

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N° : 117

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
D.E.S. Rhumatologie

PAR

Nom et prénom : SZTEJKOWSKI Cédric

Date et lieu de naissance : 24 Juillet 1995 à Mulhouse

Titre de la Thèse

Les biopsies synoviales au cours de la polyarthrite rhumatoïde : Synthèse scientifique, progrès
physiopathologiques et perspectives d'aide thérapeutique

Président de thèse : Pr SIBILIA Jean, Professeur Universitaire et Doyen de la Faculté de Médecine

Directeur de thèse : Pr GOTTENBERG Jacques-Eric, Professeur Universitaire



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition SEPTEMBRE 2022
Année universitaire 2022-2023

- **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SIBILIA Jean
- **Première Vice Doyenne de la Faculté** : Mme CHARLOUX Anne
- **Doyens honoraires :** (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
(1989-1994) M. VINCENDON Guy
(1994-2001) M. GERLINGER Pierre
(2001-2011) M. LODES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique
DOLLFUS Hélène Génétique clinique

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation		Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01	Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPô	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01	Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02	Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03	Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01	Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
BERNA Fabrice	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02	Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01	Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAIS Laurent	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
BONNOMET François	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matfhieu	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier	RPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Haute-pierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TRANCHANT Christine	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Cspi : Chef de service par intérim - CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BENOTMANE Ilies		• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme BRU Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DELHORME Jean-Baptiste		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénéréologie
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme PORTER Louise		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
TALHA Samy		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
---------------------------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
M. DILLESEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mr KESSEL Niels	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pre Ass. DUMAS Claire
Pr Ass. GRIES Jean-Luc
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne
Pr Ass. GUILLOU Philippe
Pr Ass. HILD Philippe
Pr Ass. ROUGERIE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette
Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé
Dr GIACOMINI Antoine
Dr HOLLANDER David
Dre SANSELME Anne-Elisabeth
Dr SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr DEMARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - GRUCKER Daniel (Physique biologique)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
 - MULLER André (Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur)
 - ROUL Gérald (Cardiologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépto-Gastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUFOR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAY Gérard (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.13	STEIB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

Légende des adresses :

FA : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de HautePierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

ICANS - Institut de CANcérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 68 76 67 67

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

(version historique)

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Ces quelques lignes sont insuffisantes pour exprimer l'expression sincère de toute ma gratitude envers l'ensemble des membres de mon entourage.

Je tiens tout d'abord à remercier l'ensemble des membres du jury de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse. Merci au Pr SIBILIA Jean d'avoir accepté la présidence du jury et d'être présent en ce jour.

Je tiens à remercier chaleureusement mon directeur de thèse, Pr GOTTENBERG Jacques-Eric. Ce fut un plaisir et un honneur d'avoir pu rédiger ce manuscrit sous votre direction. Vous avez su me diriger vers mes premières passions avec ce sujet alliant la physiopathologie, les pathologies inflammatoires et les gestes techniques. Merci énormément d'avoir pris le temps nécessaire pour m'accompagner dans ce projet, et j'espère qu'il ne s'agit que d'un commencement.

Merci au Dr MESSER Laurent de m'avoir accompagné sur les premiers instants de ma thèse lors de mon arrivée à Colmar. Tes conseils de lecture et ton travail sur les prélèvements synoviaux m'ont largement aidé à la rédaction de ce manuscrit.

Merci au Dr CHATELUS Emmanuel d'être au sein de ce jury de thèse. Merci pour tout l'accompagnement, les connaissances et les conseils toujours justes et ciblés que tu prodigues.

Merci au Dr WEINGERTNER Noelle d'avoir accepté cette invitation. Je ne peux que vous remercier pour toute votre aide et le temps que vous avez su m'accorder. La lecture des lames n'aurait pas été possible sans votre présence.

Merci au Dr BLAESS Julien d'avoir accepté cette présence au sein du jury. Tu m'as appris la rhumatologie lors de mon premier semestre en rhumatologie et je ne peux que t'en remercier. Après m'avoir accompagné à mes débuts tu m'accompagnes désormais vers la fin de mon internat.

Le travail de thèse est personnel mais nécessite une étroite collaboration tant au niveau scientifique, qu'au niveau relationnel. Il est nécessaire d'avoir un entourage pour être doctorant, et vous tous qui m'avez aidé, je vous en suis reconnaissant et je vous remercie.

Du côté rhumatologue, je ne peux que débiter par te remercier Eden. Déjà merci de m'avoir motivé à choisir la rhumatologie comme spécialité ; tu as été un exemple à chaque reprises où je t'ai croisé durant mon externat. Je me rappelle encore largement ce coup de téléphone en panique de dernière minute avant le choix de spécialité, tu as su me convaincre. Tu continues de m'accompagner dans mon parcours professionnel en gardant toujours les mots justes pour me motiver. Merci

Merci également à toi Johanna pour tout le soutien et les mots justes. Sans ça je n'aurais jamais tenu dans les moments difficiles et de doute.

Merci à toi Jeremy ! Bien que tu te sois retiré dans l'Ouest de la France, tu as été un pilier pour mon internat. Tu m'as donné le goût de l'échographie articulaire, pour les gestes bien réalisés. Tu as toujours le mot pour rire tout en étant sérieux et impeccable sur la prise en charge des patients. Merci aussi de m'avoir rassuré sur les séances d'escalade. Actuellement seul avec Mathieu pour ces séances, je subis son talent incroyable.

Merci à toi Marina, d'avoir été calme et rassurante à tout moment. Toi aussi tu m'as donné le goût à l'échographie, toi aussi tu m'as soutenu dans toutes les démarches et m'a accompagné dans mes premiers pas de rhumatologue.

Je ne pourrais pas convenablement remercier toute l'équipe médicale de la rhumatologie strasbourgeoise et colmarienne sinon je manquerais de place pour le manuscrit de thèse ! Mais par ces quelques mots je tiens à tous vous remercier : Pierre-Marie, Lionel, Laura, Aurélien merci

énormément pour toute l'aide et la connaissance apportée au cours de mon passage à Colmar.

J'espère que ce n'est que partie remise !

Philippe, Marc, Charline, Laurent, Dr JAVIER, Leila, je tiens à tous vous remercier pour tout ce que vous m'avez appris et toute l'aide apportée.

Merci énormément à toute l'équipe paramédicale des services de rhumatologie de Strasbourg et de Colmar, c'est un véritable honneur de travailler avec de telles équipes.

Merci à toi Hugo pour tout l'accompagnement, toutes les séances d'échographies, toutes les séances « RCP » et avis partagés. Merci pour ta gentillesse et ton soutien pendant cette période difficile de l'écriture de ce manuscrit de thèse. J'ai hâte de continuer à travailler avec toi et de voir où cela va nous mener !

Merci Sarah pour tous les moments qu'on a partagés ensemble, pour tous les fous rires et les moments passés ensemble.

Merci énormément Amandine pour tous nos moments partagés que ce soit en immuno ou en dehors. Grâce à toi j'ai énormément progressé sur tous les aspects, qu'ils soient personnels ou professionnels. Dans la difficulté on a su se serrer les coudes et affronter les multiples obstacles qui étaient devant nous pendant ce semestre d'immunologie. Jamais personne n'aura autant haï la piscine que nous deux, ni « bitché » sur tout ce qui bouge. Merci pour tout encore et hâte de te voir soutenir ta thèse !

Merci Mathieu, je n'ai qu'une hâte, pouvoir enfin reprendre avec assiduité les séances d'escalades maintenant que j'en serai débarrassé de cette thèse !

A mes précieux co-internes qui ont eu le malheur ou la chance de partager un ou plusieurs semestres avec moi.

Merci Antonin, Timothée, Etienne, Jeanne, Aurélie, Charlotte, Alice, Antoine, Jacques, Chaïma, Laura, Arthur, Diane, Thibault, Elsa. Merci pour toute votre aide et nos moments passés ensemble.

Après avoir écrit si peu pour remercier mon entourage Il est temps pour moi de remercier ma famille,

Avant tout et en premier lieu, mes premières pensées et remerciements vont à mon premier supporter de toujours. Papi, à l'heure où j'écris ces quelques mots tu es dans un autre monde cependant je sais que tu es toujours à mes côtés et que tu me soutiens comme tu l'as toujours fait quelle que soit la situation. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, merci pour tout.

Liebe Grosseltern, ich möchte mich von ganzem Herzen für eure bedingungslose Unterstützung während meiner akademischen Reise bedanken. Eure Liebe und Ermutigung haben einen entscheidenden Einfluss auf meinen Erfolg gehabt. Danke für alles.

Merci pour tout à toute ma famille qui d'ailleurs a su se libérer pour venir à Strasbourg m'accompagner pendant ma soutenance de thèse. J'en ai déjà les larmes aux yeux rien qu'à l'idée de tous vous voir réunis dans cette salle pour me soutenir. Vous n'avez pas idée à quel point cela me touche, merci ... (ça y est, quelques larmes ont commencé à couler). C'est grâce à votre amour inébranlable.

Un grand merci à maman, papa et Gwenaëlle. Vous avez toujours été à mes côtés pour me soutenir quelles que soient les circonstances. Je vous aime.

Merci également à ma belle-famille qui s'est déplacée depuis Venoy et alentours jusqu'à Strasbourg. On ne se connaît que depuis peu de temps pourtant j'ai l'impression de toujours vous avoir connus et vous m'avez fourni plus d'amour que nécessaire. Je ne sais pas comment exprimer mes remerciements ni vous rendre la pareil. Un énorme merci pour tout, et merci à Roselyne pour le travail de relecture.

Et pour finir mes derniers mots de remerciement te reviennent Mathilde. Ton soutien émotionnel et ton écoute attentive m'ont aidé à surmonter les moments difficiles de ce processus de thèse. Tes mots d'encouragement ont été une bouée de sauvetage dans les périodes de doute et d'incertitude. Ta présence à mes côtés a rendu ce voyage beaucoup plus significatif et agréable.

Je ne pourrais pas avoir rêvé d'une meilleure partenaire de vie pour m'accompagner dans cette aventure. Ton dévouement et ta compréhension envers les longues heures passées à travailler sur ma thèse ont été exemplaires. Je suis profondément reconnaissant de t'avoir à mes côtés, et je suis impatient de partager les succès futurs avec toi.

Table des matières

1.	<u>LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE</u>	25
1.2.	ÉPIDEMIOLOGIE CONTEMPORAINE	26
1.3.	CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	27
1.3.1.	ATTEINTES ARTICULAIRES	27
1.3.2.	ATTEINTES EXTRA-RHUMATOLOGIQUES	28
1.3.2.1.	Atteinte pulmonaire et ses annexes.....	28
1.3.2.1.1.	Atteintes des voies aériennes supérieures.....	29
1.3.2.1.2.	Atteinte des voies aériennes inférieures.....	29
1.3.2.1.3.	Pneumopathies interstitielles	29
1.3.2.1.4.	Atteintes pleurales	30
1.3.2.2.	Atteinte cutanée.....	31
1.3.2.2.1.	Vascularite rhumatoïde.....	31
1.3.2.2.2.	Dermatose neutrophilique	32
1.3.2.2.3.	Les nodules rhumatoïdes	32
1.3.2.3.	Atteinte ophtalmologique	33
1.3.2.4.	Atteinte hématologique	34
1.3.2.5.	Atteinte cardiovasculaire.....	35
1.4.	CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES	35
1.4.1.	LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE IMMUNOPOSITIVE	37
1.4.1.1.	Facteur rhumatoïde.....	37
1.4.1.2.	Anticorps anti-protéines modifiées (AMPA).....	38
1.4.1.2.1.	Anticorps anti-peptide citrulliné	39
1.4.1.2.2.	Les anticorps anti-CarP	41
1.4.2.	POLYARTHRITE RHUMATOÏDE IMMUNONEGATIVE.....	41
1.4.3.	POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DIFFICILE A TRAITER	42
1.5.	FACTEURS DE RISQUE	43
1.5.1.	GENETIQUES	43
1.5.1.1.	Le Human Leucocyte Antigen	44
1.5.1.1.1.	Le HLA de classe I	44
1.5.1.1.2.	Le HLA de classe II	45
1.5.2.	ENVIRONNEMENTAUX.....	46
1.5.2.1.	ACPA et poumon	46
1.5.2.2.	Le tissu mucoïde.....	47
1.5.3.	INFECTIEUX	48
1.6.	NOTION DE PHYSIOPATHOLOGIE ET PHASES DE LA MALADIE	48
1.6.1.	PHASE PRE-CLINIQUE	48
1.6.2.	PHASE CLINIQUE	49
1.6.3.	POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ETABLIE ACTIVE	49
1.7.	DIAGNOSTIC DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	50
1.8.	TRAITEMENTS	50
2.	<u>LA MEMBRANE SYNOVIALE</u>	52
2.1.	METHODES DE PRELEVEMENT	52
2.1.1.	PRELEVEMENTS CHIRURGICAUX	54
2.1.1.1.	Chirurgie à « ciel ouvert ».....	54
2.1.1.2.	Arthroscopie.....	54

2.1.2.	PRELEVEMENT NON-CHIRURGICAUX	55
2.1.2.1.	Biopsie à l'aiguille à l'aveugle	55
2.1.2.2.	Prélèvement échoguidé.....	55
2.1.2.2.1.	Biopsie synoviale à l'aide d'une aiguille à guillotine ou semi-automatique	56
2.1.2.2.2.	Biopsie synoviale à l'aide d'un forceps.....	58
2.1.3.	PREREQUIS A LA REALISATION DE LA BIOPSIE SYNOVIALE ECHOGUIDEE.....	59
2.1.4.	PRESERVATION DU TISSU	60
2.1.5.	TOLERANCE ET SUCCES TECHNIQUE.....	61
2.1.6.	INTERET DE LA REALISATION D'UNE BIOPSIE SYNOVIALE	63
2.1.7.	COMPARABILITE DES TISSUS SYNOVIAUX INTER ET INTRA-OBSERVATEURS	64
2.2.	SCORE DE CLASSIFICATION HISTOLOGIQUES ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES	65
2.2.1.	SCORE DE CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DU TISSU SYNOVIAL.....	66
2.2.2.	SCORE DE CLASSIFICATION IMMUNO-HISTOCHIMIQUE.....	68
3.	<u>TISSU SYNOVIAL</u>	<u>70</u>
3.1.	EMBRYOGENESE.....	70
3.1.1.	GENERALITES.....	70
3.1.2.	ORIGINE CELLULAIRE DES DIFFERENTES STRUCTURES	71
3.2.	HISTOLOGIE NORMALE	72
3.2.1.	L'INTIMA / MEMBRANE BORDANTE	73
3.2.1.1.	Les synoviocytes de type A.....	73
3.2.1.2.	Les synoviocytes de type B	75
3.2.1.2.1.	Synoviocytes fibroblastiques de la couche intimale.....	76
3.2.1.2.2.	Synoviocytes fibroblastiques de la couche sous-intimale	76
3.2.2.	LE TISSU SOUS-INTIMAL / CHORION	77
3.2.2.1.	La membrane aréolaire	78
3.2.2.2.	La membrane fibrineuse.....	78
3.2.2.3.	La membrane adipocytaire.....	78
4.	<u>HISTOPATHOLOGIE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE</u>	<u>80</u>
4.1.	PATHOGENIE SYNOVIALE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	80
4.1.1.	LE ROLE DU SYNOVIOCYTE DE TYPE A, SYNOVIOCYTE MACROPHAGIQUE	80
4.1.1.1.	Polarisation cellulaire	81
4.1.1.2.	Activation cellulaire	82
4.1.1.2.1.	Toll-like receptor	83
4.1.1.2.2.	GM-CSF / M-CSF.....	84
4.1.1.2.3.	Récepteurs aux immunoglobulines	85
4.1.1.3.	Réponse inflammatoire	85
4.1.1.4.	Destruction osseuse	86
4.1.1.5.	Interactions cellulaires	87
4.1.1.6.	Capacité de cicatrisation tissulaire et résolution de l'inflammation	87
4.1.1.7.	Marqueur de réponse thérapeutique	90
4.1.2.	LE ROLE DU SYNOVIOCYTE DE TYPE B, SYNOVIOCYTE FIBROBLASTIQUE (SF)	90
4.1.2.1.	Activation cellulaire	91
4.1.2.2.	Capacité d'invasion tissulaire	93
4.1.2.3.	Résistance à l'apoptose	94
4.1.2.4.	Adhésion au cartilage et activation ostéoclastique.....	94

4.1.2.5.	Participation à la réponse immunitaire innée et adaptative par les synoviocytes fibroblastiques sous-intimaux.....	95
4.1.2.5.1.	Attraction, activation et survie des lymphocytes T	97
4.1.2.5.2.	Chemoattraction et cytokines inflammatoires.....	98
4.1.2.6.	Réponse aux divers agents thérapeutiques	100
4.1.2.6.1.	Traitements conventionnels synthétiques	100
4.1.2.6.2.	Traitements biologiques.....	101
4.1.2.6.3.	Traitement ciblés.....	101
4.1.3.	LE ROLE DU LYMPHOCYTE B.....	102
4.1.3.1.	Lymphocytes B auto-réactifs	103
4.1.3.2.	Points de contrôle immunitaires déficients.....	104
4.1.3.3.	Activité ostéoclastogénique	105
4.1.3.4.	Pattern d'infiltration.....	105
4.1.3.5.	Efficacité thérapeutique	105
4.1.4.	LE ROLE DU LYMPHOCYTE T	106
4.1.4.1.	Lymphocyte T CD8.....	107
4.1.4.2.	Lymphocytes T CD4 helper	107
4.1.5.	LES STRUCTURES LYMPHOÏDES TERTIAIRES.....	108
4.1.5.1.	Tissu synovial.....	110
4.1.5.2.	SLT et PR	110
4.1.5.3.	SLT et réponse thérapeutique	112
4.1.5.3.1.	Anti-TNF	112
4.1.5.3.2.	Rituximab	113
4.1.5.3.3.	Abatacept	113
4.2.	SYNTHESE PATHOGENIQUE ET HYPOTHESES	114
4.3.	CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE	114
4.3.1.	TRAVAUX ANGLO-SAXONS.....	115
4.3.1.1.	Première description de pathotypes synoviaux	115
4.3.1.1.1.	Analyse de l'expression génique	116
4.3.1.1.2.	Confirmation sur l'analyse structurale	116
4.3.1.1.3.	Analyses complémentaires et théories	117
4.3.1.1.4.	Association au phénotype clinico-biologique.....	118
4.3.1.1.5.	Potentielle aide thérapeutique	118
4.3.1.1.6.	Limites de l'étude	119
4.3.1.2.	Confirmation par une équipe nord-américaine.....	119
4.3.1.3.	Confirmation par la cohorte PEAC.....	120
4.3.1.3.1.	Confirmation sur l'expression génique.....	120
4.3.1.3.2.	Introduction de critères histologiques simplifiés	121
5.	<u>BIOPSIES SYNOVIALES STRASBOURGEOISES.....</u>	123
5.1.	FORME DE L'ETUDE	123
5.2.	PATIENTS ET METHODES	123
5.2.1.3.	VALIDATION EXTERNE.....	125
5.3.	CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE UTILISEE AU COURS DE CETTE ETUDE RETROSPECTIVE.....	125
5.3.1.1.	Le phénotype lympho-myéloïde.....	127
5.3.1.2.	Le phénotype myéloïde	127
5.3.1.3.	Le phénotype fibroïde	128
5.3.2.	CARACTERISTIQUES CLINIQUES.....	128
5.3.3.	STATUT IMMUNOLOGIQUE ET EROSIF	129
5.3.4.	LOCALISATIONS ARTICULAIRES	130

5.3.5.	MOTIF DE REALISATION DE L'EXAMEN	130
5.3.6.	METHODES DE PRELEVEMENT.....	131
5.3.7.	RESULTATS HISTOLOGIQUES STRASBOURGEOIS	133
5.3.7.1.	Prélèvements lympho-myéloïde	134
5.3.7.1.1.	Historique et succès thérapeutiques.....	135
5.3.7.1.2.	Structures lymphoïdes tertiaires	136
5.3.7.2.	Prélèvements macrophagiques	137
5.3.7.3.	Polyarthrite rhumatoïde difficile à traiter	139
5.3.7.4.	Pathotype fibroïde.....	140
6.	<u>DISCUSSION.....</u>	141
6.1.	RESULTATS DE RECENTES ETUDES CONCERNANT LES PATHOTYPES	141
6.1.1.	ETUDE R4RA	141
6.1.2.	MARQUEURS DE REPOSE THERAPEUTIQUE	142
6.1.3.	MARQUEURS DE CICATRISATION TISSULAIRE.....	144
6.1.4.	ROLE PREPONDERANT DES CELLULES STROMALES	145
6.2.	LIMITES DE L'ETUDE	145
7.	<u>CONCLUSION.....</u>	145
	<u>SOURCES</u>	150

Table des illustrations

Figure 1. Critères obligatoires selon l'EULAR pour définir une PR difficile à traiter	43
Figure 2. Evolution temporelle vers la polyarthrite rhumatoïde	49
Figure 3. Algorithme décisionnel des critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde selon l'ACR.	50
Figure 4. Frise chronologique du développement des prélèvements synoviaux.....	53
Figure 5. Illustration du matériel nécessaire pour la réalisation d'une biopsie synoviale à l'aide d'une aiguille semi-automatique.	57
Figure 6. Exemple d'utilisation échoguidé d'une aiguille semi-automatique pour la réalisation d'une biopsie synoviale de genou.....	57
Figure 7. Exemple de matériel utilisé pour la réalisation d'une biopsie synoviale à l'aide d'un forceps.	58
Figure 8. Taux de réussite des prélèvements synoviaux en fonction de l'hypertrophie synoviale.	60
Figure 9. A. Échelle de mesure de la douleur en comparaison des techniques utilisées. B. Pourcentage de douleur ressentie par les patients au cours de l'intervention en fonction des techniques utilisées	62
Figure 10. Exemple d'algorithme des réponses diagnostiques en fonction du résultat de la biopsie synoviale.....	64
Figure 11. Atlas du score de Krenn	68
Figure 12. Atlas des score histologiques et immuno-histochimique retenu pour la réalisation d'études scientifiques par l'ESSG.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 13. Schéma résumé de quelques proposition de polarisation macrophagiques en fonction du stimulus	82
Figure 14. Différents sous types macrophagiques régulent l'inflammation et la rémission au cours de la polyarthrite rhumatoïde.....	89
Figure 15. Représentation schématique des populations cellulaires au cours de la polyarthrite rhumatoïde.	95
Figure 16. Répartition de quelques sous-populations fibroblastiques au cours de la polyarthrite rhumatoïde.	97
Figure 17. Schéma résumé du rôle du synoviocyte fibroblastique au cours de la polyarthrite rhumatoïde	99
Figure 18. Schématisation des acteurs et du rôle du synoviocyte fibroblastique	102
Figure 19. Structure lymphoïde tertiaire au sein de la membrane synoviale d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. Photographie issue de la relecture histologique des cas strasbourgeois	109
Figure 20. A. Présentation histologique des 4 pathotypes après réalisation d'un immunomarquage CD3 et CD20. Le contraste est mis en avant avec l'identification forte du pathotype lymphoïde.....	117
Figure 21. A. Courbes ROC comparant la correspondance entre les pathotypes transcriptomiques et histologiques. B. Paramètres histologiques retrouvés dans les différents pathotypes	120
Figure 22. Diagramme de flux de l'étude.....	124
Figure 23. Caractéristiques des patients.....	130
Figure 24. Méthodes de prélèvement	133
Figure 25. Score histopathologiques.....	134

Figure 26. Structure lymphoïde tertiaire au sein du tissu synovial d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. 137

Figure 27. Infiltration macrophagique du chorion synovial d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. 139

La polyarthrite rhumatoïde est la maladie inflammatoire rhumatismale la plus fréquente dans le monde et notamment au sein des pays industrialisés, affectant selon les dernières données épidémiologiques plus de 0.5% de la population européenne et nord-américaine. L'élaboration des recommandations par les collèges de rhumatologues et notamment l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) abouti à une stratégie de traitement personnalisé à type de *treat to target*. Cependant de cette stratégie en résulte une portion non contestable de patients considérés comme difficile à traiter. En effet, environ 30% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sont considérés après 6 mois de traitement par *conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug* (csDMARD) comme de faibles répondeurs nécessitant l'introduction d'un traitement biologique (biologique, bDMARD) ou ciblé (tsDMARD). Parmi ces patients, environ 40% échappent également à un premier bDMARD et 40% échappent par la suite à un second bDMARD donnant définition au principe de polyarthrite rhumatoïde difficile à traiter. Devant les problèmes médico-économiques et sociétaux apportés par la maladie, une amélioration est nécessaire.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie touchant la membrane synoviale des articulations diarthrodiales du corps humain et dont la recherche scientifique est encore en plein essor. Avec les avancées technologiques, plusieurs méthodes de prélèvements sont disponibles pour la recherche médicale. Ces nouvelles méthodes de prélèvement offrent des possibilités de prélèvement sur des articulations précédemment non accessibles devant la iatrogénicité potentielle. Cette porte ouverte sur de nouveaux prélèvements, associée à la possibilité d'analyses multi-omiques a permis la mise en évidence de découvertes telles que la présence de plusieurs « pathotypes » au sein de la polyarthrite rhumatoïde, permettant de distinguer un type lymphoïde, Myéloïde ou fibroïde. La mise en évidence de ces pathotypes permet potentiellement de se diriger vers une médecine individualisée avec traitement médié par l'aspect histopathologique de la polyarthrite rhumatoïde du patient. Toutefois peu de données thérapeutiques existent à l'heure actuelle.

