

# Etiopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde

## Pathogenesis of rheumatoid arthritis

Bilal Bengana<sup>1</sup>, Samy Slimani<sup>2</sup>, Bachir Hachemi<sup>3</sup>

1. Service de Rhumatologie, CHU Beni Messous, Alger, Algérie
2. Département de Médecine, Université Hadj Lakhdar, Batna, Algérie
3. Service de Médecine Interne, EPH Meftah, Blida, Algérie

### Correspondance à :

Dr. Bilal BENGANA  
[newbilal@live.fr](mailto:newbilal@live.fr)

DOI: <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2014.1104>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

### RÉSUMÉ

La Polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique dont l'origine reste encore inconnue. Des acteurs exogènes ont été incriminés dans la genèse de la maladie (Tabagisme, infections, stress et traumatismes psychiques), responsables de réactions d'autoréactivité immunitaire en chaîne se manifestant par des signes articulaires comme extra articulaires sur un terrain génétiquement prédisposé. Des gènes impliqués dans la pathogénie de la maladie ont pu être isolés incluant le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, PTPN22, C5-TRAF1. L'immunité adaptative et innée sont impliquées dans la réaction immunitaire dans la synoviale des patients, le volet d'auto immunité est incontestable vu les taux élevés de facteurs rhumatoïdes et d'auto anticorps anti peptides citrullinés dans le sérum des malades plusieurs années avant toute manifestation clinique. Certains facteurs ont été aussi identifiés dans la genèse de la pathologie comme les chémokines pro inflammatoires, et les cytokines ; l'activation des lymphocytes T et des macrophages fait volet à l'action de l'interleukine 1, 2, 6, 8, 10, 17 ; *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) ; *platelet-derived growth factor* (PDGF) ; *insulin-like growth factor* (IGF) ; et *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF  $\beta$ ), engendrant la destruction cartilagineuse et osseuse.

### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic systemic inflammatory disease of unknown cause. An external trigger (eg, cigarette smoking, infection, or trauma) that triggers an autoimmune reaction, leading to synovial hypertrophy and chronic joint inflammation along with the potential for extra-articular manifestations, is theorized to occur in genetically susceptible individuals. Several genes are implicated including class II major histocompatibility complex genes, PTPN22, and C5-TRAF1. Adaptive and innate immune responses in the synovium have been implicated in the pathogenesis of RA. Evidence of autoimmunity, including high serum levels of autoantibodies such as rheumatoid factors and anticitrullinated peptide antibodies, can be present for many years before the onset of clinical arthritis. Although inciting factors have yet to be identified, the presence and activity of a number of proinflammatory chemokines and cytokines have established roles in disease pathogenesis. The activation and infiltration of T cells and macrophages in the synovium result in production of interleukin-1, -2, -6, -8, -10, -17; tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); platelet-derived growth factor; insulin-like growth factor; and transforming growth factor  $\beta$  (TGF  $\beta$ ). These effector molecules are implicated in synovial tissue inflammation and proliferation, cartilage and bone destruction, and systemic effects.

### المخلص

إن التهاب المفاصل الروماتويدي هو مرض التهابي مزمن مجهول السبب. وهناك أسباب خارجية لظهوره (على سبيل المثال، التدخين، الأمراض المعدية، أو الصدمة النفسية) الذي يحدث اختلالاً في رد فعل جهاز المناعة الذاتية، مما يؤدي إلى ظهور مرض التهاب المفاصل المزمن مع إمكانية وجود أعراض خارج المفاصل، لدى أفراد لهم استعداد وراثي. هناك العديد من المورثات تم عزلها مسؤولة عن ظهور المرض خاصة المركب الجينيات الأكبر للتوافق النسيجي من الدرجة الثانية، PTPN22، و C5-TRAF1، أن المناعة التكيفية والفطرية مسؤولتان عن رد الفعل المناعي في الغشاء الزليلي ولا يمكن استبعاد فرضية المناعة الذاتية لوجود نسب عالية من الأجسام المضادة في مصل الدم المرضى مثل عوامل الروماتويدي والأجسام المضادة البيبتيدات لسنوات عديدة قبل ظهور التهاب المفاصل السريرية. وهناك عوامل أخرى مسؤولة عن المرض قد تم التعرف عليها مثل الكيموكينات و السيتوكينات و تفعيل و تسلل خلايا تي والخلايا البالعة نتيجة عمل الانترلوكين 1، -2، -6، -8، -10، -17؛ عامل نخر الورم (TNF -  $\alpha$ ) ؛ الصفائح الدموية المستمدة عامل النمو ؛ عامل النمو الذي يشبه الانسولين ؛ و تحويل عامل النمو ( TGF  $\beta$  ) والتي تؤدي إلى هدم الأنسجة الغضروفية والعظمية.

### INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un des plus fréquents rhumatismes inflammatoires, affectant 0,5% à 1% de la population occidentale. Sa prévalence est en permanente augmentation dans le globe et ce loin de toutes particularités géographiques ou ethniques, mais il subsiste des exceptions. En chine et dans les pays en voie de développement, l'incidence de la PR est faible d'environ 0,3% comparant à la population indienne d'Amérique du Nord où elle avoisine les 5% [1]. En Algérie, la prévalence a récemment été

estimée à 0,15% [2].

Les dernières recherches en laboratoire ont permis de mieux comprendre le mécanisme physiopathologique de la PR ; cette pathologie à expression articulaire avec une anomalie dans la réponse immunitaire responsable de manifestations extra articulaires par la formation de facteurs rhumatoïdes (FR) et de complexes immuns qui se fixent au complément. L'un des grands mystères de la PR est de savoir : Pourquoi la synoviale est la première cible dans cette maladie ?

### Pour citer l'article :

Bengana B, Slimani S, Hachemi B. Etiopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde. *Batna J Med Sci* 2014;1(1):8-11.  
<https://doi.org/10.48087/BJMStf.2014.1104>

Les derniers progrès en immunogénétiques et les dernières connaissances acquises sur les réactions immunitaires ont permis de trouver de nouvelles pistes dans la pathogénie de la PR, le rôle de molécules médiatrices de l'inflammation comme l'acide arachidonique, certains autoanticorps, cytokines, chémokines, molécules d'adhésion, métalloprotéases matricielles (MPM), reste indéniable. L'inflammation de la synoviale responsable de la destruction du cartilage articulaire, de l'os sous chondral et des tendons et ligaments, est pourvoyeur de la majeure morbidité dans la PR.

## ACTEURS DU DÉCLENCHEMENT DE LA MALADIE

### Rôles de l'immunité innée et adaptative dans la pathogénie de la PR

L'immunité innée première intervenante dans la réponse inflammatoire rapide s'implique en engageant le fragment Fc des complexes immuns et probablement les récepteurs TLR (*Toll Like Receptors*) avec certains antigènes bactériens [3]. Ces antigènes recrutent les lymphocytes T (LT) et B dans la réponse immunitaire, avec formation de nombreux autoantigènes et réaction en chaîne d'auto réactivité, ainsi que la sécrétion de cytokines qui entretiennent la réaction inflammatoire dans l'intima de la synoviale [4].

Ce mécanisme avec certaines altérations cellulaires sur un terrain génétique prédisposé d'hyperréactivité immunitaire, peuvent être induits par certains facteurs, à savoir : le tabagisme, certains produits bactériens, composants viraux et certains stimuli environnementaux, on s'étalera sur ces facteurs plus loin dans l'article.

Ces réactions immunitaires peuvent être identifiées avant toute manifestation clinique par la présence de FR et d'auto anticorps anti peptides citrullinés.

Les cellules recrutées dans la synoviale ou d'autres sites extra synoviaux, engagent les cellules dendritiques (CD) dans la présentation d'antigène qui peuvent migrer dans les organes lymphoïdes activant des cellules T naïves mais aussi des cellules B qui produiront des auto anticorps et peuvent migrer aux articulations où elles stimulent d'autres cellules sécrétant des cytokines comme l'IL17.

La phase destructive de la PR peut avoir un mécanisme antigène dépendant ou indépendant avec la contribution des fibroblastes, des synoviocytes et des cellules mésenchymateuses.

