocilizumab

TLR *Toll Like Receptor.*

TNF α *Tumor Necrosis Factor α .*

TRAF *TNF receptor-associated factor*

V

VEGF Facteur de croissance endothélial vasculaire

Remerciements

« La gratitude est le secret de la vie. L'essentiel est de remercier pour tout. Celui qui a appris cela sait ce que vivre signifie. Il a pénétré le profond mystère de la vie ». Albert Schweitzer

On voudrait remercier en premier lieu, notre promotrice Madame **YSMAIL-DAHLOUK L.**, enseignante-chercheuse à l'Université de Boumerdes d'avoir acceptée de nous encadré, pour sa disponibilité, son aide, son dynamisme et ses précieuses orientations.

On souhaitera remercier également, les membres du jury, le président du jury ; Monsieur **MESSAOUDENE D.** Maitre Conférence classe B à la faculté des sciences de l'université de BOUMERDES, et l'examinatrice ; Madame **ISSAAD N.** Maitre Assistant classe B à la faculté de la science de l'université de BOUMERDES, qui nous ont fait l'honneur d'examiner avec attention notre étude.

Nos remerciements les plus sincères vont à tout le corps professoral de notre université, pour le travail énorme qu'il effectue pour nous créer les conditions les plus favorables pour le déroulement de nos études durant toutes ces années universitaires.

On tient à remercier aussi nos chers parents, sans eux en ne serai jamais arrivés là où on en est aujourd'hui.

Dédicaces

Je dédie ce travail qui n'aura jamais pu voir le jour sans les soutiens indéfectibles et sans limite de mes chers parents qui ne cessent de me donner avec amour le nécessaire pour que je puisse arriver à ce que je suis aujourd'hui. Que dieu vous protège et que la réussite soit toujours à ma portée pour que je puisse vous combler de bonheur.

A mon chère frère Walid pour son soutien tout au long de mes années, et qui n'a jamais cessé d'être pour moi un exemple de courage et de générosité. Je suis profondément reconnaissante pour ce que tu as fait pour moi.

A mon très chère petit frère Wassim que je lui souhaite un avenir radieux plein de réussite

A la source de mon bonheur, Ma confidente, ma chère sœur Neila pour son encouragement, sa disponibilité, son aide et sa précieuse attention.

A mon très cher fiancé fateh Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

A ma très chère copine Assia , ta présence avec moi m'a toujours soutenu et m'a donnée tant de force

A ma chère binôme Nour, pour sa patience et son courage durant une période assez difficile du travail. Egaleme nt à sa famille.

A tous qui me sent chers et m'ont soutenu de près ou de loin.

Aider Nesserine

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail aux êtres qui me sont les plus chers.

*A mes grands parents paternels qui auraient été tellement fiers de moi s'ils étaient toujours
en vie ...*

A mes chers parents, Sources de mes joies, secrets de ma force, Vous serez toujours le modèle

Maman dans ta bonté, ta patience et ton dévouement pour nous

Papa, dans ta détermination, ta force et ton honnêteté

Merci pour tous vos sacrifices pour que vos enfants Grandissent et prospèrent

Merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie Au bien être de vos enfants

Merci d'être tout simplement mes parents

C'est à vous que je dois cette réussite

A Mes Frères, En témoignage de l'attachement,

de l'amour et de L'affection que je porte pour vous.

A mes grands parents maternels, mes tentes et ma cousine khouloud qui m'ont toujours

motivé et encouragé avec leurs ondes positives !

A ma meilleure amie, ma sœur, Oumaima Un jour tu es rentrée dans ma vie et depuis tu me

lis, tu m'écoutes et tu me consoles, quand je me sens abattue, tu réussis à me faire sourire. Je

te souhaite une vie pleine de santé et de Bonheur.

Enfin, à toute ma famille et mes amis et toute personne qui était là pour moi !

BourtchaiNour EL Houda

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune. Elle est responsable d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité due essentiellement à une augmentation du risque infectieux à long terme. La PR est la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires de l'adulte. Elle prédomine chez la femme, avec un sexe ratio de 1:3 à 1:4 (Homme : Femme) et une prévalence mondiale de 0,5 à 1%. Aussi, les patients atteints de PR sont particulièrement sensibles aux infections sévères ou opportunistes (**Carmona et al., 2010**).

La compréhension de l'immunopathologie de cette maladie a connu des avancées considérables ces dernières années, ce qui a permis de revisiter les critères diagnostiques et développer des thérapies qui traitera efficacement les patients à chaque étape de la progression de la maladie pour atteindre la rémission de la maladie sans déformations articulaires.

La polyarthrite rhumatoïde est une affection multifactorielle relevant des facteurs psychologiques, endocriniens, environnementaux, génétiques et immunologiques. Une fois réunies, ces facteurs concourent à activer une réponse immune exacerbée menant au développement d'une réaction inflammatoire exagérée, en particulier au niveau de la membrane synoviale entraînant la destruction du cartilage et l'érosion de l'os par les cellules inflammatoires infiltrantes et les fibroblastes synoviaux (**McInnes et Schett, 2011**).

Par ailleurs, comme beaucoup de maladies auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde, présente fréquemment un profil anormal de sécrétion des cytokines. En effet, un déséquilibre de la balance des cytokines Pro /Anti-inflammatoires a été observé au cours de plusieurs pathologies auto-immunes (**Chen et al., 2013 ; Talaat et al., 2015 ; YSMAIL- DAHLOUK et al., 2016**). La PR est une maladie inflammatoire associée à un déséquilibre de la balance inflammation/réparation. Plusieurs travaux ont souligné une augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires (**Mateen et al., 2017 ; Krishna et al., 2020**), et une diminution des concentrations des cytokines anti-inflammatoires au cours de la PR. (**Cetinkaya et al., 2013 ; Liping et al., 2015**).

Dans cette optique, ce travail a pour but d'élaborer une synthèse bibliographique, en rapportant les points les plus essentiels et récents de la littérature scientifique, de l'implication des cytokines proinflammatoires, notamment le TNF- α , l'IL-1, IL-6 et l'IL-17, dans le processus immunopathologique de la polyarthrite Rhumatoïde.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

I.2. Définition :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune chronique, caractérisée par une inflammation des articulations et une production des auto-anticorps. C'est une affection multifactorielle au cours de laquelle interviennent, entre autres, des facteurs génétiques et environnementaux (Qiang et al., 2018). Une fois réunis, ces facteurs activent une réponse immunitaire exacerbée se traduisant par le développement d'une réaction inflammatoire exagérée, en particulier au niveau de la membrane synoviale, entraînant la destruction du cartilage et l'érosion de l'os par les cellules inflammatoires infiltrantes et les fibroblastes synoviaux (McInnes et Schett., 2011).

Sur le plan étymologique, le mot « arthrite » signifiant l'inflammation de la membrane synoviale avec une sécrétion anormale du liquide synovial, et le préfixe « poly » signifiant que plus de 3 articulations sont généralement touchées. Par ailleurs, il existe des formes avec atteintes mono ou oligo articulaires (Figure. 01).

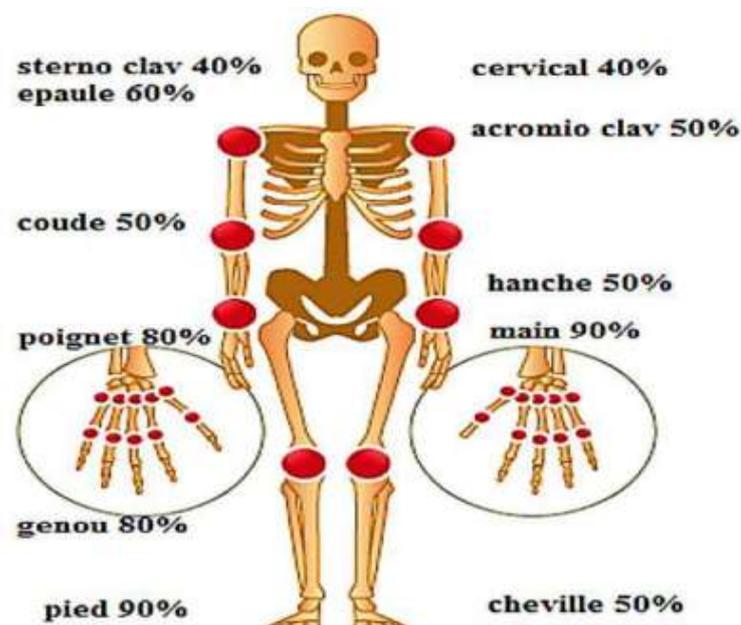


Figure. 01 : Les articulations les plus souvent atteintes dans la Polyarthrite Rhumatoïde (Boissier et al., 2017).

Ces dernières gonflent, deviennent douloureuses et voient l'amplitude de leurs mouvements limitée (Figure. 02).

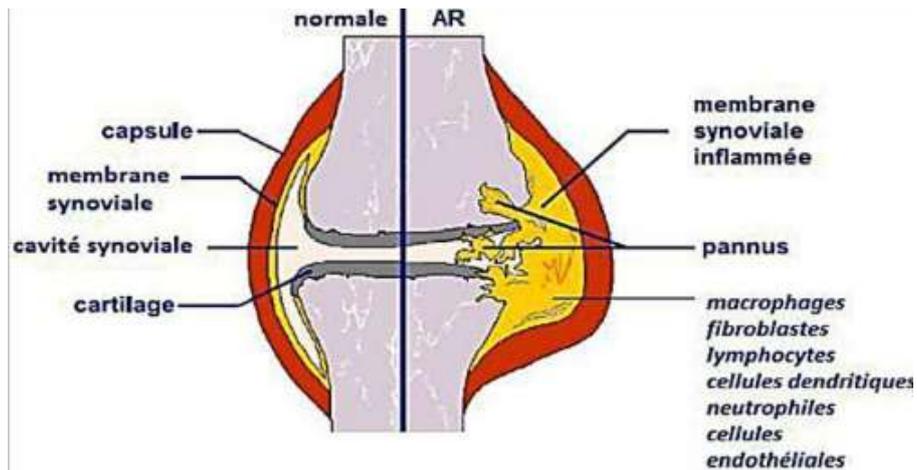


Figure. 02: Schéma illustratif de la différence entre une articulation saine et une articulation d'un patient atteint de la polyarthrite Rhumatoïde (Ozgoçmen et *al.*, 2004).

I.2. Historique:

Dans l'alittérature médicale, jusqu'au siècle des frères Lumières (1895), on ne trouve aucune description précise de la PR, et notamment pas de description de ses déformations si caractéristiques.

En 1853, Charcot soutient sa thèse sur : Le rhumatisme articulaire chronique. En donnant une description achevée de la maladie et en précisant les déformations si caractéristiques des mains, il proposa une nouvelle dénomination, distincte de la goutte qu'il nomma : Rhumatisme articulaire chronique progressif. De 1931 jusqu'en 1970, on parlera de Polyarthrite Chronique Evolutive (PCE) qui a eu naissance par la publication de Coste, J. Lacapère et J. Forestier dans la Presse Médicale. Au fil du temps, les travaux de GARROD ont précisé le profil de la maladie étiopathogénie et ses traitements. Ainsi que sa description, reconnaître son caractère inflammatoire et lui donner le nom qu'elle porte toujours aujourd'hui : «Rheumatoid Arthritis» et la découverte de Facteur Rhumatoïde (FR) en 1948 (Till, 2011).

À la fin des années 30, E. Waaler et Rose, fut la naissance du « facteur rhumatoïde » qui allait classer la polyarthrite rhumatoïde comme la première maladie auto-immune (Kahn, 1995).

I.3. Épidémiologie :

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie qui touche préférentiellement les femmes dont la prévalence et l'incidence est variable selon les régions du monde où elle est étudiée.

En moyenne, la prévalence de la PR varie entre 0,3 et 1 % dans le monde, il existe toutefois des exceptions dans certains pays. Par exemple, elle est plus faible à Taiwan (0,01% en 2009) et plus forte en Australie (1,7 % en 2009) (Tobón *et al.*, 2010).

La polyarthrite rhumatoïde est relativement fréquente en Algérie, sa prévalence est de 0.15 % et elle toucherait 6 fois plus les femmes que les hommes (Slimani., 2014).

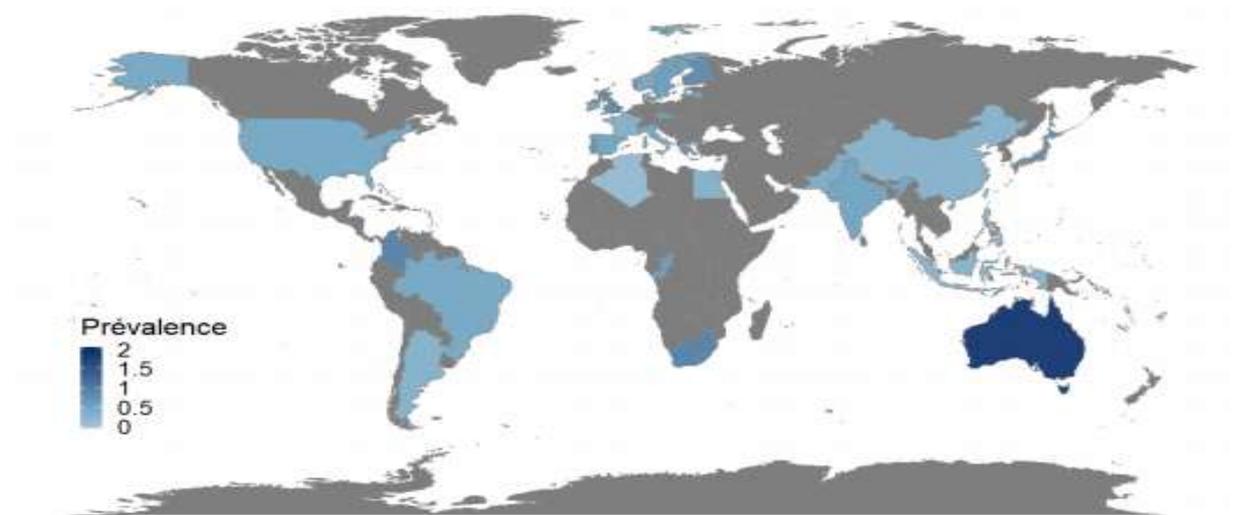


Figure.03 : Prévalence de la polyarthrite rhumatoïde dans le monde (Tobón *et al.*, 2010).

Dans certaines zones géographiques, la prévalence et l'incidence de la PR sont basées sur Nation. Par exemple, la prévalence de la PR chez les Indiens Pima est élevée (Del Puente *et coll*, 1989), mais plus faible dans certaines zones rurales d'Afrique (Silman *et al.*, 1993). Ces différences de prévalence de la PR indiquent l'implication d'autres facteurs, notamment les facteurs environnementaux.

I.4. Manifestations cliniques

La PR se caractérise par une atteinte articulaire bilatérale, le plus souvent symétrique et « nue » au début, ce qui signifie qu'il n'existe aucun signe extra-articulaire ou axial dans cette forme débutante.

Il s'agit, dans la majorité des cas d'une oligo-arthrite distale d'apparition progressive intéressant les poignets, parfois les avant-pieds, une ou plusieurs articulations métacarpo-phalangiennes ou métatarso-phalangiennes et les articulations inter phalangiennes proximales (IPP) ainsi que les inter-phalangiennes distales (IPD) ne sont que très rarement atteintes (Figure. 04). Ces articulations sont douloureuses, partiellement enraidies et légèrement enflées. L'examen clinique peut révéler une douleur à la compression latérale des métacarpo-

phalangiennes qui est assez évocatrice du diagnostic de la PR débutante (Fotoson et al., 2014).

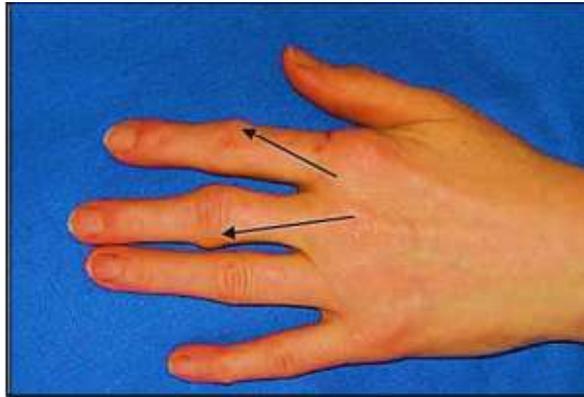


Figure. 04 : polyarthrite rhumatoïde débutante (Cofer, 2011). *Atteinte inflammatoire précoce de la main avec présence de synovite en (fuseau) sur la 3emes inter phalangiennes proximales.*

I.5. Évolution de la Polyarthrite Rhumatoïde :

Une fois la PR installée, l'attaque s'intensifie progressivement. Cependant, le début de la récurrence est encore mal compris. Dans la pratique actuelle, les facteurs infectieux et psychologiques sont les plus observés. L'évolution de la PR non traitée est néanmoins très hétérogène dans la forme et la durée d'installation des atteintes articulaires. Il existe quelques formes graves, où le développement est très rapide, conduisant à une PR généralisée, très inflammatoire, généralement très destructrice et handicapante après deux ans. Elles représenteraient 10 à 20 % des formes de PR (Totoson et al., 2014) (Figure 05).

Les manifestations extra-articulaires sont rares au début et peuvent survenir au cours de la PR, ce qui prouve son caractère systémique. Dans ces manifestations extra-articulaires, les principales manifestations sont la fatigue, l'anémie, l'amylose, la névrite, la lymphadénopathie, la pneumonie interstitielle diffuse, les lésions oculaires et la vascularite rhumatoïde. Elles peuvent, parfois, mettre en jeu le pronostic vital et contribuer, avec d'autres facteurs, à augmenter la mortalité de patients (Totoson et al., 2014).



Figure. 05 : Exemples des déformations dans une PR ancienne (Coter., 2011). (A) *Déformations de mains : atrophie des muscles interosseux, subi dorsale du carpe responsable d'un poignet dit « en dos de chameau », et déviation des doigts en « coup de vent »* ; (B) *Luxation plantaire des métatarsiens au niveau des pieds* ; (C) *Arthrite destructrice et handicapante des genoux.*

La PR évolue en trois stades cliniques :

- **Stade de début ou PR débutante :**

Dans plus de 70 % des cas, la PR débute par une douleur articulaire ou une arthrite associée une raideur matinale qui disparaîtra après plus de 30 minutes, et parfois douleurs et gonflements articulaires. À ce stade, le diagnostic est difficile car la PR débutante peut être confondus avec d'autres rhumatismes inflammatoires (Finckh, 2009). La PR débutante est définie par son délai diagnostique qui varie de 6 mois à 1 an même 2 ans (Aletaha et al., 2002). Cependant, l'objectif de la plupart des rhumatologues est de réduire cette période à 12 semaines (PR plus récent) (Heidar et al., 2011).

- **Phase d'état :**

C'est le stade où coexistent des signes d'inflammation (arthrite et ténosynovite) et déformations articulaires (visibles dans plus de 70 % des cas). C'est également possible d'avoir des signes extra-articulaires. À ce stade, les déformations articulaires sont caractéristiques et affectent les mains (doigts et poignets), les pieds (orteils, arcades), les genoux, les épaules, les coudes, les articulations temporo-mandibulaire, la clavicule sternale

et plus tard les hanche qui présente un caractère de gravité et la source du principal obstacle (Finckh, 2009).