Ce travail de thèse concerne l'étude de la membrane synoviale dans la polyarthrite rhumatoïde en s'articulant autour de 2 grandes parties.

En premier lieu, le travail abordera la polyarthrite rhumatoïde, la membrane synoviale normale et pathologique ainsi que les différentes méthodes de prélèvements synoviaux utilisées en 2023. Dans un second temps, l'intérêt sera porté sur l'étude des biopsies synoviales réalisées depuis 2016 au niveau du Centre Hospitalier et Universitaire de Strasbourg. A quelles fins ont-été réalisées ces biopsies ? Quels sont les pathotypes histologiques retrouvés ? Quels traitements ont été les plus efficaces.

1. La polyarthrite rhumatoïde

« *Doit-on admettre une nouvelle espèce de goutte sous la dénomination de goutte asthénique primitive* » (1). Tel est l'intitulé de la thèse de médecine soutenue le 3 août 1800 par le chirurgien français Augustin Landré-Beauvais, permettant rétrospectivement d'effectuer la première description scientifique d'une polyarthrite rhumatoïde bien qu'encore inconnue de la communauté médicale. Cette dénomination de polyarthrite rhumatoïde revient au médecin anglais Sir Alfred Baring Garrod. Bien que plus connu pour ses travaux sur l'arthropathie microcristalline goutteuse avec preuve du lien entre taux plasmatique d'acide urique et goutte, il décrit et différencie dans son traité médical de 1859 l'arthropathie goutteuse de Fuller et d'Herbeden et rassemble ces deux entités sous le nom de polyarthrite rhumatoïde (2).

Dans ses cas de première description d'une polyarthrite rhumatoïde, Dr Landré-Beauvais remarque la prédominance féminine, l'absence d'atteinte de personnes issues d'une classe sociale particulière à l'inverse de l'arthropathie goutteuse, « maladie de l'indigent et du riche ». Cette affection déformante sur le plan articulaire est déjà à l'origine d'un isolement social, d'une précarité et d'une diminution importante de l'espérance de vie. De nos jours, le cadre nosologique et la compréhension de la maladie ont évolué.

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques au sein des populations des pays industrialisés (3), affectant environ 39 millions de personnes. Elle se caractérise par une atteinte inflammatoire de la membrane synoviale, touchant généralement de manière bilatérale et symétrique les articulations du squelette appendiculaire et plus rarement les articulations du rachis cervical supérieur. La persistance d'une inflammation chronique de la membrane synoviale est responsable secondairement de la destruction cartilagineuse et osseuse à l'origine de déformations séquellaires irréversibles.

1.2. Épidémiologie contemporaine

La polyarthrite rhumatoïde est la maladie auto-immune la plus fréquente au cours des atteintes articulaires inflammatoires chroniques avec une prévalence fluctuante en fonction des pays du globe. En terme numérique, 0.5% de la population mondiale (3) et de 0,8% de la population caucasienne (4) sont en moyenne affectées par ce rhumatisme avec comme dans la majorité des maladies auto-immunes la présence d'un sexe-ratio féminin notamment avant l'âge de 70 ans. Ce sex-ratio est estimé à 3 femmes pour 1 homme atteint. Cette disparité en fonction des pays du globe se retrouve notamment avec une moindre atteinte des populations asiatiques à l'opposé de certaines régions du globe plus touchées telles que par exemple certaines tribues amérindiennes (Chippewa et Pima).

En termes d'incidence, elle est estimée annuellement à 25-50/100000 (5), avec un âge d'incidence se situant entre 60-75 ans et un âge de début entre 35-50 ans. Cependant il convient de garder à l'esprit que la maladie peut survenir à tout âge. Il est important de noter un gradient d'atteinte Nord/Sud marqué comme dans la grande majorité des maladies auto-immunes, distribution pouvant s'expliquer par la présence de facteurs génétiques mais également environnementaux.

En s'intéressant plus particulièrement à la population française, la prévalence est estimée à 0.31% de la population, soit 0.51% des femmes et 0.09% des hommes. Le nombre moyen estimé de personnes atteintes est de 320 000 malades en 2019 (5-6).

Concernant la morbi-mortalité, cette dernière est toujours augmentée avec une espérance de vie réduite de 3 à 10 ans par rapport à la population générale (7,8), notamment en fonction de la sévérité de l'activité de la maladie. Cette baisse de l'espérance de vie est majoritairement liée à une majoration du risque cardiovasculaire qu'il convient de chercher et d'explorer chez tout patient atteint de polyarthrite rhumatoïde, cette dernière étant un facteur de risque cardiovasculaire

majeur actuellement non pris en compte par les scores. Une étude récente a déterminé la nécessité de multiplier le score de risque cardio-vasculaire HEARTH score par 1,5 (9).

1.3. Caractéristiques cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est un syndrome clinique englobant plusieurs manifestations cliniques tout en mettant l'accent sur les atteintes articulaires comme composante prédominante.

1.3.1. Atteintes articulaires

L'atteinte de la membrane synoviale au cours de la polyarthrite rhumatoïde est un élément clé. Cette atteinte peut se développer sous différentes formes cliniques. Dans la grande majorité des cas (79-80% des cas), le patient présente des douleurs articulaires inflammatoires (dérouillage matinal >30 minutes, réveils nocturnes) et des arthrites dont l'atteinte est souvent d'emblée polyarticulaire. Les localisations articulaires sont bilatérales et symétriques sans atteinte extra-rhumatologique et systémique. L'atteinte prédomine au niveau des mains et des pieds avec une atteinte initiale au niveau des petites articulations telles que les métacarpo-phalangiennes/métatarso-phalangiennes ou les interphalangiennes proximales et épargnent les interphalangiennes distales à la différence du rhumatisme psoriasique (cependant cette règle n'est pas systématique). Les gaines tendineuses peuvent également être atteintes avec présence de ténosynovite des extenseurs de doigts ou encore de l'extenseur ulnaire du carpe au niveau du membre supérieur et au niveau des tendons péri-malléolaires (tibial postérieur, fibulaires, extenseur propre de l'hallux) au niveau des membres inférieurs.

D'autres présentations cliniques peuvent être observées :

- Une forme rhizomélique avec atteinte des épaules, du bassin (notamment par arthrite de la hanche associée à des bursites ischiatiques), pouvant être prise à tort pour une pseudo-polyarthrite rhizomélique chez le sujet âgé.

- La forme mono-arthritique nécessitant d'être prudente quant à une origine infectieuse ou microcristalline et devant être un diagnostic d'exclusion.
- La forme arthralgique, sans arthrite clinique évidente, portant l'intérêt sur la réalisation d'une échographie articulaire dédiée voire Imagerie par Résonance Magnétique. Cette atteinte est plus insidieuse mais est expliquée par une atteinte inflammatoire de la membrane synoviale dont la réponse s'effectue sans formation d'un pannus synovial.

Toutes les articulation diarthrodiales peuvent être le siège d'une atteinte au cours de la polyarthrite rhumatoïde cependant il existe de rares cas où une atteinte rachidienne est possible (atteinte de l'articulation cervicale C1-C2 et l'articulation occipito-atlantoïdienne)

L'atteinte articulaire bilatérale et symétrique de la polyarthrite rhumatoïde présente une origine non formellement établie. Cette distribution pourrait être liée à des variations épigénétiques des cellules résidentes articulaires qui présentent des différences liées à leur topographie articulaire. Cependant d'autres hypothèses établissent des liens entre des modifications génétiques acquises au développement embryonnaire, des variations en termes de vascularisation ou d'innervation articulaire.

1.3.2. Atteintes extra-rhumatologiques

1.3.2.1. Atteinte pulmonaire et ses annexes

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, plusieurs organes peuvent être atteints dont notamment le poumon, qu'il s'agisse d'une atteinte du parenchyme ou d'une atteinte de la plèvre. Les atteintes pulmonaires sont les premières atteintes extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde avec une atteinte d'environ 30-50% des patients selon les séries (10,11,12). Il n'est pas rare de retrouver les atteintes pulmonaires concomitamment de l'atteinte articulaire. Plus rarement les atteintes parenchymateuses précèdent le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde (10% des cas) (10).

1.3.2.1.1. Atteintes des voies aériennes supérieures

Certains patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentent une obstruction des voies aériennes supérieures, une modification de la voix, une dysphagie ou encore une odynophagie. L'ensemble de ces atteintes vont devoir faire évoquer l'atteinte exceptionnelle mais décrite d'arthrite cricoaryténoïdienne dont l'atteinte chronique peut aboutir à une luxation articulaire par érosion cartilagineuse avec obstruction laryngée.

L'atteinte peut également être issue de la présence de nodules rhumatoïdes au niveau des cordes vocales, d'œdème des muqueuses par infiltration ou encore de « *Bamboo nodes* » lié à un dépôt de complexes immuns. (15,16)

1.3.2.1.2. Atteinte des voies aériennes inférieures

Les atteintes des voies aériennes inférieures sont bien moins décrites que les autres atteintes thoraciques car seul 5% des patients sont symptomatiques. Les lésions sont objectivées lors de la réalisation de tomodensitométrie thoracique retrouvant la présence de signes d'atteinte inflammatoire des petites bronches d'où le terme de bronchiolite. Cette atteinte peut être concomitante d'une atteinte par une pneumopathie interstitielle associée à la polyarthrite rhumatoïde et est plus fréquente en cas de syndrome de Gougerot-Sjögren associé.

1.3.2.1.3. Pneumopathies interstitielles

Les pneumopathies interstitielles peuvent être classées selon la classification consensus ATS/ERS dont les dernières recommandations diagnostics datent de 2018. Les pneumopathies interstitielles sont une complication fréquente de la polyarthrite rhumatoïde avec en chef de file la pneumopathie interstitielle diffuse. Elle affecte environ 30% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (incidence de 2.6 à 4.1/1000) et est responsable du décès de 30-50% d'entre eux (5-7% des décès des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) (13,14). Cette atteinte atteint d'autant

plus le sujet masculin qu'il est associé au tabagisme et à la présence d'anticorps anti-peptides citrullinés, un des auto-anticorps de la polyarthrite rhumatoïde. Cette atteinte fréquente est à rechercher systématiquement, d'autant qu'elle revêt fréquemment un caractère asymptomatique initial.

Tous les types de pneumopathies interstitielles décrites dans la classification ATS/ERS de 2002 (revisitée en 2018) sont observés au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Les pathotypes les plus représentés vont correspondre à la fibrose pulmonaire interstitielle commune et à la pneumopathie interstitielle non spécifique dans 75% des cas. Il est important de prendre en compte ces atteintes dans le cadre de l'introduction d'un traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde comme le méthotrexate car le risque de pneumopathie immuno-allergique médicamenteuse n'est pas exclu.

Pour la prise en charge thérapeutique, les recommandations sont pragmatiques et recommandent de traiter uniquement les formes symptomatiques. La thérapeutique diffère en fonction de l'atteinte interstitielle à type de Pneumopathie Interstitielle Non Systématisée (PINS) dont l'atteinte interstitielle en verre dépoli témoignant d'une atteinte cellulaire réversible incite à un traitement anti-inflammatoire par traitement d'attaque avec une corticothérapie à 0.5 mg/kg/j associé à une décroissance progressive par la suite, voire un traitement par une biothérapie anti-CD20. L'atteinte fibrosante peut être éligible à un traitement anti-fibrosant par inhibiteur de tyrosine kinase tel que le nintedanib° dont l'étude INBUILD témoigne d'une efficacité. La prise en charge doit être rapide avec une indication de traitement uniquement en cas de CVF \geq 45% et DLCO \geq à 30%.

1.3.2.1.4. Atteintes pleurales

La pathologie pleurale, bien que fréquente au cours de la polyarthrite rhumatoïde, est cependant rarement symptomatique et peut s'exprimer sous diverses manières. L'atteinte propre du tissu séreux est liée à l'activité inflammatoire de la polyarthrite et aux nodules rhumatoïdes pleuraux, permettant de poser le diagnostic de pleurite rhumatoïde. Cette atteinte va correspondre à un

épanchement pleural généralement unilatéral touchant de manière prédominante le sujet masculin dont la ponction va retrouver un liquide exsudatif (protéines > 35 g/L, LDH > 700 UI/L) (15,17,18).

En cas de chronicisation de ces pleurites rhumatoïdes peuvent survenir des empyèmes aseptiques avec présence à la ponction d'un liquide trouble riche en polynucléaires neutrophiles d'aspect chyleux cependant ne présentant pas ou peu de triglycérides. Cet atteinte présente un pronostic sombre avec 19% de mortalité (15). D'autres atteintes peuvent être retrouvées avec notamment les pneumothorax et fibroses pleurales (15).

1.3.2.2. Atteinte cutanée

Plusieurs atteintes cutanées peuvent être observées au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Ces atteintes demeurent moins fréquentes du fait d'un meilleur contrôle de l'activité de la maladie.

1.3.2.2.1. Vascularite rhumatoïde

Parmi les atteintes cutanées liées à la polyarthrite rhumatoïde s'observent les lésions de vascularite. Les lésions vont correspondre à la présence d'un purpura palpable, infiltré avec atteinte de la paroi vasculaire possiblement associé à la présence de nécrose cutanée du fait d'une absence de perfusion du tissu cutané ou encore des bulles liées à la réaction œdémateuse. Cette atteinte de vascularite est éparse, pouvant aller de la simple lésion vasculitique asymptomatique unguéale souvent inaperçue à l'atteinte systémique sévère. Tous les vaisseaux peuvent être affectés :

- En cas d'atteinte de la microcirculation les atteintes observées seront un purpura vasculaire et des hémorragies sous unguéales en flammèches comme retrouvées au cours des endocardites infectieuses (liés au même mécanisme)
- En cas d'atteinte des structures de moyen calibre l'atteinte pourra être similaire à celle observée au cours de la péri-artérite noueuse avec présence d'ulcérations artérielles à l'emporte-pièce, de mononévrite par atteinte des vasa-vasorum nerveux ou encore de perforations/ulcérations abdominales. (20)

- L'atteinte exceptionnelle des gros vaisseaux aura les caractéristiques d'une artérite gigantocellulaire.

L'atteinte vascularitique est rare, touchant moins de 1% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avec une prédominance pour les sujets masculins, fumeurs ayant un titre élevé de facteur rhumatoïde ainsi qu'une évolution longue et non contrôlée. (19,20,21)

1.3.2.2.2. Dermatose neutrophilique

La dermatose neutrophilique se caractérise par des lésions maculo-papuleuses, érythémateuses arrondies avec œdème sous cutané responsable de bulles et vésicules tendues. Elle est liée à une réaction locale cutanée avec afflux massif de polynucléaires neutrophiles. Parmi ces dermatoses neutrophiliques le *pyoderma gangrenosum* se traduit par la présence d'ulcérations douloureuses localisées de manière prédominante au niveau des membres inférieurs. La lésion primaire va correspondre à une pustule évoluant rapidement vers une ulcération centrifuge à fond purulent.

A citer le très rare *erythema elevatum diutinum*, correspondant à une atteinte vasculaire cutanée associée aux dermatoses neutrophiliques responsable de plaques ou nodules répartis au niveau de la face d'extension des membres. Leur traitement est simple et les lésions n'engendrent que peu de complications.

1.3.2.2.3. Les nodules rhumatoïdes

Très bien connue de l'ensemble de la communauté médicale, les nodules rhumatoïdes vont correspondre à des lésions nodulaires pouvant toucher l'ensemble des tissus avec une prédominance toutefois pour le tissu cutané et pulmonaire. Les nodules rhumatoïdes sont l'atteinte extra-rhumatologique la plus fréquente avec une atteinte d'environ 25% des polyarthrites rhumatoïdes.

L'histologie correspond à un granulome palissadique bordé par des cellules macrophagiques disposées telle une palissade. Leur localisation cutanée est prédominante au niveau des doigts et de la face d'extension du coude toutefois ces nodules peuvent se localiser à l'ensemble de l'organe cutané. Leur taille varie de 2 à 5 cm avec un aspect ferme au toucher pouvant être détaché du tissu sous-cutané. En cas de disposition à proximité de structures nerveuses ou vasculaires, les nodules rhumatoïdes peuvent se compliquer de syndromes canauxiers tel que l'atteinte du nerf ulnaire au niveau du coude.

Les nodules rhumatoïdes peuvent aussi être observés au sein du parenchyme pulmonaire pouvant s'apparenter à la présence de masses parenchymateuses, au niveau de la plèvre, du péricarde, au niveau des valves cardiaques pouvant engager le pronostic vital ou encore également au niveau des structures méningées. L'atteinte du parenchyme pulmonaire est majoritaire en dehors des atteintes cutanées et évolue fréquemment vers l'excavation (22).

1.3.2.3. Atteinte ophtalmologique

Tout d'abord il convient d'exprimer la possibilité de survenue d'un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire associé à la polyarthrite rhumatoïde possiblement responsable entre autres d'une sécheresse oculaire, sécheresse pouvant elle-même se compliquer de kératite ponctuée superficielle, d'ulcération cornéenne voir même d'une perforation cornéenne.

Aucune atteinte ophtalmologique n'est spécifique de la polyarthrite rhumatoïde. La plus fréquemment associée va correspondre à l'ulcération cornéenne périphérique dénommée internationalement sous la dénomination *PUK* pour *Peripheral Ulcerative Keratitis*. Cette atteinte se manifeste par un œil rouge avec présence d'un épaissement périphérique volontiers circonférentiel de la cornée pouvant se compliquer de perforation cornéenne. La prise en charge doit donc être initiée rapidement par contrôle de l'activité de la maladie, associée à une prise en charge locale par l'ophtalmologue avec généralement introduction de collyres antibiotiques, de

collyres antalgiques associée à de la doxycycline. Si la PUK est prise à temps le pronostic fonctionnel n'est pas engagé. (23,24)

Dans les autres atteintes, la sclérite et l'épisclérite sont des atteintes retrouvées au cours de la polyarthrite rhumatoïde du fait de structures histologiques similaires des constituants articulaires (25). L'atteinte de l'enveloppe entourant l'œil peut engager le pronostic fonctionnel de l'œil avec la complication principale et redoutée de scléromalacie. Dans les sclérites liées à une maladie de système, il n'existe généralement pas de traitement local efficace et le traitement repose essentiellement sur un contrôle de la maladie systémique.

1.3.2.4. Atteinte hématologique

Les atteintes hématologiques sont observées au cours des maladies auto-immunes, notamment au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus systémique. Plusieurs études épidémiologiques témoignent d'un surrisque de lymphome dans ses populations, notamment au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren où le risque relatif de développer un lymphome est estimé entre 10-15 par rapport à la population générale. Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, ce risque relatif est plus faible, actuellement estimé à 3 par rapport à la population générale. Il convient toutefois de garder en mémoire que la complication est reliée à l'activité de la maladie. Il a effectivement été constaté dans une étude suédoise de 2006 que le risque de lymphome augmente avec l'activité de la maladie (26,27,28). Par ailleurs, les données épidémiologiques de l'époque montraient une proportion plus importante de complications hémopathiques qu'actuellement à l'ère des biothérapies et du « *treat to target* » expliqué dans la suite de ce travail. Les complications lymphomateuses vont principalement être des lymphomes non hodgkiniens de localisation ganglionnaire développés à partir de lymphocytes B matures.

Le syndrome de Felty est une complication possible de la polyarthrite rhumatoïde correspondant à une triade clinico-biologique associant une polyarthrite rhumatoïde, une leucopénie sélective sur

les polynucléaires neutrophiles ainsi qu'un hypersplénisme. La polyarthrite rhumatoïde est généralement ancienne et surtout nodulaire. Le syndrome de Felty est généralement résolutif après contrôle de la polyarthrite rhumatoïde. (30)

Cette atteinte n'est à ne pas confondre avec une leucémie à grands lymphocytes granuleux pouvant être également responsable d'un hypersplénisme associé à une neutropénie, cependant l'immunophénotypage des lymphocytes circulants permet de retrouver la lymphoprolifération monoclonale T, nécessitant l'étude particulière de réarrangement TCR gamma avec présence de lymphocytes T CD3+, CD4-, CD8+ avec un TCR CD16+/CD45RA+/CD57+ (85%) ou plus rarement la présence d'une atteinte des lymphocytes NK avec des lymphocytes T CD3-, CD4-, CD8- mais TCR CD16+/57+/94+ (10% des cas, notamment dans les populations asiatiques avec lymphoprolifération EBV-induite). (31,32)

1.3.2.5. Atteinte cardiovasculaire

L'atteinte cardiaque est principalement représentée par le risque de survenue d'une péricardite, passant généralement inaperçue et diagnostiquée fortuitement sur la réalisation d'exams paracliniques tels qu'un électrocardiogramme ou un scanner thoracique. Le traitement repose sur le contrôle de la polyarthrite rhumatoïde. Comme décrit précédemment, la polyarthrite rhumatoïde peut également se compliquer au niveau valvulaire par la genèse de nodules rhumatoïdes. Cette atteinte est toutefois marginale et exceptionnelle.

La principale complication de la polyarthrite rhumatoïde va être liée au risque cardiovasculaire global, avec un surrisque notable médié par l'inflammation chronique.

1.4. Caractéristiques biologiques

Les maladies auto-immunes correspondent à un groupe de maladie dont les atteintes sont liées à une rupture de la tolérance par le système immunitaire conduisant ce dernier à prendre pour cible

différents composants de l'organisme. Se distinguent les maladies auto-immunes spécifiques d'organes des maladies auto-immunes à caractère systémique telle que la polyarthrite rhumatoïde.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, tant l'immunité adaptative que l'immunité innée participent dans le caractère lésionnel avec une intrication forte entre les deux immunités. Plusieurs marqueurs et théories physiopathologiques de la polyarthrite vont découler des mises en évidence d'intrications entre l'immunité adaptative cellulaire et humorale.

Parmi les témoins de la participation de l'immunité adaptative au rejet de l'organisme se situent les anticorps spécifiques d'antigènes/épitopes que l'on peut retrouver au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Les immunoglobulines, aussi appelés anticorps, jouent un rôle de défense contre les pathogènes et existent sous différentes classes (G, A, D, E, M) et parfois sous-classes (IgG1-4, IgA1,2) partageant toutes le même schéma structurel avec la présence de deux chaînes lourdes associés à la présence de deux chaînes légères. Les anticorps vont différer de dénomination de classe par la différence de leur chaîne lourde, tandis que les chaînes légères vont se différencier sous la forme Kappa ou Lambda.

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde vont se différencier les polyarthrites rhumatoïdes dites immunopositives / séropositives des polyarthrites rhumatoïdes immunonégatives. La détermination du caractère immunopositif de la maladie s'effectue par le dosage plasmatique de deux anticorps fortement associés à la polyarthrite rhumatoïde, à savoir le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-peptides citrullinés.

1.4.1. La polyarthrite rhumatoïde immunopositive

1.4.1.1. Facteur rhumatoïde

En 1937, Dr Waaler observe lors des tests biologiques du sérodiagnostic de la syphilis (Réaction de fixation du complément) que certains sérums de patients présentent une agglutination des globules rouges. Il approfondit ses recherches notamment dans le laboratoire de Dr Rose Melvine qui réalise également des réactions de fixation du complément pour le sérodiagnostic des Rickettsioses. Une des techniciennes, atteinte de polyarthrite rhumatoïde active, réalise le test de fixation sur son propre sérum et observe également une agglutination des globules rouges. Après analyse sur plusieurs sérums, uniquement ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde présentent cette agglutination des globules rouges permettant, après plus de tests, la première observation du facteur rhumatoïde avec le test diagnostique de Waaler-Rose. La dénomination « facteur rhumatoïde » date de 1949.

Le facteur rhumatoïde (FR) est une immunoglobuline généralement IgM, IgG ou IgA dirigée contre le fragment constant (Fc) des chaînes lourdes des IgG (35,36). Les isotypes retrouvés sont le plus souvent des IgM > IgG > IgA. Leur dosage est actuellement retrouvé grâce à plusieurs techniques dont le plus commun est liée à une technique biologique appelée *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

Cet anticorps circule en continu aux côtés de son antigène cible sans interagir avec. Une équipe danoise (37) a permis d'expliquer l'absence de liaison entre la présence de cet anticorps et le fragment constant des IgG circulants. Cette absence est liée à une conformation repliée de l'ensemble des immunoglobulines IgG circulantes, avec un déploiement de ces derniers uniquement en cas de traitement par la chaleur et/ou de liaison de protéines spécifiques (PAMPS) au niveau des chaînes CH2-CH3 du Fc pour la liaison aux pathogènes reconnus, empêchant donc l'appariement du Facteur rhumatoïde avec les Fc.

