

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Sétif 1 Ferhat Abbas
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة سطيف 1 فرحات عباس
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biochimie

N°...../Bioch/SNV/2025

MÉMOIRE

Présenté par

Benderradj Ahlem

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie

THÈME

ROLE DES CYTOKINES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE : PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT

Présenté devant le jury le.30/09./2025

Jury

Président	Dr Nadia Benzidane	MCA	Université Sétif 1
Promoteur	Pr Lekhmici Arrar	Professeur	Université Sétif 1
Examinatrice	M. Wafa Cheniti	MAA	Université Sétif 1

Laboratoire de Biochimie Appliquée

2024-2025

Dédicaces

Louange à Dieu seul,

Ce modeste travail est dédié spécialement

A ma chère **maman**, ma raison de vivre, en témoignage de ma reconnaissance pour sa patience, son amour et ses sacrifices.

A mon cher **papa** pour son amour et son dévouement.

«À vous, mes parents, je dis merci d'avoir fait de moi celui que je suis aujourd'hui. Aucune dédicace ne pourra exprimer mes respects, mes considérations et ma grande admiration pour vous. Puisse ce travail vous témoigne mon affection et mon profond amour»

À mes chers Richères enfants **Malak, Yaakoub, et Ismail Abd el Aali**, dont la complicité et l'affection ont toujours été une source de force. Que Dieu vous garde pour moi.

«À vous, je souhaite une vie pleine de bonheur, de joie et de réussite »

À mon époux **Badis**, qui apportent joie et inspiration à ma vie.

A mes soeurs **Siham, Wided**, et **Amina** et tous ses enfants . Et mes frères **Abdellah** et sa femme **Merieme** et son petit fils **Mouhamad Taha** . et mon petit frère **Malik**

A mes amis, pour leur amitié fidèle et leur encouragement continu.
Pour finir, à tous ceux que j'aime et qui m'aiment, je dédie ce mémoire.

AHLAM

Remerciements

Avant tout, je remercie Dieu le Tout-Puissant, le Miséricordieux de nous avoir donné le courage, la sante et la persistance et de nous avoir permis de finaliser cette étude dans de meilleurs conditions.

Nous tenons à remercier chaleureusement le professeur ARRAR Lekhmici pour son encadrement exceptionnel. Sa qualité d'encadrement, sa patience, sa rigueur et sa disponibilité ont grandement contribué à la réalisation de ce mémoire. Nous lui sommes reconnaissants pour ses précieux conseils et son soutien tout long de notre travail.

Nos sincères remerciements vont également aux membres du jury qui ont accepté d'examiner notre recherche et de l'enrichi par leurs propositions. Nous les remercions pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail.

Enfin, à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin pour la réalisation de ce projet de fin d'étude.

Liste des figures et tableaux

Figure	Page
Figure 1 : Schéma d'une articulation synoviale à l'état normal.....	4
Figure 2 : Représentation schématique de la membrane synoviale	6
Figure 3 : mécanisme physiopathologique impliqué dans la polyarthrite rhumatoïde	8
Figure 4 : Réaction de citrullination catalysée par la peptidylarginine déiminase.....	10
Figure 5 : Signaux nécessaires à l'activation des LT CD4+ par les C.....	11
Figure 6 : Cascade de réactions à la suite de l'activation d'un LT CD4+.....	13
Figure 7 : Récepteurs du TNF α . D'après « Role of TNF–TNF Receptor 2.....	18
Figure 8 : Rôles du TNF α dans la PR	22
Figure 9 : Le TNF α perturbe la signalisation de l'IL-10 via l'axe NOX2- ROS-Lyn-SHP1 dans les monocytes	23
Figure 10 : Signification physiologique de la voie et du mécanisme d'action de JAKi....	39
Tableau 1 : Les différentes cytokines et leurs rôles dans la pathogenèse de la PR	16

Liste des abréviations

ACPA	Anti-peptides cycliques citrullinés
boDMARDS	Disease- Modifying Anti –Rheumatic Drugs biologicals .
bsDMARDS	Disease- Modifying Anti –Rheumatic Drugs biologicals biosimilaires
cAMP	Adénosine monophosphate cyclique
CD	les cellules dendritiques .
CPA	Cellules présentatrices d'antigènes
CRP	Protéine C-réactives
csDMARDS	Disease- Modifying Anti –Rheumatic Drugs synthétiques conventionnels
CXCL	Chimiokine (C-X-C motif) ligand .
DMARDS	Disease-modifying antirheumatic drugs
ERK	Extracellular signal-regulated kinases 1/
FLS	Synoviocytes de type fibroblastique
FR	Facteur Rhumatoïde
GM-CSF	Granulocyte/Macrophage- Colony stimulating factor .
HTLV	virus T- lymphotrope humain .
IAP	inhibitrices de l'apoptose .
IL6	Interleukine 6
IRM	Imagerie par résonance magnétique
JAK1	Janus kinase 1.
JNK	c-Jun NH2-terminal kinas .
MAI	Maladie auto-immune
MAPK	Mitogen-activated protein kinase .
MHC	Complexe majeur d'histocompatibilité
MMP	métalloprotéinases matricielle .
NADPH	Nicotinamide adénosine dinucléotide phosphate .
NF-κB	Nuclear factor-kappa B .
PAD	peptidylarginine désaminase
PD	Processus de description
PR	Polyarthrite rhumatoïde
RANK	Receptor activator of nuclear factor- kB
RANKL	Receptor activator of nuclear factor- kB ligand
SHP1/2	Src homology phosphatase 1/2
SNP	Polymorphisme nucléotidique