- **Stade tardif ou avancé :**

C'est le sort de la maladie qui a continué à éclater au fil des années. Les signes cliniques associent la douleur inflammatoire à la douleur mécanique, secondaire à la destruction des articulations. La synovite est relativement rare. L'histologie synoviale perd ses caractéristiques et n'est plus évocatrice de la PR: la membrane synoviale devient fibreuse, Il y a peu ou pas d'infiltration lymphoplasmocytaire. Le syndrome bio-inflammatoire habituellement réduit, mais la PR continue souvent de s'aggraver (Finckh, 2009).

I.6. Diagnostic de la Polyarthrite Rhumatoïde

Le médecin généraliste est en première ligne pour détecter une possible PR débutante et adresser très rapidement le patient au rhumatologue, spécialiste en la matière. À la phase initiale, il est important de confirmer l'existence d'une arthrite ou d'une synovite correspondant à une PR, après avoir éliminé les autres rhumatismes inflammatoires. Il convient, ensuite, de rechercher des éléments pronostiques d'une évolution chronique et destructive de cette maladie (Heidari, 2011).

- **Critères de classification de la PR**

Pour poser le diagnostic d'une PR, les rhumatologues exigent la présence de 4 sur 7 critères, dont les quatre premiers doivent être présents depuis au moins 6 semaines. Alors, de nouveaux critères de classification ont émergés depuis 2010 (Aletaha et al., 2010). Le but de ces critères est d'identifier les rhumatismes inflammatoires débutants.

Ce sont principalement des examens immunologiques (dosages des Facteur Rhumatoïdes et des anticorps anti-protéines citrullinées), des marqueurs sériques d'inflammation aiguë (*C-reactive proteint* (CRP) et la Vitesse de sédimentation (VS)).

- **Diagnostic radiologique:**

L'imagerie a révélé qu'au stade avancé de la maladie, la radiologie est généralement suggestive. Contrairement au stade précoce ou la radiologie est sans particularité, le diagnostic ne peut être posé que cliniquement et biologiquement. L'étalon-or pour la surveillance progressive de la PR est toujours la radiographie standard (mains, poignets,

pieds) recherchent des signes de destruction articulaire ou de progrès structurel (pincement, gros intestin, érosion, ostéoporose).

Afin d'augmenter la sensibilité, d'autres tests peuvent être nécessaires, tels que Tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'échographie (**Heidari, 2011**). De plus, des lésions articulaires peuvent être causées grâce à des indices d'imagerie tels que ceux Œuvres de Ritchie, Genant, Larsen, Sharp et Sharp, modifiées par Van der Heijde. Ce dernier est plus sensible au début de la maladie, compte tenu des scores d'érosion et la contraction des articulations des mains et des pieds (**Devauchelle et al., 2010**).

▪ **Diagnostic biologique :**

L'examen biologique comprend un examen biologique général, principalement représenté par des marqueurs d'inflammation. En revanche, la recherche des auto-anticorps peuvent être utilisés pour le diagnostic positif des maladies, et peuvent également être utilisés pour le diagnostic différenciation des autres maladies auto-immunes et infectieuses (virus, arthrite bactérienne) (**Musset et al., 2013**).

▪ **AUTO-ANTICORPS :**

Une réaction immunitaire de type « auto-immune » se traduit généralement par la production d'anticorps anormaux, appelés auto-anticorps. Les principaux auto-anticorps impliqués dans le diagnostic de la PR sont :

- **Les Facteur rhumatoïde :**

Le facteur rhumatoïde (FR), décrits en 1922, est une immunoglobuline (Ig), est souvent d'isotype IgM, toutefois des FR d'isotope IgG, IgA, et rarement IgE, dirigée contre le fragment Fc des IgG humaines. sa présence à un taux significatif serait un élément de mauvais pronostic. Il est produit localement dans la PR par les cellules B présentes dans les follicules lymphoïdes et les structures germinales qui se développent dans la synoviale enflammée (**Jones et al., 1984; Wernicket al., 1985**) (**Figure. 06**).

Il faut noter que le FR n'est pas très spécifique, car il peut être retrouvé également dans d'autres pathologies et chez plus de 10 % des sujets sains (**Morel et al., 2005**). Malgré cela, leur quantification reste utile pour la prise en charge d'un rhumatisme inflammatoire (**Nielsen et al., 2012**). Par ailleurs, leur taux n'est pas corrèle à l'activité de la maladie (**Shmerling et al. 1990**).

La recherche des FR doit être quantitative, parce que les tests semi-quantitatifs, comme agglutination sur lame, ne sont plus adaptés. A présent, les techniques préconisées sont des techniques néphélométriques, turbidimétriques ou immunoenzymatiques.

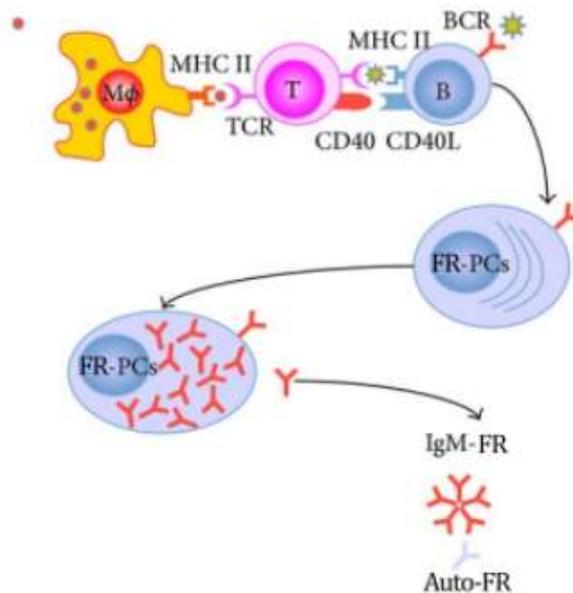


Figure. 06 : Production du Facteur Rhumatoïde. Adapté d'Ingegnoli et al, 2013. *Le facteur rhumatoïde (FR) peut être produit de manière dépendante des lymphocytes T activé par les macrophages (Mφ), ou de façon indépendante, de par l'activation de la voie de signalisation médiée par les récepteurs des lymphocytes B (BCR). Abréviations: TCR : récepteurs des lymphocytes T et FR-PC : cellule plasmatique productrice du FR.*

- Anticorps Anti-Peptides Citrullinés (ACPA) :

Des anticorps anti-peptides ou protéines citrullinées (ACPA) sont produits dans les articulations, au sein de la synoviale rhumatoïde des patients atteints de la PR (Fabien et al., 2008). Ils reconnaissent les épitopes « citrullinés ». Les protéines citrullinées sont générées suite à la transformation de leurs résidus arginyl en résidus citrullyl, c'est une modification post-traductionnelle appelée citrullination, catalysée par une famille d'enzymes, les peptidyl-arginine désiminases (PAD) (Vossenaar et al., 2003) (Figure. 07).

La présence des ACPA permet de prédire avec une spécificité supérieure à 80 % le diagnostic de la PR (Kuhn et al., 2006). En général, les anti-CCP ont une meilleure valeur diagnostique que le FR en termes de sensibilité et de spécificité (Schattner, 2007).

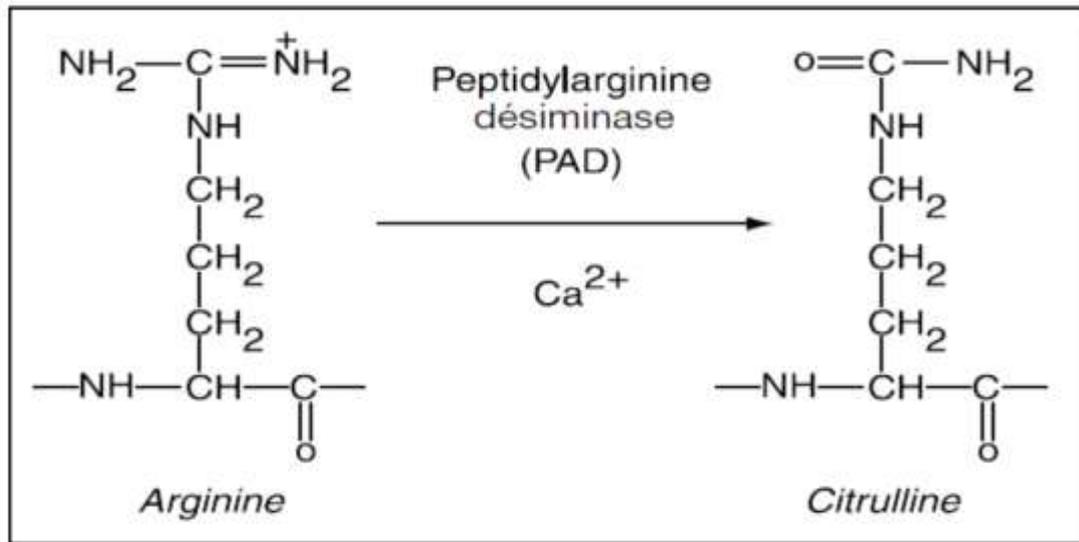


Figure 7: La réaction de citrullination des peptides dans l'organisme (Vossenaar et al., 2003).

- **Autres auto-anticorps décrits dans la PR :**

Afin d'améliorer le diagnostic précoce de la PR, plusieurs auto-anticorps ont été décrits :

- Anti-RA33 (Anti-hnRNP A2/B1) (Hassfeld et al., 1989),
- Anti-alpha-énolase (Terrier et al., 2007),
- Anti-calpastatine (Iwaki-Egawa et al., 2004),
- Anti-GPI (*glucose-6-phosphate isomérase*),
- Anti-MTOC (*major microtubule organizing center*),
- Anti-PAD 4 (*peptidyl arginine déiminase 4*),
- Anti-BRAV4 (*v raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) (Trouw et al., 2012).

I.8. Étiologie

Le mécanisme déclenchant de la PR reste toujours inconnu. La compréhension de la physiopathologie, l'origine de cette maladie est considéré comme étant le résultat d'interaction complexe entre plusieurs facteurs, y compris : les facteurs environnementaux, génétiques, et épigénétiques (Figure. 08).

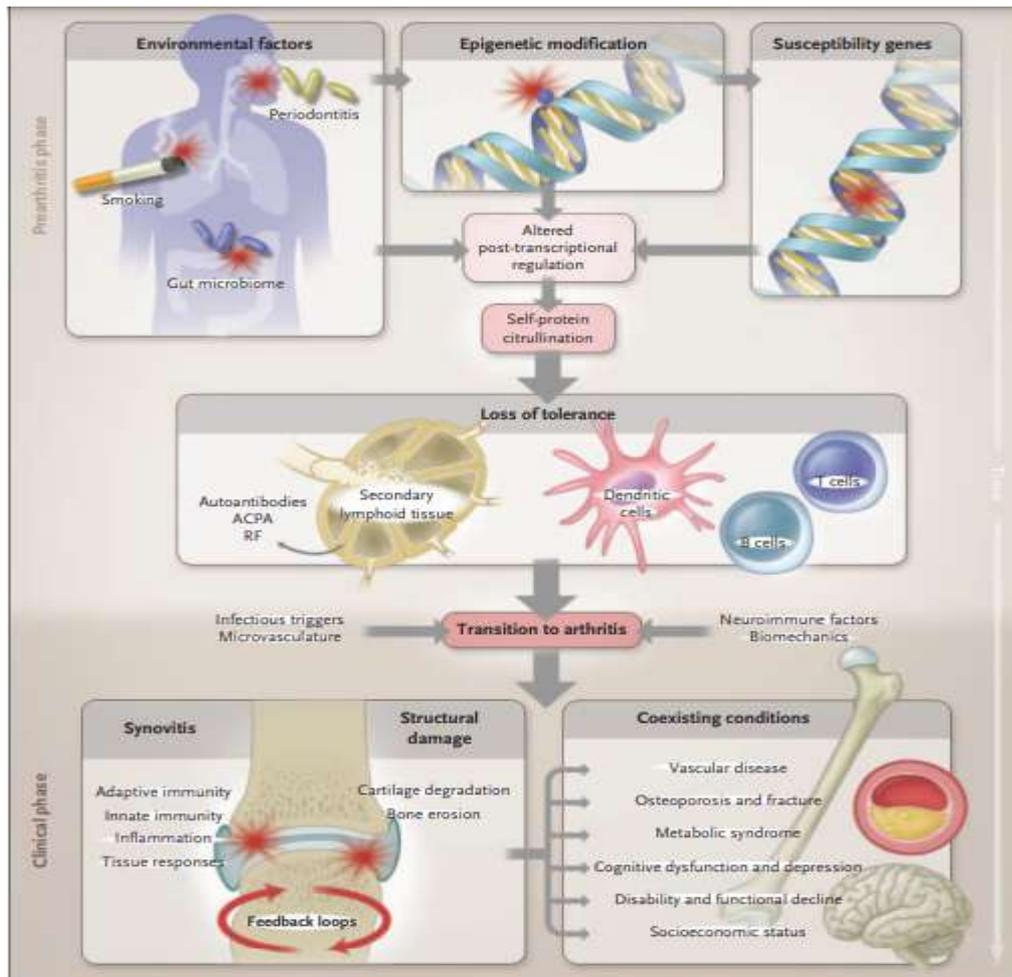


Figure. 08 : Les différents facteurs intervenant dans la survenue de la PR (McInnes et Schett, 2011).

I.8.1. Facteurs hormonaux :

Des facteurs hormonaux jouent un rôle important dans les poussées de la maladie, en particulier les œstrogènes; hormones sexuelles féminines. En effet, la PR, prédomine chez la femme, survient le plus souvent au moment de la ménopause. La PR affecte trois à quatre femmes d'un homme. Cependant, chez les femmes qui allaitent pendant plus de 24 mois au total, le risque de développer une PR semble être réduit de 50 % (Finckh et al., 2014). Aussi, il existe une rémission fréquente de la maladie pendant la grossesse avec une poussée possible au cours de l'accouchement. Ces constatations suggèrent que le taux des œstrogènes est à priori bas durant les phases de déclenchement ou de poussée de la maladie et élevé durant les phases de « rémission » de la maladie (Zrour et al., 2010). Néanmoins d'autres facteurs hormonaux peuvent intervenir, justifier par la survenue de PR chez les hommes (Boissier et al., 2017).

I.8.2. Facteurs génétiques

Des nombreux facteurs génétiques ont été identifiés. Leur influence sur l'apparition de la maladie est encore très faible. Il y a une susceptibilité génétique, c'est-à-dire la base génétique propice à l'apparition de la maladie, ce qui explique l'existence de familles avec plusieurs personnes atteintes de la maladie.

Les gènes représentent 30 % de la certitude de la maladie. Dans l'entourage familial proche d'une personne atteinte, le risque de développer la PR est multiplié par 3 (**Kurkó et al., 2013a**). Ainsi, le risque de développer la maladie au cours de la vie est d'environ 2 % pour le fils d'une personne atteinte, 6 % pour la fille et 12 % pour la sœur vraie jumelle d'une femme atteinte. Autrement dit, la prédisposition génétique n'expliquerait qu'un tiers des origines possibles de la maladie (**Boissier et al., 2017**).

En première position se trouve le gène de la molécule HLA-DRB1, qui a été identifié en 1976 (**Stastny, 1976**). Ce gène candidat est essentiellement impliqué dans la régulation de la réponse immunitaire durant la polyarthrite rhumatoïde (**Ruysen-Witrand et al., 2012**). Une région du gène HLA-DRB1, généralement appelée "épitopepartagé". Le point commun des différentes variantes génétiques des épitopes partagés est qu'ils chargent positivement la région HLA, permettant ainsi aux cellules présentant l'antigène de se lier à l'antigène, augmentant ainsi sélectivement leur affinité pour les protéines citrullinées (**Ruysen-Witrand et al., 2012**). Ceci pourrait expliquer l'association connue entre la présence de ce facteur de risque génétique et le développement d'une polyarthrite avec la présence d'anticorps anti-protéines citrullinées ou anti-CCP. Cependant, les épitopes partagés ont été trouvés chez de nombreuses personnes qui ne seront jamais affectées par la PR, ce qui prouve l'interaction entre ces gènes et les facteurs environnementaux (**Kurkó et al., 2013a**).

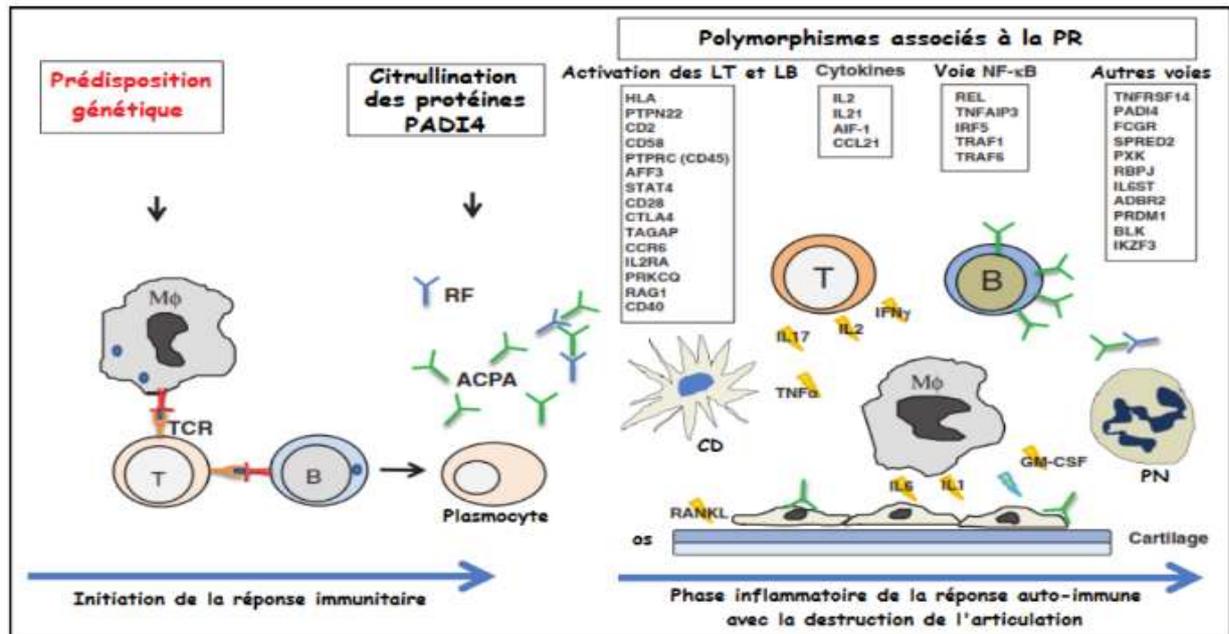


Figure. 09: Différents gènes candidats étudiés dans la PR et leur rôle durant la réponse auto-immune (Ruysen-Witrand et al., 2012). La citrullination des peptides et protéines est une étape essentielle dans l'initiation de la réponse auto-immune. Un grand nombre de gènes associés au code PR pour les molécules de surface important pour l'activation des cellules T et B, comme par exemple HLA, CD22, CD28, CD40, CD45, CD58, CTLA-4. D'autres gènes codent pour des cytokines ou des facteurs impliqués dans diverses voies, comme indiqué dans les encadrés. Voir également le tableau 1 et le texte. Après l'initiation d'une réponse immunitaire envers les citrullinés peptides et protéines, une maladie clinique se développe généralement, avec des réponses inflammatoires vers les cellules des articulations. Macrophages activés, les neutrophiles et les cytokines sont des acteurs importants du processus destructeur. RANKL (activateur du récepteur du ligand $\text{NF-}\kappa\text{B}$) n'a pas montré de polymorphisme associé à la PR, mais important pour la destruction du tissu osseux via l'activation des ostéoclastes.