Le facteur rhumatoïde n'est pas spécifique de la polyarthrite rhumatoïde et peut se retrouver dans

variétés de maladies : Pathologies avec inflammation chronique, au cours de certaines hémopathies (cryoglobulinémies) ou bien dans des contextes infectieux tel que l'endocardite infectieuse. La spécificité est donc de 65-85% en cas de dosage chez des patients avec atteinte articulaire inflammatoire et une sensibilité de l'ordre de 60 à 80%.

1.4.1.2. Anticorps anti-protéines modifiées (AMPA)

Parmi l'immunologie potentielle présente au cours de la polyarthrite rhumatoïde, les anticorps anti-protéines modifiées (*anti-modified protein antibody – AMPA*) représentent avec le facteur rhumatoïde l'autre grande entité biologique.

Les modifications post-traductionnelles des protéines peuvent prendre de nombreuses formes différentes, lié à l'ajout de groupes chimiques, l'adjonction de grandes protéines, des acides gras ou à des chaînes glucosées.

Ces modifications peuvent être issues de divers modes d'action, pouvant être médiées par des enzymes (citrullination de l'arginine) ou résulter d'ajouts non enzymatiques (comme dans la carbamylation). De nombreuses modifications post-traductionnelles peuvent moduler la conformation, la fonction, l'activité et/ou la localisation d'une protéine. Ces modifications sont majoritairement dues au vieillissement protéique, or dans le corps humain ces modifications tendent à se retrouver de manière plus abondante au niveau de la cavité articulaire, du fait du faible renouvellement protéique et cellulaire (188). Cette particularité est une explication potentielle de l'association des AMPA avec la PR.

Le chef de file des AMPA va correspondre est l'anticorps anti-peptides citrullinés, cependant il convient de mentionner d'autres anticorps, non recherchés dans la pratique courante, avec les anticorps anti-protéines carbamylés.

1.4.1.2.1. Anticorps anti-peptide citrulliné

Les anticorps *anti-citrullinated protein antibody* (ACPA) regroupent une collection d'immunoglobulines reconnaissant des épitopes citrullinés avec possibles réactions croisées. Les immunoglobulines peuvent être des IgG, IgM, IgA voir même IgE (41). La citrullinisation des protéines est une modification post-transcriptionnelle protéique par modification d'un acide aminé arginine à l'aide d'une enzyme nommée peptidyl arginine deiminase (PAD). A noter que ces anticorps sont parfois à tort nommés anticorps anti-CCP en référence au premier kit-ELISA, avec reconnaissance des anticorps dirigés contre des peptides ayant une citrulline cyclique (*cyclic citrullinated peptide - CCP*) ne correspondant pas à l'ensemble du spectre des ACPA. Les immunoglobulines peuvent être triées en plusieurs sous spécificités fines avec réaction croisée partielle entre les différents sous types.

La citrullinisation protéique est majoritairement mais non exclusivement réalisée au niveau pulmonaire, servant l'hypothèse d'une origine par agression du parenchyme pulmonaire lié à divers facteurs (notamment le tabagisme) avec formation par la suite d'anticorps anti-citrulline. Cette hypothèse est appuyée par la forte corrélation entre les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant présenté un tabagisme actif, avec la présence fréquente d'ACPA notamment au sein de la population présentant une mutation particulière du HLA-DRB1 (Cf. 1.5.1.1. HLA) (38,39,40).

Les ACPA reconnaissent un épitope d'un acide aminé ayant bénéficié d'une citrullinisation en post-transcriptionnel, qu'importe la protéine basale. Ainsi un large spectre protéique est reconnu par les ACPA avec pour citer notamment le fibrinogène, la fibronectine, la vimentine, le collagène ou encore la kératine. Le fibrinogène et le collagène sont présents en grande quantité au sein de la structure articulaire et synoviale (41).

La présence d'ACPA au sein du sérum des patients est un facteur pronostique majeur. Elle associée à une PR avec une clinique plus floride, marquée par une destruction articulaire plus importante. La présence d'ACPA est également un facteur péjoratif prédictif de conversion en polyarthrite rhumatoïde dans les populations présentant une arthrite indifférenciée ou présentant des arthralgies inflammatoires.

Cette atteinte plus importante peut être expliquée par diverses théories physiopathologiques, se réunissant toutes pour discriminer la responsabilité de la différenciation et l'activation des ostéoclastes directement médiée par la présence des anticorps. Cette activation peut s'effectuer soit par reconnaissance directe du fragment Fab, soit par reconnaissance du fragment Fc par l'ostéoclaste (82, 83)

En effet, en cas de transfert d'immunoglobulines débarrassées des ACPA, les souris ne développent pas de lésions osseuses tandis que le transfert d'IgG de patients ayant polyarthrite rhumatoïde immunonégative n'induit pas l'activation des ostéoclastes. Ainsi, des lésions osseuses débutantes sont possibles en l'absence de survenue d'une arthrite au préalable. Les ostéoclastes et leurs précurseurs, du fait de leur action de destruction protéique avec modifications post-transductionnelles, représentent le type cellulaire idéal pour l'expression de peptides citrullinés au niveau de leur membrane cellulaire et donc sont la cible des ACPAs. L'activation des ostéoclastes entraîne par la suite une production d'IL-8, responsable d'une activation des autres ostéoclastes avec effet de cascade.

Les ACPA ont une spécificité plus importante que les facteurs rhumatoïdes (plus de 95% au sein de la cohorte de Leiden), cependant leur sensibilité est moins importante (50-88%). Leur spécificité n'étant pas parfaite, ces anticorps sont parfois retrouvés au cours d'autres maladies inflammatoires chroniques telles que rhumatisme psoriasique.

1.4.1.2.2. Les anticorps anti-CarP

Les anticorps anti-fibrinogène carbamylé (anti-CarP), font partie des anticorps anti-protéines modifiées. La carbamylation est une modification protéique post-transcriptionnelle issue de la modification non-enzymatique de la lysine en homocitrulline (189). Cette modification est physiologique à de faibles taux, cependant certaines situations de stress induisent une suractivité de carbamylation. Parmi ces activités de stress va se retrouver la modification de protéines massivement inhalé au cours du tabagisme (190).

Ces anticorps sont retrouvés au cours de la polyarthrite rhumatoïde, notamment dans 45% au cours de la première année et sont généralement associés aux ACPA. Cependant dans 10% à 20% des PR ACPA- se retrouvent des anti-CarP (191).

Une méta-analyse a révélé une sensibilité de 42% pour la détection des anti-CarP, mais avec une spécificité élevée de 96%. Ces résultats suggèrent que la présence de cet anticorps pourrait être utile pour évaluer les cas de polyarthrite rhumatoïde immunonégative, où les ACPA ne sont pas détectables.

1.4.2. Polyarthrite rhumatoïde immunonégative

Dans certains cas de diagnostic portés polyarthrite rhumatoïde il est possible de retrouver l'absence d'anticorps, l'atteinte étant alors qualifiée de séronégative. Cette entité pose de multiples questionnement dont celle de la présence d'autres anticorps non identifiés ou bien d'un autre mécanisme pathogène. Le champ de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde est large et repose sur de nombreuses hypothèses ayant leur spécificité. Dans le cadre de cette exploration, il est mis en hypothèse que la polyarthrite rhumatoïde immunonégative est une pathologie annexe de la polyarthrite rhumatoïde immunopositive tant elles diffèrent. Les différences les plus notables se retrouvent au niveau de leur origine génétique différente, avec des mutations du HLA de classe II uniquement retrouvé au cours des polyarthrites rhumatoïdes immunopositives (43), des facteurs

de risque différents (44). Plusieurs études (45) vont dans le sens d'une histologie différente entre les polyarthrites rhumatoïdes immunopositives et immunonégatives. Dans une étude de 2008, une équipe néerlandaise retrouve la présence d'une infiltration lymphocytaire plus importante au sein des polyarthrites rhumatoïdes immunopositives en comparaison aux immunonégatives, une fibrose réduite ainsi qu'une couche superficielle réduite.

Parmi les anticorps non recherchés en systématique se retrouvent une partie considérable des AMPA avec notamment les anticorps anti-PADI4, issus d'une citrullination protéique transcriptionnelle médiée par l'enzyme peptidyl arginine déaminase de type 4 (PADI4). Ce mécanisme est notamment retrouvé chez des patients présentant des atteintes parodontales. Comme précisé auparavant, les anticorps anti-CarP ne sont également pas réalisés en routine.

1.4.3. Polyarthrite rhumatoïde difficile à traiter

Malgré la prise en charge actuellement codifiée en une stratégie de *treat to target*, ainsi que l'escalade thérapeutique rapide dans les formes résistantes au csDMARDs et/ou rapidement progressives, environ 30% des patients atteints de PR demeurent symptomatiques. Dans le suivi des polyarthrites rhumatoïde, une *task force* de l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) a en 2021 introduit la définition de polyarthrite rhumatoïde difficile à traiter. Pour retenir un tel diagnostic, trois critères obligatoires doivent être rempli par les patients :

- Echec de 2 lignes de thérapie ciblée de mécanisme différent,
- Persistance de signes cliniques, biologiques ou iconographiques d'activité
- Prise en charge perçue comme difficile par le rhumatologue et/ou le patient

La persistance de signes d'activité est définie selon plusieurs critères cliniques, iconographiques ou thérapeutiques cités dans la figure 1.

Critères obligatoires

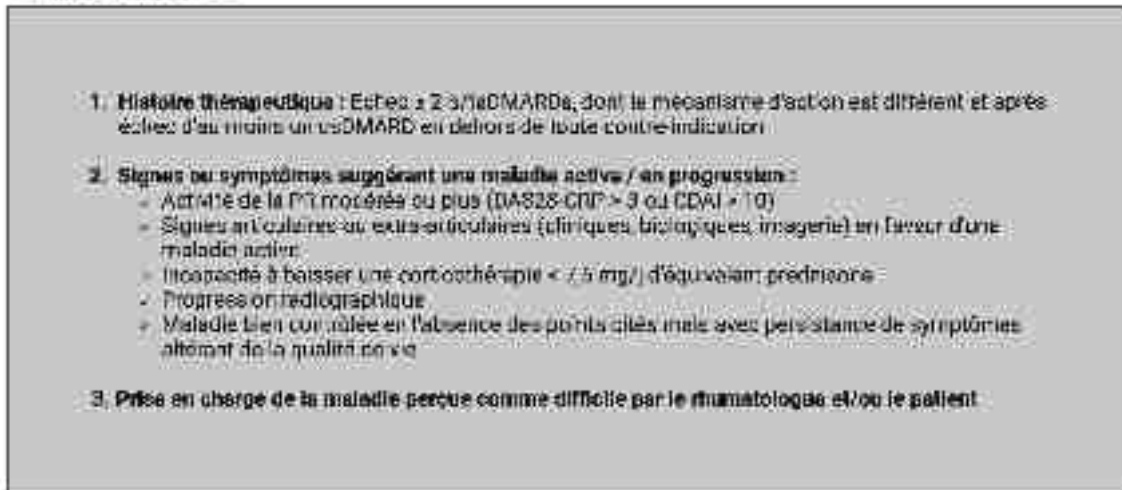


Figure 1. Critères obligatoires selon l'EULAR pour définir une PR difficile à traiter

1.5. Facteurs de risque

1.5.1. Génétiques

La présence de familles entières atteintes de polyarthrite rhumatoïde donne des arguments de poids en faveur d'une maladie systémique présentant un caractère génétique et épigénétique. Les études de familles atteintes sur plusieurs générations ont permis de mettre en évidence la présence de divers gènes directement responsables de la pathologie. Toutefois il existe également des marqueurs non autosomiques dominants dont vont faire partie les transformations épigénétiques. Les études épidémiologiques permettent de relever :

- La prévalence d'une polyarthrite rhumatoïde chez un apparenté du premier degré variant de 2 à 12%. Il convient cependant de rappeler aux patients, qu'en pratique, malgré le surrisque génétique, 88 à 98% des apparentés du premier degré ne développeront pas cette pathologie.
- L'étude réalisée par MacGregor et al. trouve un taux de concordance de 15 à 30% auprès des jumeaux monozygotes et 5% auprès de jumeaux dizygotes.

L'avancée des techniques médicales a permis l'étude génomique de la polyarthrite rhumatoïde et la découverte d'une dizaine de gènes associés à une susceptibilité de développer une polyarthrite rhumatoïde. Parmi ces gènes il convient de citer la participation de la mutation au niveau du gène

PTPN22, associée à la présence d'une polyarthrite rhumatoïde immuno-positives (Cf. Le rôle du lymphocyte B).

1.5.1.1. Le Human Leucocyte Antigen

Le *Human Leucocyte Antigen* ou HLA correspond à un système moléculaire, un groupe d'antigène présent à la surface membranaire des cellules du corps humain à l'exception de certaines cellules. La genèse protéique du HLA est directement médiée par le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) représentant un groupe de gènes localisés au niveau du bras du chromosome 6 pouvant se composer de différents allèles et donc produire différentes protéines. On distingue le HLA de classe I et le HLA de classe II, l'ensemble étant responsable de la lutte contre les agents pathogènes et la détection de cellules anormales.

1.5.1.1.1. Le HLA de classe I

Le HLA de classe I est présent sur la totalité des cellules vivantes du corps humain exception faite de certaines cellules spécifiques (Globules rouges, Trophoblastes, cellules du Système Nerveux Central, cellules du cristallin, ...). Le rôle de ce système est de présenter des éléments cytotologiques intracellulaires au niveau du côté extra-membranaire permettant de signaler un dysfonctionnement cellulaire aux cellules lymphocytaires T cytotoxiques ou Natural Killers. Il s'agit donc d'un élément de défense immunitaire adaptatif de lutte contre les infections virales ou les néoplasies.

Cet HLA est issu de plusieurs gènes localisés au niveau du chromosome 6 avec production médiée par les gènes du HLA A, B et C différant par leur sous unité alpha.

Le HLA de classe 1 est hautement polymorphe avec présence de multiples variants au sein de la population générale. Ce polymorphisme induit une variation de présentation protéique aux cellules de l'immunité cellulaire pouvant donc jouer un rôle dans le déclenchement/dysrégulation du système immunitaire et mener un développement de maladies auto-immunes/inflammatoires

telles que la spondylarthrite ankylosante (Présence associée d'un HLA B particulier typé 27) ou la maladie de Behçet (Présence associée d'un HLA B particulier typé 51).

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, l'importance du HLA de classe I n'est pas établi majorant l'importance et le rôle de stimuli externes pour aboutir à une polyarthrite rhumatoïde.

1.5.1.1.2. Le HLA de classe II

Le HLA de classe II n'est présent qu'au niveau de certaines cellules, à savoir les cellules avec capacité de présentation d'antigènes telles que les macrophages, les cellules dendritiques ou encore les synoviocytes. L'activation du système HLA n'est donc pas constante, pouvant être modulée par divers facteurs tel que l'inflammation tissulaire de proximité. Les protéines composant le HLA de classe II sont également modelées par le CMH. Le système est responsable de la présentation de protéines issues du milieu extra-cellulaire aux cellules lymphocytaires, notamment les lymphocytes T CD4+ dits lymphocytes auxiliaires permettant de générer une réponse immunitaire adaptative.

Ce complexe moléculaire se compose de 3 parties différentes :

- Une partie extra-cellulaire se composant de 2 chaînes polypeptidiques alpha et bêta. Ces chaînes polypeptidiques se décomposent toutes en deux domaines avec un domaine 1 (a1 et b1) responsable de la liaison aux peptides antigéniques et un domaine 2 (a2 et b2) de liaison entre elles pour assurer la stabilité.
- Une partie transmembranaire hydrophobe
- Une partie cytosolique

Certains patients atteints de polyarthrite rhumatoïde vont être associés avec plusieurs modulations différentes de cet HLA de classe II. La relation entre le HLA de classe II et la susceptibilité de développer une polyarthrite rhumatoïde est connue depuis le début du typage du HLA. La découverte d'acides aminés consensus partagés tapissant les sillons de liaison des peptides de plusieurs types d'HLA de classe II associés à la polyarthrite rhumatoïde a fourni des preuves circonstanciées que la capacité de liaison des peptides et des molécules HLA est pathogène. Une

poche P4 chargée positivement au niveau du HLA DR (influencée au niveau de la position 13, 71 et 74 de la chaîne B du HLA est fortement associé à la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde (65). La poche chargée positivement ne peut accueillir une molécule d'arginine en revanche sera capable d'accueillir et de présenter une molécule de citrulline.

Toutefois l'ensemble de ces anomalies associées à la présence d'une mutation du HLA DRB1 et donc des modifications des HLA de classe II n'est que retrouvée au cours des PR immunopositives avec production d'ACPA (43).

1.5.2. Environnementaux

Les facteurs environnementaux prennent une place prépondérante au cours de la polyarthrite rhumatoïde, notamment par le biais de la production d'anticorps (FR, AMPA) ou encore par la circulation plasmatique de résidus toxiques (*Pathogen-Associated Molecular Patterns* – PAMPS) pouvant être reconnus par divers médiateurs inflammatoires ou cellules stromales de différents tissus. Parmi ces tissus se retrouve la membrane synoviale. Dans le cadre de la production des AMPA et des PAMPS, 2 tissus histologiques sources semblent être privilégiés avec le tissu pulmonaire et le tissu mucoïde.

1.5.2.1. ACPA et poumon

Dans plusieurs études, les patients avec des ACPA plasmatiques présentent également au sein des expectorations et du liquide broncho-alvéolaire la présence d'ACPA, même si ces patients n'ont pas présenté d'épisode articulaire (46,47). La recherche est encore aux balbutiements, notamment du fait que le phénotypage de lymphocytes B auto-réactifs n'a que récemment été prouvé au cours de la polyarthrite rhumatoïde (48).

Comme vu précédemment (Cf 1.2.2.1.1.), le poumon est une cible de choix d'atteinte au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Hormis les nodules rhumatoïdes, le poumon va correspondre au premier site extra-articulaire atteint au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Des modifications macroscopiques sur scanner thoracique sont parfois visibles au préalable de l'atteinte articulaire, surtout chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde immunopositifs avec ACPA. Ils vont également pouvoir se retrouver en cas de circulation d'ACPA sans atteinte articulaire. Dans le cadre de PR immunonégatives, ces atteintes ne sont généralement pas visibles. Les lésions vont également pouvoir être microscopiques, visibles au cours d'analyse histologique de biopsies bronchiques au cours des polyarthrites rhumatoïdes.

La réponse immunitaire est initialement IgA médiée, immunoglobuline développée par des plasmocytes typiquement présents au niveau des muqueuses. La stimulation par des stimulus exogènes est responsable d'une augmentation de la production/expression de l'enzyme peptidyl-arginine desaminase. Ce processus d'activation fait suite au déclenchement du Toll-Like Receptor (TLR) par des particules de fumées notamment induit par le tabagisme, l'exposition à la silice ou encore agents microbiens. Cette activation lymphocytaire va ensuite activer l'enzyme PAD mais active et participe au recrutement de cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques ou encore les lymphocytes B naïfs circulants au sein du tissu pulmonaire/buccal.

1.5.2.2. Le tissu mucoïde

Comme stipulé précédemment, la réponse immunitaire est initialement médiée par des plasmablastes IgA, provenant par définition de tissus mucoïdes, témoignant de l'importance de l'exposome, notamment externe au niveau des muqueuses.

Nombre d'études cherchent à démontrer la potentielle implication de gingivites dans la genèse de la polyarthrite rhumatoïde, notamment par le biais d'une inflammation chronique gingivale médiée

par la présence de plusieurs bactéries potentielles dont *Porphyromonas gingivalis*, bactérie présentant sa propre enzyme PAD avec donc capacité de citrullinisation protéique et donc de développement d'une auto-immunité dirigés contre les peptides citrullinés. Une origine intestinale peut être également supposée avec un rôle pathogène de *Prevotella copri*, bactérie gram négatif de la flore intestinale (221).

1.5.3. Infectieux

Des facteurs infectieux peuvent être associés à la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde. L'infection ou le contact à divers agents (Ebstein-Barr virus, Cytomégalo virus, Escherichia coli, etc...) sont surtout associés à la production de facteur rhumatoïde, mais également dans quelques théories physiopathologiques à la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde.

1.6. Notion de physiopathologie et phases de la maladie

Le passage d'auto-immunité au stade de maladie nécessite la présence et l'intrication de facteurs génétiques et environnementaux. Tous les patients présentant des facteurs de risque de développement d'une polyarthrite rhumatoïde ne vont pas développer d'atteintes symptomatiques. Le développement de la polyarthrite rhumatoïde maladie passe par la survenue de divers processus pouvant être schématisés en phases :

1.6.1. Phase pré-clinique

Dans un premier temps, les patients passent par une phase pré-clinique de la maladie, marquée par le développement généralement asymptomatique d'auto-anticorps tels que le facteur rhumatoïde et les AMPA. Il arrive que cette phase soit symptomatique avec la survenue d'arthralgies fugaces telles que retrouvées au cours du rhumatisme palindromique. L'apparition des anticorps associés à la polyarthrite rhumatoïde survient statistiquement 5 ans avant la survenue de la maladie, avec la survenue dans un premier temps des Facteurs Rhumatoïdes IgA. Au cours de

cette phase la prévalence augmente tout comme leurs titres et se majorent rapidement au cours de l'année précédant la survenue de la maladie, avec un véritable « *epitope-spreading* » (222).

1.6.2. Phase clinique

La survenue des premiers symptômes marque la phase clinique de la polyarthrite rhumatoïde, survenant au cours de la transition immunobiologique de la polyarthrite rhumatoïde. Cette atteinte survient au moment de l'*epitope-spreading*, marque de transition entre les deux phases. Au cours de cette phase des atteintes macroscopiques se manifestent, majoritairement articulaires cependant parfois cette atteinte est exclusivement extra-articulaire, notamment pulmonaire.

1.6.3. Polyarthrite rhumatoïde établie active

En cas de persistance symptomatologique après 6 semaines, le patient est entré dans la phase établie d'une polyarthrite rhumatoïde avec l'ensemble des complications systémiques qui peuvent en découler.

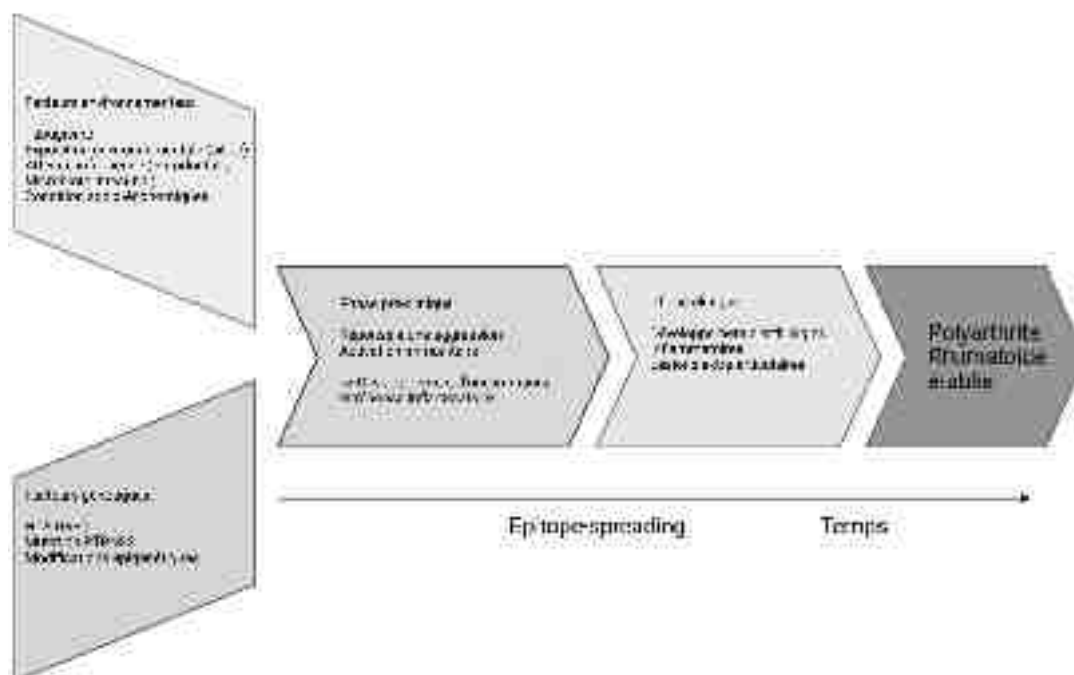


Figure 2. Evolution temporelle vers la polyarthrite rhumatoïde

1.7. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde

A ce jour il n'existe pas de critère permettant de porter le diagnostic de la maladie, nécessitant une expertise du clinicien face à la maladie. Des critères de classification existent avec une réévaluation récente effectuée par l'*American College of Rheumatology* (ACR) conjointement avec l'EULAR en 2010 reposant sur un modèle de score semi-quantitatif dont un score > 6 permet de catégoriser le patient sous la dénomination polyarthrite rhumatoïde.