L'érosion osseuse est principalement causée par les ostéoclastes, la destruction cartilagineuse quant à elle est due à l'action des enzymes protéolytiques sécrétées par les synoviocytes dans le pannus.

### Facteurs génétiques :

Est-on prédisposé génétiquement pour faire une PR? Clairement la maladie est multigénique, la recherche dans ce sens est en plein essor, il faut voir la PR *-stricto sensu-* comme une affection dont l'apparition demande à la fois la présence d'un terrain particulier, dans la composition duquel les gènes HLA de classe II en combinaison avec d'autres gènes à définir jouent probablement un rôle, et une réponse à un agent extérieur, lui aussi mal défini.

*Le gène HLA* : les variants HLA DR1 ou DR4 sont associés à la PR ; on les retrouve chez 75 % des personnes atteintes de PR mais aussi chez 40 % de la population générale.

*Le gène PTPN22* : un variant est associé à la PR et au diabète de type 1. Ce variant semble favoriser l'apparition d'auto-anticorps dirigés contre des éléments de l'organisme. On

retrouve ce variant chez 30 % des personnes atteintes de PR avec facteur rhumatoïde et chez environ 20 % de la population générale [5].

*Le gène C5-TRAF1* : un variant est associé à la PR et à certaines formes d'arthrites juvéniles. Il existe très certainement d'autres facteurs génétiques qui ne sont pas encore identifiés aujourd'hui ; il existe des suspicions pour certains, mais d'autres sont très certainement encore totalement méconnus. Globalement, l'ensemble de ces facteurs (connus et méconnus) représente 30 % du risque de développer une PR [tableau 1].

**Tableau 1 :** gènes associées à la polyarthrite rhumatoïde et leurs rôles probables dans sa pathogénie.

Locus	Rôle possible
HLA-DRB1	Présentation d'antigène
PTPN22	Activation des lymphocytes T
STAT4	Différentiation des lymphocytes T
TRAF1-C5	Signal du TNF (TRAF) et activation du complément
6q23 (TNFAIP3)	Signal et production du TNF
CD40	Production d'autoanticorps
CTLA4	Activation des lymphocytes T
PADI4	Citrullination et production d'autoanticorps

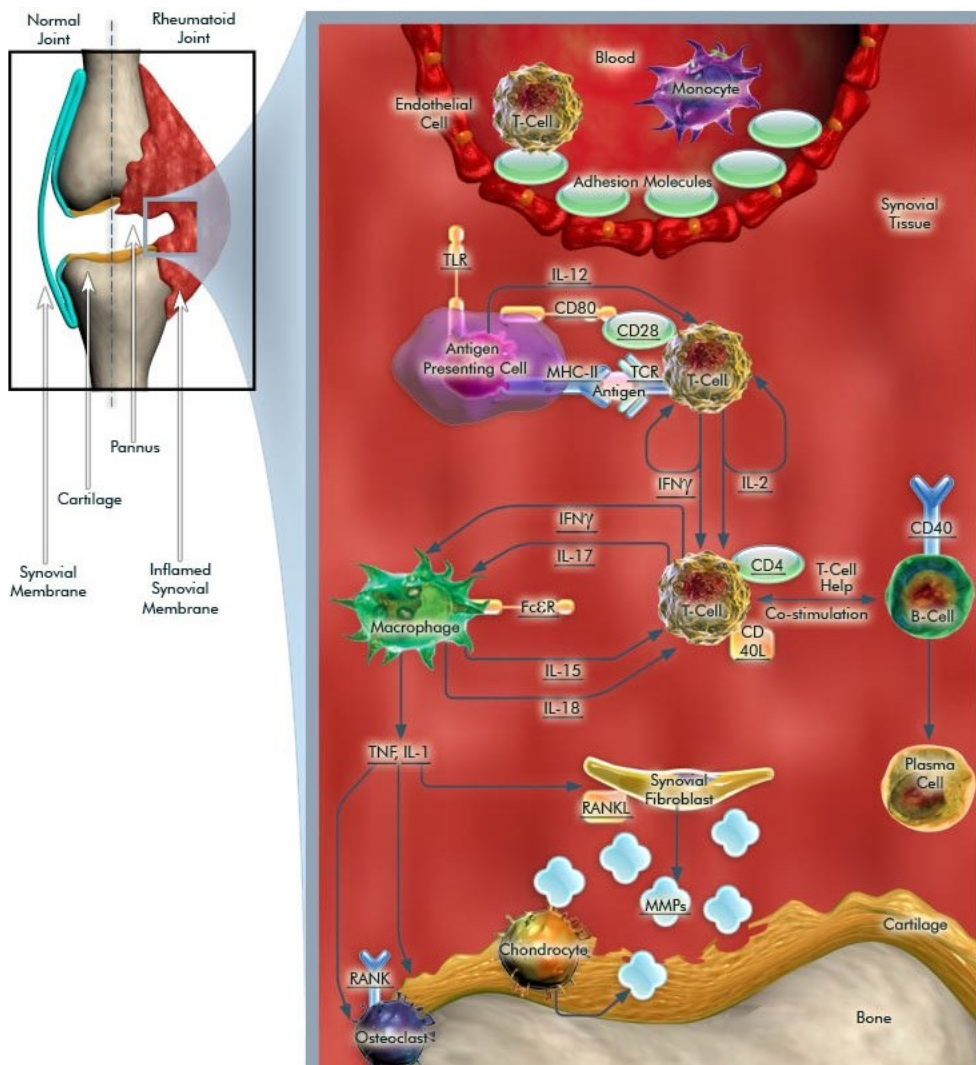
### Facteurs hormonaux :