D'autres gènes non-HLA associés à la PR ont été identifiés. Ces gènes sont impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire, et peuvent être subdivisés en plusieurs groupes (Ruysen-Witrand et al., 2012). :

- Les gènes impliqués dans la signalisation intracellulaire comme : $\text{NF-}\kappa\text{B}$, TRAF-C5, IRF5,
- Les gènes impliqués dans la stimulation, l'activation et la différenciation des lymphocytes T et B tels que : PTPN22, CTLA4, STAT4, SLC22A4, BLK et BANK1,
- Les gènes codant pour les cytokines et leurs récepteurs, citant: IL-1 β , IL-1Ra, TNF α /TNFR, IL-4, IL-6, IL-2, IL-21, IL-23R,
- Et les gènes codant pour les molécules impliquées dans les mécanismes de destruction articulaire par exemple les MMP et le système RANK/RANKL.

I.8.3. Facteurs environnementaux :

La prédisposition héréditaire de la PR peut être renforcée par différents facteurs environnementaux tels que la pollution de l'air ou certaines infections, ainsi que l'alimentation et le tabagisme. Ces facteurs influencent la survenue de la maladie (**Baissier et al., 2017**).

Plusieurs **agents infectieux** viraux et bactériens sont liés à l'étiologie et à la pathogenèse de la PR, en particulier : le *Mycobacterium tuberculosis*, Epstein-Barr virus (EBV), *Escherichia coli*, Cytomegalovirus (CMV) et Parvovirus (**Tobón et al., 2010**).

L'implication des agents infectieux peut être expliquée par le mimétisme moléculaire d'un peptidomicrobien spécifique à une molécule autologue (**Sany, 2003**). Récemment, la Periodontitis (PD) est devenu un facteur de risque en PR (**Pizzo et al., 2010**). Cette maladie partage à la fois une similarité histopathologiques avec la PR (**Mikuls et al., 2014**). Selon les rapports, les autoanticorps spécifiques de pathogène de periodontal, *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) sont liés à l'expression des anti-CCP chez les patients atteints de PR (**Hitchon et al., 2010**). En fait, *P. gingivalis* est le seul pathogène qui exprime l'enzyme PAD (peptidyl arginine deiminase), semblable à l'homme, elle est peut produire des protéines contenant de l'arginine (**Mikuls et al., 2014**). L'équipe de **Mikuls et al. (2014)** ont rapporté la relation entre *Porphyromonas gingivalis* et les paramètres d'activité de la PR Y compris: score DAS-28, HAQ, score Sharp, et la présence d'anti-CCP et de FR. Ces données indiquent que *Porphyromonas gingivalis* est associé à une autoréactivité liée à la PR.

Récemment, l'exposition aux **polluants** atmosphériques et les poussières inorganiques telles que l'amiante et la silice entraîne un risque plus élevé de PR, fournit le poumon comme site de déclenchement de l'auto-immunité. Les mécanismes peuvent inclure une inflammation systémique et une augmentation du stress oxydatif et des dommages aux voies respiratoires, conduisant à une réponse immunitaire (**Giannini et al., 2020**).

Le **tabagisme** est décrit comme un des facteurs de risque environnementaux de la PR à la fin des années 1980. En effet, Stolt et ses collègues ont montré que le tabagisme est le facteur de risque principal. La relation positive est plus forte plus la durée du tabagisme est longue. De plus, ce lien entre la PR et le tabagisme persiste même dix ans après avoir arrêté de fumer (**Stolt et al., 2003**). Aussi, chez les individus porteurs d'allèles de molécules HLA codant pour des épitopes partagés, le tabac présente un risque plus élevé (**Padyukov et al., 2004**). Ces données montrent l'interaction gène-environnement entre le tabagisme et le gène

HLA-DR β 1 codant pour un épitope partagé, et indiquent que le tabagisme peut favoriser des réponses immunitaires spécifiques chez certains patients atteints de PR en présence de certains gènes.

I.8.4. Facteurs épigénétiques :

Les mécanismes épigénétiques ont une contribution dans le développement de la PR. Ces mécanismes peuvent réguler l'expression des gènes sans induire une altération des séquences d'ADN. Citant comme exemple : les modifications covalentes de l'ADN (méthylation de cytosines des paires CpG en position C5 et spécialement dans les régions régulatrices d'expression), la méthylation et l'acétylation des histones qui permettent de remodeler la chromatine et activer ou réprimer l'expression génique (Richardson, 2007).

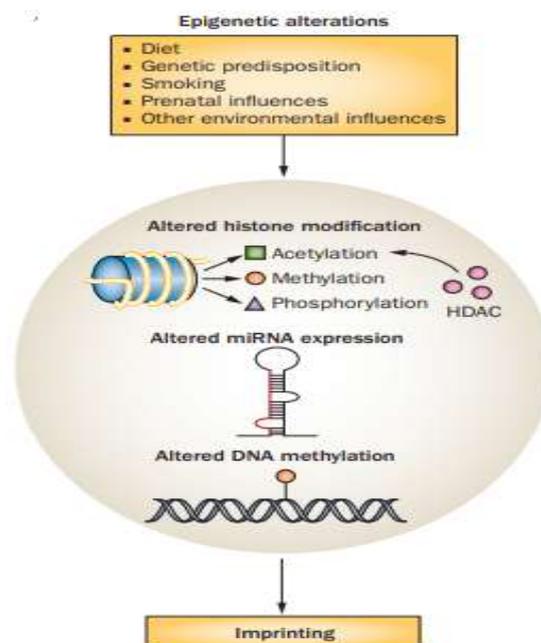


Figure. 10 : Anomalies épigénétiques des synoviocytes fibroblastiques (FLS) lors de la PR (Bottini et Firestein., 2013a). Les changements épigénétiques du FLS qui causent la pathologie de la PR peuvent être hérités ou induits par des facteurs environnementaux. Modèle d'histone anormal L'acétylation modifie l'expression des gènes dans la RA FLS; la méthylation des histones et La phosphorylation est un autre mécanisme épigénétique de la PR FLS qui n'a pas été complètement étudié. Les changements dans l'expression des miARN peuvent contribuer au phénotype agressif de la PR FLS. Les différences dans la méthylation de l'ADN entraînent des changements dans l'expression de gènes clés impliqués dans l'adhésion cellulaire, la production et la prolifération de cytokines.

I.8.Traitement :

Pendant toute la durée d'évolution de la PR, la douleur associée doit être contrôlée. L'antalgique de base reste le paracétamol. Des analgésiques plus efficaces ont des effets

secondaires, et dans le cas des maladies chroniques, leurs lacunes doivent être soigneusement évaluées avant toute prescription. Afin de déterminer le seuil de douleur résiduelle acceptable, un dialogue médecin-patient doit être mené. Parfois, la fantaisie est illusoire, à moins que le coût du traitement ne soit augmenté, toute la douleur de cette maladie disparaîtra (**Buer, 2015**). Pour réduire l'inflammation, les corticostéroïdes sont souvent utilisés et sont efficaces à faibles doses. Cependant, certaines mesures préventives leur ont été prescrites (surveillance de l'alimentation, de la pression artérielle, du métabolisme osseux), dans certains cas, une combinaison de corticostéroïdes peut également être injectée (**Xie et al., 2014**).

Enfin, face aux maladies du système immunitaire, l'administration des immunosuppresseurs est le traitement de première intention. Il s'agit du méthotrexate et doit être pris une fois par semaine dans la mesure du possible sans contre-indications (y compris la grossesse). L'alternative est le léflunomide, et plus rarement la Sarasopyrine. La surveillance commence dès le début du traitement afin de garantir la tolérance aux différentes méthodes de traitement et à leurs effets (**Xie et al., 2014**).

Aussi, lorsque le méthotrexate n'apporte pas les effets espérés, que la maladie est active et que la destruction des articulations progresse, la prescription de traitements ciblés est nécessaire. Ces traitements visent tous des molécules spécifiques du processus inflammatoire. Ils ont provoqué une bonne réponse dans trois quarts des cas et une rémission prolongée dans un quart des cas (**Qiang et al., 2018**). Ces traitements appartiennent aux familles suivantes :

- les anti-CD20 ; des anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B,
- CTLA4-Ig, une protéine de fusion capable de bloquer l'interaction entre une cellule présentatrice d'antigène et une cellule T.
- De plus, le **baricitinib** qui est un traitement ciblant une kinase appelée JAK a été associé à des améliorations cliniques significatives par rapport au placebo et à l'adalimumab (**Peter et al., 2010**).

Toutefois, les thérapies ciblées restent des agents immunosuppresseurs qui nécessitent des mesures préventives sur ordonnance pour prévenir l'infection et d'éventuels cancers.

II. IMMUNOPATHOLOGIE DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

II.1. Initiation de la réponse immunitaire en périphérie :

L'exposition aux polluants qui se trouvent dans l'air, le tabac ou la silice pourrait provoquer des changements moléculaires dans les poumons et dans le liquide broncho-alvéolaire. Ces changements provoquent la production de protéines citrulinées suite à l'activation de l'enzyme PAD. En présence d'une susceptibilité HLA, ces protéines citrulinées sont captées par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), et leur présentation aux lymphocytes dans un contexte CMH permet principalement la maturation des LB et la production des anticorps anti-CCP (Lee *et al.*, 2002) (Figure. 11).

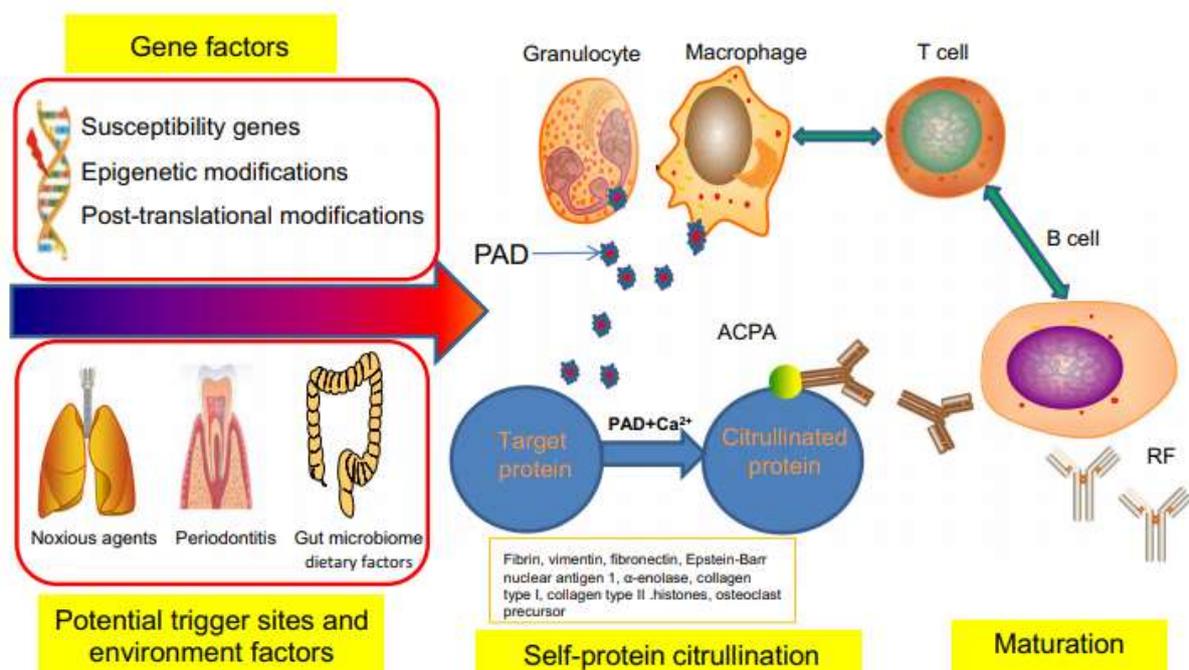


Figure. 11 : Modèle schématique de l'initiation de la réponse immunitaire associée à la PR contre les protéines citrulinées (Qiang *et al.*, 2018).

Ce mécanisme explique l'existence des anticorps rapidement au cours de l'évolution de la maladie avant même les signes cliniques et permet un diagnostic précoce.

Les anti-CCP synthétisés vont se retrouver au niveau de l'articulation où ils contribuent au déclenchement de l'inflammation. Cette dernière est amplifiée par l'infiltration des cellules inflammatoires et par la stimulation de la voie du complément au niveau du synovium rhumatoïde (Catrina *et al.*, 2014).

II.2. Initiation de l'inflammation :

Un foyer inflammatoire va se créer au niveau des articulations, précisément dans la membrane synoviale, qui contient les cellules mononuclées de type lymphocytaires et monocytaires. En effet, les anti-CCP, formés en périphérie, migrent dans les articulations, reconnaissent et se lient au néoantigènes par mimétisme formant des complexes immuns (Sebbag *et al.*, 2004).

Les anti-CCP, se fixent sur le récepteur des macrophages synoviaux et des polynucléaires neutrophiles (PNN). La stimulation de ces cellules provoque une transduction des signaux à travers un ensemble de tyrosines kinases, une sécrétion de cytokines (TNF α , interleukine 1 (IL-1), IL-6), et de chimioattractants et de métalloprotéinases (MMPs). Ces cytokines activent l'angiogenèse (Avouac *et al.*, 2008), et augmentent l'expression des molécules d'adhérence cellulaire (CAM) dans l'endothélium vasculaire. Ceci provoque le recrutement des cellules immunitaires dans le site inflammatoire avec la formation de panus synovial: cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes T et B (Falgarone *et al.*, 2005).

II.2.1. Activation des cellules de l'immunité innée :

L'étude de l'immunité innée revient au premier plan par l'importance qu'elle revêt pour maîtriser l'intrusion des microorganismes, et par son rôle dans les maladies auto-immunes et inflammatoires. Ce système comprend de nombreux intervenants parmi lesquels les peptides antibactériens, la voie alterne d'activation du complément et la voie des lectines, ou système MBL (*Mannose Lectin Binding*), et la production de certaines cytokines. Parmi les cellules impliquées on dénombre les cellules dendritiques, les monocytes/macrophages, aussi les mastocytes dans la membrane synovial, les polynucléaires neutrophiles (PNNs) dans le liquide synovial (Falgarone *et al.*, 2005).

- **Macrophages :**

Au niveau de la membrane synoviale enflammée, les macrophages activés représentent l'un des types cellulaires le plus abondant (Gierut *et al.*, 2010). Durant la polyarthrite rhumatoïde, l'inflammation est générée et auto-entretenu par les cellules immunes. Les macrophages figurent un effecteur central de cette inflammation, en particulier au sein de la synovite. Les macrophages résident dans le tissu synovial dans un état de repos dans des conditions physiologiques (Kinne, 2000).

Les macrophages participent dans de multiples processus biologiques liés à la PR tels que :

- Le recrutement des lymphocytes.
- De la lésion cartilagineuse.
- L'érosion articulaire.
- L'angiogenèse.
- La prolifération des fibroblastes.

Les macrophages activés confèrent la progression de la maladie par la production des cytokines proinflammatoires dans le tissu synovial telles que le TNF- α , l'IL-1, l'IL-6 et le GM-CSF ; et par la production des chémokines tels que l'IL-8, MCP-1 and MIP-1 α (**Gierut et al., 2010**).

▪ Mastocytes :

Ces cellules résident dans la synovie et contribuent à l'inflammation au cours de la PR (**Rivellese, 2017**). Les mastocyte synoviaux sont considérés comme des biomarqueurs de la PR (représentent 5 % ou plus de l'infiltrat cellulaire synovial). Ces cellules produisent des médiateurs pro-inflammatoires, notamment le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6, des chimio-attractants pour les neutrophiles et les macrophages (leucotriène B4, IL-8, MCP-1), mais aussi l'histamine et la prostaglandine ce qui va causer l'amplification de l'inflammation synoviale (**Maruotti et al., 2007**).

▪ Les cellules dendritiques :

Les cellules dendritiques (CDs) jouent un rôle important dans la présentation d'antigène. Hormis leur rôle de CPA, les cellules dendritiques pourraient initier la réponse auto-immune par la présentation des auto-antigènes aux lymphocytes. Elles peuvent de ce fait faire l'objet d'une thérapeutique ciblée (**Manfredi et al., 2005**). La cellule dendritique est attirée vers la membrane synoviale par les chimiokines : MCP-1, MIP-1 et RANTES.

La réaction inflammatoire survenant dans la cavité articulaire générant des peptides citrulinés. Ces peptides seraient présentés par les cellules dendritiques aux lymphocytes T CD4 + naïfs, s'activant et se différenciant en lymphocytes T de type Th1 (aussi producteurs d'interféron gamma et d'IL-2) ou Th17 (notamment producteurs d'IL-17), contribuant à la production de cytokines pro-inflammatoires et à l'activation et à la différenciation des

lymphocytes B autoréactifs. Egalement, les CD^s synthétisent plusieurs médiateurs comme le BAFF, l'IL-18 et l'IFN α/β (Yu *et al.*, 2017).

l'IL-12 et l'IL-23 participent au développement et au maintien de l'état inflammatoire au sein de l'articulation endommagée (Lebre *et al.*, 2008). De plus, il a été montré que les CD^s peuvent se différencier en ostéoclastes dans certaines conditions cytokiniques permissives (présence de M-CSF et RANKL), et ainsi contribuer à la destruction osseuse (Rivollier *et al.*, 2004).

▪ **Les polynucléaires neutrophiles (PNNs) :**

Les PNNs se trouvent en nombre élevé dans le liquide et le tissu synovial rhumatoïde, pourtant ils sont rares au sein d'une cavité articulaire normale (Wright *et al.*, 2014). En effet, il a été montré que des chimio attractants produits dans la synoviale inflammatoire sont impliqués dans le recrutement des PNNs vers les articulations. Le C5a, L'IL-8 ainsi que le leucotriène B4 existent à des concentrations élevées dans le liquide articulaire (Kaplan, 2013). Il a été démontré également, que les PNNs participent à leur propre recrutement dans la synoviale (Kaplan, 2013). Ainsi, une fois activés, ils synthétisent des médiateurs avec des effets pro-inflammatoires et de destruction tissulaire (Sadik *et al.*, 2012). L'activation des PNNs par les complexes immuns dans l'articulation induit la production d'IL-1 β qui à son tour stimule les cellules synoviales à produire des chémokines. Ces dernières vont amplifier le recrutement des neutrophiles vers l'articulation atteinte (Sadik *et al.*, 2012).