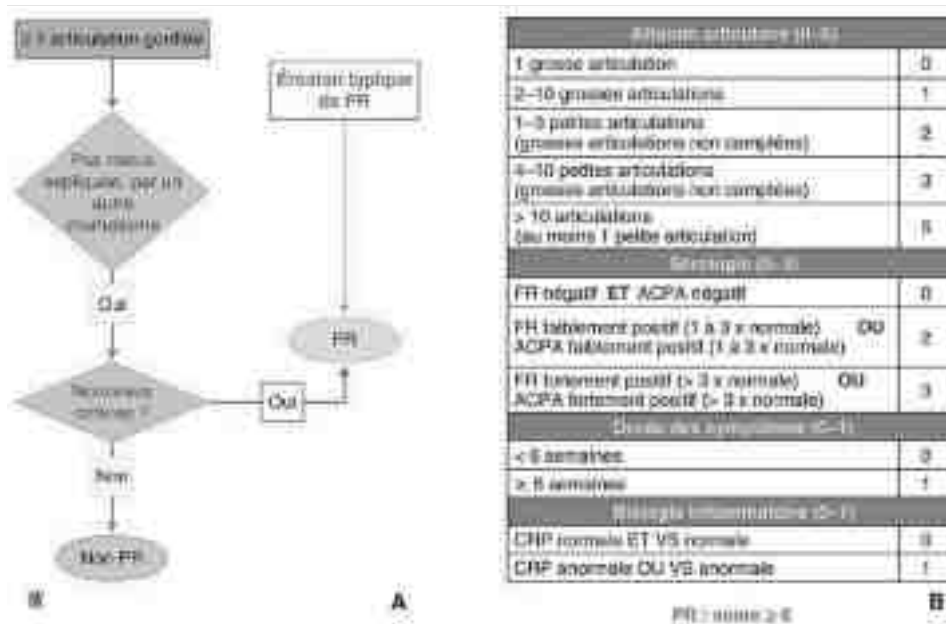


Figure 3. Algorithme décisionnel des critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde selon l'ACR.

1.8. Traitements

La prise en charge de cette pathologie a été révolutionnée depuis l'introduction des csDMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) avec notamment le Méthotrexate permettant un contrôle précoce de la plupart des patients. Plus le contrôle de la maladie est précoce, moins le patient risque de souffrir de destruction articulaire. Toutefois dans certains cas le traitement n'est pas suffisant nécessitant des modifications thérapeutiques avec proposition de bDMARDs. Plusieurs années sont parfois nécessaires pour permettre de trouver le traitement adéquat permettant un contrôle adapté de la pathologie. Actuellement nous disposons de quelques éléments cliniques, biologiques ou iconographiques guidant le traitement le plus adapté cependant la recherche de traitements

plus spécifiques et adaptés à chaque patient semble indispensable en cas d'échec de plusieurs lignes thérapeutiques.

A ce titre, une étude de la membrane pourrait permettre une adaptation thérapeutique au cas par cas, notamment en cas de multiples résistances thérapeutiques. Le but de ce travail de thèse est de rechercher une corrélation thérapeutique en fonction de l'atteinte synoviale.

2. La membrane synoviale

2.1. Méthodes de prélèvement

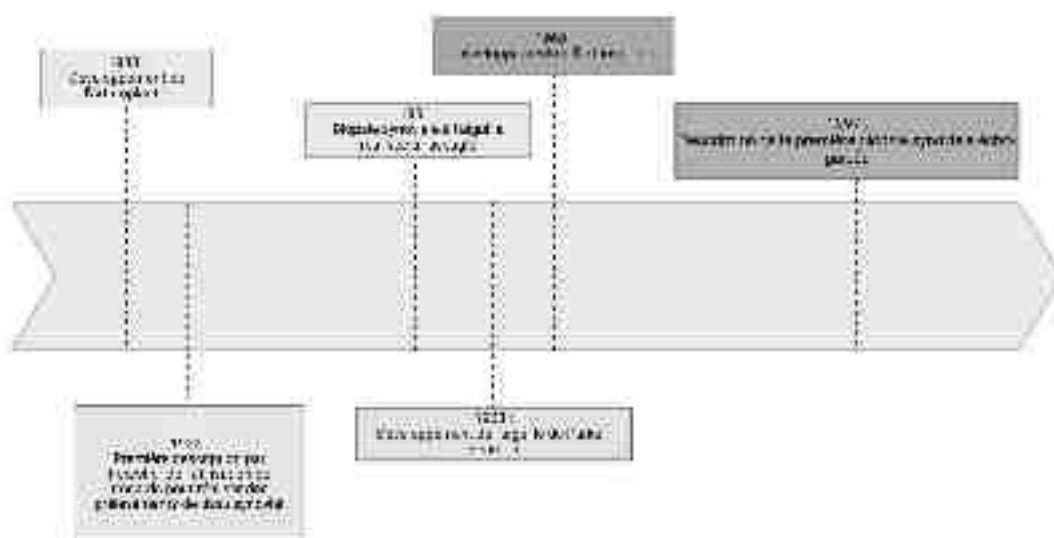
La biopsie synoviale est une procédure médicale ou chirurgicale permettant de prélever du tissu synovial à partir d'une articulation d'intérêt. Cette intervention est principalement réalisée dans le cadre de la recherche scientifique et de l'investigation clinique. L'étude de la membrane synoviale permet d'apporter des informations complémentaires sur la nature infectieuse, inflammatoire ou tumorale d'une pathologie, ainsi que sur leurs processus physiopathologiques et thérapeutiques, contribuant ainsi à l'amélioration de la médecine contemporaine.

Par le passé, l'analyse du tissu synovial était principalement effectuée sur des échantillons post-mortem, après une évolution prolongée d'une pathologie donnée, limitant la compréhension physiopathologique et diagnostique. A partir des années 1930, l'arthroplastie est développée, permettant par la même occasion de prélever du tissu synovial au cours d'interventions chirurgicales. Différentes techniques permettant de récupérer du tissu synovial émergent au fil du temps. Les méthodes utilisées comprennent en 1932 la description de l'utilisation détournée de matériel de dentistes pour prélever des tissus à l'aide d'un trocart (Méthode décrite par Forestier (166)).

En 1951, les techniques évoluent avec mention de la biopsie synoviale à l'aiguille permettant de récupérer du tissu synovial en dehors d'une intervention chirurgicale. L'histologie était généralement peu contributive en raison d'une mauvaise qualité, liée aux conditions de prélèvement (tolérance clinique faible) (166). Une amélioration significative voit le jour en 1963 avec la création de l'aiguille de Parker-Pearson (167), permettant d'utiliser une aiguille de calibre 14G dédiée à la réalisation de biopsies synoviales à l'aveugle. Les échantillons prélevés étaient de meilleure qualité permettant une analyse histologique précise.

C'est l'avènement de l'arthroscopie en 1968 qui permet d'établir la référence histologique encore considérée à l'heure actuelle comme le « gold-standard » pour l'analyse du tissu synovial. Cette technique offre une qualité optimale d'échantillons et une bonne tolérance clinique, sans nécessité des conditions préalables de réalisation telle qu'une importante hypertrophie synoviale. Cette intervention est limitée aux articulations accessibles, se focalisant généralement sur les grosses et moyennes articulations.

En 1997, la première biopsie synoviale échoguidée est mentionnée, ajoutant l'utilisation de techniques d'imagerie ultra-sonore au geste de prélèvement. Cet ajout permet de réduire considérablement les conditions nécessaires au prélèvement tout en assurant une sécurité par visualisation ultrasonore du geste. Cette technique tend actuellement à devenir, avec l'arthroscopie, la méthode de référence.



Du fait de cet historique, les articulations potentiellement atteintes au cours de la polyarthrite rhumatoïde n'ont pas toujours eu la même facilité d'accès aux prélèvements histologiques C'est le cas des articulations considérées comme petites (métacarpo-phalangiennes, les interphalangiennes proximales ou distales par exemple) responsable d'un potentiel biais d'interprétation. Avec les progrès technologiques actuels et la formation aux gestes guidés par échographie, la biopsie synoviale permet d'accentuer la recherche sur les prélèvement synoviaux.

2.1.1. Prélèvements chirurgicaux

Le prélèvement de tissu synovial doit s'effectuer au cours d'une procédure réalisée en condition stérile. Toutes les techniques ne revêtent pas le même caractère de coût et facilité de réalisation. Au cours de ce travail plusieurs méthodes de prélèvement seront présentées avec quelques-unes de leurs subtilités.

2.1.1.1. Chirurgie à « ciel ouvert »

Le prélèvement s'effectue au cours d'une chirurgie nécessaire pour l'articulation du fait du bénéfice/risque défavorable d'une telle intervention pour récupérer uniquement du matériel histologique. Le coût socio-économique est important car nécessite l'intervention d'une équipe chirurgicale dédiée au bloc opératoire, en condition d'asepsie stricte, avec présence d'un ensemble annexe d'intervenants. La qualité du tissu récupéré en revanche est de très bonne qualité et en quantité suffisante pour une analyse histologique répondant aux standards de qualité.

2.1.1.2. Arthroscopie

Cette méthode de prélèvement de tissu synovial est actuellement considérée comme le gold-standard, car permet dans des conditions moins invasives qu'une chirurgie à « ciel ouvert », de récupérer du tissu synovial en quantité suffisante avec une qualité optimale. Les articulations potentiellement éligibles à cette technique chirurgicale sont cependant généralement limitées aux grosses et moyennes articulations en raison de l'accessibilité limitée. Le coût socio-économique est important car nécessite de monopoliser une salle de bloc opératoire en condition d'asepsie et nécessite un matériel dédié non disponible dans l'ensemble des hôpitaux. Le tissu étant prélevé dans son ensemble, les prélèvements répondront aux critères de qualité requis pour une lecture histologique optimale.

2.1.2. Prélèvement non-chirurgicaux

2.1.2.1. Biopsie à l'aiguille à l'aveugle

L'une des méthodes d'acquisition d'un tissu synovial est la technique de biopsie à l'aveugle, utilisant une aiguille spécifique de modèle Parker-Pearson permettant de retirer un matériel histologique d'une articulation cible. Cette technique nécessite une anesthésie locale, généralement à base de lidocaïne, associé à des conditions d'asepsie. Le geste est simple et ne nécessite pas de compétences médicales particulières telles que l'échographie. La technique est peu coûteuse car utilise du matériel réutilisable avec une aiguille de gros calibre (14G). Cette technique nécessite l'utilisation d'un trocart avec un calibre plus important la rendant plus complexe pour la biopsie des petites articulations. Les limites de cette technique sont nombreuses cependant l'absence de visualisation directe ou indirecte de la structure d'intérêt sont majeures. Ceci amène à un risque d'échec plus important, mais également un risque de léser des structures fragiles de proximité telles que les vaisseaux, nerfs ou structures tendineuses. Ainsi, bien que plus facile de réalisation, cette technique est peu utilisée, se limitant aux grosses articulations faciles d'accès et à risque faible de complications comme le genou.

2.1.2.2. Prélèvement échoguidé

Les biopsies synoviales réalisées de manière échoguidée requièrent la présence de deux personnes minimum avec un opérateur et un aide. Ces prélèvements doivent se réaliser en conditions d'asepsie stricte du côté de l'opérateur et du patient. Le prélèvement peut se réaliser de différentes manières, toujours sous contrôle ultra-sonore pour mieux analyser le trajet utilisé. Pour le confort et la prise en charge antalgique, il convient de réaliser une anesthésie locale sur le trajet de la biopsie synoviale, généralement à l'aide de lidocaïne avec une utilisation de 1-3 mL jusqu'au niveau de la capsule articulaire puis une instillation de lidocaïne au sein de la membrane synoviale (généralement 2-5 mL pour les petites articulations et 10-15 mL pour les grosses articulations).

L'articulation peut être artificiellement augmentée de volume par instillation de sérum physiologique afin de faciliter le geste.

2.1.2.2.1. Biopsie synoviale à l'aide d'une aiguille à guillotine ou semi-automatique

Les aiguilles de biopsie à mécanisme de guillotine représentent une des méthodes de prélèvement les plus utilisées sous échographie. La méthode de prélèvement consiste à l'utilisation d'une aiguille dont le diamètre va pouvoir être choisi en fonction du site de prélèvement. Dans la majorité des études documentées (168,169,170) les aiguilles utilisées vont être d'un diamètre allant de 14G à 22G, le choix du diamètre étant lié à l'articulation cible.

Cette méthode de prélèvement ne nécessite pas forcément l'utilisation d'un système co-axial lors de prélèvement des petites articulations (MCP, IPP, IPD) permettant une simplification de la procédure mais non du geste technique.

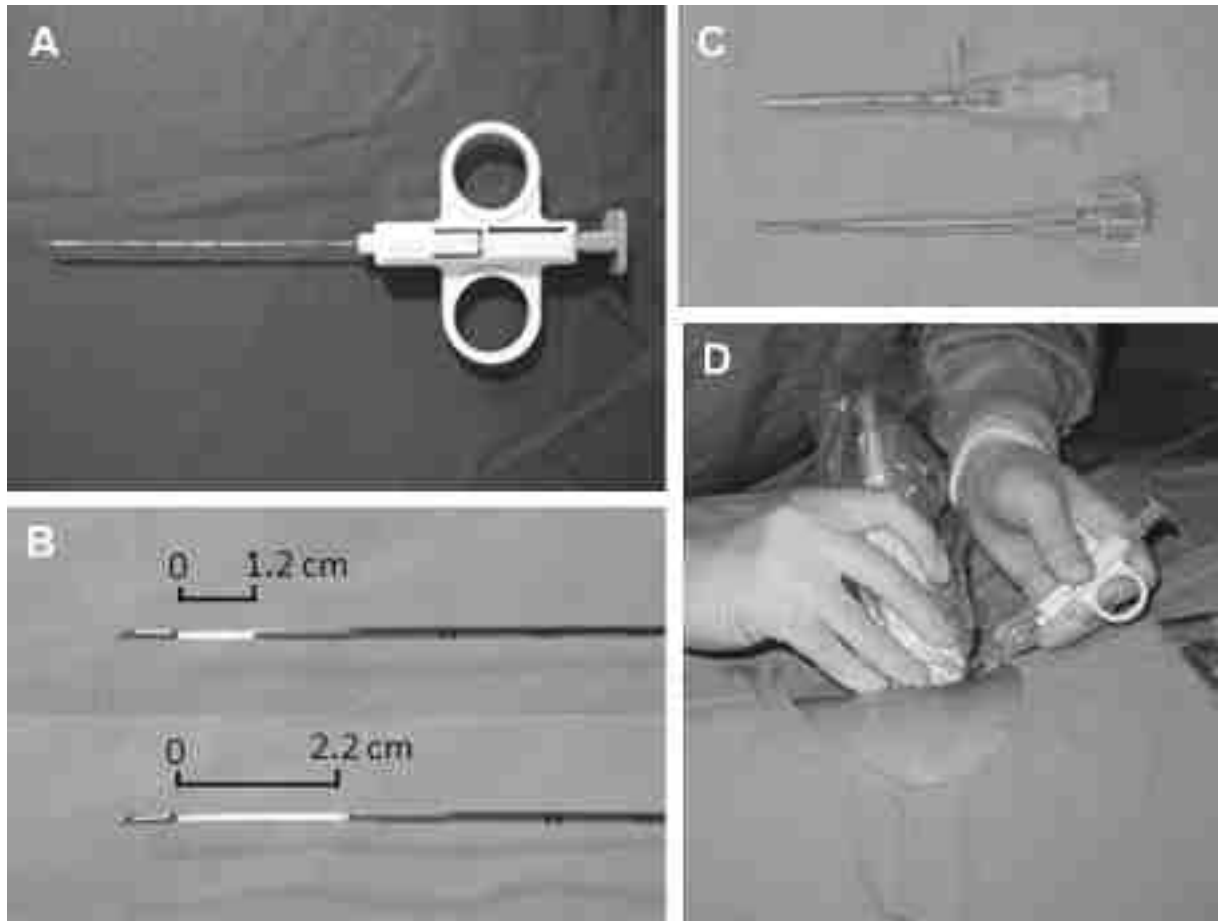


Figure 5. Illustration du matériel nécessaire pour la réalisation d'une biopsie synoviale à l'aide d'une aiguille semi-automatique. A. Système d'aiguille semi-automatique. B. Pointe du système avec présence d'un système de guillotine permettant de récupérer du matériel tissulaire. C. Co-axial permettant l'introduction du système semi-automatique. D. Introduction du matériel sous contrôle échographique. Source : Lai, Kuo-Lung & Chen, Hsin-Hua & Wen, Mei-Chin & Chen, Yi-Ming & Lan, Joung-Liang & Chen, Der-Yuan. (2013). Minimally Invasive Ultrasound-guided Synovial Biopsy Using SuperCore Biopsy Instrument. *Journal of Medical Ultrasound*. 21. 132–137. 10.1016/j.jmu.2013.07.004.

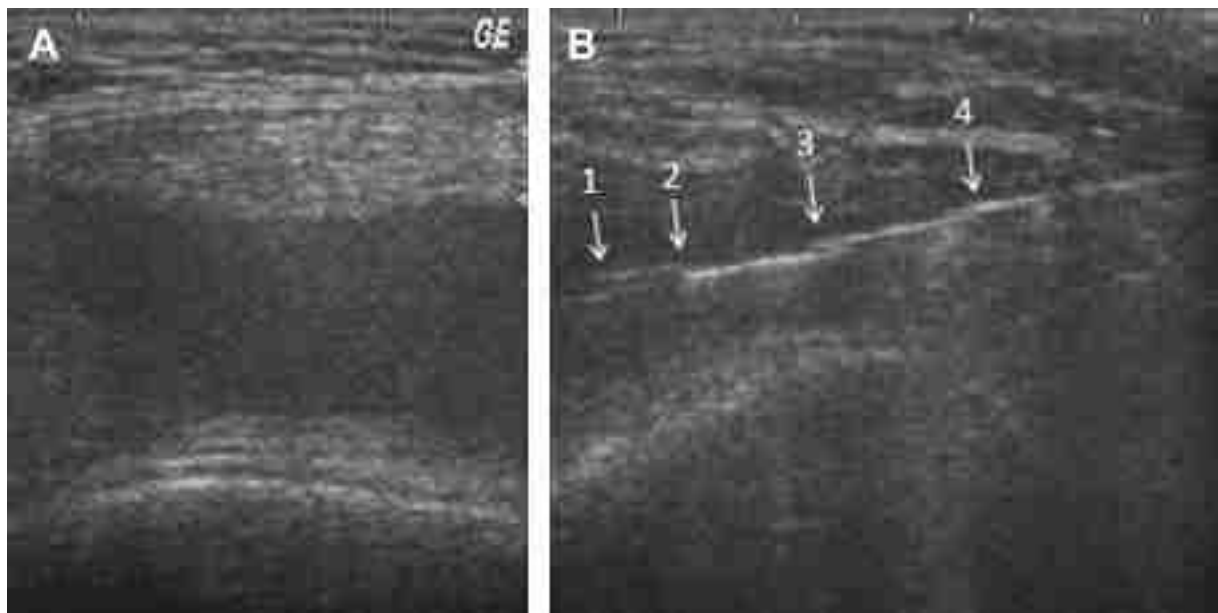


Figure 6. Exemple d'utilisation échoguidé d'une aiguille semi-automatique pour la réalisation d'une biopsie synoviale de genou. Source : Lai, Kuo-Lung & Chen, Hsin-Hua & Wen, Mei-Chin & Chen, Yi-Ming & Lan, Joung-Liang & Chen, Der-Yuan. (2013). Minimally Invasive Ultrasound-guided Synovial Biopsy Using SuperCore Biopsy Instrument. *Journal of Medical Ultrasound*. 21. 132–137. 10.1016/j.jmu.2013.07.004.

2.1.2.2.2. Biopsie synoviale à l'aide d'un forceps

Une autre méthode de prélèvement échoguidée consiste à l'utilisation d'un « forceps », à savoir une pince permettant de retirer directement du tissu synovial. Le matériel est introduit au sein de l'articulation cible à l'aide d'un introducteur permettant également de « gonfler » artificiellement la cavité articulaire avec du liquide si nécessaire.

L'utilisation d'un forceps induit des différences en comparaison avec l'aiguille semi-automatique :

- Le matériel utilisé lors de la procédure n'est pas jetable et induit la nécessité d'une procédure de stérilisation ;
- Pour une même biopsie, la cavité articulaire doit avoir un volume plus important pour naviguer au sein de l'articulation ;
- L'introducteur est indispensable et généralement plus large ;
- Dans certains cas le geste nécessite la présence de 2 opérateurs en condition stérile

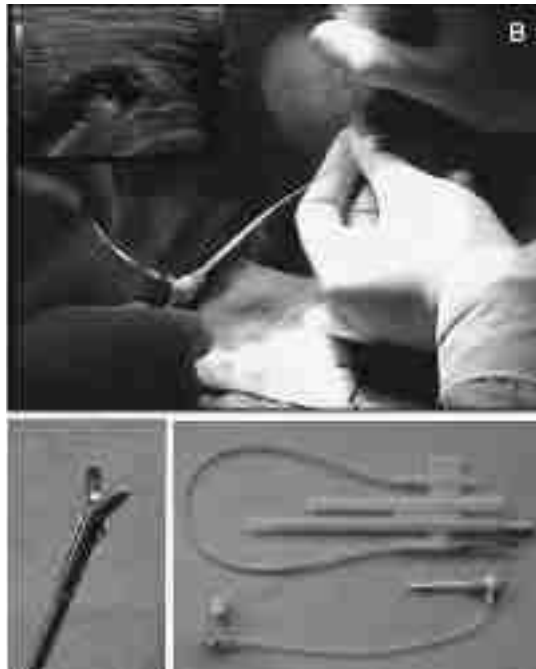


Figure 7. Exemple de matériel utilisé pour la réalisation d'une biopsie synoviale à l'aide d'un forceps. Source : Lazarou I, D'Agostino MA, Naredo E, Humby F, Filer A, Kelly SG. Ultrasound-guided synovial biopsy: a systematic review according to the OMERACT filter and recommendations for minimal reporting standards in clinical studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Oct;54(10):1867-75. doi: 10.1093/rheumatology/kev128. Epub 2015 May 28. PMID: 26022188.

2.1.3. Prérequis à la réalisation de la biopsie synoviale échoguidée

Avant la réalisation d'une biopsie synoviale, plusieurs étapes sont nécessaires pour permettre l'obtention d'un tissu de qualité et adapté pour répondre à la question posée. En dehors de l'intérêt du prélèvement, l'analyse échographique de l'articulation est nécessaire à la recherche d'un épaissement synovial suffisant permettant la réalisation du geste.

Pour répondre à cette question, plusieurs études entre 2010 et 2015 se sont intéressées au nombre de biopsies nécessaires, ainsi qu'à l'épaisseur synoviale nécessaire pour l'étude du tissu synovial des petites articulations (168, 171, 172). Après lecture de plus de 100 biopsies synoviales de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, il est convenu que 4 biopsies sont le minimum requis pour les BS des petites articulations (permettant une erreur d'échantillonnage faible) tandis que pour les grosses articulations le maximum de tissu peut être prélevé avec un minimum de 6 biopsies (172).

La réalisation du geste doit être réalisé de préférence sur des grosses ou moyennes articulations. Celles-ci doivent idéalement présenter une hypertrophie synoviale classée 3 selon la classification échographique internationale OMERACT (173). Le cas échéant, le prélèvement est plus à risque d'échec. En l'absence d'une telle articulation, il conviendrait de réaliser une biopsie synoviale sur une articulation (qu'importe la taille) avec une hypertrophie synoviale ≥ 2 , sinon une articulation de grande ou moyenne taille > 1 et sinon une petite articulation quelle que soit le degré de synovite.

A l'analyse du tissu synovial, L'ESSG a préconisé au cours d'une conférence consensus que la zone évaluable doit être de minimum $2,5 \text{ mm}^2$ associée à la présence obligatoire de la couche intimale / zone bordante. Dans la majorité des études réalisées dans le cadre de la recherche, 12 prélèvements sont habituellement réalisés cependant un tel nombre n'est pas nécessaire au cours de la pratique courante.