SOD	superoxyde dismutases .
STAT3	Signal Transducer And Activator Of Transcription 3 .
TF	Facteur de transcription
TG	Gène cible
TGFB1	Facteur de croissance de transformation beta 1
TGFβ	Transforming growth factor beta .
TNF	Facteur de nécrose tumorale
tsDMARDS	Disease- Modifying Anti –Rheumatic Drugs synthétiques ciblés
UDGPD	uridine diphosphoglucose déshydrogénase .
VCAM_1	vascular cell adhesion molecule _1
VEGF	facteur de croissance de l' endothélium vasculaire .
Cyt	cytokine

RESUME

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie très hétérogène du fait de sa sévérité et la fréquence des formes sévères nous avons essayé dans ce travail de voir les différentes hypothèses sur sa cause et les différents processus complexes qui caractérisent cette pathologie, et ses différentes formes cliniques ainsi on a décrit les différents moyens diagnostique que ce soit clinique radiologique , biologique ainsi que chacun de ces moyens à sa place pour établir le diagnostique positif et différentiel ainsi qu'on a vu les différents moyens thérapeutiques ciblé dont on dispose actuellement de cette maladie qui est du à une mauvaise rencontre du terrain génétique et d'un environnement néfaste.

Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde, clinique, physiopathologie, traitement ciblée, cytokines.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a very heterogeneous disease because of its severity and the frequency of severe forms we have tried in this work to see the different hypotheses on its cause and the different complex processes that characterize this pathology, and its different clinical forms so we described the different diagnostic means, whether clinical radiological, biological as well as each of these means in its place to establish the positive and differential diagnosis as well as we have seen the different targeted therapeutic means that we currently have for this disease which is of the to a bad meeting of the genetic ground and a harmful environment.

Keywords: rheumatoid arthritis, physiopathologic, targeted therapy , pathophysiologic,cytokins.

المخلص

التهاب المفاصل الروماتويدي هو مرض غير متجانس للغاية بسبب شدته و تواتر الأشكال الحادة التي جربناها في هذا العمل لرؤية الفرضيات المختلفة حول سببها والعمليات المعقدة المختلفة التي تميز هذا المرض , وأشكاله السريرية المختلفة. لذلك نحن وصف وسائل التشخيص المختلفة , سواء كانت إشعاعية سريرية و بيولوجية و كذلك كل هذه الوسائل في إمكانها لتحديد ا لتشخيص الوضعي و التفاضلي وكذلك رأينا الوسائل العلاجية المستهدفة المختلفة التي لدينا حاليا لهذا المرض الذي هو من إلى اجتماع سيئ للأعراض الوراثية و البيئة الضارة.

الكلمات المفتاحية : الالتهاب الريماتويدي ، الفيزيولوجيا المرضية . العلاجات المستهدفة و السيتوكينات

Sommaire

INTRODUCTION	01
1 . LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE.....	03
1.1 ARTICULATION	03
1.2 IMPLICATION DES CELLULES DANS LA PATHOLOGIE DE LA PR	04
1.3 LES CYTOKINES.....	07
1.4 PHYSIOPATHOLOGIE.....	07
1.4.1 CITRULLINATION.....	07
1.4.2 ACTIVATION DE L'IMMUNITE INNEE.....	09
1.4.3 ACTIVATION DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE.....	09
1.5 IMPLICATION DES CYTOKINES.....	14
1.5.1 ACTION DE TNF alfa ET L'INTERLEUKINE- 10	15
1.5.1.1 SIGNALISATION INTRACELLULAIRE DU TNF alfa	16
1.5.1.2 TNF alfa.....	16
2 . ROLES DES CYTOKINES DANS LE TRAITEMENT DE LA PR.....	22
2.1 . CYTOKINES COMME MARQUEURS BIOLOGIQUES	22
2.1.1 . INTERET DES BIOMARQUEURS DANS LE DIAGNOSTIC PRECOCE ET LE SUIVI DE LA PR.....	22
2.1.2. DOSAGE DES CYTOKINES	23
2.1.2.1 TNF alfa	23
2.1.2.2 IL BETA	24
2.1.2.3 IL-6.....	24
2.1.2.4. IL – 17.....	25
2.1.2.5. AUTRES CYTOKINES ET CHIMIOKINES.....	25
2.2 STRATÉGIES THERAPEUTIQUES CIBLEES SUR LES CYTOKINES DANS LA PR.....	27
2.2.1 HISTORIQUE ET EVOLUTION DES TRAITEMENTS.....	27
2.2.2. LES BIOTHÉRAPIES	29
2.2.3 INHIBITEURS DU TNF alfa	29
2.2.4 INHIBITEURS DE IL-6.....	31