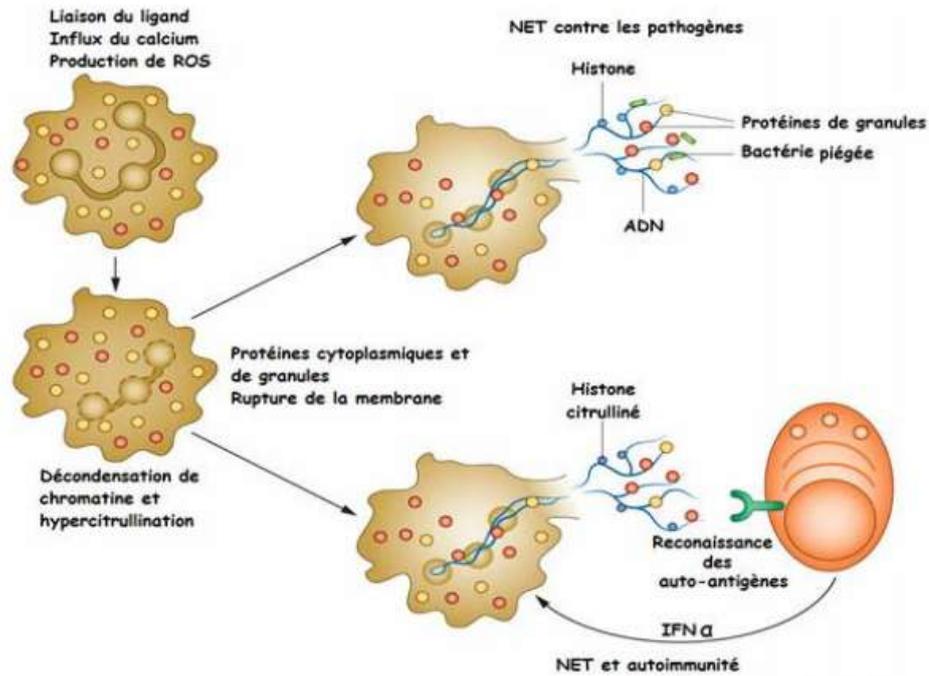


Figure. 12 : Rôle des neutrophiles dans le processus auto-immun au cours de la PR (Wright et al., 2014). La libération de NET peut être considérée comme une forme spécialisée de la mort cellulaire, appelé « NETosis ». Le processus est induit par la liaison de ligand, et implique l'influx de calcium et la production de ROS. La chromatine devient hyper-citrullinée, conduisant à sa décondensation. Des pores se forment dans la membrane nucléaire et dans les membranes des vésicules sécrétoires, ce qui permet le mélange des granules et des protéines cytoplasmiques avec la chromatine. Enfin, la rupture de la membrane cellulaire des neutrophiles et formation de NET. Ces protéines servent d'agents antimicrobiens au cours de la « NETosis » induite par un agent pathogène, mais peuvent être une source d'auto-antigènes pendant la « NETosis » auto-immune. NET, pièges extracellulaires des neutrophiles ; ROS, les espèces réactives de l'oxygène.

▪ Les synoviocytes :

Les synoviocytes constituent le principal composant cellulaire de la couche bordante de la membrane synoviale et sont de deux types : les synoviocyte smacrophagiques et les synoviocytes fibroblastiques. La différence entre elles est les marqueurs de différenciation qu'elles expriment tels que CD68 et CD14, des molécules HLA de classe II et des récepteurs Fc des immunoglobulines (Bartok et Firestein, 2010).

Les synoviocytes macrophagiques activés seraient les plus importants de la réaction inflammatoire en synthétisant deux types de médiateurs :

- Des médiateurs primaires : ne nécessitant pas de synthèse protéique comme les prostaglandines, les leucotriènes, les radicaux libres et les enzymes contenues dans les granules et qui participent de façon importante à la destruction tissulaire.

- Des médiateurs secondaires : requérant une synthèse protéique constituée principalement par les cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1 et le TNF α (Shi, 2001 ; Morel *et al.*, 2004).

Les synoviocytes fibroblastiques jouent un rôle important dans la pathogénèse de la synoviale rhumatoïde. Elles peuvent participer à la pathologie par leur pouvoir à réduire le phénomène d'apoptose, la production de protéases qui dégradent la matrice extracellulaire et dans l'invasion du cartilage (**Figure. 13**) (Bottini et Firestein, 2013).

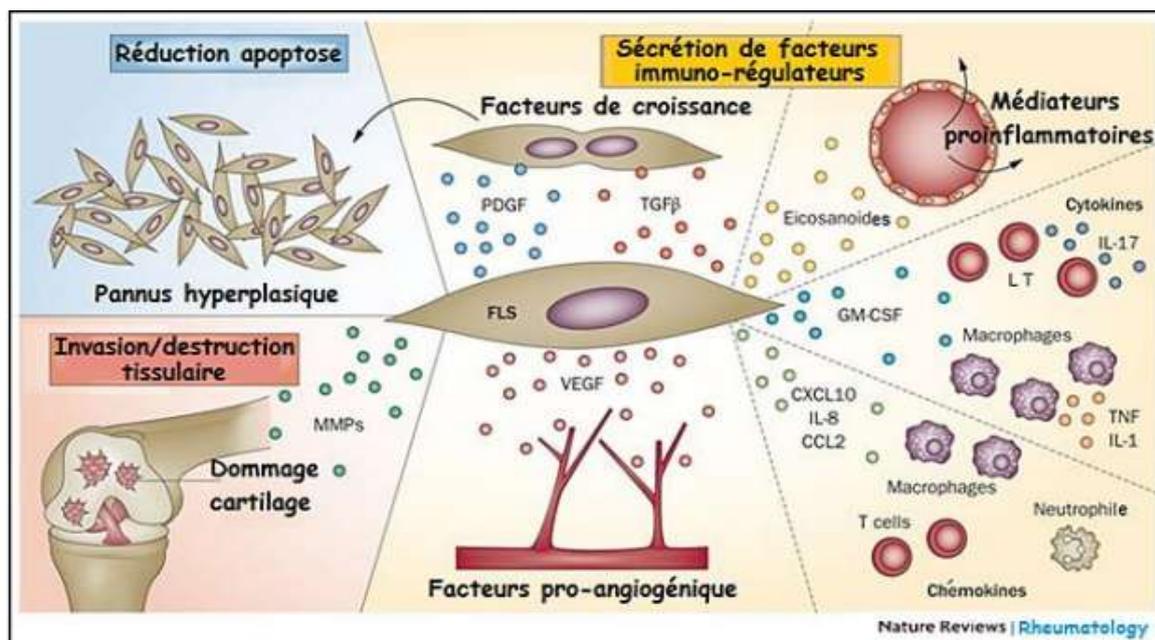


Figure. 13 : Rôle des synoviocytes fibroblastiques dans la physiopathologie de la PR (Bottini et Firestein, 2013b). Les FLS jouent un rôle essentiel dans de nombreux événements pathogènes dans la synoviale rhumatoïde. Elles peuvent contribuer à la pathologie à travers leur capacité à réduire le phénomène d'apoptose (formation d'un pannus), la production de protéases qui dégradent la matrice extracellulaire et dans l'invasion du cartilage. En outre, les FLS produisent une variété de molécules qui modulent la croissance, l'inflammation, l'angiogénèse, et le recrutement des cellules et induisent l'activation et la production de cytokines par les cellules immunitaires. Abréviations: CCL2, CC-chémokine ligand 2; CXCL10, CXC chémokine-ligand 10; FLS, synoviocytes fibroblastiques; GM-CSF, le facteur de stimulation des colonies de granulocytes.

Le système de l'immunité innée possède ses propres effecteurs qui pourraient aboutir s'ils sont déficients à une sorte d'emballement du système de défense (Shi, 2001). Il en résulterait des processus inflammatoires constamment activés qui favoriseraient l'émergence de maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde. Cause ou conséquences, l'étude des acteurs de l'immunité innée offre de nouvelles possibilités thérapeutiques. À moins que les infections en activant l'immunité innée favorisent les systèmes régulateurs, comme la tolérance périphérique (Bach, 2002), et que l'inhibition trop forte de l'immunité

innée ne soit un leurre dont l'écueil principal serait de favoriser le développement d'autres maladies auto-immunes.

II.2.2. Activation des cellules de l'immunité adaptative :

La réponse immunitaire adaptative est placée au centre de la pathogénie de la PR. L'activation des *TollLikeReceptor* (TLR) permet aux cellules de l'immunité innée d'exercer pleinement leur fonction de CPA. La cellule capte les néoantigènes (CCP), générés au niveau des articulations, et les charge sur les molécules CMH II. Ce chargement des CCP serait facilité par la présence de l'épitope partagé sur les molécules HLA-DR. Le complexe CCP-CMH migre vers la membrane de la CPA pour être présenté aux lymphocytes TCD4 (McInnes et Schett, 2011) (Figure 14).

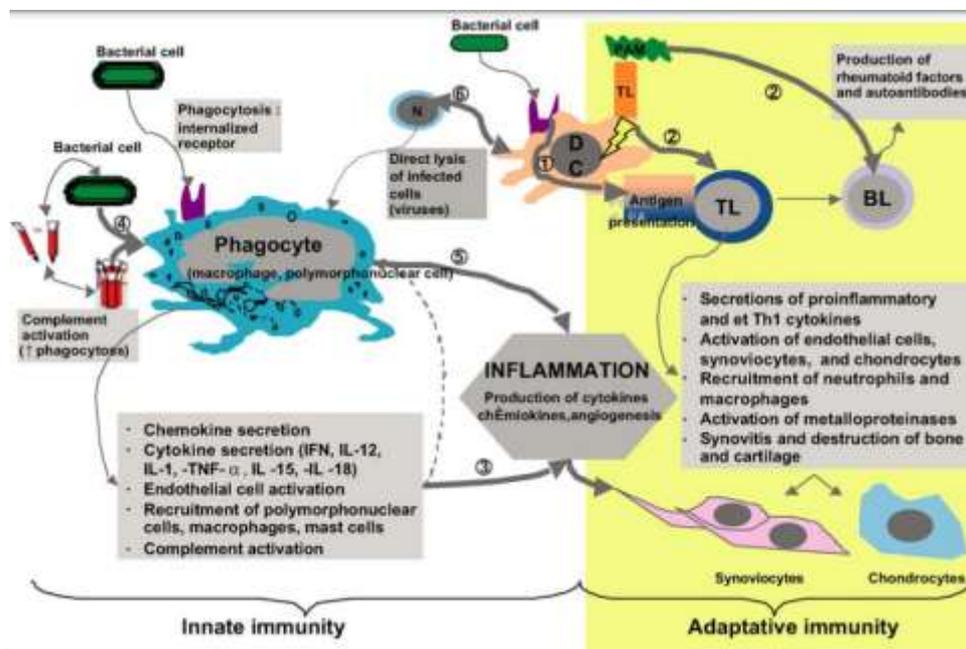


Figure. 14 : Interaction entre l'immunité innée et l'immunité adaptative dans la polyarthrite rhumatoïde (Bach, 2002). 1 : présentation de peptide bactérien 2 : stimulation des T régulateurs après activation du TLR9 des cellules présentatrices d'antigène et à la surface des lymphocytes B ; 3 : production des cytokines pro-inflammatoires ; 4 : activation du complément ; 5 : activation de l'inflammation par les phagocytes (relargage de chimiokines) ; 6 : interaction ou cross-talk entre natural killer et cellules dendritiques.

L'interaction CPA - lymphocyte TCD4 aura lieu dans les follicules lymphoïdes ectopiques formés dans la synoviale. En effet, au cours de la PR, les lymphocytes se regroupent en formes des follicules à centre germinatif similaire à des ganglions, sont le siège de prolifération et différenciation de lymphocytes T et B (Takemura et al., 2001). **Activation des lymphocytes TCD4 :**

Les LT sont impliqués dans la pathogénèse de la PR par plusieurs éléments. Ils sont généralement présents dans le tissu et le liquide synovial rhumatoïde en très grand nombre caractérisés par une expression de marqueurs d'activation et de mémorisation. Chez les patients atteints de PR, la proportion des lymphocytes T auto-réactifs est plus élevée que chez les sujets sains, ceci serait dû à une anomalie de la sélection thymique (**Weyand et al., 1995**).

Ces lymphocytes T sont activés par les CPA, suite à l'engagement des molécules du *T cell receptor* (TCR), des molécules HLA-DR, mais aussi des molécules de costimulation comme CD28 et B7. Après son activation, le lymphocyte TCD4 se différencie en l'une des deux sous-populations : T effecteurs (TH1, TH2, ou TH17) ou T régulateur (Treg) (**Morel et al., 2004**).

Le processus inflammatoire est initié par les macrophages qui interagissent avec les lymphocytes Th0 en leur présentant des peptides antigéniques « arthritogènes » associés aux molécules HLA-II. Les lymphocytes Th0 interagissent, par la suite, au niveau de la synoviale articulaire, avec le Fibroblast-Like Synoviocyte (FLS) *via* les molécules HLA-II et des molécules d'adhésion, l'aboutissement principalement à la différenciation de ces Th0 en Lymphocytes Th17 (**Boissier et al., 2008**).

Ces derniers interviennent dans toutes les phases de pathogénie de la PR, principalement dans le recrutement et l'activation des cellules immunitaires (monocytes/macrophages et lymphocytes), l'installation et le maintien de l'état inflammatoire au sein de l'articulation, l'angiogénèse, la résorption osseuse et la dégénérescence de la matrice extracellulaire (**Lubberts, 2011**). L'IL-17 est surexprimé dans le sérum et par les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMCs) activées de patients atteints de PR comparés au sujets sains (**Kim et al., 2005**).

Les LT CD4 jouent un rôle central dans l'inflammation synoviale en régulant la survie des macrophages (**Klimiuk et al., 1999**). En effet, la présence des membranes synoviales rhumatoïdes déplétées en LT conduit à une disparition des macrophages synoviaux, et une diminution de l'expression des cytokines proinflammatoires synoviales (IL-1, TNF- α , IL-15) et de métalloprotéases (MMPs) (**Sakaguchi et al., 2003**).

▪ Les lymphocytes T régulateurs :

Les cellules T régulatrices contrôlent les fonctions effectrices des lymphocytes T et B et des cellules inflammatoires. Des patients atteints de la PR montrent une présence des cellules

T CD4+ CD25+ dans le sang périphérique et dans le liquide synovial (**Möttönen et al., 2005**), mais avec des altérations fonctionnelles puisque le phénotype et la capacité suppressive de ces cellules sont modifiés chez ces patients (**Cao et al., 2004 ; Ehrenstein et al., 2004**).

Phénotypiquement, les T reg des patients atteints de PR ont une diminution de l'expression de Foxp3 par l'action du TNF α surexprimé au cours de la maladie. En effet, les LT reg CD4+CD25+ expriment le récepteur 2 au TNF- α (TNFR2) et dont la signalisation *via* ce récepteur par le TNF- α inhibe la fonction répressive et diminue l'expression de Foxp3 par ces cellules, ce qui implique une diminution de l'activité suppressive des T reg (**Valencia et al., 2006**).

Aussi, les interactions entre les CPAs et les Treg sont modifiées chez les patients atteints de PR. En effet, les monocytes du LS de patients atteints de la PR sur-expriment les molécules de costimulation comme CD80, CD86 ou CD40 ; ceci cause une baisse de l'activité suppressive des Treg (**van Amelsfort et al., 2007**). Ainsi, la restauration de fonction des cellules Treg dans la synoviale rhumatoïde peuvent être une solution par les thérapies anti-TNF α (**Ehrenstein et al., 2004; Valencia et al., 2006**).

▪ Les lymphocytes B

Chez les patients atteints de PR, une réaction immunitaire très structurée existe, par la présence de lymphocytes B actifs et de plasmocytes résidents. Ces lymphocytes B participent à l'organisation de véritables follicules lymphoïdes (**Takemura et al., 2001**). En effet, différents profils d'infiltrats lymphocytaires dans la synoviale rhumatoïde ont été décrits tel des infiltrats lymphocytaires diffus avec des cellules dendritiques interdigitées, des agrégats peu organisés de cellules T et B. Ces infiltrats sont retrouvés particulièrement dans des zones adjacentes à la destruction cartilagineuse et osseuse (**Takemura et al., 2001; Cornelia et al., 2003**).

Les LB peuvent favoriser l'initiation et le maintien de la réponse immunitaire, provoquant ainsi une synovite chronique (**Figure. 15**) (**Bugatti et al., 2014**). De manière générale, concernant les effets pathogènes des auto-anticorps associés à la PR, les recherches de **Petkova et al. (2006)** montrent que les IgG humaines purifiées à partir du sérum des patients atteints de PR peuvent induire une arthrite après injection intra-péritonéale d'une forme inhibitrice du Fc receptor IIB (Fc γ RIIB) du récepteur IgG de faible affinité à des souris.

Il existe d'autres opinions qui soutiennent le rôle important de la LB dans la pathogenèse de la PR. Il existe de nombreuses cellules dans la synovie rhumatoïde, parmi lesquelles les fibroblastes et les cellules dendritiques produisent des facteurs qui peuvent affecter la survie, la circulation et l'organisation des cellules B (**Bugatti et al., 2014**). En effet, dans les tissus lymphoïdes périphériques, les LB expriment constitutivement la lymphotoxine- $\alpha\beta$ (LT- $\alpha\beta$), qui peut se lier aux récepteurs LT- β sur les cellules stromales.

En retour, les fibroblastes synoviaux produisent des chimiokines CXCL13 capables d'attirer les lymphocytes B qui expriment le récepteur à cette chémokine, CXCR5 (**Carson et Silverman, 2003**). CXCL12 et CXCL13, produites par les fibroblastes synoviaux, jouent un rôle important dans l'accumulation de lymphocytes B dans la structure lymphatique ectopique de la synovie rhumatoïde.

De plus, **Ohata et al. (2005)** ont signalé une augmentation de l'activité des LB locaux. Cette étude a montré que le *B-cellactivating factor* (**BAFF**) est produit par les fibroblastes de la synovie rhumatoïde. De plus, l'équipe de recherche de **Tan et al. (2003)** a souligné que des concentrations élevées de facteurs BAFF sont produites dans le liquide synovial rhumatoïde sous l'influence du TNF α et de l'IFN γ présentes dans le site de l'inflammation.

Il a également été démontré que la surexpression du BAFF chez la souris induisait la production d'auto-anticorps, y compris le FR (**Mackay et al., 1999**). Ces données indiquent que ce facteur est produit localement dans les articulations enflammées d'une part, et d'autre part contribue à l'accumulation des lymphocytes B dans les tissus (**Tan et al., 2003**).

Les LB résidents peuvent fonctionner comme de vrais CPA car ils peuvent présenter des antigènes aux lymphocytes T CD4 (**Figure. 15**). En fait, Takemura et son équipe (2001) ont montré que les LB sont essentielles pour activer les LT dans la Membrane synoviale rhumatoïde. Une étude menée sur un modèle de souris SCID d'immunodéficiência chimérique, transplantant des fragments de la membrane synoviale de patients atteints de PR, a prouvé que le clone CD4 + LT continuait à produire des cytokines pro-inflammatoires IFN- γ , IL-1 β et TNF- α . Cependant, l'épuisement des cellules B avec des anticorps anti-CD20 s'accompagne d'une destruction de la microstructure lymphatique et d'une inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (**Takemura et al., 2001**). Par conséquent, il apparaît que les LB sont directement impliquées dans l'activation des LT et le maintien des caractéristiques inflammatoires de la synovie rhumatoïde.