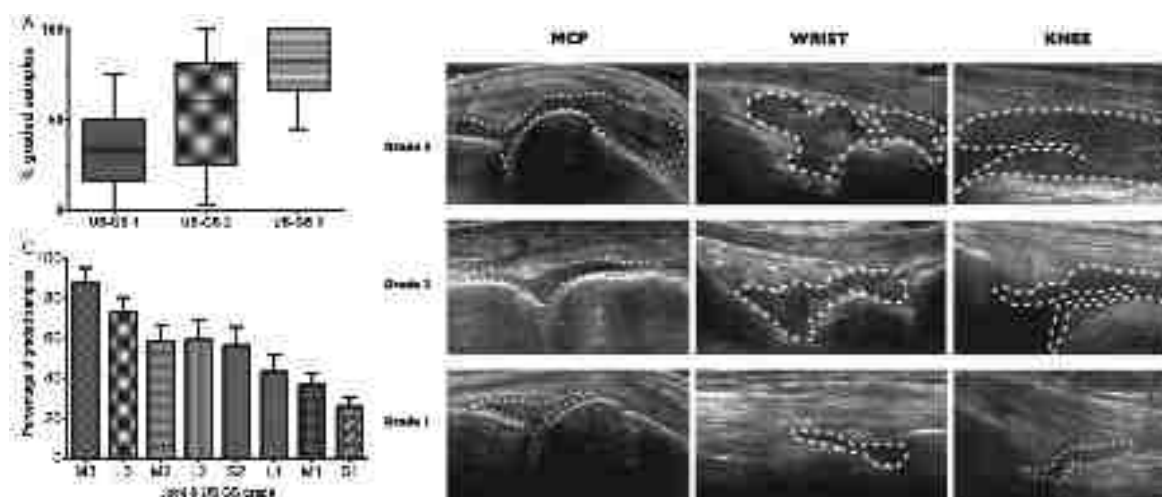


Figure 8. Taux de réussite des prélèvements synoviaux en fonction de l'hypertrophie synoviale. B. Différentes gradations échographique en fonction de l'articulation C. Taux de réussite en fonction de l'hypertrophie synoviale et en fonction de l'articulation ciblée. M = Moyen, L = Large, S = Petite, GS = Score de classification de l'hypertrophie synoviale.

Au cours de l'étude de Humby et al. (171), l'analyse de la gradation doppler de l'articulation ne présente pas d'influence sur la réussite ou non du prélèvement. Ainsi, l'épaisseur synoviale échographique est le facteur majeur de réussite du prélèvement avec un taux estimé autour de 90% avec un opérateur expérimenté.

2.1.4. Préservation du tissu

Pour pouvoir analyser le tissu synovial récupéré au cours de biopsies synoviales ou au cours de prélèvements chirurgicaux, les prélèvements doivent être placés dans des contenants d'acide formaldéhyde à 4% avant d'être enduits de paraffine et sectionnés en tranches de 3 μ m d'épaisseurs à l'aide d'un microtome. Les prélèvements sont par la suite déparaffinés puis incubés pour réalisation d'un immunophénotypage si nécessaire.

Différents marqueurs peuvent être sources d'intérêt pour l'analyse du tissu synovial avec des anticorps anti-CD68 (exploration des épitopes macrophagiques), anti-CD3 et/ou CD8 (exploration des épitopes des lymphocytes T), anti-CD20 (exploration des épitopes des lymphocytes B), anti-CD31 (exploration des cellules endothéliales), anti-CD138 (exploration des épitopes des plasmocytes) ou encore le calcul du Ki67.

2.1.5. Tolérance et succès technique

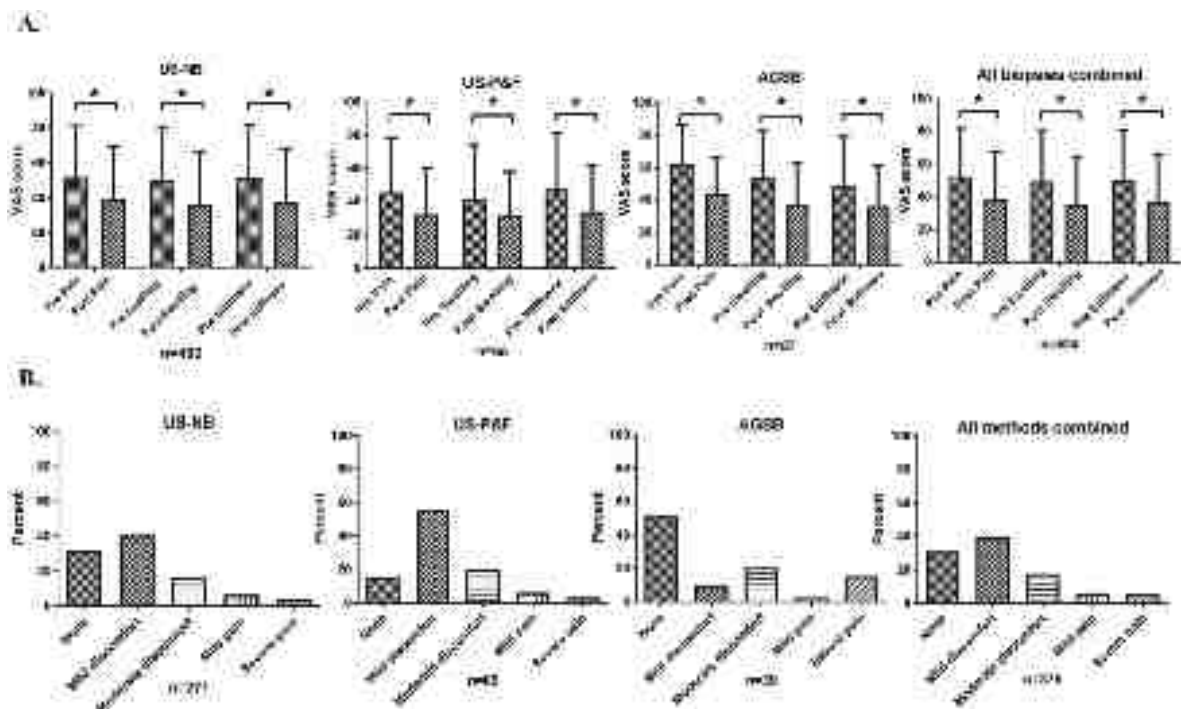
Les biopsies synoviales nécessitent d'être resituées dans leur contexte de réalisation. La même approche ne sera pas réalisée lors de la réalisation d'une biopsie synoviale à visée de recherche clinique qu'au cours de situations cliniques particulières.

Au cours des études, les biopsies sont généralement réalisées par un groupe d'experts académiques avec réalisation de variétés d'examen préétablis sur les prélèvements. Au cours de la pratique clinique courante les biopsies sont encore majoritairement réalisées par des chirurgiens et analysés dans les limites propres d'une interprétation standardisée. Cette dernière présente actuellement peu de validations scientifiques bien que ces dernières soient en constante augmentation au cours des dernières années.

Durant la dernière décennie, de nombreux travaux concernant la membrane synoviale sont en cours ou déjà publiés. Les informations concernant la tolérance, la quantité et la qualité du tissu obtenu selon la technique utilisée permettent de faire ressortir plusieurs éléments :

- La tolérance est excellente qu'importe la technique utilisée dans l'ensemble des centres ayant réalisé une étude de tolérance. Par exemple, dans un travail regroupant plus de 800 biopsies synoviales obtenues à l'aide de l'aiguille de Pearson-Parker, très peu d'effets secondaires sont retrouvés et notamment aucun cas d'hémarthrose ou d'infection post-opératoire (174). Concernant les biopsies synoviales échoguidées, les techniques étant récentes le recul est faible, toutefois actuellement plusieurs travaux témoignent d'une très bonne tolérance des techniques échoguidées (175).
- Aucune différence statistique ne ressort concernant les effets secondaires entre les différentes techniques échoguidées utilisées (175,176). La majorité des complications sont liées au déroulement du geste lui-même avec la survenue de lésions sensitives (lésion de la branche dorsale du nerf radial au cours de biopsies du poignet), malaise vagal au cours du geste ou encore un cas d'hémarthrose. Aucune complication infectieuse n'est retrouvée dans les techniques échoguidées.

- Une seule étude est retrouvée dans un travail systématique de littérature permettant de comparer la qualité du tissu prélevé en comparant les 2 techniques échoguidées (à l'aide d'aiguilles semi-automatique et forceps), l'arthroscopie et la biopsie synoviale à l'aveugle (176) sur des grosses, moyennes et petites articulations. Toutes les techniques permettent de retirer du tissu interprétable cependant les techniques échoguidées et l'arthroscopie sont plus précises permettant d'observer un tissu de meilleur qualité, notamment au niveau des grosses articulations (175).
- Dans le cadre de la recherche, aucune différence dans l'infiltration cellulaire au sein des tissus n'est identifiable, permettant d'avoir une comparabilité des études uniquement basée sur l'interprétation du tissu et non de la technique utilisée (177, 178).
- Dans l'ensemble des séries, le taux d'échec est faible avec un rendement des biopsies autour de 90%, dépendant en partie de l'expérience du préleveur. En cas d'échec le tissu retrouvé est généralement du tissu conjonctif fibro-adipeux (179)



2.1.6. Intérêt de la réalisation d'une biopsie synoviale

Dans la pratique courante, les biopsies synoviales restent un examen d'exception. L'intervention est réalisée dans de rares cas d'arthrite indifférenciée demeurant sans diagnostic précis malgré la réalisation d'un ensemble d'examen complémentaires (radiographie, échographie, IRM, bilan sanguin). L'utilité repose sur l'approfondissement de la recherche étiologique notamment infectieuse (mise en culture, réalisation de PCR bactériennes, recherche d'ADN du groupe *Borrelia* ou la recherche de *Tropheryma whipplei*, mycologie), microcristallines ou tumorales. Dans les cas d'arthrite indéterminée, la réalisation de ces investigations notamment les recherches bactériologiques et mycologiques permettent d'écarter ces étiologies afin de permettre l'introduction de traitements anti-inflammatoires locaux ou généraux.

Les biopsies synoviales sont également réalisées lors de la présence d'une hypertrophie synoviale d'étiologie indéterminée. Ainsi dans de rares cas, la réalisation d'une biopsie synoviale permet de diagnostiquer à l'aide de l'histologie la présence de tumeurs bénignes (Synovite villo-nodulaire, ostéochondromatose,...) ou malignes (Synoviosarcome, Métastase, Lymphome,...).

Actuellement il n'existe aucun critère histologique permettant de différencier un rhumatisme inflammatoire d'un autre du fait des voies communes de l'inflammation retrouvées à l'échelle histologique (227). En cas d'inflammation articulaire, cette dernière réagit par une hypertrophie synoviale de la région intima et sous-intima liée à la multiplication des cellules stromales mais également par apport de cellules inflammatoires circulantes. Ce mécanisme de réaction tissulaire est commun quelle que soit l'étiologie inflammatoire initiale. Toutefois, à l'échelle moléculaire, l'échelle « -omique » et de l'organisation tissulaire ce dogme de socle commun pourrait être amené à changer.

Dans le cadre de la recherche, l'étude du tissu synovial est en pleine expansion depuis les vingt dernières années avec plusieurs travaux en cours pour approfondir les connaissances physiopathologiques de divers rhumatismes inflammatoires, notamment de la polyarthrite rhumatoïde. Cet intérêt est multiple et de manière similaire à l'oncologie médicale, les travaux actuels recherchent des biomarqueurs fiables permettant de diriger les thérapeutiques pour proposer une thérapie personnalisée. Malheureusement peu de nouveaux marqueurs sont retrouvés, et quelques-uns seront discutés dans la suite de ce travail de thèse.

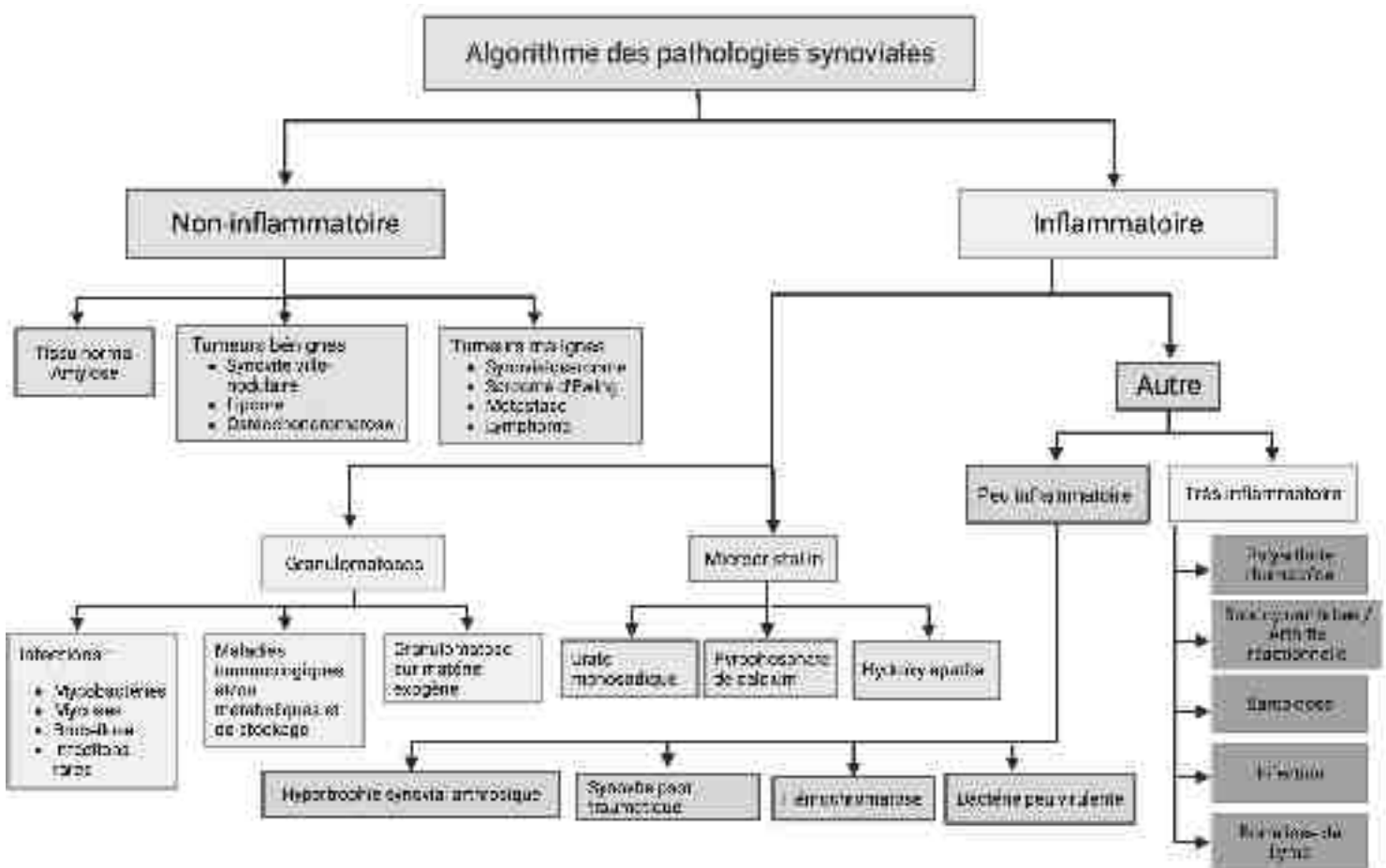


Figure 10. Exemple d'algorithme des réponses diagnostiques en fonction du résultat de la biopsie synoviale

2.1.7. Comparabilité des tissus synoviaux inter et intra-observateurs

Des études retrouvent une variabilité des médiateurs inflammatoires entre différents sites intra-articulaires d'une même articulation, notamment au niveau de la jonction cartilage-pannus en comparaison aux autres sites synoviaux (181,184). Il est donc convenu au cours des différentes

réunions de consensus qu'il convient au maximum de prélever le tissu synovial à différentes régions de l'articulation cible. Cependant le nombre ainsi que la disposition cellulaire des lymphocytes T, des plasmocytes et l'expression protéique semble similaire dans l'ensemble de la membrane synoviale (182,183).

Dans le cadre d'oligo/polyarthrite, l'analyse tissulaire de plusieurs articulations est déraisonnable. La biopsie d'une seule articulation se privilégie cependant pose la question de l'histologie et l'infiltration cellulaire potentiellement différente entre plusieurs articulations. Pour répondre à ce challenge, des travaux ont permis d'observer l'absence de différence en termes de distribution cellulaire au sein d'une petite et grosse articulation de mêmes patients (184,185).

La généralisation des procédures de biopsie du tissu synovial et des méthodes d'analyse dans le monde entier va permettre une approche ciblée pour la gestion de la polyarthrite rhumatoïde. L'avènement de nouvelles technologies protéomiques, transcriptomiques et génomiques ainsi que la possibilité de combiner des marqueurs cliniques et radiologiques avec ces technologies, faciliteront les progrès dans ce domaine. L'approche -omique a été utilement appliquée à l'identification des acteurs clés et des interactions protéiques dans plusieurs maladies. L'étude du génome, de l'expression de l'ARN ou de l'expression des protéines présente des biais différents, et des approches combinées pourraient sans doute conduire à une évaluation plus précise des protagonistes importants.

2.2. Score de classification histologiques et immunohistochimiques

Actuellement, il n'existe pas de consensus de lecture anatomo-pathologique du tissu synovial. Chaque centre présente sa méthodologie de lecture histologique et notamment dans le cadre de la recherche, plusieurs méthodes différentes sont utilisées rendant difficile la comparaison entre les différentes études. La standardisation des modes de prélèvement et des techniques d'analyse du

tissu ainsi que la manière d'aborder les résultats est primordiale et indispensable pour la validité et la généralisation des résultats.

Les sociétés savantes européens telle que l'EULAR ont établis des *tasks-force* pour permettre d'établir une telle standardisation avec la création de l'*European Synovitis Study Group* (ESSG) dont la première réunion a eu lieu en 2018. Plusieurs tentatives de consensus, avec par exemple mise en place du score immuno-histochimique YMSIC (décrit ci-dessous), ont eu lieu sans pour autant aboutir à une standardisation reconnue de lecture. Cette absence de standardisation se retrouve dans les dernières études réalisées avec notamment les études rapportées par l'équipe de Pizalis et al., rapportant la découverte de différents pathotypes toutefois sans décrire la méthode de lecture histologique des lames. Cette absence de protocolisation est cependant en cours de modification avec la réunion EULAR de 2022 où plusieurs points de considération ont été soulignés (187) :

- Décrire le nombre et la taille des fragments utilisés
- Décrire le protocole de coloration immunohistochimique, y compris les sources d'anticorps et les clones
- Décrire la zone évaluée et la stratégie d'échantillonnage
- Introduire obligatoirement la référence de publication validée pour la lecture histologique
- Décrire le nombre d'observateurs et étudier la différence intra et inter-observateurs

2.2.1. Score de classification histologique du tissu synovial

L'ESSG recommande l'utilisation d'un score semi-quantitatif issu de celui développé par l'équipe de KRENN en 2002 et retravaillé en 2006. Pour établir ce score, l'équipe a réalisé une étude portant sur 559 biopsies synoviales dont 246 de patients atteint de polyarthrite rhumatoïde, 212 arthroses, 22 rhumatismes psoriasiques, 21 prélèvements sur pathologies post-traumatiques et 9 arthrites réactionnelles en comparaison à 49 contrôles provenant d'autopsies. Après analyse de l'ensemble des lames histologiques, un score semi quantitatif est créé avec évaluation de 3 paramètres selon

une échelle de 0 à 3 pour chaque paramètre étudié : élargissement de la couche superficielle, densité de population résidente et infiltration inflammatoire.

Le score est établi de la manière suivante :

- Élargissement de la couche superficielle : 0 point en cas d'une seule couche cellulaire, 1 point si 2-3 couches, 2 points si 4-5 couches et 3 points si > 5 couches cellulaires, en cas d'ulcération ou de présence de cellules multinucléées
- Densité de population résidente : 0 point si le chorion est normal, 1 point en cas d'augmentation minime des populations résidentes, 2 points en cas d'augmentation modérée, 3 points en cas d'augmentation majeure avec présence de cellules multinucléées, cellules géantes ou granulome
- Infiltration inflammatoire : 0 point en l'absence de cellules inflammatoires, 1 point en cas d'élévation mineure, 2 points si modérée et 3 points si densité importante ou formation de structure lymphoïde tertiaire.

La combinaison de l'ensemble permet d'établir un score allant de 0 à 9 avec pour résultats possibles :

- 0-1 : Pas de synovite
- 2-4 : Synovite de bas grade
- 5-9 : Synovite de haut grade

L'apport de ce score permet de classer le tissu comme inflammatoire ou alors considéré comme non-inflammatoire amenant à d'autres recherches en fonction de la question posée par le clinicien.

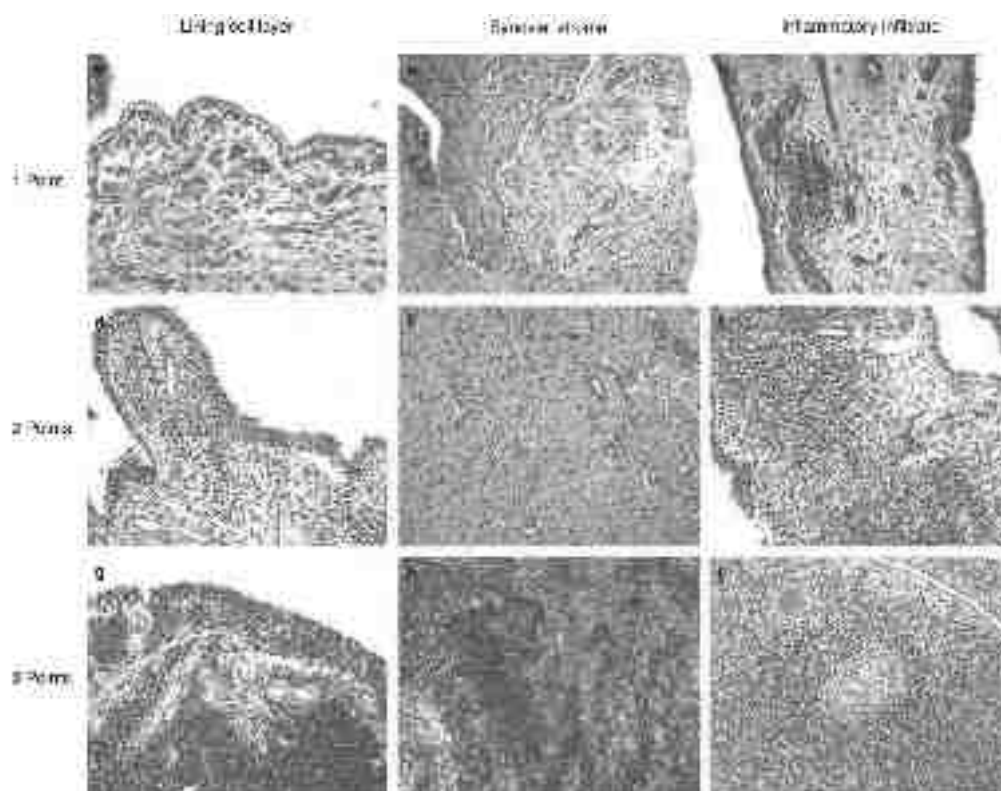


Figure 11. Atlas du score de Krenn. Source : 240

2.2.2. Score de classification immuno-histochimique

En 2018, ces travaux ont été repris par l'équipe du CHU de Nantes avec proposition d'associer au score de Krenn une classification immunohistochimique permettant l'introduction de la recherche de CD68 (Macrophages), CD3 (Lymphocytes T), CD20 (Lymphocytes B), CD31 (Cellules endothéliales) et Ki67 (Marqueur de prolifération). Au cours de cette étude 77 biopsies synoviales ont été étudiées dont 40 sur arthrite avec 21 polyarthrites rhumatoïdes, 37 patients présentant des lésions arthrosiques. Le score est estimé sur 24 avec nécessité d'avoir 13,5 pour une spécificité à 98% et sensibilité à 71,8% dans le cadre de diagnostic d'une synovite histologique. Cette étude a donc permis la création du score IMSYC (IMunological SYnovitis Score) en incorporant les données immunohistochimiques. Ce score est également basé sur une méthode semi-quantitative avec ajout au score de Krenn 4 entrées : 0 = absence, 1= discret, 2 = moyen et 3 = sévère selon les 5 critères immunohistochimiques. L'ensemble permet de rapporter un score maximal à 24.

Toutefois comme signalé précédemment, l'ensemble des études sur les prélèvements synoviaux utilise des scores différents. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous sommes inspirés du modèle de lecture développé par l'équipe de Humby et Pizalis dans le cadre de leur travail sur la mise en évidence de pathotypes synoviaux. La lecture des lames marquées par de l'immuno-histochimie a permis de développer un Atlas pour classifier les tissus synoviaux en plusieurs groupes en fonction du marqueur utilisé. Cette classification permet de qualifier les tissus synoviaux dit riches en lymphocytes B en cas de score CD20 ≥ 2 et/ou CD138 ≥ 2 , le tissu est sinon décrit comme macrophagique en cas de CD68 sous-intimaux ≥ 2 et CD20 < 2 et/ou CD3 > 0 , CD138 < 3 . Sinon le tissu est décrit comme fibroïde.