La PR est une maladie auto immune plus fréquente chez la femme. Le sexe ratio est de (2:1 à 3:1) ceci reste insignifiant devant la thyroïdite d'Hashimoto (25:1 à 50:1). Les facteurs hormonaux ont été soupçonnés devant le fait que la PR prédomine chez la femme en période de ménopause. De plus, il existe une rémission fréquente pendant la grossesse, et souvent une poussée après l'accouchement. L'œstradiol peut influencer sur la sécrétion de l'(IFN)-  $\gamma$  (interféron gamma) [5], les récepteurs oestrogéniques sont présents à la surface des *fibroblast like synoviocytes* (FLS), leur activation entraîne la sécrétion de métalloprotéases dans la synoviale qui participent dans la destruction cartilagineuse. Tout ceci peut incriminer la part hormonale dans la genèse de la maladie.

### Facteurs d'environnement et tabagisme :

De nombreux facteurs environnementaux contribuent certainement à la susceptibilité de faire une PR. Le tabagisme est fortement incriminé dans la PR séropositive dans certaines populations. Ceci pourrait être expliqué par l'interaction du tabagisme dans la réaction immunitaire innée. Les peptides citrullinés ont été retrouvés dans le produit du lavage broncho alvéolaire des fumeurs, ceci pourrait constituer un stimulus pour la production d'auto anticorps anti peptides citrullinés chez certains individus. En gros, les fumeurs ont un risque un peu plus élevé de déclencher une PR que les non-fumeurs [6].

On pense que des facteurs d'environnement interviennent dans la survenue de la maladie : en effet, on constate que dans certaines zones géographiques, la PR est plus ou moins fréquente. Un environnement stressant peut contribuer dans la pathogénie de la maladie : dans 20 à 30 % des cas, on constate que la PR survient après un événement marquant comme un deuil ou une séparation. De la même manière, de nombreux polyarthritiques témoignent que les stress quotidiens ou les événements de vie éprouvants, influent sur leurs symptômes et l'intensité des poussées.



**Figure 1 :**  
L'inflammation de la membrane synoviale est caractérisée par un infiltrat de cellules de type macrophagique, de lymphocytes T autoréactifs (CD4 essentiellement, et de phénotypes Th1), et de plasmocytes. Ces cellules révèlent des marqueurs d'activation (HLA classe II, molécules d'adhésion, récepteurs de cytokines). On note également une hyperplasie des synoviocytes et des fibroblastes, une activation endothéliale avec hyperangiogenèse et formation du pannus synovial. Les mécanismes se joignent vers une production intense de cytokines pro-inflammatoires : TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 qui induit la production de prostaglandines, collagénases, RANKL à l'origine des lésions ostéo-cartilagineuses. Le liquide synovial s'accroît considérablement en volume ; sa viscosité est diminuée et les polynucléaires peuvent représenter jusqu'à 90 % des cellules.