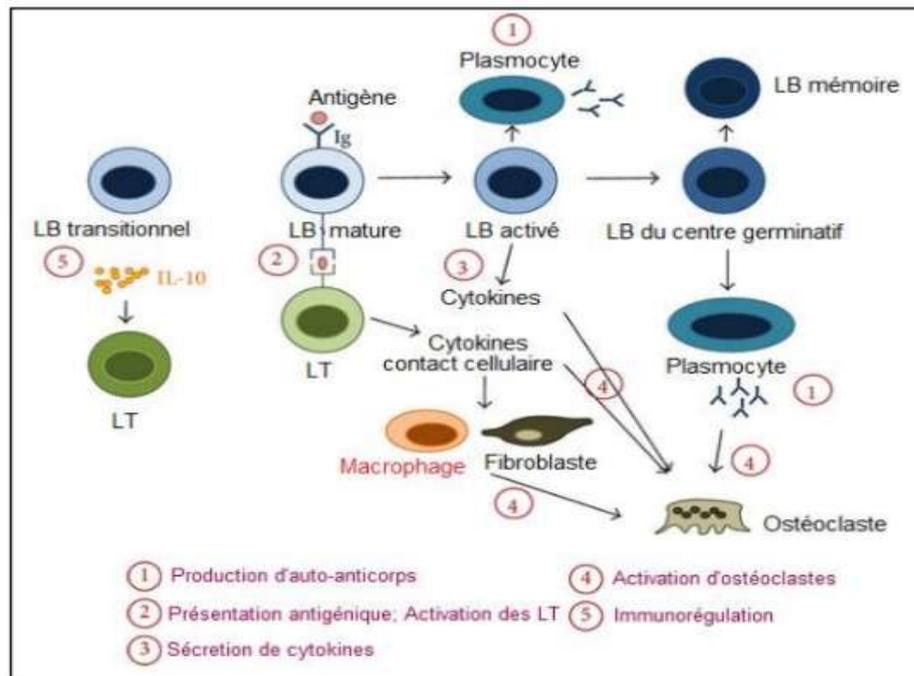


Figure. 15: Rôles potentiels des lymphocytes B dans la physiopathologie de la PR (Bugatti et al., 2014).

La détection des FR et des anticorps anti-CCP plusieurs années avant le début de la PR a indiqué que des changements dans le compartiment lymphocytaire B se produisaient aux premiers stades du développement de la maladie (Samuels et al., 2005). La membrane et le liquide synoviale sont des réservoirs de cellules immunitaires activées et d'anticorps produits localement.

Les cellules B résidentes peuvent se développer en plasmocytes dans les tissus articulaires, qui sont une source d'auto anticorps. En fait, les anticorps anti-CCP peuvent favoriser le développement continu de l'inflammation synoviale locale par le biais de plusieurs mécanismes potentiels (Figure. 16).

- La liaison aux protéines citrullinées situées dans la membrane cellulaire,
- La liaison à des récepteurs Fcγ, menant à l'activation et l'attraction des cellules inflammatoires (granulocytes, monocytes, macrophages et mastocytes),
- La liaison aux protéines citrullinées liées à d'autres récepteurs cellulaires (ex : TLR4) La liaison aux protéines citrullinées incorporés dans les pièges extracellulaires des neutrophiles (NET),
- L'activation du complément par les anti-CCP pourrait contribuer davantage à l'inflammation synoviale locale.

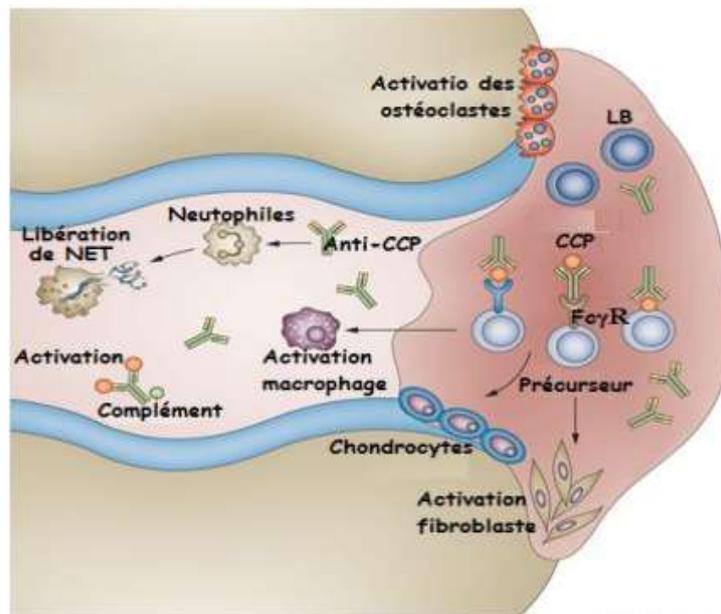


Figure. 16: Représentation Schématique des rôles pathogènes des anti-CCP dans PR (Catrina et al., 2014).

II .2. 3. Implication des chimiokines:

Les cellules infiltrantes le tissu synovial telles que les macrophages, les lymphocytes T et B et les cellules dendritiques jouent un rôle pivot dans l'installation de l'arthrite auto-immune. La migration des leucocytes dans le tissu synovial se déroule en plusieurs étapes inclut les interactions entre les cellules endothéliales et les leucocytes *via* les chimiokines, leurs récepteurs et les molécules d'adhésion.

Les chimiokines, sont des cytokines chimiotactiques, qui jouent un rôle important dans l'accumulation des cellules inflammatoires au niveau de l'articulation atteinte. Le tissu et le liquide synoviales sont riches en chimiokines, citons : MCP-4/CCL13 (*Monocyte chemoattractant protein-4*), PARC/CCL18 (*Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine*), Mig/CXCL9 (*Monokine induced by interferon- γ*), MCP-1/CCL2 (*Monocyte Chemotactic Protein 1*), MIP-1 α /CCL3 (*Macrophage Inflammatory Protein*) et la Fractalkine (CXC3CL1) (Iwamoto et al., 2008). Par conséquent, ces chimiokines et leurs récepteurs sont des molécules nécessaires dans la physiopathologie de la PR.

Par le fait ces molécules sont capables d'activer les FIs (synoviocytes fibroblastiques) et les chondrocytes afin de synthétiser les médiateurs inflammatoires incluant les cytokines, les MMP (métalloprotéinases ou métalloprotéases matricielles) inductibles menant ainsi à

l'installation de l'état inflammatoire et à la destruction du cartilage articulaire (**Iwamoto et al., 2008**). Aussi les chimiokines, comme MCP-1 / CCL2, IP-10 / CXCL10, Mig / CXCL9 et MCP-4 / CCL13, provoquent la prolifération cellulaire conduisant à l'hyperplasie de la synoviale (**García-Vicuña et al., 2004; Iwamoto et al., 2007**). De plus, les chimiokines, tel que l'IL-8 / CXCL8, ont une capacité angiogénique, qui est un aspect important dans la prolifération de la synoviale durant la PR (**Koch et al., 1992 ; Iwamoto et al., 2008**).

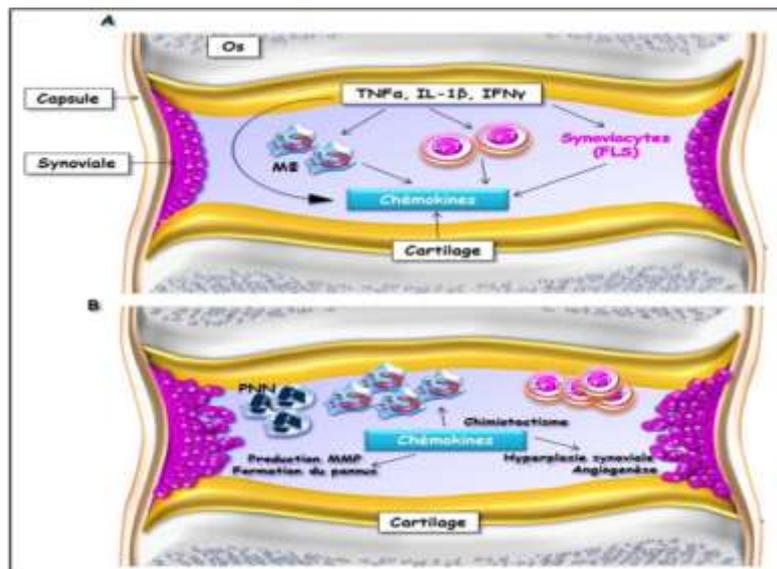


Figure. 17 : Représentation schématique du rôle des chimiokines dans la physiopathologie de la PR (Iwamoto et al., 2008)

III. Implication des cytokines pro-inflammatoires dans le processus immunopathologique de la polyarthrite rhumatoïde :

Au cours de la PR, les cytokines, des médiateurs solubles, jouent un rôle pivot dans la physiopathologie de la PR, sont produites par les cellules activées qui assurent l'interaction et la communication entre les différentes cellules impliquées le processus pathologique (**Brennan et al., 2008**). En effet, nombreuses cytokines sont impliquées dans la physiopathologie de la PR. Les principales cytokines présentes dans une synovite rhumatoïde sont TNF α , IL-1, IL-6 et IL-17 (**Piguet, 1992**). Dans notre étude, on va discuter essentiellement l'implication de ces quatre cytokines dans l'immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.

III.1. Implication du TNF- α dans l'immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde :

Le TNF- α est une cytokine synthétisée par plusieurs types cellulaires, principalement par les monocytes-macrophages, les cellules endothéliales activées, les fibroblastes, les chondrocytes du cartilage articulaire, les neutrophiles, les ostéoclastes, les cellules musculaires cardiaques et accessoirement par certains lymphocytes T (**Oppenheim, 2000**). Cette cytokine joue un rôle pivot à l'origine dans la réaction inflammatoire en conjonction avec l'IL-1 et l'IL-6. Elle régule l'activité des lymphocytes T CD4+, augmente la cytotoxicité des lymphocytes T CD8+ et des cellules NK et induit une désensibilisation des monocytes et des macrophages aux lipopolysaccharides (**Feldmann, 2001**).

Physiologiquement, le TNF- α est impliqué dans l'activation des monocytes et des macrophages, dans la libération de molécules de la défense innée (radicaux libres, NO, métalloprotéinases) par les neutrophiles, dans l'induction de l'apoptose des cellules infectées et aussi dans l'amplification de la production de différentes cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α) (**Alam, 2017**). Le TNF- α participe également dans l'activation du système immunitaire adaptatif, dans organogénèse et développement de l'architecture des organes lymphoïdes), dans la régénération tissulaire (remyélinisation neuronale, remodelage cardiaque) et dans régénération du cartilage (**Schett et al., 2005**).

Cependant, cette molécule a une action pro-inflammatoire par l'induction de médiateurs pro-inflammatoires (cytokines, médiateurs lipidiques), recrutement de cellules de l'inflammation avec induction de cytokines et de molécules d'adhésion et l'activation des cellules endothéliales (survie des cellules inflammatoires, nécroptose) (**Alam, 2017**). Elle est aussi impliquée dans la dégradation tissulaire (induction d'enzymes dégradatives, apoptose, ostéoclastogénèse) et l'activation des cellules endothéliales (effet sur le métabolisme lipidique) (**Schett et al., 2005**).

- Le TNF- α est impliqué dans de nombreuses maladies et particulièrement dans le développement de maladies auto-immunes par l'inhibition des cellules T régulatrices (**Edrees, 2005**), Dégradation tissulaire : induction d'enzymes dégradatives, apoptose et ostéoclastogénèse (**Cantagrel et al., 2017**)

Le TNF- α joue un rôle dominant au cours de la PR (**Alam, 2017**). Cette cytokine est fortement exprimée dans la membrane synoviale et le liquide articulaire (**Steiner, 1999**). Des taux élevés de TNF- α ont également été trouvés dans le sérum des patients atteints de la PR (**Edrees, 2005**). Aussi, il a été montré que la surexpression systémique de TNF- α provoque

une inflammation articulaire avec la survenue d'une polyarthrite symétrique érosive, similaire à la PR (Kerter, 1991).

L'équipe de Schett (2005) a bien souligné le rôle pathogène du TNF- α dans la membrane synoviale. En fait, cette molécule est bien impliquée dans :

- L'induction de la prolifération et de la différenciation des lymphocytes T, B et NK,
- L'induction des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6),
- L'augmentation de la production de stromélysine, de collagénase, de prostaglandines et de GM-CSF par les synoviocytes.

Le blocage du TNF- α par un anticorps monoclonal permet d'inhiber l'inflammation synoviale (Piguet, 1992). Le rôle important du TNF- α a été évoqué très tôt par Brennan *et al.* (1989) en montrant que l'inhibition du TNF- α par un anticorps bloquait aussi la production d'IL-1 par des synoviocytes rhumatoïdes (Brennan, 1989).

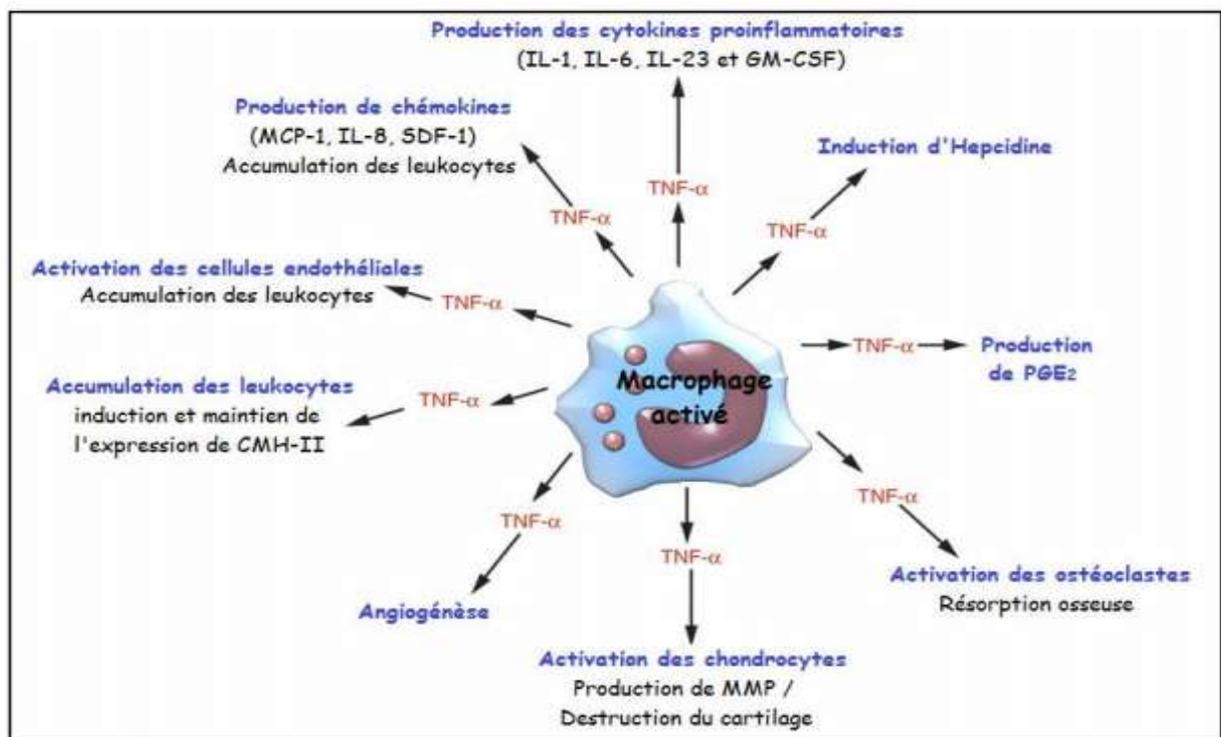


Figure. 18 : Fonctions du TNF α dans la physiopathologie de la PR (Brennan et McInnes, 2008).

III. 2. Implication de l'interleukine 1 dans l'Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde :

L'interleukine-1 (IL-1), une cytokine pro-inflammatoire, est considérée comme ayant des fonctions physiologiques et pathologiques diverses (**Shinwan et al., 2019**). L'IL-1 α et la IL-1 β ont été les premières cytokines découvertes en 1974 par Charles A. Dinarello, et depuis lors, elles ont été largement étudiées (**Charles, 1974 ; Shinwan et al., 2019**)

L'IL-1 est un régulateur principal de l'inflammation en contrôlant divers processus immunitaires innés (**Kaneko et al., 2019**). Le précurseur de l'IL-1 α se trouve généralement dans l'espace intracellulaire, ainsi que de manière constitutive dans de nombreux types de cellules, notamment les hépatocytes, l'épithélium néphrotique, l'endothélium, les cellules épithéliales du tube digestif et les neutrophiles (**Shinwan et al., 2019**).

Les principales sources d'IL-1 β sont les cellules hématopoïétiques comme les monocytes, les macrophages tels que la microglie ou les cellules de Kupffer et les cellules dendritiques lors de l'activation du PRR (récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires) par PAMP (Motif moléculaire associé aux pathogènes) ou DAMP (Les motifs moléculaires associés aux dégâts) (**Kaneko et al., 2019**).

L'IL-1 a un large éventail de fonctions biologiques, qui comprennent le fait d'agir comme un pyrogène leucocytaire, un médiateur de la fièvre, un médiateur endogène leucocytaire, et un inducteur de plusieurs composants de la réponse en phase aiguë et du facteur d'activation des lymphocytes (LAF) (**Kaneko et al., 2019**).

L'IL-1 α , IL-1 β , le récepteur antagoniste d'IL-1 (IL-1Ra), l'IL-18, l'IL-32, l'IL-33 sont des membres de la famille d'IL-1 impliqués dans la pathogénèse de la PR. L'IL-1 α , IL-1 β ainsi que l'IL-1Ra sont fortement exprimés par les macrophages dans la membrane synoviale (**Kaneko et al., 2019 ; Shinwan et al., 2019**). Il a été montré que le taux d'IL-1 dans le liquide synovial est associé avec l'inflammation articulaire (**Arend et al., 1998**).

Il a été montré que l'IL-1 α et β induisent *in vitro* la production des cytokines par les cellules mononucléaires de la synoviale (**Dayer, 2003**). L'injection directe d'IL-1 dans l'articulation induit l'accumulation de leucocytes dans le liquide articulaire. Aussi, l'IL-1 induit la sécrétion de MMP (métalloprotéinases matricielles) par les chondrocytes et les cellules synoviales, entraînant la destruction du cartilage (**Charles, 2009**). L'IL-1 stimule aussi la différenciation des progéniteurs des ostéoclastes, par action directe et par

l'augmentation de la sécrétion de RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*), augmentant ainsi la résorption osseuse (Dayer, 2003). En effet, il a été démontré que le blocage d'IL-1 et de son récepteur dans plusieurs modèles d'arthrites réduit l'inflammation et diminue les dommages articulaires (van den Berg et al., 1994 ; Joosten et al., 1999).

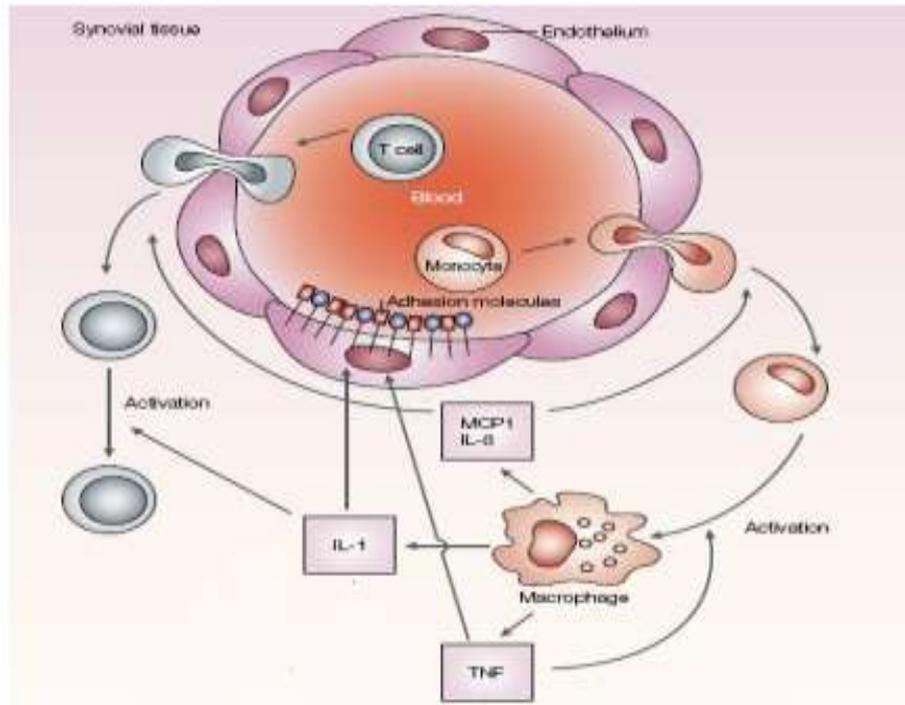


Figure. 19 : Rôle de l'IL-1 dans la phase inflammatoire de la PR (Charles, 2009).