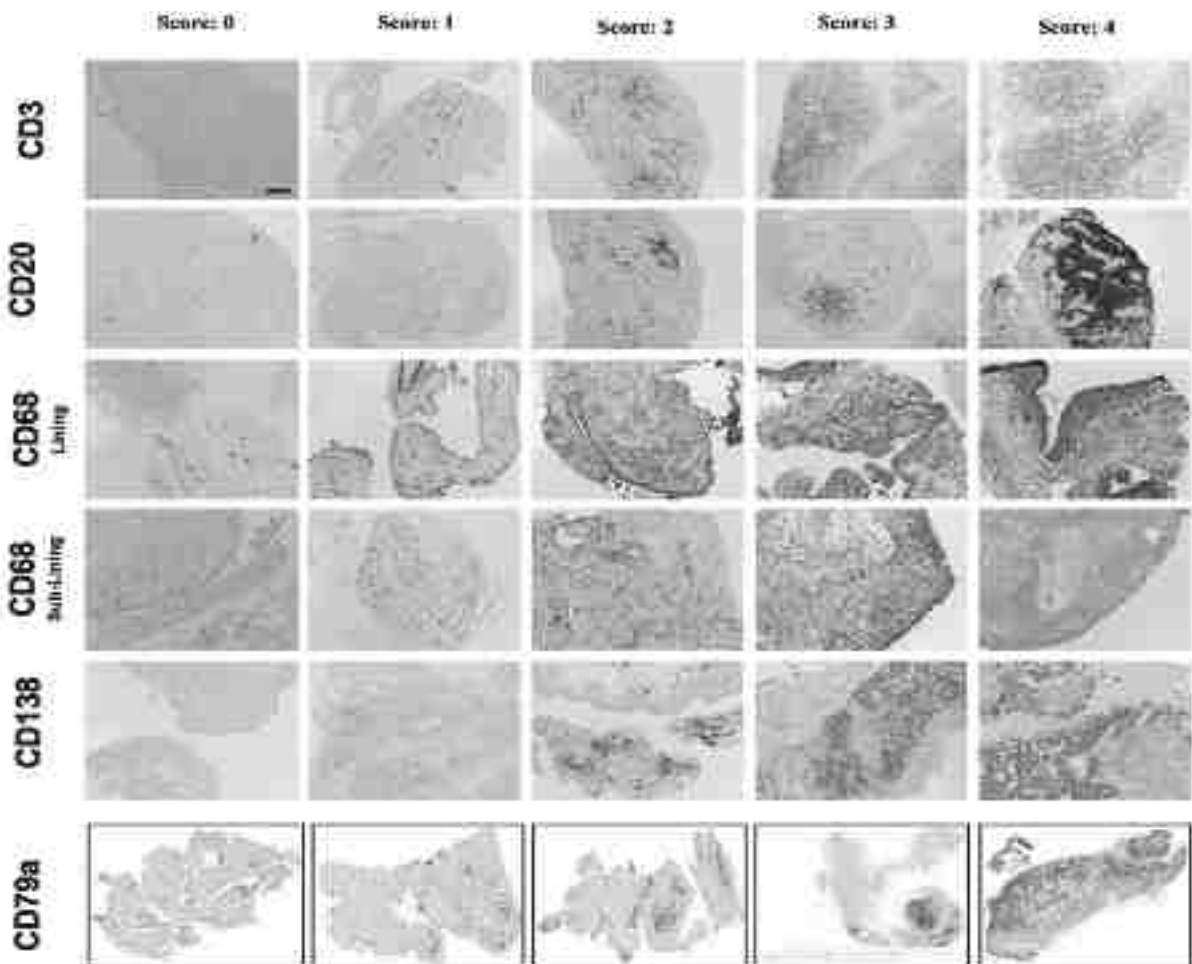


Figure 12. Atlas des score histologiques et immuno-histochimique retenu pour la réalisation d'études scientifiques par l'ESSG. Source : ESSG

3. Tissu synovial

La synoviale se constitue d'une membrane entourant la majeure partie des articulations du squelette appendiculaire (articulations diarthrodiales) mais également autour de structures non strictement articulaires telles que les bourses séreuses et les gaines tendineuses. Le rôle de cette membrane est de produire un liquide remplissant la cavité qui lui est dédiée afin de participer à la lubrification articulaire, au glissement des structures et la nutrition du cartilage (1). Cette membrane participe également à la défense immunitaire grâce à l'action de cellules spécialisées telles que les macrophages.

3.1. Embryogenèse

La membrane synoviale prend son origine au sein du tissu mésenchymateux se formant au cours de l'embryogenèse. La majorité des articulations diarthrodiales se localisent au niveau du squelette appendiculaire qui est lui-même issu du tissu mésoblastique embryogénique. Toutefois la formation exacte de la membrane synoviale chez les mammifères reste encore non totalement élucidée avec de nombreux travaux de recherche en cours.

3.1.1. Généralités

La genèse des membres s'effectue de la 4^{ème} semaine jusqu'à la 8^{ème} semaine du développement embryonnaire sous l'influence et la coordination de marqueurs génétiques responsables d'un processus cellulaire complexe. Cette genèse comporte plusieurs étapes s'effectuant en simultané allant de la vascularisation du cartilage permettant l'ossification progressive à la formation de la cavité articulaire et des structures appendues telles que la membrane synoviale et la capsule articulaire.

La temporalité de la formation articulaire va dépendre de l'articulation concernée avec par exemple, la formation des cavités articulaires au niveau des régions proximales plus précoces que celles distales (2). L'articulation se forme au sein des membres en formation dans une structure

histologiquement visible à partir de la 4^{ème} semaine de développement chez l'être humain, nommée par Dr Bernays en 1878 « interzone ». Témoignant de son importance, l'exérèse de cette zone empêche toute formation d'une articulation. Cette structure se compose de cellules mésenchymateuses chondrocytaires possédant une restriction de leur espace intercellulaire en comparaison avec les cellules adjacentes. Ces cellules sont responsables de la production locale de diverses protéines telles que le collagène de type II, l'aggrécane ou encore la matriline-1.

Au fur et à mesure du développement, la production locale de cartilage de type II s'appauvrit s'associant à la production de plusieurs types protéiques (majoritairement l'acide hyaluronique) et de facteurs de croissance. La production intense est responsable d'une distension locale avec rupture des protéines d'adhésion cellulaire et donc de la formation d'une cavité, ébauche de la future articulation. Cette production protéique est en partie dépendante de forces mécaniques, car en l'absence de mouvements et donc de contraintes mécaniques, on note une fusion articulaire au sein de l'interzone déjà formée.

Les cellules adjacentes de cette interzone revêtent également une importance capitale dans le développement des futures structures synoviales et du cartilage articulaire avec plusieurs études objectivant la présence de cellules issues de cette région proximale au sein de structures telles que les tendons ou encore la capsule articulaire.

3.1.2. Origine cellulaire des différentes structures

Comme l'interzone apparaît à des sites précédemment occupés par les chondrocytes, il a été initialement proposé que les cellules à l'intérieur de l'interzone étaient des descendants directs des chondrocytes dédifférenciés. Les études autour de la formation des structures articulaires retrouvent que les cellules de l'interzone vont être le fruit d'une dé-différenciation cellulaire mésenchymateuse associée à une perte d'expression protéique (34,35,36) responsable de la formation du cartilage articulaire, des structures ligamentaires ainsi que potentiellement les synoviocytes de type B. Ces dernières seraient issues des cellules les plus à l'extrémité de l'interzone

en formation. Toutefois, l'ensemble des cellules des structures articulaires ne sont pas issues de l'interzone mais sont parfois d'origine externe pouvant expliquer également l'origine des synoviocytes de type A.

Le mésenchyme périphérique se différencie en une pseudo-membrane au même moment que la cavitation de la zone centrale (8 semaines de gestation). Les cellules de la couche bordante de la membrane synoviale peuvent alors être identifiées et ne sont initialement constituées que par des cellules fibroblastiques (synoviocytes de type B). La formation de cette couche bordante est dépendante de la cadhérine-11, molécule impliquée dans les interactions homophiliques cellules-cellules. L'augmentation de taille de l'articulation se fait par prolifération des cellules fibroblastiques et recrutement des cellules macrophagiques (synoviocytes de type A). Il se forme ensuite des franges synoviales (fin du 2^e mois) qui permettent d'augmenter la surface d'échange entre la cavité articulaire et l'espace vasculaire.

Prises ensemble, les données actuelles suggèrent que les populations de cellules progénitrices articulaires sont d'origine hétérogène.

3.2. Histologie normale

Les articulations diarthrodiales sont entourées d'une structure tissulaire composée de deux parties : La capsule articulaire à l'extérieur, tissu dense et fibreux nommé « *stratum fibrosum* » et d'une partie interne à savoir la membrane synoviale d'une nature plus cellulaire. La membrane synoviale se compose elle-même de deux parties pouvant être macroscopiquement différenciées avec la présence d'une intima/couche bordante, composée de deux types cellulaires (synoviocytes de type A et de type B) et d'une région sous-intimale, qui présente une cellularité plus diverse, associée à un tissu conjonctif plus abondant.

Il n'existe pas de différence morphologique phénotypique entre l'intima des différentes articulations. En revanche, des différences peuvent se noter au sein du tissu sous intimal (chorion)

permettant la description de plusieurs sous-types de membrane synoviale : la membrane aréolaire, la membrane fibrineuse, la membrane adipeuse ou bien une association de ces 3 caractéristiques.

3.2.1. L'intima / Membrane bordante

Cette structure n'est pas délimitée par une membrane basale et se compose d'une ou plusieurs rangées cellulaires (jusqu'à 4 rangées), dont la forme cellulaire varie de polygonale à allongée. Cette intima se compose de deux types cellulaires, les synoviocytes de type A et les synoviocytes de type B, dont leur répartition numérique est en faveur du type B au sein du tissu (79). Entre ces types cellulaires, la matrice extra-cellulaire est pauvre en collagène mais riche en fibronectine. Cette membrane bordante est une structure histologique non innervée et en situation saine demeure avasculaire (51).

3.2.1.1. Les synoviocytes de type A

Les cellules synoviales de type A, également appelés macrophages synoviaux (SM), s'organisent au niveau de l'intima en une structure cellulaire peu organisée, avec un espace intercellulaire important permettant la circulation de liquide biologique à savoir le liquide articulaire. Ces cellules bordant directement la cavité articulaire représentent le type cellulaire minoritaire, environ 20% des cellules totales qui sont dominées par les synoviocytes fibroblastiques.

Leur forme est arrondie, retrouvée principalement dans la partie supérieure de membrane bordante (plus de 50% de ce type cellulaire se retrouve au niveau de la surface articulaire). Ces cellules sont en partie responsable de l'élimination des pathogènes de la cavité articulaire et de ce fait comportent plusieurs caractéristiques phénotypiques : présence d'extensions cytoplasmiques (filopodes) associées au sein du cytoplasme à la présence de vacuoles, lisosomes et mitochondries avec en microscopie électronique un appareil de Golgi développé. Ces caractéristiques témoignent des importantes activités de pinocytose et phagocytose. Ces cellules ont le rôle de sentinelle permettant de maintenir une homéostasie tissulaire (137).

Au contraire des synoviocytes fibroblastiques, la grande majorité des macrophages retrouvés au cours de phénomènes inflammatoires synoviaux se retrouvent être issus de la circulation sanguine, dérivant de monocytes immatures.

Ce n'est qu'au cours de la dernière décennie que des études de cartographie ont révélé que la majorité des synoviocytes macrophagiques présents au sein du tissu synovial sain sont issus de précurseurs présents au sein du tissu depuis l'embryogenèse et le développement fœtal (141, 142). Ainsi, les synoviocytes de type A présentent un modelage spécifique au tissu synovial avec présence de signatures transcriptionnelles et épigénétiques propres.

Au sein du tissu synovial sain, les synoviocytes macrophagiques permettent avec les synoviocytes fibroblastiques de lutter contre l'infiltration cellulaire inflammatoire en formant une structure tissulaire avec des jonctions serrées toutefois sans membrane basale permettant ainsi de réguler le trafic cellulaire et protéique entre les cellules (138). Pour permettre de remplir leur rôle, les cellules développent des récepteurs membranaires permettant de « sonder » l'environnement et d'activer des voies de signalisation interne en cas de liaison du ligand. Ces récepteurs peuvent être identifiés permettant l'identification cellulaire.

Les données actuelles sur le phénotype macrophagique normal sont limitées et reposent essentiellement sur de la transposition des données des modèles murins sur le modèle humain. L'ensemble des connaissances actuelles permettent d'établir que les synoviocytes macrophagiques présentent :

- Une expression de CD68 (protéine membranaire associée à l'endocytose et l'activation lysosomale retrouvé sur les lignées monocytaires) permettant d'identifier les cellules de la lignée myélo-monocytaire

- L'expression majeure du CD163, marqueur transmembranaire commun des macrophages impliqué dans l'élimination du complexe hémoglobine-haptoglobine ou hémoglobine seule (136)
- Une expression majeure du CD86, servant de co-stimulateur pour une liaison cellulaire avec les lymphocytes T et jouant donc un rôle majeur dans la réponse inflammatoire
- L'expression de tyrosine kinase myéloïde-épithéliale-productive (MerTK), le cluster de différenciation 206 (CD206) ou l'immunoglobuline des cellules T et le domaine de la mucine contenant 4 (TIMD-4) (139).

Des différences naissent ensuite entre les synoviocytes de la couche intimale de ceux de la couche sous-intimale, notamment sur leurs récepteurs Fc, responsables entre autres de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) :

- Perte de l'expression du CD64 (FcγR I) par les SM de la couche intimale, responsable de l'activation cellulaire en cas de liaison avec son ligand qui est une immunoglobuline G. Le CD64 reste présent au sein de la couche sous-intimale
- Gain de l'expression CD16a (Ig Fcγ-RIIIa)

Cette différence permet de mettre en lumière les différents sous-types cellulaires existants toujours en cours de recherche avec possibilité de cible thérapeutiques à l'avenir.

3.2.1.2. Les synoviocytes de type B

Les synoviocytes de type B, également nommés *fibroblast-like synoviocytes* (FLS) ou synoviocytes fibroblastiques (SF), présentent des caractéristiques proches des fibroblastes résidents des autres tissus histologiques. Ce sont des cellules allongées, plutôt oblongues / ovoïdes associées à la présence d'un noyau dense central avec peu de ramifications cytoplasmiques. Le développement important de leur réticulum endoplasmique granulé témoigne de la synthèse protéique majeure

par ce type cellulaire. En opposition au SMs, les SF présentent peu d'antigènes de surface de type HLA de classe II et ne présentent aucune capacité de phagocytose.

Les synoviocytes fibroblastiques sont responsables de l'homéostasie de la matrice extra-cellulaire du tissu synovial et du liquide articulaire. L'acide hyaluronique, la fibronectine, la laminine, le collagène, les collagenase, les gellatinase retrouvés au niveau du liquide articulaire sont issus des synoviocytes fibroblastiques. Cette homéostasie est assurée également par la synthèse de métalloprotéases (MMP) et d'inhibiteurs de métalloprotéases (TIMPS)

L'ensemble de ces cellules au sein du tissu synovial normal présentent des protéines de surface similaires aux fibroblastes (CD45) cependant présentent également des spécificités propres qui de plus dépendent de leur position au sein de la membrane synoviale. Ainsi, les synoviocytes fibroblastiques ne forment pas un groupe cellulaire homogène au sein même du tissu synovial normal ou pathologique, avec la présence de différence entre la couche intimale et sous-intimale.

3.2.1.2.1. Synoviocytes fibroblastiques de la couche intimale

Ces cellules se distinguent par la présence de plusieurs molécules d'adhésion, mais notamment la cadhérine-11 (non exclusive aux synoviocytes fibroblastiques car retrouvés sur plusieurs types cellulaires d'origine mésenchymateuses) qui se retrouve uniquement au niveau de la couche intimale. Elle est responsable d'une certaine adhésion aux cellules adjacentes homotypiques (54). Les avancées technologiques récentes ont permis de différencier plusieurs sous-types cellulaires au sein de cette population spécifique.

3.2.1.2.2. Synoviocytes fibroblastiques de la couche sous-intimale

Au niveau des épitopes membranaires, les SFs comportent de nombreuses protéines d'adhésion avec le VCAM, le ICAM ou encore le CD44 et 45. Les SFs expriment des marqueurs fibroblastiques tels que le collagène IV et V ou encore la vimentine cependant à la différence des fibroblastes

résidents des autres tissus du corps humain, les SF se distinguent par la présence de CD55 (Complement Decay-Accelerating Factor) potentiels responsables d'une facilité d'autonomisation cellulaire, mais également par la présence d'une activité enzymatique UDPG6DH nécessaire pour la production d'acide hyaluronique au sein de la cavité articulaire.

3.2.2. Le tissu sous-intimal / Chorion

Le tissu sous-intimal ou chorion est une structure histologique riche en matrice extra-cellulaire fibrillaire avec prédominance de quelques fibres de collagène de type 1. Plusieurs cellules peuvent se retrouver avec la prédominance des synoviocytes macrophagiques et fibroblastiques. Ces dernières présentent cependant des différences avec les cellules de la couche bordante.

Le chorion est une structure richement vascularisée, composée principalement de veinules accompagnées de capillaires et d'une structure lymphatique. Cette vascularisation est proche de la membrane bordante. Point particulier, les capillaires superficiels présentent un endothélium à pores diaphragmés orientés vers la cavité articulaire favorisant ainsi les échanges entre la cavité articulaire et le tissu plasmatique. L'ensemble de cette vascularisation est relié à celle de la capsule articulaire, des tendons et des ligaments adjacents.

Le tissu est innervé avec présence de plusieurs cellules ayant plusieurs rôles différents majoritairement la proprioception et la conduction douloureuse. L'ensemble de cette innervation se voue à la protection de la fonction articulaire avec signalement dans l'espace et douleur en cas d'agression importante.

Parmi les autres types cellulaires pouvant être retrouvés, ces derniers se concentrent à proximité des structures vasculaires et vont principalement correspondre à la présence de mastocytes mais également de quelques lymphocytes T. En revanche, aucun lymphocyte B ne se retrouve au sein du tissu synovial normal.

L'ensemble de ces structures sont présentes au sein des différentes articulations diarthroïdiales, toutefois il existe plusieurs sous-types articulaires avec la membrane aréolaire, fibreuse, adipocytaire et mixte.

3.2.2.1. La membrane aréolaire

La membrane aréolaire est le sous-type le plus représenté et comprend le plus de spécificités avec la présence d'une vascularisation plus importante que les autres sous types et est entouré par de nombreux mastocytes. L'ensemble est soutenu par un tissu adipeux profond important. Les articulations comprenant ce type membranaire présentent un tissu synovial important replié sur lui-même avec présence de multiples villosités au sein de la cavité articulaire. Cette membrane est la plus vascularisée avec présence d'un intense réseau de capillaires, ainsi qu'une épaisseur cellulaire plus importante.

3.2.2.2. La membrane fibreuse

Elle se compose d'un tissu collagénique dense, le moins vascularisé des trois types notamment sur le plan des vaisseaux lymphatiques. Il s'agit d'un tissu fibreux associé à la présence de quelques couches cellulaires macrophagiques et fibroblastiques.

3.2.2.3. La membrane adipocytaire

Ce tissu est le plus rarement présent et se distingue par des formations adipocytaires directement sous l'intima, quasiment immédiatement en contact avec la cavité synoviale.

La composition d'un type de tissu sous intimal est liée à la demande mécanique de la région articulaire.

Au cours des pathologies inflammatoires, infectieuses ou néoplasiques, la structure de cette membrane synoviale est amenée à être modifiée. Une des modifications se caractérise par la présence d'une inflammation articulaire nommée arthrite. En cas de réaction inflammatoire, la réaction de défense semble stéréotypée avec prolifération cellulaire importante, notamment de la part des FLS, production de cytokines inflammatoires par l'ensemble des structures cellulaires et infiltration cellulaire notamment par des cellules plasmiques. A ce jour, aucune différence ne permet de différencier une polyarthrite rhumatoïde d'une autre affection inflammatoire, faisant de la biopsie synoviale un examen complémentaire de mauvaise qualité en ce sens. Toutefois, plusieurs études récentes et en cours présentent des anomalies au cours de la polyarthrite rhumatoïde qu'il convient d'explorer et d'étudier car peut représenter une source importante tant sur le plan physiopathologique de la polyarthrite rhumatoïde que sur le plan thérapeutique.

4. Histopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

Depuis le XXe siècle, plusieurs analyses histologiques commencent à fleurir sur la description histologique de la membrane synoviale au cours de la polyarthrite rhumatoïde. L'étude de ce tissu a permis la compréhension de plusieurs mécanismes physiopathologiques permettant d'expliquer les lésions cliniques et radiographiques objectivées chez les patients. Cependant il persiste de nombreuses interrogations sur la physiopathologie de cette pathologie hétérogène, avec plusieurs études en cours de réalisation.

De ce fait, peuvent se poser de multiples questionnements autour de l'intérêt de la biopsie synoviale au cours de la polyarthrite rhumatoïde. La suite de ce travail va consister en l'étude de l'histopathologie de la polyarthrite rhumatoïde et la courte description des phénomènes cellulaires intriqués.

4.1. Pathogénie synoviale de la polyarthrite rhumatoïde

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, l'ensemble des cellules vont pouvoir présenter un rôle pathogénique, avec cependant une intrication globale de l'ensemble des effecteurs cellulaires.

4.1.1. Le rôle du synoviocyte de type A, synoviocyte macrophagique

Le synoviocyte macrophagique représente avec le synoviocyte fibroblastique la cellule résidente de la membrane synoviale, jouant un rôle clé au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Au sein du tissu synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'abondance macrophagique est corrélée à l'activité de la polyarthrite rhumatoïde, tandis que leur déplétion témoigne d'une efficacité thérapeutique (129).

Au cours de l'inflammation synoviale de la polyarthrite rhumatoïde, les macrophages tissulaires résidents semblent être peu actifs, cependant le tissu présente une infiltration de monocytes circulants qui subissent une transformation en macrophages activés. Ces macrophages jouent un

rôle essentiel et polyvalent dans le processus inflammatoire. Ils contribuent à la destruction des éléments pathogènes présents dans le tissu, agissent comme des cellules présentatrices d'antigènes ou des cellules dendritiques. De plus, ils sont capables de produire différentes cytokines inflammatoires et participent activement à la réponse inflammatoire.

Cette transformation monocytaire et activation macrophagique peut revêtir différents mécanismes de réponse cellulaire avec un concept de polarisation cellulaire.

4.1.1.1. Polarisation cellulaire

Dès les années 1980 ressort l'importance du synoviocyte macrophagique au cours de la polyarthrite rhumatoïde avec un rôle pas uniquement de répondeur passif aux marqueurs inflammatoires, mais également comme cellule présentatrice d'antigène. Cette action permet l'activation et l'infiltration cellulaire des lymphocytes T CD4+ (130), prédominants au cours de la polyarthrite rhumatoïde (Cf. 4.1.4.). Cette action permet également l'activation lymphocytaire B responsable d'un auto-entretien de stimulation inflammatoire. Par la suite et par le biais des évolutions technologiques, le rôle de cette cellule s'affine et de multiples facettes lui sont attribuées.

Dans les années 2000 est proposé le concept de polarisation cellulaire M1/M2 reposant sur la réponse cellulaire différente en fonction des stimuli externes sur des cellules murines (143). La réponse à un influx cytokinique par les lymphocytes Th1 ou Th2 entraîne une réponse inflammatoire M1 induite par l'interféron gamma tandis que l'interleukine-4 induit une alternative de division cellulaire M2. Dans les années qui ont suivi, ce modèle s'est étoffé de plusieurs alternatives et sous-types de polarisation cellulaire (M2a, M2b,...) avec des réponses différentes.

Cette vision de réponse cellulaire différente en fonction du stimuli permet une compréhension de différents mécanismes intervenant au sein du tissu synovial, cependant s'avère être trop réductionniste et repose sur des conditions *in vitro* qui n'est pas le reflet de l'environnement

cytokinique dans lequel « baignent » les macrophages. Les macrophages présentent en effet une co-activation des voies M1 et M2 associée à d'autres activation ne permettant pas une telle dichotomie.