Image non copyrightée accédée à partir de l'url : <http://www.ebioscience.com/ressources/pathways/pathogenes-is-of-rheumatoid-arthritis.htm>

### Rôle des cytokines :

Les différentes formes de polyarthrites rhumatoïdes que le praticien observe au quotidien traduisent les modulations de l'interaction (terrain/agent extérieur) par une série de facteurs qui régissent la réaction inflammatoire : les cytokines. Il existe dans l'articulation rhumatoïde un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire, comme le TNF- $\alpha$ , l'IL1 et l'IL6, sont présents en excès, et les cytokines à action anti-inflammatoire, représentées par l'IL10, l'IL4, l'IL13, les récepteurs solubles du TNF-alpha et l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (IL1-RA), qui sont présents en quantité insuffisante et ne peuvent bloquer l'action des premières. Des cytokines favorisant l'angiogenèse et la prolifération cellulaire sont également retrouvées dans la membrane synoviale TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor beta*), VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) et FGF1 et 2 (*Fibroblast Growth Factors 1 and 2*) [7]. Cette angiogenèse est indispensable au recrutement des lymphocytes, macrophages et polynucléaires neutrophiles sanguins. Ces cytokines et leurs récepteurs sont des cibles thérapeutiques particulièrement importantes.

### PHASES DE DÉVELOPPEMENT DE LA PR

#### Phase d'initiation :

Le mécanisme de déclenchement du processus pathologique reste inconnu. Le premier événement pourrait être une réponse inflammatoire « non spécifique » en réponse à un

stimulus encore non identifié, avec accumulation locale de monocytes/macrophages qui produisent des cytokines proinflammatoires comme l'IL1, le TNF- $\alpha$  et l'IL6 [8]. Les peptides antigéniques qui déclencheraient spécifiquement la PR demeurent inconnus. On tend actuellement à incriminer des autoantigènes situés dans l'articulation (collagène type 2, protéoglycanes, protéines de la matrice) ainsi que des peptides d'origine exogène, issus de bactéries ou de virus.

#### Phase de recrutement et d'inflammation

Le processus inflammatoire est donc initié par les macrophages. Ceux-ci contribuent ensuite au recrutement non spécifique des LT et polynucléaires sanguins, grâce à l'action de cytokines à activité chimiotactique et à l'augmentation, par le TNF- $\alpha$ , de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales. Les macrophages interagissent *in situ* avec les LT en leur présentant des peptides antigéniques associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Cette activation est ensuite amplifiée par les LT CD4+, responsables d'activations cellulaires en cascade, de la production accrue de cytokines et de molécules effectrices, amplifiant l'inflammation locale et provoquant des destructions tissulaires [9].

Des lymphocytes B (LB) sont activés localement par les LT CD4+. Ils se multiplient et se différencient en plasmocytes qui produisent des immunoglobulines polyclonales et du facteur rhumatoïde (FR). Ceux-ci participent au mécanisme lésionnel de la PR. Ils interviennent dans les lésions de vascularite par

l'intermédiaire de dépôts de complexes immuns FR-IgG sur les parois vasculaires. Les FR à la surface des lymphocytes B présentent de façon efficace des peptides antigéniques aux LT [10].

L'augmentation anormale du nombre des polynucléaires neutrophiles (PN) dans le liquide synovial des sujets atteints de PR serait due à un exsudat, lui-même favorisé par la production locale de facteurs chimiotactiques, produits de l'activation du complément et de l'activation cellulaire locale [9]. En réponse à l'ingestion de complexes immuns et à l'activation locale par les cytokines et chémokines, les PN infiltrés dans la synoviale produisent des métabolites, d'autres médiateurs de l'inflammation, dont les métabolites de l'acide arachidonique, qui renforceraient les phénomènes inflammatoires.