▪ Les voies de signalisation activées par TNF- α et IL-1 :

Lorsqu'une cytokine se fixe sur un récepteur membranaire, elle induit une modification de conformation du récepteur qui conduit à la phosphorylation du récepteur lui-même ou d'une enzyme liée à ce récepteur. Cette première phosphorylation provoque l'activation en cascade d'autres enzymes appelées les protéines kinases, qui activent à leur tour les facteurs de transcription (Olsson et al., 2012) (figure. 20).

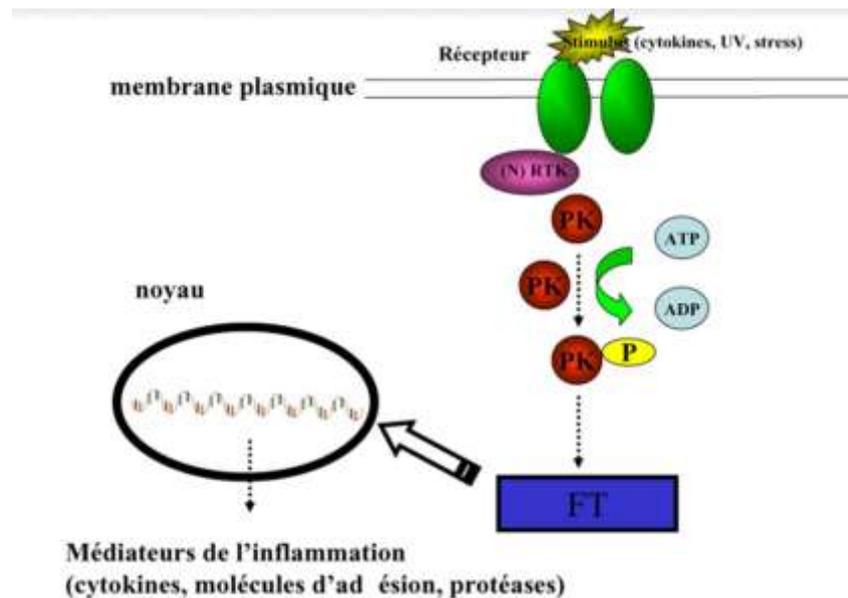


Figure. 20: récepteur activé par stimulus (cytokine). (Morel et al., 2004)

- La voie NF- κ B :

La voie NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) est activée par divers stimuli, y compris des cytokines pro-inflammatoires y compris l'IL-1 β et le TNF- α , mais aussi des LPS bactériens, des protéines virales, des rayons UV et même un stress cellulaire. Lors d'une stimulation avec une cytokine pro-inflammatoire, le recrutement de protéines costimulatrices comme : le TRAF (*TNF receptor-associated factor*) conduit à l'activation de la NIK kinase (*NF-kB inducing kinase*) (Piecnyk et al., 2001)

Les facteurs TRAFs sont capables d'activer en cascade des protéines kinases. Elles sont impliquées dans la transduction du signal induite par le TNF α et l'IL-1 (Drosos, 2002). NIK se lie à la kinase IKK (I κ B kinase) et provoque son activation. I κ B est phosphorylée par la protéine I κ B kinase. Cette phosphorylation d'I κ B induit son dissociation du NF- κ B. Les molécules I κ B phosphorylées se regroupent par ubiquitination avant d'être dissociées dans le protéasome 26S (May et al., 1998).

Lorsque le facteur NF- κ B est séparé du I κ B, il migre dans le noyau, se pose sur l'ADN de la région promotrice des gènes et stimule leur transcription. La phosphorylation d'I κ B nécessite TRAF et des MAPK. TRAF-6 pour l'IL-1 et TRAF-2 pour le TNF- α activent successivement les protéines kinases NIK puis IKK (Inoue et al., 2000). La stimulation d'IKK peut être également causée par la mitogenactivated protein kinase/extra cellular signal

regulated kinase kinase 1 (MEKK-1) mais aussi les petites GTPases Rac1 et Cdc42 (**Inoue et al., 2000**).

L'expression du NF- κ B est augmentée dans les tissus inflammatoires, y compris la synovie rhumatoïde. L'analyse immunohistochimique de la synovie rhumatoïde a montré l'expression du facteur Nf- κ B p50 et p65 dans le noyau dans le noyau des cellules synoviales (**Tak et al., 2001**).

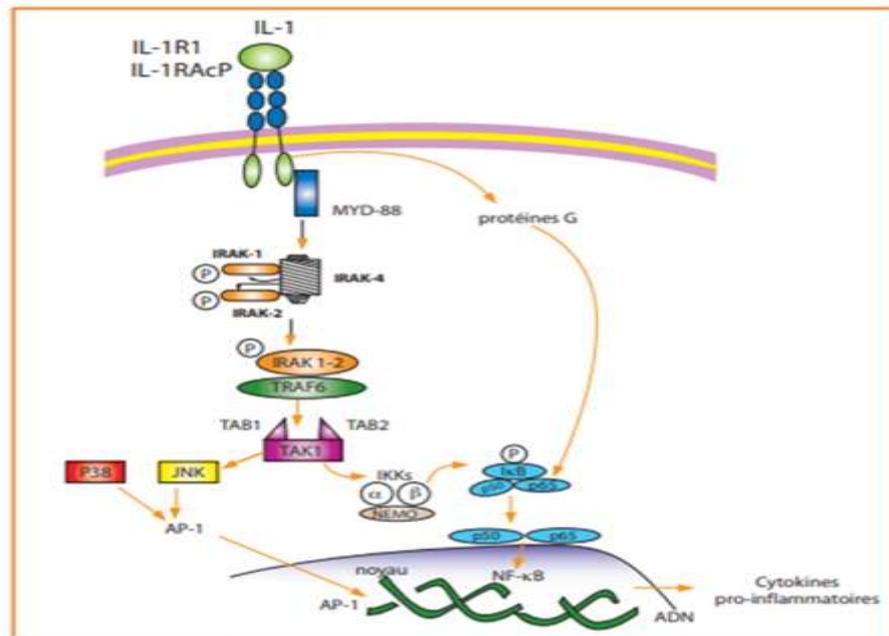


Figure. 21: La voie NF- κ B activée par l'IL-1 (**Inoue et al., 2000**).

- **La voie des *Mitogen-activated protein kinases*(MAP):**

Les facteurs mitogènes, les facteurs de croissance, les facteurs inducteurs de stress cellulaires tels que le choc thermique, et les cytokines pro-inflammatoires IL-1 et le TNF α activent la voie *Mitogen-activated protein kinases* (MAP kinase) (**Saber et al., 2011**). Les MAP kinases se retrouvent dans le tissu synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde mais avec des localisations différentes (**Yeo et al., 2011**). Les MAP kinase contrôlent la synthèse de plusieurs molécules impliquées dans l'inflammation comme les chimiokines et les molécules d'adhésion et aussi dans la synthèse des métallo protéinases responsables de la destruction cartilagineuse ou la synthèse des prostaglandines (**Saber et al., 2011**).

Les MAP kinases sont activées par une MAPK kinase (MAPKK ou MEK) qui est activée à son tour par une MAPKK kinase (MAPKKK ou MEKK) (**Yeo et al., 2011**). La MAPKK

être un médiateur clé pour le développement de nombreuses maladies inflammatoires ou auto-immunes chroniques, y compris la PR (**Shinwan et al., 2019**).

L'IL-6 est impliquée dans l'inflammation locale provoquant la destruction des articulations en incitant les cellules endothéliales à produire de l'IL-8 et de la protéine chimioattractive monocyte 1 (MCP-1), à activer l'expression des molécules d'adhésion et à recruter des leucocytes dans les articulations concernées (**Yoshida et al., 2020**).

Les synoviocytes peuvent produire de l'IL-6. Néanmoins, cette dernière peut induire la prolifération des synoviocytes et la différenciation des ostéoclastes par l'activateur du récepteur RANKL (**Pandolfi et al., 2020**). La stimulation par l'IL-6 est également associée au développement de l'ostéoporose et de la destruction osseuse. Aussi, l'IL-6 et l'IL-1 améliorent de manière synergique la production de métalloprotéinases matricielles (MMP) à partir de cellules synoviales, ce qui peut entraîner une destruction du cartilage et des articulations (**Yoshida et al., 2020**). En outre, une angiogenèse et une perméabilité vasculaires accrues du tissu synovial sont des caractéristiques pathologiques de la PR résultant de la production excessive de facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), également induite par l'IL-6 dans les fibroblastes synoviaux (**Shinwan et al., 2019**).

Aussi, l'IL-6 était élevée dans le sérum ainsi que dans le liquide synovial des patients atteints de PR (**Robak et al., 1998 ; Madhok et al., 2000 ; Yoshida et al., 2020**). Ces niveaux étaient en corrélation avec l'activité de la maladie de la PR, alors qu'un traitement efficace des inhibiteurs du TNF s'est avéré réduire les concentrations sériques d'IL-6. De plus, la réduction des taux d'IL-6 au cours des 12 premiers mois de traitement serait un marqueur pronostique d'un meilleur résultat clinique.

Récemment, il a également été montré qu'une diminution des taux sériques d'IL-6 pendant le traitement avec le TCZ (Tocilizumab) peut être un marqueur prédictif du maintien du statut de rémission (**Shinwan et al., 2019**). Ces résultats indiquent clairement le rôle pathologique de l'IL-6 dans la PR. Cependant, on ne sait toujours pas quels sont les mécanismes exacts par lesquels l'IL-6 est continuellement surynthétisée dans la PR (**Pandolfi et al., 2020**).

- **Voie de signalisation activée par l'interleukine-6 : la voie JAK/STAT (*Janus kinase /signal transducers and activators of transcription*):**

L'IL-6 déclenche une cascade de signalisation en se liant à un récepteur transmembranaire IL-6 de 80 kDa (IL-6R) (**Yoshida et al., 2020**). Après liaison à l'IL-6R, le complexe constitué

d'IL-6 et d'IL-6R transmembranaire s'associe à la molécule de transduction de signal gp130, entraînant l'activation d'événements de signalisation en aval *via* Janus kinase (JAK) dans les cellules cibles. Les facteurs de transcription STAT s'associent en dimères qui vont alors migrer dans le noyau et stimule la transcription de gènes (Aaronson *et al.*, 2002). Cette activation est connue sous le nom de voie de signalisation classique. L'IL-6R transmembranaire n'est exprimée que sur certaines cellules telles que les hépatocytes et certains leucocytes, tandis que la gp130 est exprimée sur diverses cellules. Une forme soluble d'IL-6R (sIL-6R) dépourvue de la région cytoplasmique existe dans le sérum et a une affinité similaire pour l'IL-6 que l'IL-6R transmembranaire (Yoshida *et al.*, 2020). Le complexe d'IL-6 et de sIL-6R peut également se lier à la gp130, conduisant à l'activation de la cascade de signalisation. Ce processus est appelé trans-signalisation. suggère que la trans-signalisation de l'IL-6 est pro-inflammatoire, alors que la signalisation classique est nécessaire pour les activités régénératives ou anti-inflammatoires (Yoshida *et al.*, 2020).

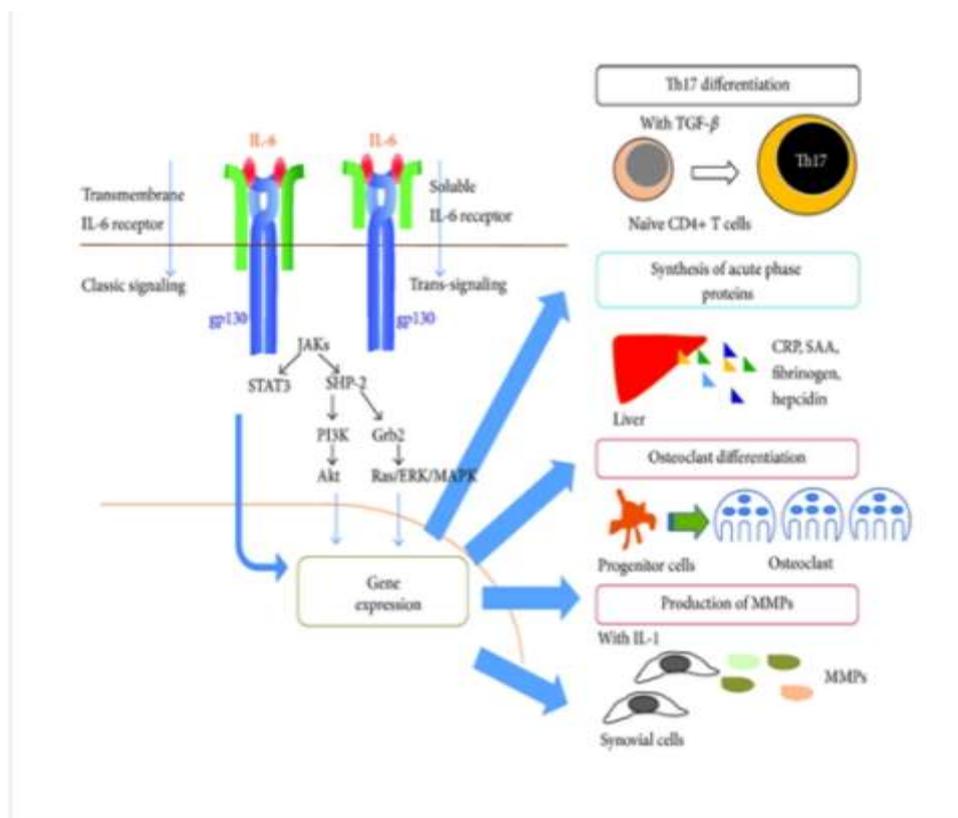


Figure. 23: La voie JAK/STAT activé par IL6 (Yoshida *et al.*, 2020). L'IL-6 exerce son activité pléiotrope par activation de la gp130 par sa liaison au récepteur transmembranaire ou soluble de l'IL-6. L'IL-6 initie la voie de signalisation de l'IL-6 en se liant au récepteur transmembranaire ou soluble de l'IL-6. Le complexe résultant induit alors une homodimérisation de la gp130, ce qui conduit à l'activation d'un système de signalisation. Les facteurs transcriptionnels, y compris STAT3, activent diverses expressions géniques, entraînant une différenciation ou une prolifération cellulaire. JAK: Janus kinases; STAT3:

transducteur de signal et activateur de transcription 3; SHP-2: tyrosine phosphatase 2 contenant un domaine SH2; PI3K: phosphoinositol-3 kinase; Grb2, protéine 2 liée au récepteur du facteur de croissance; ERK: kinase régulée par le signal extracellulaire; MAPK: protéine kinase activée par un mitogène; Akt: protéine kinase B; TGF- β : facteur de croissance transformant bêta; CRP: protéine C-réactive; SAA: amyloïde sérique A; MMP: métalloprotéinases matricielles.

III.3. Implication de l'interleukine-17 dans l'immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde :

L'interleukine 17 (IL-17) est une cytokine pro-inflammatoire qui a fait l'objet de recherches intensives en raison de son rôle crucial dans la pathogenèse de différentes maladies dans de nombreuses spécialités médicales (**Robert et al., 2019**).

La famille de cytokines IL-17 se compose de 6 protéines (IL-17A à IL-17F) et de 5 récepteurs (IL-17RA à IL-17RE) qui sont structurellement sans rapport avec tout autre récepteur de cytokine connu. L'IL-17A et l'IL-17F sont produites par plusieurs types de cellules immunitaires, tandis que l'IL-17B, l'IL-17C et l'IL-17D sont principalement produites par des cellules épithéliales. L'IL-17 est une cytokine sécrétée principalement par les cellules Th17 (**José et al., 2020**).

IL'17 Agissent en synergie pour activer les fibroblastes synoviaux, les chondrocytes, les ostéoclastes et les neutrophiles (Effet chimiotactique puissant sur les neutrophiles) et Favorisent la synthèse et le relargage de cytokines, chemokines, prostaglandines et MMP. Il Produit de mucus et des peptides antimicrobiens en plus il participe dans l'Intégrité épithéliale avec sécrétion de claudines (**José et al., 2020**).

Les effets de l'IL-17A humaine ont été caractérisés. L'une de ses premières activités physiopathologiques était ses effets sur les synoviocytes de la PR (**José et al., 2020**). Un nombre plus élevé de Th17 et un niveau d'expression plus élevé d'IL-17 ont été détectés dans le sérum des patients atteints de PR par rapport aux individus sains (**Al-Saadany et al., 2016**).

Aussi, Il a été montré que l'IL-17 sérique et les cellules Th-17 circulantes sont en corrélation positive avec l'activité de la maladie de la PR grâce au score d'activité de la maladie ainsi que des marqueurs courants de la PR, tels que la CRP et la sédimentation érythrocytaire (**Suurmond et al., 2011**).

L'IL-17 est fortement impliquée dans l'activation des fibroblastes synoviaux, des chondrocytes, des ostéoclastes et des neutrophiles et augmente la production de facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGF-A), IL-6, IL-8, MMP-1 et MMP-3 dans les fibroblastes synoviaux de PR. Aussi, il a été souligné que l'IL-17 contribuait à la croissance du pannus, à l'ostéoclastogénèse et à la néoangiogénèse synoviale (Galien, 2009).

Des observations sur les tissus et liquides synoviaux de patients atteints de PR suggèrent que cette cytokine pourrait être impliquée dans la destruction articulaire. En effet, l'immunocoloration des tissus synoviaux des patients atteints de PR démontre qu'un sous-ensemble de cellules T mémoire CD4 + CD45RO + produit de l'IL-17 (Robert et al., 2019).

De nombreux changements se produisent dans la synoviale de la PR, caractérisée par une hyperplasie, une néoangiogénèse et une infiltration locale par les cellules immunitaires. Ces modifications déclenchent la destruction du cartilage et des os. Le rôle de l'IL-17 dans la pathogénèse de la synovite a d'abord été caractérisé par des observations sur des explants de PR (Robert et al., 2019).