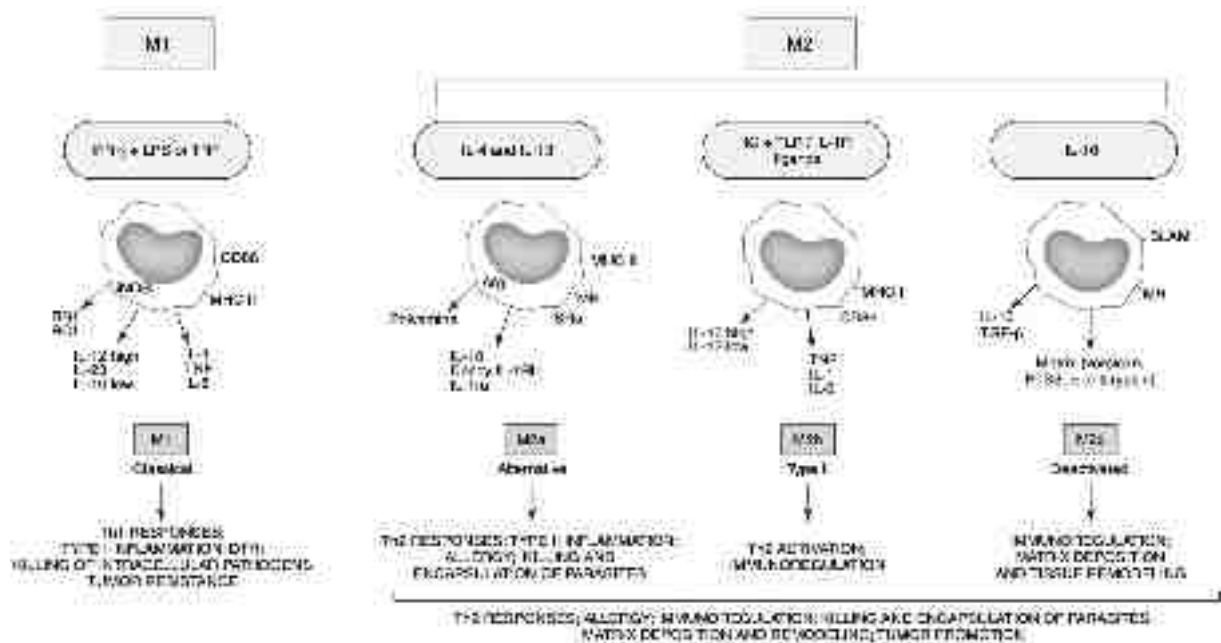


Figure 13. Schéma résumé de quelques propositions de polarisation macrophagiques en fonction du stimulus. Source : 143

Depuis, les technologies ont évolué, permettant à l'aide de technique de « single-cell » et de criblages à haut débit des cartographies cellulaires différentes pour retrouver des populations distinctes de macrophages. Cette mise en situation tissulaire de la cellule permet d'observer des variations de réponse cellulaires macrophagiques à un même stimulus en fonction de sa localisation spatiale ou encore temporelle (144). Cela impose aux méthodes de recherche actuelle de caractériser les conditions expérimentales de stimulation (145).

4.1.1.2. Activation cellulaire

Qu'il s'agisse des synoviocytes macrophagiques résidents ou la transformation de macrophages circulants en synoviocytes macrophagiques, ces cellules présentent des modifications de leurs propriétés de synthèse protéique permettant la surproduction de médiateurs inflammatoires. Ceci modifie le comportement cellulaire au sein du tissu synovial. Cette « activation cellulaire » est

multifactorielle associant une activation par l'environnement cytokinique pro-inflammatoire et une activation de l'immunité innée par les *Toll-like receptors*.

4.1.1.2.1. Toll-like receptor

Les *Toll-like receptor* (TLR) font partie d'un ensemble de récepteurs participant à la réponse inflammatoire innée, ciblant la défense anti-bactérienne. Ces récepteurs permettent de reconnaître des éléments protéiques prédéfinis associés aux éléments pathogènes en excluant les éléments de l'hôte, les *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPS). Cependant les données récentes retrouvent également une capacité de reconnaissance d'éléments pathogènes du soi associés aux lésions, les *damage associated molecular patterns* (DAMPS) avec donc une capacité de reconnaissance des débris cellulaires tels que les membranes cellulaires. Plusieurs groupes de TLR existent, avec identification de 11 TLR différents présentant des signalisation intra-cellulaires différentes, responsables d'une réponse inflammatoire différente.

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, les synoviocytes macrophagiques et les macrophages recrutés vont présenter une surexpression et activation des TLR2 et TLR4. L'induction de cette activation de la voie innée par les PAMPs et DAMPs permettrait une explication possible à la physiopathologie initiale de la polyarthrite rhumatoïde (133). L'origine muqueuse de la polyarthrite rhumatoïde est en croissance actuellement, avec possible incrimination de divers éléments protéiques dont :

- *Porphyromonas gingivalis*, bactérie gram négative et présente au sein de la muqueuse buccale. Elle est pathogène au cours de parodontites chroniques et associée à une activation des TLR2 et TLR4 (146). Cette bactérie est également porteuse d'une enzyme (PAD) responsable d'une citrullinisation protéique. L'ensemble de ces caractéristiques l'incrimine dans la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde (147).

- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (148) bactérie gram négative présente au sein du parodonte, active le TLR4. Elle génère également l'action d'hypercitrullination au sein des neutrophiles. Cette hypercitrullination favorise la reconnaissance d'épitopes citrullinés notamment en cas de nérose (151).

La production intracellulaire de TLR est majorée par voie autocrine et paracrine liés à des cytokines inflammatoires comme l'IL-1b, le TNFa, le GM-CSF et l'IL-10. L'ensemble est responsable d'un cercle vicieux de perpétuelle réactivation (134, 135). Par ailleurs, la membrane synoviale chroniquement activée se caractérise par la présence de modifications épigénétiques reflétant une activation constante de déclencheurs bactériens et fongiques (152).

Le TLR4 n'est pas uniquement impliqué dans la reconnaissance des éléments bactériens. Ce récepteur, en association avec le CD16 (FcRg III), est capable de reconnaître les protéines citrullinés, impliquant une voie d'activation macrophagique au cours de la polyarthrite rhumatoïde (149).

4.1.1.2.2. GM-CSF / M-CSF

L'activation, la différenciation et la survie de la lignée myélo-monocytaire (notamment macrophagique) nécessite au sein du tissu la présence de facteurs de croissance. Pour les macrophages, 2 facteurs de croissance jouent un rôle majeur dans l'activation cellulaire : le *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating-Factor* (GM-CSF) et le *Macrophage Colony-Stimulating-Factor* (M-CSF). Ces facteurs de croissance interagissent avec leur récepteur, notamment le GM-CSFR, permettant à l'aide d'une cascade de signalisation (incluant une voie JAK2/STAT) d'activer les macrophages. Cette voie d'activation est une potentielle nouvelle voie thérapeutique comme en témoigne l'étude de phase IIb positive évaluant le Mavrilumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le GM-CSFR (153, 154).

Par ailleurs, l'étude du GM-CSF est également intéressante car certains patients atteints de mono-synovites réfractaires réagissent généralement au traitement en supprimant efficacement le nombre de lymphocytes T, de lymphocytes B et de neutrophiles, mais ne parviennent pas à empêcher l'infiltration de macrophages dans l'articulation affectée. Sur la base de ces résultats, des études futures aideront à mieux définir la base biologique de cette réaction synoviale locale particulière et pourraient ainsi ouvrir des perspectives pour le développement d'une thérapie axée sur cette cible tissulaire

4.1.1.2.3. Récepteurs aux immunoglobulines

Par nature, les macrophages présentent des récepteurs membranaires aux immunoglobulines permettant de reconnaître les éléments ciblés par les différentes immunoglobulines et jouer le rôle « d'éboueur » du système immunitaire. L'activation des macrophages par la fixation de l'immunoglobuline à son récepteur permet une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Ainsi, l'engagement du CD32a et du CD16a (FcγR II et III respectivement) par des complexes ACPA-Fibrinogène citrulliné induit une élévation du TNF au sein du tissu témoignant d'une activation macrophagiques (155), avec une amplification en cas de présence de facteur rhumatoïde (156).

4.1.1.3. Réponse inflammatoire

Les macrophages présents dans la membrane synoviale sont identifiés comme les principaux producteurs de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF et l'IL-1. L'IL-6 est sécrété par les macrophages et les synoviocytes fibroblastiques. Le rôle central de ces diverses cytokines inflammatoires en fait des cibles thérapeutiques pour les biothérapies utilisées au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Ces cellules participent également à la production d'espèces radicalaires de l'oxygène (ROS) et de l'azote rendant l'environnement cellulaire toxique, participant à l'activité de la polyarthrite rhumatoïde (Cf. 4.1.2.2.) (157). Cette production d'espèces radicalaires s'effectue conjointement avec les lymphocytes T régulateurs (158).

En cas de processus inflammatoire, l'apport de cellules circulantes est nécessaire pour participer à la réaction inflammatoire. Cette étape nécessite une majoration de l'apport vasculaire (angiogenèse) qui est médiée conjointement avec les synoviocytes fibroblastiques par la production d'hormone de croissance endothélial (VEGF), mais également par la production de chimokines (CXCL1, CXCL5, CXCL8/IL-8) ou encore le TNF (159) au cours de la polyarthrite rhumatoïde, entretenant ainsi la synovite.

4.1.1.4. Destruction osseuse

Les macrophages présents au cours de la polyarthrite rhumatoïde participent conjointement avec les synoviocytes fibroblastiques à la destruction ostéo-cartilagineuse articulaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Les ostéoclastes dérivent de la lignée myélomonocytaire et il est possible qu'au cours de la polyarthrite rhumatoïde les macrophages synoviaux présentent une transdifférenciation en ostéoclastes sous l'influence autocrine et paracrine des synoviocytes fibroblastiques.

La destruction osseuse par l'ostéoclaste est induite par activation cellulaire, notamment médiée par l'intermédiaire de l'activation du *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand* (RANK-L) présent à la surface des ostéoclastes. Ce RANK-L est du fait de sa nature activé par le TNF. Les macrophages participent donc à la destruction osseuse en étant responsable de l'activation des ostéoclastes, mais également en tant que précurseurs cellulaires aux ostéoclastes.

4.1.1.5. Interactions cellulaires

Les macrophages participent au phénomène inflammatoire par la production cytokinique, cependant ils contribuent également à l'action inflammatoire par interaction avec différentes cellules actives au cours de la polyarthrite rhumatoïde :

- L'interaction avec les lymphocytes T s'effectue à plusieurs niveaux. D'une part, les SM expriment des molécules du CMH de type II permettant la fonction de cellule présentatrice d'antigène, associé à la présence de récepteurs de costimulation CD40, 80 et 86 permettant l'interaction direct avec le lymphocyte T. D'autre part, la médiation cytokinique par les SM permet d'engager les lymphocytes T vers une voie Th1, Th17 ou vers la voie T-reg (160, 161, 162) mais permet aussi la chimio-attraction par la production de CXCL16.
- L'interaction avec les lymphocytes B passe par la production cytokinique de TNF et surtout d'IL-6 en association avec les synoviocytes fibroblastiques. L'interaction est toutefois bi-directionnelle car les lymphocytes B modulent la fonction des macrophages.
- L'interaction avec les synoviocytes fibroblastiques permet l'activation de ces derniers, responsables entre autres de l'ostéoclastogénèse caractéristique de la polyarthrite rhumatoïde.

4.1.1.6. Capacité de cicatrisation tissulaire et résolution de l'inflammation

Au sein du tissu synovial sain, les synoviocytes macrophagiques permettent avec les synoviocytes fibroblastiques de lutter contre l'infiltration cellulaire inflammatoire en formant une structure tissulaire avec des jonctions serrées (sans membrane basale) permettant ainsi de réguler le trafic cellulaire et protéique entre les cellules (138). Par ailleurs, en cas de rémission articulaire de polyarthrite rhumatoïde, le tissu demeure infiltré par des cellules macrophagiques (165).

Au cours des dernières décennies, le regard sur la résolution de l'inflammation synoviale a évolué, passant d'un mécanisme purement passif de suppression de l'influx pathologique vers une résolution active de l'inflammation tissulaire. Des médiateurs de résolution de l'inflammation sont au fur et à mesure mis en évidence permettant d'être regroupés (tout comme les médiateurs inflammatoires) en un groupe de médiateurs autacoïdes (acides aminés actifs ou lipides modifiés), polypeptidique (chemokines et complément) et protéique (cytokines).

Ces médiateurs de résolution inflammatoire dont font partie les résolvines, permettent de réduire la migration cellulaire des polynucléaires neutrophiles (PNN), augmentant l'apoptose des PNN, et dirige les synoviocytes fibroblastiques vers un phénotype de réparation de la matrice extracellulaire. Cet ensemble est produit par diverses cellules et n'est à ce jour non encore élucidé. Des pistes suggèrent tout de même que les macrophages résidents présentent des éléments associés à un phénotype anti-inflammatoire par production d'IL-1ra, IL-10 ou encore le CD14 (139, 164).

En 2020 a été mis en évidence le rôle crucial de barrière immunitaire séparant le tissu synovial de la cavité articulaire par des synoviocytes macrophagiques résidents TREM2+, renouvelées à partir d'un pool de cellules sous-jacentes (139). Ces synoviocytes macrophagiques résidents sont porteurs du marqueur membranaire MerTK. La rupture de cette barrière est retrouvée au cours de la polyarthrite rhumatoïde, avec invasion de cellules macrophagiques d'origine plasmotique MerTK- responsables de production de marqueurs inflammatoires et d'activation cellulaire. Cette rupture de barrière s'accompagne d'une persistance des cellules résidentes qui vont en cas de rémission reprendre leur activité de barrière. Les cellules résidentes sont cependant modifiées, responsables de la production d'une protéine de stimulation auprès des synoviocytes fibroblastiques induisant une réparation tissulaire (une résolvine). Cependant en cas de surpopulation MerTK-, une poussée articulaire peut reprendre.

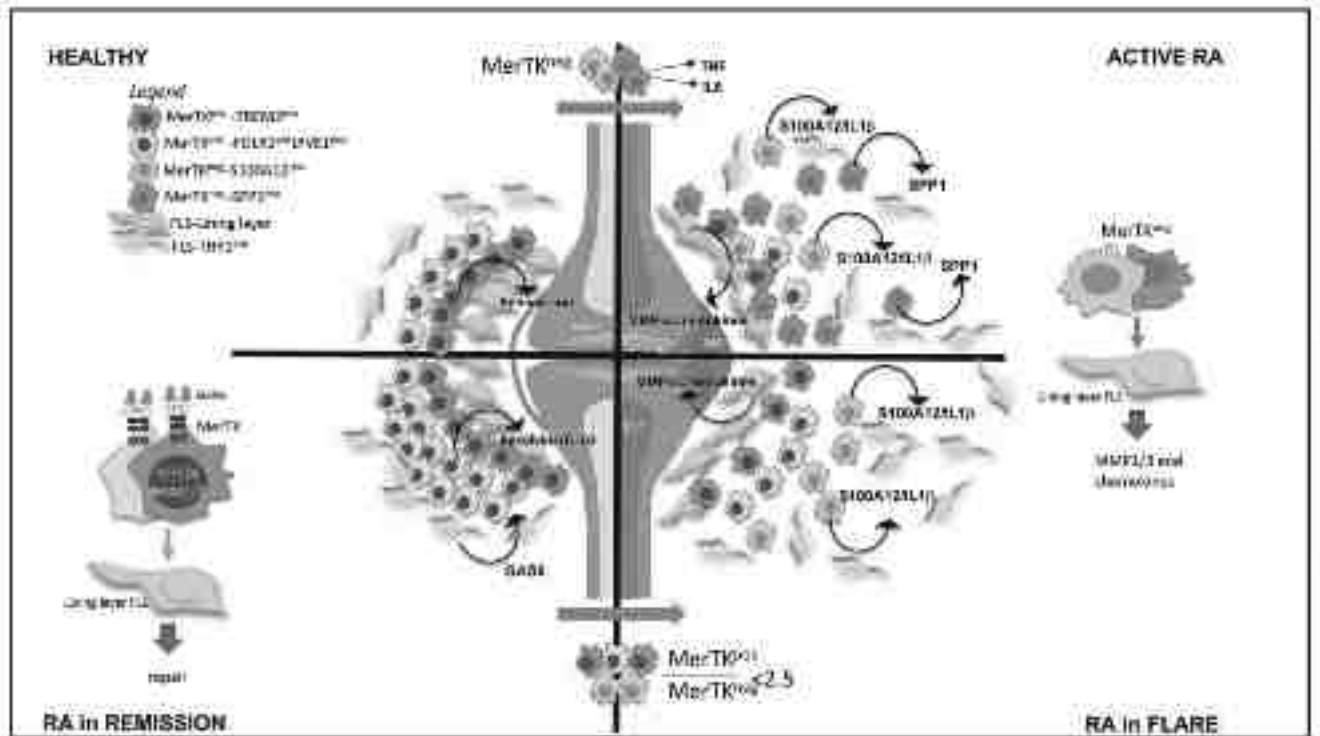


Figure 14. Différents sous types macrophagiques régulent l'inflammation et la rémission au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Au sein de la membrane synoviale normale, les synoviocytes macrophagiques résidents (MerTK⁺) forment une barrière cellulaire composée de 2 types cellulaires avec les TREM2⁺ secondés par les LYVE1⁺. En cas d'activité de la polyarthrite rhumatoïde, la membrane synoviale se retrouve infiltrée par des macrophages circulants MerTK⁻ CD48⁺ responsable de la production d'alarmines et d'IL-1b ou bien de l'ostéopontine responsables de l'activation cellulaire adjacente, notamment les synoviocytes fibroblastiques. En cas de rémission, les populations MerTK⁺ se reforment et rejettent de nombreux facteurs anti-inflammatoires. Cette production s'accompagne de la production de résolvines, dont leur formation est subjuguée par le GAS6 produite par les SF sous-intimaux. L'ensemble aboutit à une réponse de réparation par les SF. En cas de surpopulation de MerTK⁻, notamment induite par un arrêt du traitement, les alarmines sont à nouveau produites et seront responsables d'une réactivation cellulaire et donc de poussée. Source : 139

Les synoviocytes macrophagiques peuvent donc également entreprendre une cicatrisation tissulaire, avec un rôle protecteur des synoviocytes macrophagiques MerTK⁺ CD206⁺ et un rôle délétère des MerTK⁻ CD206⁻ (139). Par conséquent, l'intégration de ces marqueurs supplémentaires à la définition histopathologique conventionnelle des macrophages CD68⁺ pourrait aider à délimiter la contribution distincte de cette lignée cellulaire aux différentes phases de la PR (active, rémission soutenue ou risque de poussées), ce qui pourrait améliorer la valeur des modèles de prédiction clinique.

Les macrophages jouent donc un rôle majeur dans l'inflammation synoviale rhumatoïde, tant par le caractère de producteur cytokinique / chimiokinique que par leur participation à l'activation cellulaire de l'environnement adjacent. Ces cellules fonctionnent de concert avec les synoviocytes

fibroblastiques et les avancées récentes permettent d'envisager des perspectives thérapeutiques sur son potentiel immunorégulateur et « pro-résolutif » de l'inflammation.

4.1.1.7. Marqueur de réponse thérapeutique

Dans les avancées majeures réalisées à l'aide des biopsies synoviales au cours de la polyarthrite rhumatoïde, une équipe néerlandaise de rhumatologie a permis de mettre en évidence le premier critère objectif quantifiable de réponse thérapeutique au sein de l'histologie de la membrane synoviale (101). Au cours d'une étude monocentrique et secondairement multicentrique, cette équipe a observé l'association de la baisse significative du nombre de macrophages sous-intimaux avec une baisse significative du DAS-28 CRP. Cette association est également inverse avec l'absence de baisse du nombre de macrophages sous-intimaux en l'absence de rémission définie par le DAS-28 CRP. Dans ce travail, la modification des macrophages de la couche inférieure expliquait 76 % de la variation du changement dans le DAS28. Il est intéressant de noter que cette corrélation étroite est indépendante du mode d'action principal de la thérapie individuelle, ce qui indique que l'effet du traitement était associé à un effet final sur des voies finales communes.

Cette association est retrouvée par la suite dans les séries sur biopsies synoviales et représente actuellement le marqueur histologique le plus fort de rémission.

4.1.2. Le rôle du synoviocyte de type B, synoviocyte fibroblastique (SF)

La membrane synoviale de l'articulation inflammatoire va connaître une expansion cellulaire avec un élargissement de la couche intima passant de 2-3 couches cellulaires à plus de 10 couches cellulaires. Cette expansion s'effectue numériquement en faveur des synoviocytes macrophagiques, toutefois les synoviocytes fibroblastiques voient leur nombre progresser, associé à une modification phénotypique. La prolifération cellulaire est liée à la présence de facteurs de

croissances tels que le TGF- β produit majoritairement par les SM ou encore par le facteur de croissance plaquettaire (PGF).

Au cours du XXe siècle, ces cellules ont surtout été catégorisées comme des cellules passives, répondant simplement aux cytokines inflammatoires avec production accrue d'enzyme de dégradation de la matrice extra-cellulaire. Cependant depuis la première description en 1983 par l'équipe de Fassbender d'un phénotype altéré de synoviocyte fibroblastique, de nombreux progrès de compréhension physiopathologiques sont à noter avec une modification majeure de son interprétation vers celle d'un acteur indépendant de la polyarthrite rhumatoïde.

4.1.2.1. Activation cellulaire

Les SFs de la région intimale vont développer une modification macroscopique avec modification de forme (plus arrondie) et de structure nucléaire (devenant plus pâle avec de nombreux nucléoles). Cette modification s'accompagne en cas de mise en culture cellulaire d'une capacité de prolifération au sein d'un milieu dépourvu de structures protéiques d'ancrage, généralement nécessaire pour la croissance cellulaire (50).

Ces modifications macroscopiques résultent de plusieurs modifications épigénétiques (59) aboutissant à une « activation » cellulaire.

« L'activation » des synoviocytes fibroblastiques va être responsable d'une dysrégulation de leur fonction d'homéostasie de la matrice extra-cellulaire, avec production accrue de métalloprotéases associés à la participation vers une réponse inflammatoire par la production de cytokines pro et anti-inflammatoires, contribuant ainsi à perpétuer l'inflammation locale en un cercle vicieux de perpétuelle stimulation (Cf. 4.1.2.4.).

Ce processus de modification phénotypique cellulaire est multifactoriel. En effet, l'étude *in-vitro* de SFs mis en culture en l'absence de facteur de stimulation retrouve des cellules à l'état quiescent.

Cependant, dès l'introduction au sein du milieu de culture de marqueurs pro-inflammatoire autocrines et paracrines tels que le TNF ou l'IL-1 la croissance cellulaire est majeure (60). Les synoviocytes fibroblastiques vont à leur tour produire différentes cytokines telles que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF α (Cf. 4.1.2.4.2.) permettant une perpétuation du signal inflammatoire et induire un cercle vicieux d'inflammation.

Cette croissance peut également être retrouvée en l'absence de participation de cytokines inflammatoires par le biais de modifications épigénétiques liées à la reconnaissance de protéines par les synoviocytes fibroblastiques via leur Toll-Like Receptor (66, 67). L'activation peut donc être multi-factorielle et passer par le biais d'une auto-activation, voir par celle de débris cellulaires comme les PAMPS. Actuellement 11 TLR ont été identifiés avec divers rôles portés par chacun. Dans la polyarthrite rhumatoïde, les TLR2, 3 et 4 (71) ont été retrouvés sur les synoviocytes fibroblastiques avec un rôle majeur du TLR2 qui en cas d'activation induit la sécrétion de VEGF et IL-8 (70, 72).

Ainsi, lorsque ces cellules sont soumises à des situation de stress, d'inflammation locale ou par activation de leur TLR, les synoviocytes fibroblastiques subissent des modifications phénotypiques cellulaires rendant ces cellules « pseudo-tumorales ». Cette activation cellulaire passe de manière intéressante par la voie JAK-STAT et notamment STAT3 (78) donnant une importance pour les modalités thérapeutiques, notamment par les JAK-inhibiteurs.

Plusieurs études (49,50, 55) attestent de modification de ces synoviocytes fibroblastiques, avec mise en évidence de sous catégories cellulaires objectivées sur des études de *single-cell*. La mise en évidence de sous-population de synoviocytes fibroblastiques intéresse tant la région intimale que la région sous-intimale. Au niveau de la région intimale, la caractéristique prédominante est la survenue d'une capacité de migration cellulaire et d'invasion de tissus.

4.1.2.2. Capacité d'invasion tissulaire

Des expériences réalisées sur des souris mutantes dépourvues de système immunitaire permettent d'observer que l'administration de synoviocytes fibroblastiques au sein d'un tissu préalablement greffé d'un tissu cartilagineux est responsable d'une destruction du tissu par la production de protéases. Ces protéases sont sécrétées par les SF directement mais également par recrutement de chondrocytes adjacents pour permettre la destruction du tissu (49). Cette infiltration par les synoviocytes s'est effectuée à distance du site d'implantation, témoignant du passage systémique avec une capacité de migration cellulaire donnant une impression de cellule « métastatique ».

Cette capacité d'invasion tissulaire et de « métastase » est multifactorielle. Parmi les voies de migration, l'activation via la présence d'intégrine semble être la principale voie de migration cellulaire. Les intégrines dont fait partie la cadhérine-11 (protéine d'adhésion cellulaire des synoviocytes fibroblastiques, uniquement présente au niveau la région intinale) semble être la principale voie d'activation de la migration (75), comme le prouve la faible capacité de migration *in vitro* après avoir bloqué les intégrines (76,77). Par ailleurs, les souris déficientes en cadhérine-11 présentent une absence d'hyperplasie synoviale en réaction à un stimuli inflammatoire (113)

Dans les autres voies explorées, il convient de citer la voie de l'IL-21, cytokine majoritairement produite par des lymphocytes Th1 et dont le récepteur est fortement exprimé à la surface des synoviocytes fibroblastiques. *In vitro*, l'inhibition de cette cytokine atténue la production de cytokines inflammatoire du tissu synovial (73) et les souris déficientes en récepteur IL-21 semblent présenter moins d'arthrites sévères que les souris naïves (73). Récemment, il a été démontré que la sécrétion d'IL-21 entraîne une capacité migratoire aux SF activés ainsi qu'une capacité d'invasion tissulaire des autres sites articulaires (74).