Ainsi, l'interaction RANKL/RANK sur des macrophages attirés et sensibilisés par le M-CSF (*macrophage colony stimulating factor*) induira leur fusion et la formation d'une cellule géante multinucléée à potentiel ostéorésorptif : l'ostéoclaste mature. L'interaction RANK/RANKL est capitale pour la formation d'ostéoclastes [Figure 1]. L'ostéoprotégérine est un inhibiteur soluble de la liaison RANKL/RANK qui diminue l'ostéoclastogénèse. Lors de la PR, on retrouve une forte augmentation de l'expression de RANKL à la surface des *fibroblast-like synoviocytes*, des ostéoblastes et des lymphocytes T infiltrant l'os et l'articulation atteinte [11].

L'IL1 augmente la formation d'ostéoclastes par une action stimulant la synthèse de M-CSF. Cet effet de l'IL1 est à l'état physiologique inhibé par les œstrogènes [12].

### Angiogenèse - Pannus

Les lésions observées initialement sont dues à une atteinte microvasculaire et à un infiltrat périvasculaire par des cellules myéloïdes, puis des lymphocytes. L'atteinte vasculaire, segmentaire ou focale, inclut des microthromboses et une néovascularisation [10]. On note également une hyperplasie des cellules synoviales. Le tissu synovial inflammatoire et prolifératif, ou « pannus », tend à recouvrir le cartilage articulaire et serait le siège de la production d'enzymes, responsables de la destruction du cartilage et de l'os.

### Phase de réparation

La phase de réparation, responsable de la fibrose articulaire, a lieu parallèlement à la phase de destruction, mais ne compense pas le processus de destruction. Elle fait participer des facteurs de croissance et le TGF-beta.

### CONCLUSION

La pathogénie de la PR comme ses étiologies restent mal élucidées, les dernières connaissances acquises confirment la complexité de sa physiopathologie ; l'intervention d'acteurs exogènes (bactéries, virus, tabagisme) comme endogènes (facteurs intracellulaires, cytokines, chémokines...) nous a permis de mieux comprendre la maladie. Les progrès apportés dans la compréhension du mécanisme inflammatoire de la maladie ont permis une avancée considérable dans la prise en charge thérapeutique en créant de nouvelles armes biologiques. Des efforts doivent être consentis pour mieux cerner cette pathologie et comprendre au mieux le mécanisme de son déclenchement.

**Déclaration d'intérêts** : aucun auteur n'a de conflit d'intérêt à déclarer en rapport avec cet article.

### RÉFÉRENCES

- Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36: 182-8.
- Slimani S, Ladjouze-Rezig A. Prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Algeria: a prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Mar;53(3):571-3
- Shotorbani SS, Su ZL, Xu HX. Toll-like receptors are potential therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *World J Biol Chem* 2011;2:167-72.
- Firestein GS, Zvaifler NJ: How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? II. T cell-independent mechanisms from beginning to end. *Arthritis Rheum* 46 : 298 , 2002.
- Boki KA, Drosos AA, Tzioufas GA, et al: Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. *Ann Rheum Dis* 52 : 517 , 1993
- Kuhn KA, Kulik L, Tomooka B, et al. Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. *J Clin Invest* 2006;116(4):961-973.
- Henrik K et al. Smoking is a major preventable risk factor for Rheumatoid arthritis Estimations of risks after various exposures to cigarette smoke; *Ann Rheum Dis*. Mar 2011; 70(3): 508-511. Published online Dec 13, 2010.
- Yeo L, Toellner KM, Salmon M et al. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2022-8.
- Gary S. Firestein Part 9 – Rheumatoid Arthritis 69 – Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis Volume II. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 9th ed. Saunders 2012.
- Saber T, Veale DJ, Balogh E et al. Toll-like receptor 2 induced angiogenesis and invasion is mediated through the Tie2 signalling pathway in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2011;6:e23540.
- Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev* 2011;11:123-31.
- Beavis PA, Gregory B, Green P et al. Resistance to regulatory T cell-mediated suppression in rheumatoid arthritis can be bypassed by ectopic foxp3 expression in pathogenic synovial T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:16717-22.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des lecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter [BatnaJMS@gmail.com](mailto:BatnaJMS@gmail.com) ou connectez-vous sur le site de la revue : [www.batnajms.com](http://www.batnajms.com)