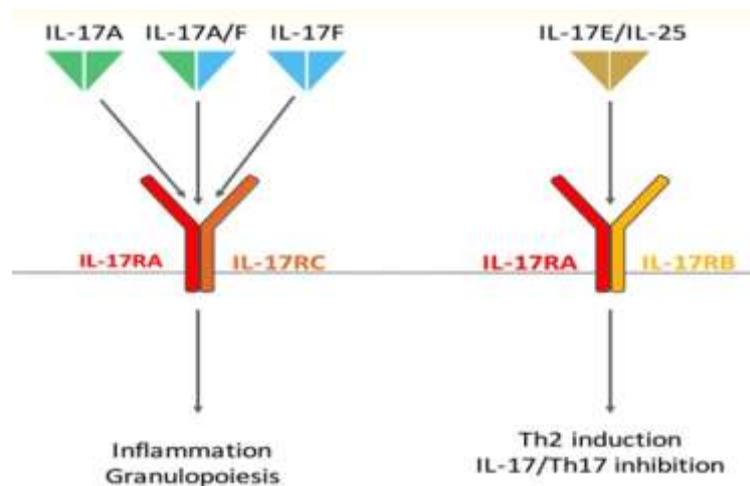


Figure. 25 : IL-17 et les récepteurs impliqués dans la polyarthrite rhumatoïde (Robert et al., 2019). *IL-17A / F et IL-17E ont des effets biologiques distincts, le premier déclenche l'inflammation et la granulopoïèse; ce dernier favorise les réponses T-helper (Th) 2 dans la défense de l'hôte contre les parasites et les allergies. L'IL-17E régule également la réponse inflammatoire Th17.*

- **Voies de signalisation activées par l'interleukine-17:**

La fixation de l'IL-17 sur ses récepteurs (l'IL-17RA et l'IL-17RC), stimule plusieurs cascades de signalisation, dont l'activation de la protéine adaptateur Act-1 « *nuclear factor- κ B (NF- κ B) activator 1* ». L'IL-17RA et l'Act-1 peuvent former un complexe (Chang et al.,

2006) qui est dépendant de récepteur (SEF/IL-17R). La SEFIR est un segment de protéine cytoplasmique présente dans toutes les membres de la famille de récepteurs transmembranaires de l'IL-17 (**Novatchkova et al., 2003**). Par la suite, la présence des molécules de signalisation intracellulaire telles que le récepteur associé au facteur de nécrose tumorale TRAF6, TRAF3 et TAK1 (*transforming growth factor activated kinase*) vont moduler l'activation des facteurs de transcription comme NF- κ B et CCAAT de C/EBP)- β (*enhancer binding protein*) (**Chang et al., 2006**). Aussi, les membres de la famille des MAP Kinases, tels que c-JNK (Jun N-terminal kinase), ERK 50 (Extracellular Signal-Regulated Kinase) et p38 sont impliqués dans la production des cytokines induites par l'IL-17 (**Kolls et al., 2006**).

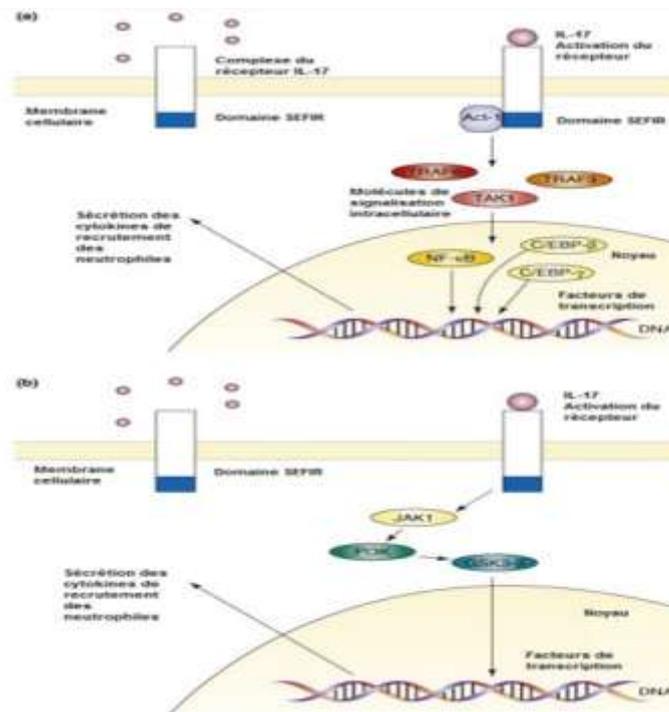


Figure. 25 : la voie NF- κ B activée par IL-17 (Chang et al., 2006)

CONCLUSION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire auto-immune. Elle se caractérise par une prolifération Synovium. Le processus inflammatoire chronique est responsable de la stimulation de la destruction des joints endommagés, entraînant des dommages structurels et Responsable d'une déficience fonctionnelle.

La physiopathologie de la PR reste complexe. Les cellules immunitaires, en particulier les lymphocytes B et T, sont des composants clés impliqués dans la physiopathologie de la PR de plus des acteurs cellulaires, aussi inter- et intracellulaires interviennent. Aussi, les cytokines laissent leur empreinte à toutes les étapes d'histoire naturelle de la polyarthrite rhumatoïde.

Ces cytokines sont produites par les cellules activées qui assurent l'interaction et la communication entre les différentes cellules intervenant dans le processus pathologique. Ainsi, de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF- α , IL-6, IL-1 et IL-7, sont impliquées dans la physiopathologie de la PR. De nombreuses études ont signalé une surexpression des ces quatre cytokines au cours de la polyarthrite rhumatoïde en jouant un rôle clé dans l'inflammation articulaire.

En effet, au cours de la PR, le TFN- α est principalement impliqué dans l'induction des cytokines IL-1 et IL-6 et la production de différents médiateurs de l'inflammation par les synoviocytes. L'IL-1 quant à elle joue un rôle inducteur de la production des cytokines par les cellules mononuclées et la sécrétion des MMP par les chondrocytes et les cellules synoviales entraînant la destruction du cartilage. L'IL-6 est impliquée dans l'inflammation locale en incitant les cellules endothéliales à produire des chimiokines et en activant l'expression des molécules d'adhésion, arrivant ainsi au recrutement des leucocytes dans les articulations concernées. Aussi, L'IL-17 est fortement impliquée dans la destruction articulaire en activant les fibroblastes synoviaux, et en favorisant la production de nombreux médiateurs inflammatoires.

Notre travail a permis de laisser place à d'autres perspectives visant à approfondir la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la PR. Ainsi, il serait intéressant de:

- Renforcer le panel des cytokines pro-inflammatoires et des facteurs de transcriptions afin de mieux situer leur implication dans la pathogénie de la PR.

- Etudier, *in vivo*, les niveaux d'expression des cytokines proinflammatoires à savoir le TNF- α , l'IL-1, IL-6 et IL-17, *via* un dosage immuno-enzymatique, chez des patients atteints de la PR.
- Etudier, *in vivo*, l'expression d'autres médiateurs de l'inflammation.
- Enfin, il serait souhaitable d'étudier, *in vitro*, l'effet d'une molécule immunomodulatrice, notamment la vitamine D₃, sur la production des cytokines pro-inflammatoires au cours de la PR.

BIBLIOGRAPHIE

A

Alam, J., Jantan, I, Bukhari, S. N. A. (2017). Rheumatoid arthritis. Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother.*92:615-33.

Al-Saadany, H. M., Hussein, M. S., Gaber, R.A.,Zaytoun. (2016). Cellules HA Th-17 et sérum IL-17 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde corrélation avec réactivité et la gravité de la maladie. *Egypte Rheumatol.* 98 :1-7.

Arend,O., Alon, H., Pia,W., Andreas,R.(2003). Evaluation of retinal haemodynamics and retinal function after application of dorzolamide, timolol and latanoprost in newly diagnosed open-angle glaucoma patients.*Actaophthalmologica.* 81(5):474-479.

Avouac, J., Georges, U., Kahan, A., Catherine, B., Yannick, A. (2008). Endothelial Progenitor Cells and Rheumatic Disorders. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme.* 75 (2): 131- 37.

Aaronson, D. S., Horvath, C. M. (2002). A Road Map for Those Who Don't Know JAK-STAT Science .296(5573) : 1653-1655

B

Bach, J.F. (2002).The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med.*347:911–20.

Baeten, D., Peene, I., Union, A., Meheus, L., Sebbag,M., Serre,.G.,Veys, E.M. (2001). Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium: relevance to antifilaggrin autoantibodies. *Arthritis Rheum.*44(10):2255-62.

Berglin. E., Kokkonen. H., Einarsdottir .E.,Agren .A., RantapääDahlqvist.S.(2010). Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoidarthritis in northern Sweden.a case-control study. *Scand J Rheumatol.*39:454-60.

Boissier,M.,C., Antoine, J., Raphaël, B., Caroline, K., Steven, G., Patrick, R., Lidwine, W. S., Marie, P. D. (2017). Physiopathologie, cibles et thérapies de la polyarthrite rhumatoïde, Bobigny. Unité Inserm 1125. Polyarthrite rhumatoïde : Une maladie modèle pour la recherche sur l'inflammation chronique.

Boissier, M. C., Éric, A., Géraldine, F., et Natacha, B. (2008). Du déséquilibre de labalance Th1–Th2 à celui de la balance Th17–Treg : évolution du paradigme de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme.*75 (7): 555-57.

Bondeson, J., Wainwright, S. D., Lauder, S. Amos, N., Hughes, C.E. (2006). Le rôle des macrophages synoviaux et des cytokines produites par les macrophages dans la conduite des

aggrécánases, des métalloprotéinases matricielles et d'autres réponses destructrices et inflammatoires dans l'arthrose. *ArthritisRes. Ther.* 8: R187.

Burcu, C., Esra, G., Ersin, O., Sule, B.(2013). Proinflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Gingival Crevicular Fluid and Serum of Patients With Rheumatoid Arthritis and Patients With Chronic Periodontitis .*Journal of periodology* . 84(1): 84-93

Brennan, F. M., McInnes, I. B. (2008). Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J ClinInvest* . 118(11):3537–3545

Brennan, F. M., Chantry, D., Jackson, A. (1989). Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet*.2:244-7.

Brennan,F.M., Hayes, A.L., Ciesielski, C.J., Green, P., Foxwell, B.M., Feldmann, M. (2002).Evidence thatrheumatoidarthritis synovial T cellsaresimilar to cytokine-activated T cells: involvement of phosphatidylinositol 3- kinase and nuclear factor kappa B pathways in tumornecrosis factor alpha production in rheumatoid arthritis. *ArthritisRheum*.46:31–41.

Bottini, N., Gary S. F. (2013). Duality of Fibroblast-like Synoviocytes in RA: Passive Responders and Imprinted Aggressors. *Nature Reviews Rheumatology*. 9 (1): 24- 33.

Buer, J. K. (2015). A History of the Term “DMARD”. *Inflammopharmacology*,

Burmester ,G.R., Feist ,E., Dörner,T.(2014) .Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*.10:77–88.

Bartok, B. Gary, S. F. (2010). Fibroblast-like Synoviocytes: Key Effector Cells in Rheumatoid Arthritis. *Immunological Reviews*. 233 (1): 233- 55.

C

Calabrese,L.H., Rose-John,S.(2014).IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology*.10:720–727.

Charles, P. A., Millera, H. Vladimir, M. C., Raison, L. (2009). Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological psychiatry*. 56 (9) :732-741.

Catrina, A. I., Jimmy , A. Y., , Gudrun, R., Vivianne, M., Lars, K. (2014) . Lungs, joints and immunity against citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology* . 10 :645–653

Charles, P.A., Robert, L. Yauch¹, Gerrit, J. P., Dijkgraaf¹, Bruno Alicke¹. (2009) Smoothed Mutation Confers Resistance to a Hedgehog Pathway Inhibitor in Medulloblastoma. *Science*. 326 (5952): 572-574.

Chang, K.J., Konstantin, D. T., Mark, P. B., Baltimore, D. (2006). NF- κ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *PNAS* . 103 (33) : 12481-12486.

Cantagrel , A ., Degboéa, Y., Constantina, A., Davignona, J. L. (2017). Le TNF-, l'interleukine-6 et l'interleukine-1 : trois cytokines centrales de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme monographies*.

D

Dayer, V. L., Butty, P. R, Garbino, J. (2003). Anti-inflammatory response after infusion of p55 soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein for severe sepsis. *John libbey*. 14 (1) : 9-15.

Devauchelle-Pensec, V., Saraux, A., Alapetite, A., Colin, A., Le Goff, P. (2002). Les radiographies des mains et des pieds sont-elles un bon critère de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde débutante ? *Services de rhumatologie et de radiologie (DC)*. 69 : 859-67.

Drosos, A. A. (2002). Newer immunosuppressive drugs: their potential role in rheumatoid arthritis therapy. *Drugs*. 62:891-907.

Dinarello, C. A., Sheldon, M., Wolff, M.D., Stephen E. Goldfinger, M.D., David, C., Dale, M.D., David, W. Alling, M.D. (1974). Colchicine Therapy for Familial Mediterranean Fever — A Double-Blind Trial. *N Engl J Med*. 291:934-937.

E

Edrees, A.F., Misra, S.N., Abdou, N.I. (2005). Anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in rheumatoid arthritis: correlation of TNF-alpha serum level with clinical response and benefit from changing dose or frequency of infliximab infusions. *ClinExp Rheumatol*. 23:469-74.

F

Feldmann, M., Maini, R.N. (2001). Anti-TNF α therapy or rheumatoid arthritis : What have we learned ? *Annu Rev Immunol* . 19: 163-96.

Firestein, G. S. (2003). Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 423:356.

Finckh, A., Nick, B., Stanley, L., Marc, W., Sonia, S., Matthew, H. L. (2009). Treatment of Very Early Rheumatoid Arthritis With Symptomatic Therapy, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, or Biologic Agents: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med*. 151(9): 612-621.

Falgarone, G., Olivier, J., Boissier, M. C. (2005). Rôle de l'immunité innée dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. 72 (1): 17- 26.

G

García, V. M., Isabel, G. I., García, A. (2004). Antioxidant and Antiinflammatory Properties of Heme Oxygenase-1 in Osteoarthritic Articular Cells. *Studies on Arthritis and joint diseases*. 199-222.

Gierut, A., Harris, P., Richard, M. P. (2010). Innate Immunity and Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 36 (2): 271 - 96.

Galien, S.L. (2009). Rôle de l'IL-17 dans la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde. *Cun-Rheumatot représentant*. 385-370.

Giannini, D., Antonucci, M., Petrelli, F., Bilia, S., Alunno, A., Puxeddu I. (2020). One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis.

H

Hashizume, M., Mihara, M. (2011). The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis*. 765624.

Hassfeld, W., Günter, S., Klaus, H., Gernot, K., Othmar, S., Winfried, G., Norbert, T. (1989). Demonstration of a new antinuclear antibody (ANTI- RA33) that is highly specific for rheumatoid arthritis. *Arthritis*. 32 (12) : 1515-1520.

Herlaar, E., Brown, Z. (1999). p38 MAPK signalling cascades in inflammatory disease. *Mol Med Today*. 5:439-47.

Hong ,C., Shen ,C., Zheng ,F., Ding, H., Su, H., Ma, J., Huang ,S., Wei, W., Mu, Y.(2015).Involvement of SR-B1 mediated p38 MAPK signaling pathway in serum amyloid A-induced angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Molecular Immunology*.66:340–345.

Hunter,C.A., Jones, S.A. (2015).IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*.16:448–57.

Hitchon, C. A., Chandad, F., Elizabeth, D. F., Annemiek, W. (2010). Antibodies to Porphyromonas Gingivalis Are Associated with Anticitrullinated Protein Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Relatives. *The Journal of Rheumatology*. 37 (6): 1105- 12.

J

Joosten, L.A.B., Erik, L., Monique, M.A.(1999). Protection against cartilage and bone destruction by systemic interleukin-4 treatment in established murine type II collagen-induced arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 1 : 81.

Joosten, L. A. B., Fons, A. J., van de , L., Dick, H ., Wim, B., van, D. B. (1999). IL-1 α Blockade Prevents Cartilage and Bone Destruction in Murine Type II Collagen-Induced Arthritis, Whereas TNF- α Blockade Only Ameliorates Joint Inflammation. *J Immunol* . 163 (9) 5049-5055

I

Imboden,J.B.(2009).The Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 4:417–434.

Inoue,J., Ishida, T., Tsukamoto, N., Kobayashi, N., Naito,A.,Azuma, S.(2000).Tumornecrosis factor receptor-associated factor(TRAF) family: adapter proteins that mediate cytokine signaling. *ExpCellRes*.254:14–24.

Iwamoto, M., Eiki, K., Koyamaa., Yoshihiro, S.,Motohiko, N.,Hiroki, S.,Blanche, Y., Takahito, Y.,Takahiro, O.,Takanaga, O.,Nobuhiko, K.,Ryan, B. R.,David , M. K., Motomi, E. I.,Maurizio, P.(2008).distinct cohort of progenitor cells participates in synovial joint and articular cartilage formation during mouse limb skeletogenesis. *DevelopmentalBiology*. 316 (1) : 62-73.

Iwaki-Egawa, Sachiko, H. M., Kazuo, Y., Fujio, N., Kyouzuke, M., Akira, O., Shunsei ,H., Masatoshi, S., Yasuhiro, W. (2004). High diagnostic value of anticalpastatin autoantibodies in rheumatoid arthritis detected by ELISA using human erythrocyte calpastatin as antigen. *The Journal of Rheumatology* . (1) 17-22.

K

Kahn, M. F. (1995). L'histoire du facteur rhumatoïde. *Revue du rhumatisme*. 62 (7-8): 543-48.

Kinne, R.W., Bräuer, R., Stuhlmüller, B., Palombo-Kinne, E., Burmester, G.R. (2000). Macrophages dans la polyarthrite rhumatoïde. *Arthritis Res*. 189–202.

Klareskog, L., Catrina, A.I., Paget, S. (2009). Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 373:659–672.

Kevin, R.K., Maarten, H., Sebastian, C., Ling, X., Aaron, D.A., Alan, H., William, J.H., Eike, M.W., Gunnar, S., Gabriel, C., Yoshiko, I., Yuan, S., Andrej, J.S., Hendrik, B.S., Kory, J.L., Gregory, A.F., Diane, E.C., Nicolas, D. S., Matthias, N. (2008). Macrophages Facilitate Electrical Conduction in the Heart. *Cell*. 169 (3) : 510-522.

Krishna, E. K. P., Lekshmy, S., Rajesh, S., Kesavarao, S., Moinak, B. (2020). Pro-inflammatory cytokine response pre-dominates immuno-genetic pathway in development of rheumatoid arthritis. *Molecular Biology Reports*.

Kuhn, K.A., Kulik, L., Tomooka, B., Braschler, K.J., Arend, W.P., Robinson, W.H., Holers, V.M. (2006). Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. *J. Clin. Invest*. 116:961–973.

Kurkó, J., Timea, B., Judit, L., Tibor, T., Zoltán, S. (2013). Genetics of Rheumatoid Arthritis A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 45 (2): 170- 79.

Kaplan, M. (2013). Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther*, 15: 219.

Kim, K.W., Mi-La, C., Mi-Kyung, P., Sang-Heon, L., Ho-Youn, K. (2005). Increased Interleukin-17 Production via a Phosphoinositide 3-kinase/Akt and Nuclear Factor kappaB-Dependent Pathway in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 7 (1): R139- 48.

Kolls, J. K., Zili, Z., Mingquan, Z., Julie, B., Schwarzenberge, P. (2006). Critical role of IL-17 receptor signaling in acute TNBS-induced colitis *Inflammatory Bowel Diseases*, 12 (5) : 382–388.

Kaneko, N., Mie, K., Toshihiro, Y., Shinnosuke, M., Junya, M. (2019). The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflammation and Regeneration*. 39(12).

L

Lee, D.M., Friend, D.S., Gurish, M.F.(2002). Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science*.297:1689-92.

Liping,X., Hui, S., Jing, L. (2015). Elevated serum and synovial fluid levels of interleukin-37 in patients with rheumatoid arthritis: Attenuated the production of inflammatory cytokines. *Cytokine*. 76 (2) : 553-557.

Lebre, M. C., Paul, P.T. (2008). Dendritic cell subsets: their roles in rheumatoid arthritis. *Órgão oficial da sociedade portuguesa de reumatologia*. 33:35-45.

Lubberts, E. (2011). The Role of the IL-23/TH17 Immune Pathway in the Pathogenesis of Arthritis. In *TH17 Cells in Health and Disease*. London UK. Springer Science & Business Media: 421- 43.

M

Madhok, R., Crilly ,A., Watson, J.(1993). Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis correlations with clinical and laboratory indices of disease activity *Ann Rheum Dis*.52:232–4.

Manfredi, A.A., Sabbadini, M.G., Rovere-Querini, P. (2005). Dendritic cells and the shadow line between autoimmunity and disease. *Arthritis Rheum*. 52(1) : 11-5.

Meyer,O. (2006). Apport de l'Immunologie dans le Diagnostic et la Prise en Charge Thérapeutique Précoce de la Polyarthrite Rhumatoïde. *Revue Francophone Des Laboratoires*.37–43.

Morel,J., Miossec, P., Combe, B. (2004). Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *EMC - Rhumatologie-Orthopédie*.1 (3) : 218-230

Morel,J., Combe, B.(2005). How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 19:137–146.

Morel,J.C., Park, C.C., Zhu, K., Kumar, P., Ruth, J.H., Koch, A.E. (2002). Signal transduction pathways involved in rheumatoid arthritis synovial fibroblast interleukin-18-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression. *Arthritis Rheum*.27:34679–91.

Morel, J.C., Park, C.C., Woods, J.M., Koch, A.E. (2001). A novel role for interleukin-18 in adhesion molecule induction through NF kappa B and phosphatidylinositol (PI) 3-kinase-dependent signal transduction pathways. *J Biol Chem.* 276:37069–75.

McInnes, I. B., Schett, G. (2007). Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Nature Reviews Immunology.* 7 (6): 429- 42.

McInnes, I. B., Schett, G. (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine.* 365 (23): 2205- 19.

Mikul, T. R., Jeffrey, B. P., Fang, Y., Geoffrey, M. T., Richard, J. R., Grant, W. C., Jeffrey M. (2014). Periodontitis and Porphyromonas Gingivalis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.).* 66 (5): 1090- 1100

Maruotti, N., Enrico, C., Francesco, P. C., Angelo, V., Domenico, R. (2007). Mast cells in rheumatoid arthritis *Clinical Rheumatology.* 26: 1–4.

N

Novatchkova, M., Andreas, L. J., Werzowa, A. N., Eisenhaber, F. (2003). The STIR-domain superfamily in signal transduction, development and immunity. *Trends in Biochemical science.* 28 (5): 226-229

O

Ozgoçmen, S., Kiris, A., Kocakoc, E., Ardicoglu, O., Kamanli, A. (2004). Evaluation of metacarpophalangeal joint synovitis in rheumatoid arthritis by power Doppler technique: relationship between synovial vascularization and periarticular bone mineral density. *Joint Bone Spine.* 71:763–767.

Olsson, L.M., Nerstedt, A., Lindqvist, A.K. (2012). Copy number variation of the gene NCF1 is associated with rheumatoid arthritis. *Antioxid Redox Signal.* 16:71-8.

Ou, C., Xiao, B., Hui, R., Yi-biao, W., Ruopeng, S. (2013). The imbalance of Th17/Treg in Chinese children with Henoch–Schönlein purpura. *International Immunopharmacology.* 16 (1) : 67-71.

Oppenheim, J.J., Feldmann, M. (2000). *The Cytokine Reference. A comprehensive guide to the role of cytokines in health and disease.* London : Academic Press .

P

Pandolfi ,F., Franza, L., Carusi, V., Altamura, S., Andriollo, G.A., Nucera, E.(2020). Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 21(15): 5238

Penuel,E., Martin, G.S.(1999).Transformation by v-Src: Ras-MAPK and PI3K-mTOR mediateparallelpathways. *MolBiol Cell.*10:1693–703.

Piguet,P.F., Grau, G.E.,Vesin, C., Loetscher, H., Gentz, R., Lesslauer ,W.(1992). Evolution of collagen arthritis in mice is arrested by treatment with anti-tumour necrosis factor (TNF) antibody or a recombinant soluble TNF receptor. *Immunology* .7 : 510-4.

Piecy,k.M., Anderson, P. (2001).Signal transduction in rheumatoidarthritis. *Best PractResClin Rheumatol.*15:789–803.

Prete, M., Racanelli, V., Digiglio, L., Vacca, A., Dammacco, F., Perosa, F.(2011). Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev.*11:123-31.

Pizzo, G., Rosario, G., Lucio, L. R., Giuseppina, C. (2010). Dentistry and Internal Medicine: From the Focal Infection Theory to the Periodontal Medicine Concept. *European Journal of Internal Medicine.* 21 (6): 496- 502.

Padyukov, L., Camilla, S., Stolt, P., Lars, A., Lars K. (2004). A Gene-Environment Interaction between Smoking and Shared Epitope Genes in HLA-DR Provides a High Risk of Seropositive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism.* 50 (10): 3085- 92.

Peter, F.A., van, A. J, Huizinga, T.W., Schreuder, G.M., Breedveld, F. C., Zanelli, E., Venrooij ,W.J., Verweij, C. L., Toes, R.E., de Vries, R.R.(2010). Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 50:2113-2121.

Q

Qiang ,G., Yuxiang ,W. , Dan ,X., Johannes ,N., Nathan ,J. ,Pavlos,. Jiake ,X. (2018). Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Research.* 6 (15).

R

Rivellese, F .,Nerviani, A ., Rossi, F.W., Marone, G ., Matucci-Cerinic, M ., de Paulis, A ., Pitzalis, C.(2017).Mastocytes dans la polyarthrite rhumatoïde: amis ou ennemis? *Autoimmun. Tour.*16, 557–563

Robak, T., Gladalska, A., Stepień, H. (1998). Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 7:347–53.

Robert, M., Miossec, P. (2019). IL-17 in Rheumatoid Arthritis and Precision Medicine: From Synovitis Expression to Circulating Bioactive Levels. *Front Med.*

Roymans, D., Slegers, H. (2001). Phosphatidylinositol 3-kinases in tumor progression. *Eur J Biochem.* 268:487–98.

Richardson, B. (2007) Primer Epigenetics of Autoimmunity. *Nature Clinical Practice. Rheumatology.* 3 (9): 521- 27.

Roba, M. T., Sara, F. M., Bassiouni, I. H., Ahmed, A. R. (2015). Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity. *Cytokine.* 72 (2) : 146-153.

Ruysen-Witrand, A., Constantin, A., Cambon-Thomsen, A., Thomsen, M. (2012). New Insights into the Genetics of Immune Responses in Rheumatoid Arthritis. *Tissue Antigens.* 80 (2): 105- 18.

Rivollier, A., Marlène, M., Aitsiselmi, T., Chantal, R.C., Pierre, J., Christine, S.D. (2004). Immature Dendritic Cell Transdifferentiation into Osteoclasts: A Novel Pathway Sustained by the Rheumatoid Arthritis Microenvironment. *Blood.* 104 (13): 4029- 37.

S

Sany, J. (2003) « Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte - Conception actuelle - 2è Edition. Paris: John Libbey Eurotext.

Stastny, P. (1976). Mixed Lymphocyte Cultures in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Clinical Investigation.* 57 (5): 1148- 57.

Stolt, P., Bengtsson, C., Nordmark, B., Lindblad, S., Lundberg, I., Klareskog, L., Alfredsson, L. (2003). Quantification of the Influence of Cigarette Smoking on Rheumatoid Arthritis: Results from a Population Based Case-Control Study, Using Incident Cases. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 62 (9): 835- 41.

Schattner, A., Rager-Zisman, B. (2007). Virus-induced autoimmunity. *Joint, Bone, Spine.* 74 (5): 418–26

Sebbag, Mireille, Sabine Chapuy-Regaud, Isabelle Auger, Elisabeth Petit-Teixeira, Cyril Clavel, Leonor Nogueira, Christian Vincent, François Cornélis, Jean Roudier, et Guy Serre. Intérêt clinique et rôle physiopathologique de la réponse auto-immune contre les protéines citrullinées dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, (2004), 71 (10-11): 872- 82.

Saber, T., Veale, D.J., Balogh, E. (2011). Toll-like receptor 2 induced angiogenesis and invasion is mediated through the Tie2 signalling pathway in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 6:e23540.

Sadik, C.D., Nancy, D. K., Yoichiro, I., Andrew, D. L. (2012). Neutrophils Orchestrate Their Own Recruitment in Murine Arthritis through C5aR and FcγR Signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 109 (46): E3177- 85.

Schlegel, P.M., Steiert, I., Kötter, I., Müller, C.A. (2013). Les cellules B contribuent à l'hétérogénéité des cellules productrices d'IL-17 dans la polyarthrite rhumatoïde et chez les témoins sains. *PLoS ONE*.

Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D. (2011). The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 1813(5). 878-888.

Seaman, W.E. (2000). Natural killer cells and natural killer T cells. *Arthritis Rheum*. 43:1204–17.

Shegarfi, H., Nadda, F., Mirsha, A. (2012). Les cellules tueuses naturelles et leur rôle dans la polyarthrite rhumatoïde: ami ou ennemi? . *Sci*. 51.

Silman, A. J. (1997). Problems Complicating the Genetic Epidemiology of Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 24 (1): 194-96.

Shi, F., Ljunggren, H.G., Sarvetnick, N. (2001). Innate immunity and autoimmunity: from self-protection to self-destruction. *Trends Immunol*. 22:97–101.

Shouda, T., Yoshida, T., Hanada, T., Wakioka, T., Oishi, M., Miyoshi, K. (2001). Induction of the cytokine signal regulator SOCS3/CIS3 as a therapeutic strategy for treating inflammatory arthritis. *J Clin Invest*. 108:1781–8

Shinwan, K., Jan, T., Vollrath, Borna, R. (2019). Cytokines in Inflammatory Disease Synovitis Expression to Circulating Bioactive Levels. *Int J Mol Sci*. 20(23): 6008.

Somaiya, M., Shagufta, M., Sumayya, S., Abdul, Q. K. (2017). Level of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: Correlation with 25-hydroxy vitamin D and reactive oxygen species. *plos one*.

Steiner, G., Tohidast-Akrad, M., Witzmann, G. (1999). Cytokine production by synovial T cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 38:202-13.

Suurmond, J., Dorée, A.L., Boon, M.R., Knol, E.F., Huizinga, T.W. Toes, RE; Schuerwegh, A.1. (2011). Les mastocytes sont les principales cellules positives pour

l'interleukine 17 dans la polyarthrite rhumatoïde et arthrose synoviale positive et négative pour les protéines anticitrullinées. *Arthrit Res. Ther.*13, R150.

T

Tak, P.P., Firestein ,G.S. (2001).NF-kappaB: a key role in inflammatorydiseases. *J Clin Invest.*107:7–11.

Till, H. (2011). Historical Aspects of the Aetiology of Rheumatoid Arthritis *Rheumatology (Oxford)* XXVII(suppl_2): 110-115.

Tobón, G. J., Pierre, Y., Alain, S. The Environment, Geo-Epidemiology, and Autoimmune Disease: Rheumatoid Arthritis. *Autoimmunity Reviews*, (2010), 9 (5): A288-92.

Tracey,D., Klareskog,L., Sasso, E.H.(2008).Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.*117:244–79.

Takemura, S., A., Braun, C., Crowson, P. J., Kurtin, R. H., Cofield, W. M., O’Fallon, J. J., Weyand , C. M. (2001). Lymphoid Neogenesis in Rheumatoid Synovitis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.:1950)*. 167 (2): 1072- 80.

Terriera, B., Nicolas, D., Philippe, G. (2007). Alpha-enolase: A target of antibodies in infectious and autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* .6 (3) :176-182

Trouw, L. A., Haisma, E. M., Levarht, E. W. N., Daha, D.M. R., Huizinga, T. W. J., Toes, R. E. (2009). Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies from Rheumatoid Arthritis Patients Activate Complement via Both the Classical and Alternative Pathways. *Arthritis and Rheumatism*. 60 (7): 1923- 31.

V

Vossenaar, E. R., Walther, J. Venrooij , V. (2004). Citrullination, a possible functional link between susceptibility genes and rheumatoid arthritis. *Arthritis Research And Therapy*. 6 (1): 1- 5.

W

Wendling, F., Vainchenker, W., Guirouier, S., Tulliez, M., Komura, E., Chagraoui, H. (2002).Prominent role of TGF-β1 in thrombopoietin-induced myelofibrosis in mice. *Blood*.100 (10): 3495–3503

Wood, C. Chris, J., Foote, C. (1992). Circannual Cycle of Seawater Adaptability in *Oncorhynchus nerka*: Genetic Differences between Sympatric Sockeye. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*. 49 (1).

Wright, Helen L., Robert J. Moots, et Steven W. Edwards. The Multifactorial Role of Neutrophils in Rheumatoid Arthritis. *Nature Reviews. Rheumatology*, (2014), 10 (10): 593- 601

Weyand, C. M., McCarthy, T. G., Goronzy, J. J. (1995). Correlation between Disease Phenotype and Genetic Heterogeneity in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Clinical Investigation*. 95 (5): 2120- 26.

X

Xie, X., David, Z., Jin-wei, C., Guang-hui, L., Fen, L. (2014). Pharmacogenomics of Biological Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 14 (2): 157- 64.

Y

Yeo, L., Toellner, K.M., Salmon, M. (2011). Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 70:2022-8.

Ysmail-Dahlouk, L., Nouari, W., Aribi, M. (2016). 1,25-dihydroxyvitamin D₃ down-modulates the production of proinflammatory cytokines and nitric oxide and enhances the phosphorylation of monocyte-expressed STAT6 at the recent-onset type 1 diabetes. *Immunology Letters*. 179: 122-130.

Yu, M.B., Langridge, W.H.R. (2017). La fonction des cellules dendritiques myéloïdes dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rheumatol. Int*. 37, 1043–1051.

Yuji, Y., Toshio, T. (2014). Interleukin 6 and Rheumatoid Arthritis. *Bio Med Research International*. 1–1.

Z

Zrou S H., Boumizaa, R., Saklya, N., Mannaia, R., Korbaab, W., Younes, M., Ismail, B., Mongi, T., Bergaoui, N. (2010). The impact of pregnancy on rheumatoid arthritis outcome: The role of maternofetal HLA class II disparity. *Joint Bone Spine*. 77(1). 36-40.

المخلص:

التهاب المفاصل الروماتويدي هو أحد أمراض المناعة الذاتية ، يتأثر بالعوامل الوراثية والتخلقية والبيئية. يتميز بشكل أساسي بتضخم الغشاء الزليلي. من وجهة نظر أساسية ، يمكن أن يوفر فهم الجانب المرضي المناعي والدور الدقيق الذي تمارسه التدخلات المختلفة لجهاز المناعة في العملية الفيزيولوجية المرضية لالتهاب المفاصل الالتهابي رؤية جديدة حول هذا المرض. إن آلية المناعة المرضية المتضمنة معقدة للغاية ، حيث تجمع بين مؤثرات المناعة الفطرية والمناعة المكتسبة ، مما يتسبب بشكل أساسي في تلف أنسجة المفصل عن طريق تسلل الخلايا الالتهابية والأرومات الليفية الزليلية بعد تفاعل التهابي مبالغ فيه ، ولا سيما على مستوى الغشاء الزليلي. تتضمن السيتوكينات ، التي تنتجها الخلايا المنشطة ، التفاعل والتواصل بين الخلايا المختلفة المشاركة في العملية المرضية. مثل العديد من أمراض المناعة الذاتية ، يظهر التهاب المفاصل الروماتويدي في كثير من الأحيان نمطاً غير طبيعي من إفراز السيتوكين. في الواقع ، يتميز هذا المرض باختلال توازن السيتوكينات المؤيدة / المضادة للالتهابات. وهكذا ، فإن العديد من السيتوكينات المؤيدة للالتهابات تشارك في الفيزيولوجيا المرضية لـ RA. تلعب هذه السيتوكينات دوراً رئيسياً في تنشيط الخلايا وإنتاج الوسائط المختلفة للالتهاب مما يؤدي إلى الالتهاب ويؤدي إلى تدمير الغضاريف والمفاصل.

الكلمات الرئيسية : الالتهاب المفاصل الروماتويدي ، المناعة الذاتية ، التهاب ، السيتوكينات المؤيدة للالتهاب

Résumé :

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune, influencée à la fois par des facteurs génétique, épigénétique et environnementaux. Elle est essentiellement caractérisée par une hyperplasie de la membrane synoviale. D'un point de vue fondamental, la compréhension de l'aspect immunopathologique et le rôle précis exercé par les différents intervenants du système immunitaire dans le processus physiopathologique de l'arthrite inflammatoire peut fournir de nouvelle vision sur cette pathologie. Le mécanisme immunopathologique impliqué est très complexe, mêlant à la fois les effecteurs de l'immunité innée et l'immunité acquise engendrant principalement des lésions tissulaires articulaires par les cellules inflammatoires infiltrantes et les fibroblastes synoviaux suite à une réaction inflammatoire exagérée, en particulier au niveau de la membrane synoviale. Les cytokines, produites par les cellules activées, assurent l'interaction et la communication entre les différentes cellules intervenant dans le processus pathologique. Comme beaucoup de maladies auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde, présente fréquemment un profil anormal de sécrétion des cytokines. En effet, cette pathologie est caractérisée par un déséquilibre de la balance des cytokines Pro /Anti-inflammatoires. Ainsi, de nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont impliquées dans la physiopathologie de la PR. Ces cytokines jouent un rôle prépondérant dans l'activation des cellules et la production des différents médiateurs de l'inflammation entraînant une inflammation et conduisant à la destruction du cartilage et des articulations.

Mots-clés : Polyarthrite Rhumatoïde, Auto-immunité, Inflammation, Cytokines pro-inflammatoires.

Abstract:

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease, influenced by genetic, epigenetic and environmental factors. It is essentially characterized by a hyperplasia of the synovial membrane. From a fundamental point of view, the understanding of the immunopathological aspect and the precise role exerted by the different interveners of the immune system in the pathophysiological process of inflammatory arthritis can provide new vision on this pathology. The immunopathological mechanism involved is very complex, combining both the effectors of innate immunity and acquired immunity, causing mainly joint tissue damage by infiltrating inflammatory cells and synovial fibroblasts following an exaggerated inflammatory reaction, in particular at the level of the synovial membrane. Cytokines, produced by activated cells, ensure interaction and communication between the different cells involved in the pathological process. Like many autoimmune diseases, rheumatoid arthritis frequently exhibits an abnormal pattern of cytokine secretion. Indeed, this pathology is characterized by an imbalance of the balance of Pro / Anti-inflammatory cytokines. Thus, many pro-inflammatory cytokines are involved in the pathophysiology of RA. These cytokines play a key role in the activation of cells and the production of various mediators of inflammation leading to inflammation and destruction of cartilage and joints

Keywords: Rheumatoid arthritis, Autoimmunity, Inflammation, Pro-inflammatory cytokines.