4.1.2.3. Résistance à l'apoptose

La résistance à l'apoptose est un phénomène de réponse cellulaire commune au cours de processus néoplasiques, cependant se retrouve peu au cours de manifestations inflammatoires. Cette capacité de résistance à l'apoptose est majeure car les cellules résistent aux signaux d'apoptose pourtant majeurs au sein de l'environnement extra-cellulaire rendu toxique par la présence de dérivés nitrogénés, de stress oxydatif, ou encore d'hypoxie tissulaire.

Cette résistance est multifactorielle en combinant des marqueurs de résistance extrinsèques (importance de la synoviline, notamment médiée via l'IL 17 – 60,61) et surtout intrinsèques à la cellule. L'équipe de Firestein et al. a été pionnière dans la publication d'études sur la présence de mutations épigénétiques au niveau du codage du gène de la protéine p53, pourtant habituellement garante de la sécurité cellulaire (59), mais également par l'activation de la voie NF-kB empêchant la transduction de signaux intrinsèques de mort cellulaire (52, 115). Cependant d'autres voies de résistances existent au sein des synoviocytes fibroblastiques (IL-15 permettant la surexpression du pro-oncogène bcl-2 (116))

Cette capacité de résistance à l'apoptose est surtout marquée au niveau des synoviocytes fibroblastiques de la couche intimale.

4.1.2.4. Adhésion au cartilage et activation ostéoclastique

Aux abords de la jonction membrane synoviale/tissu osseux, la membrane synoviale de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde peut présenter un aspect de « pannus » synovial, associant une hypertrophie synoviale constituée de fibroblastes et d'ostéoclastes, l'ensemble étant responsable de la formation d'érosions osseuses typiques de l'atteinte de la polyarthrite rhumatoïde.

L'atteinte de la matrice osseuse s'effectue par une activation des cellules ostéoclastiques. Des 1983, l'équipe de Gay and all. a permis d'objectiver une activation indépendante de l'ensemble des cellules inflammatoires et donc imputable à l'action des synoviocytes fibroblastiques, en étudiant des souris développant des arthrites semblables à la polyarthrite rhumatoïde (65).

Cette atteinte ostéoclastique est issue pour la majeure partie de la sécrétion de cytokines inflammatoires comme le TNF permettant d'activer les ostéoclastes par activation de leur RANK-L. Le TNF est surtout exprimé par les macrophages, cependant les synoviocytes fibroblastiques permettent également l'activation des ostéoclastes par l'activation directe de leur RANK-L (81) mais également par la sécrétion de diverses protéines comme Id-2 (68) ou par l'inactivation des ostéoblastes par DKK-1 (82)

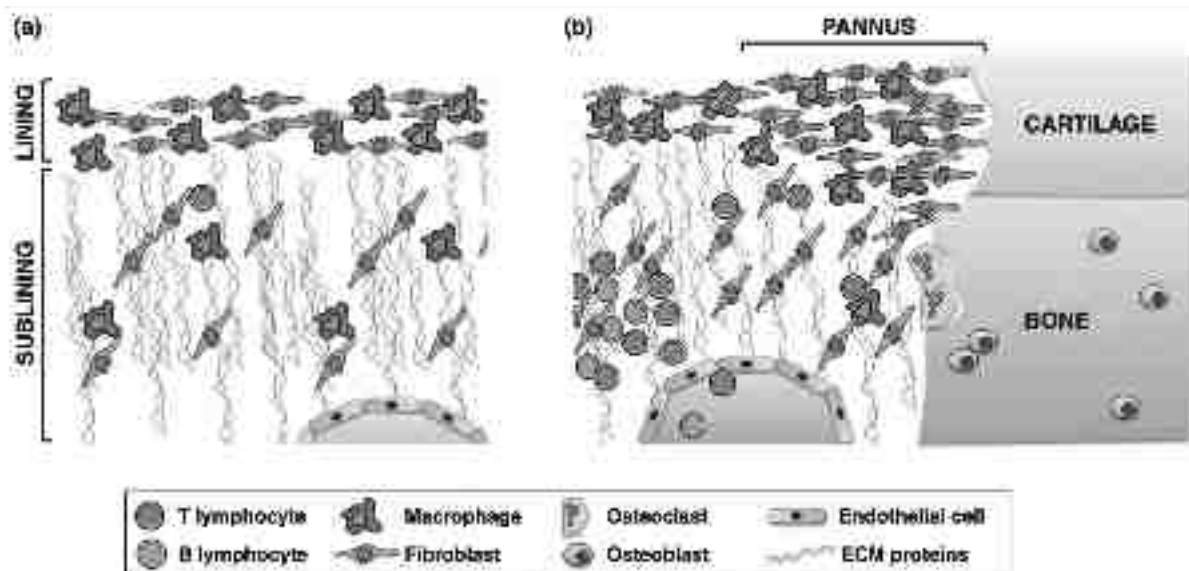


Figure 15. Représentation schématique des populations cellulaires au cours de la polyarthrite rhumatoïde. (a) Membrane synoviale normale ; (b) Membrane synoviale au cours de la polyarthrite rhumatoïde. A noter qu'à la jonction ostéo-cartilagineuse et la membrane synoviale, le type cellulaire majoritaire est représenté par des synoviocytes fibroblastiques en excès. Source : (80)

4.1.2.5. Participation à la réponse immunitaire innée et adaptative par les synoviocytes fibroblastiques sous-intimaux

Les synoviocytes fibroblastiques voient leur population totale augmenter qu'importe leur localisation, intimale ou sous-intimale. Comme décrit auparavant, les synoviocytes de la région intimale vont présenter un phénotype agressif avec développement d'une capacité de migration cellulaire au sein d'autres tissus, d'adhésion au fibrocartilage et destruction de cette matrice extra-cellulaire via la surproduction d'enzyme de dégradation de la matrice extra-cellulaire.

Les synoviocytes de la région sous-intimale en revanche adoptent une modification différente avec acquisition de différents sous-types responsables d'une participation à la réponse immunitaire

innée et adaptative. Les synoviocytes fibroblastiques façonnent le micro-environnement synovial en créant l'échafaudage structurel nécessaire pour la réponse immunitaire adaptative au stimuli inflammatoire perçu. L'établissement de cet échafaudage structurel environnemental est réalisé par l'intermédiaire de diverses cytokines / chimiokines inflammatoires.

La répartition des différentes sous-populations de synoviocytes fibroblastiques n'est pas égale en tout point de la région sous-intimale. Les sous-populations se concentrent essentiellement à proximité des structures vasculaires, portant même un épitope partagé avec les cellules endothéliales (CD90 – Thy1).

Cette différence entre les synoviocytes fibroblastiques intimaux et sous-intimaux est soulignée au cours d'études expérimentales *in vitro*, comme celle de Croft and all, étudiant le rôle de synoviocytes porteurs de la protéine d'activation alpha (FAPa, protéine fortement produite en cas de polyarthrite rhumatoïde active *versus* résolue). Lorsque des synoviocytes fibroblastiques exprimant FAPa et le CD90 (FAPa + / Thy1 +) sont introduits au sein d'un tissu synovial, ce tissu présente une infiltration de son chorion par des cellules inflammatoires avec cependant peu d'action sur le tissu osseux, liés à une action chemo-attractrice des SF FAPa+ / Thy1 + présents uniquement au sein du tissu sous-intimal. En revanche, l'introduction de SF FAPa + / Thy1 – (se logeant préférentiellement au niveau de la couche intimale) entraîne une destruction cartilagineuse et osseuse majeure sans présenter d'infiltration du tissu sous-intimal par des cellules inflammatoires (83) témoignant d'une scission dans le rôle pathogénique des différents sous-types fibroblastiques.

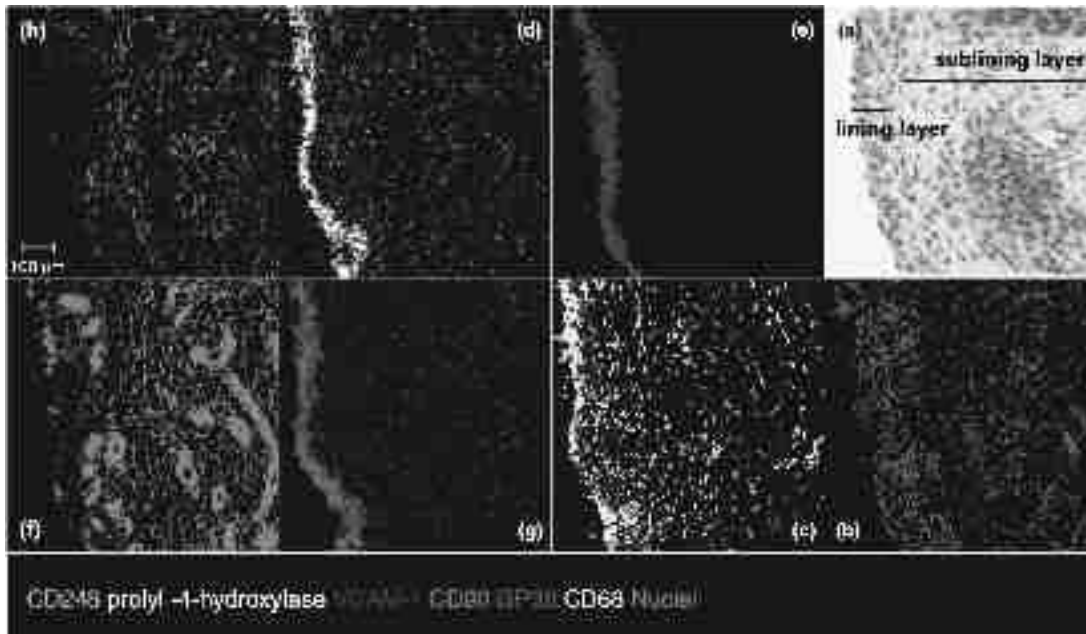


Figure 16. Répartition de quelques sous-populations fibroblastiques au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Source (80)

4.1.2.5.1. Attraction, activation et survie des lymphocytes T

Parmi l'ensemble des effecteurs inflammatoires retrouvés au cours de la polyarthrite rhumatoïde, les lymphocytes T semblent jouer la place du « chef d'orchestre » par la stimulation et l'activation des diverses cellules inflammatoires (Cf. 4.1.4.). Cependant les lymphocytes T ne sont pas les seuls effecteurs cellulaires de l'inflammation au sein de la membrane synoviale. Une place de plus en plus importante est actuellement accordée au synoviocyte fibroblastique, qui agit en collaboration directe ou indirecte avec le lymphocyte T, favorisant ainsi son activation, sa différenciation et également sa survie. Plusieurs études *in vitro* observent une survie plus importante des lymphocytes T en contact de synoviocytes fibroblastiques mais également une différenciation et une activation accrue, non objectivée en dehors du micro-environnement créé par le SF (62, 63, 69, 81), notamment à l'aide de l'interféron de type I. Ce contact cellulaire avec le lymphocyte T est d'autant plus important que différentes protéines sont produites telles que l'ICAM-1 au cours de situation d'hypoxie (86).

4.1.2.5.2. Chemoattraction et cytokines inflammatoires

Parmi les différents sous-types cellulaires objectivés, les synoviocytes fibroblastiques porteur du Thy-1 + (CD90) CD34- semblent jouer un rôle majeur, notamment dans le cadre du recrutement cellulaire. Les synoviocytes fibroblastiques vont permettre l'attraction des cellules immunitaires circulantes à l'aide de chémokines et/ou par contact cellulaire direct.

Parmi les différentes chémokines et cytokines existantes, différentes expériences ont permis de rattacher la production de diverses protéines aux SFs avec un rôle différente sur la cellule inflammatoire :

- CXCL12, CXCL13, VCAM-1, BAFF et l'interleukine-6 (87,88,90) sont abondamment produits par les SFs activés localisés au niveau du tissu sous-intimal, permettant le recrutement, l'activation et la survie de lymphocytes B au sein du tissu synovial. L'activation de VCAM-1 au niveau du tissu sous-intimal est important car il est habituellement uniquement exprimé au niveau de la région intinale. Son expression au niveau du tissu sous-intimal est source de cluster B avec formation d'un organe lymphoïde tertiaire (85). A leur tour, les lymphocytes B auto-réactifs activés vont entraîner une activation cellulaire fibroblastique notamment à l'aide d'une production d'IgG permettant d'activer le récepteur FcγR présent sur la surface membranaire des synoviocytes fibroblastiques (114)
- L'IL-6, l'IL-7, l'IL-15 et IL-16 sont également produits par les synoviocytes fibroblastiques permettant en parti le recrutement cellulaire et l'activation des lymphocytes T et B. Cette production CXCL12 et IL-7 par des cellules stromales est analogue à celle permettant l'organisation du tissu lymphoïde au sein des tissus ganglionnaires. Les synoviocytes fibroblastiques permettent donc la formation de la microarchitecture protéique nécessaire à la mise en place des mécanismes inflammatoires.

- Ces cellules stromales vont également produire du VEGF, bFGF, ainsi que de l'IL-18 permettant la promotion de l'angiogénèse nécessaire pour la réaction inflammatoire au sein du tissu synovial.

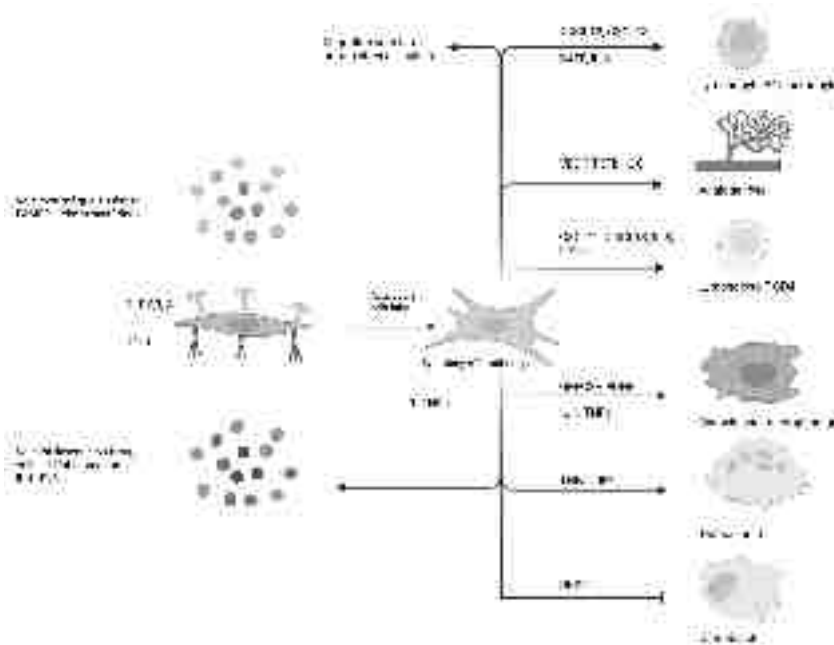


Figure 17. Schéma résumé du rôle du synoviocyte fibroblastique au cours de la polyarthrite rhumatoïde

Comme il sera discuté dans la suite de ce travail, actuellement plusieurs pathotypes inflammatoires sont décrits au cours de la polyarthrite rhumatoïde avec description d'un pathotype lymphomyéloïde, myéloïde et fibroblastique / pauci-immun. Plusieurs études récentes tendent à incriminer le synoviocyte fibroblastique comme étant à l'origine de ces différents pathotypes synoviaux (132)

La résolution de l'inflammation nécessite l'apoptose des différents médiateurs cellulaires cependant la persistance de production de ces cytokines inflammatoires par les synoviocytes fibroblastiques pourrait expliquer une persistance inflammatoire du tissu synovial au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Parmi ces différents sous-types cellulaires fibroblastiques, il convient de citer l'intérêt de cibler la sous-population de synoviocytes fibroblastiques DKK3+, récemment associé à une activation

pseudo-tumorale des fibroblastes au cours de la polyarthrite rhumatoïde et identifiés dans de multiples études sur les polyarthrites rhumatoïdes difficiles à traiter comme cellule synoviale fibroblastique active persistante (87,88).

4.1.2.6. Réponse aux divers agents thérapeutiques

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde demeure un challenge pour la prise en charge optimale des patients. A la vue de l'ensemble des effets du synoviocyte fibroblastique, il serait intéressant de tenir compte de son rôle pour décider d'un traitement adapté.

4.1.2.6.1. Traitements conventionnels synthétiques

Plusieurs traitements actuellement utilisés au cours de la polyarthrite rhumatoïde présentent un effet sur le synoviocyte fibroblastique. Le méthotrexate représente le gold standard actuel de la prise en charge médicamenteuse, et tout patient ne présentant pas de contre-indication ou de mauvaise tolérance devrait en bénéficier selon les recommandations actuellement en vigueur. Cet inhibiteur de di-hydrofolate permet par son mécanisme d'action d'inhiber la réplication des cellules à croissance rapide, mais à l'aide de mécanisme complexes va également permettre de surexprimer l'adénosine au sein du milieu extracellulaire (118). Cet acteur paracrine présente une capacité d'inhiber l'ensemble des acteurs de l'inflammation au sein de la membrane synoviale et notamment les synoviocytes fibroblastiques (117). Bien que cet effet soit le plus notable et actuellement compris, le méthotrexate semble également induire l'apoptose des cellules (120) et participer à la voie de l'inhibition de nF-kB (119)

Parmi les autres traitements synthétiques, le Leflunomide inhibe la synthèse de l'acide aminé pyrimidine permettant une action contre les cellules à division rapide, cependant ne semble pas présenter d'action contre le synoviocyte fibroblastique (121).

4.1.2.6.2. Traitements biologiques

Bien que présentant une action ciblée contre les cytokines inflammatoires, les biothérapies actuellement utilisées au cours de la polyarthrite rhumatoïde (anti-TNF α , anti-IL6r, anti-CD20) ne présentent pas d'action direct sur les synoviocytes fibroblastiques, mais régulent en partie la propre expression de cytokines ainsi que celle des cellules inflammatoires adjacentes (123, 124). A noter cependant que les traitements par anti-IL6r agissent sur la voie d'action de l'IL-6 produite principalement par les SF.

4.1.2.6.3. Traitement ciblés

Actuellement, les inhibiteurs de JAK représentent une nouvelle thérapeutique ciblée au cours de la polyarthrite rhumatoïde avec introduction sur le marché de traitements ciblant les Janus-Kinases 1, 2 et 3 (125). L'ensemble des voies JAK-STAT semblent activer sur le plan inflammatoire la voie de l'interleukine 6, cruciale pour le synoviocyte fibroblastique qui en est le principal sécréteur de cette interleukine. La voie JAK-STAT participe également à la voie de l'interféron-gamma, activée dans le synoviocyte fibroblastique par les TLR (surtout le TLR3). L'action des différents inhibiteurs JAK tend à une action sur cette cellule avec action retrouvé également *in vitro* (126, 127, 128)

Devant l'importance de ce type cellulaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde et au cours des autres rhumatismes inflammatoires, des recherches sont depuis plusieurs années en cours d'étude pour trouver une solution thérapeutique valable en ciblant cette cellule.

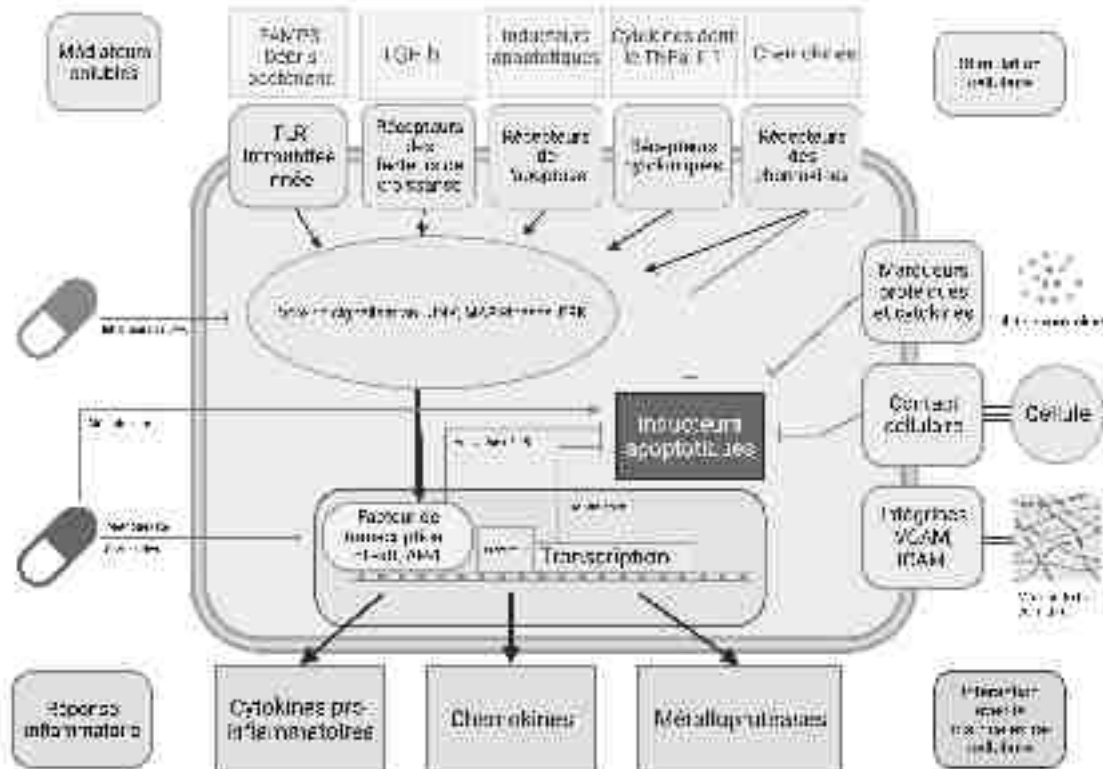


Figure 18. Schématisation des acteurs et du rôle du synoviocyte fibroblastique

4.1.3. Le rôle du lymphocyte B

Pour comprendre le fonctionnement des cellules B dans la synovite rhumatoïde, il est important de comprendre leur rôle dans l'architecture histologique des lésions synoviales. Les articulations de certains patients atteints de PR présentent ce qui semble être des centres germinaux ectopiques fonctionnels, avec des cellules T et des cellules B disposées autour d'un réseau de cellules dendritiques (Cf. 4.1.5. Structures lymphoïdes tertiaires). Chez d'autres patients, les lésions ne forment pas de microstructures folliculaires, mais contiennent plutôt des agrégats de cellules T et B, tandis que d'autres lésions encore présentent une disposition diffuse de cellules T et B. Ces modèles d'histologie synoviale sont stables dans le temps et cohérents chez les patients, les tissus provenant d'articulations distinctes présentant le même type de lésion inflammatoire.

4.1.3.1. Lymphocytes B auto-réactifs

Les lymphocytes B sont connus pour être un élément important de l'immunité adaptative humaine, mais dans le cas de la PR, ils constituent également l'un des facteurs sous-jacents de l'apparition de la maladie. Au sein de la population cellulaire B se différencient les lymphocytes B auto-réactifs, responsables entre autres de l'identification des antigènes de l'hôte et amenant à la destruction en cas de non-conformité.

Le rôle pathogène du lymphocyte B passe en partie par la production d'auto-anticorps, l'activation des cellules T et la production de cytokines pro-inflammatoires. Les mécanismes sous-jacents des cellules B autoréactives ciblant les cellules de l'hôte restent inconnus, mais les auto-anticorps associés à la PR sont bien documentés (Cf Anticorps de la PR).

Les cellules B autoréactives peuvent également jouer le rôle de cellule présentatrice d'antigène (APC) en stimulant la maturation et la différenciation des cellules T en cellules T CD4+ mémoires. Cette activation des lymphocytes T, dépendante des lymphocytes B, se fait par l'expression de molécules de costimulation. La synthèse locale de cytokines telles que le TNF- α , l'IL-6, l'IL-12, l'IL-23 et l'IL-1 α , due à des cellules B autoréactives localisées a été récemment signalée comme agissant sur les cellules stromales synoviales, entraînant un dysfonctionnement immunitaire, une inflammation locale responsable de lésions osseuses.

Les cellules B autoréactives anormales sont normalement éliminées par des mécanismes de régulation, soit au cours de la progression des cellules B immatures précoces vers les cellules B immatures dans la moelle osseuse, soit avant que les cellules B ne deviennent des cellules B naïves matures dans la circulation plasmatique.

4.1.3.2. Points de contrôle immunitaires déficients

La régulation de ces processus s'effectue au niveau de points de contrôle immunitaire : les points de contrôle de tolérance des cellules B centrales et périphériques. Le point de contrôle central de la tolérance des cellules B est contrôlé par des facteurs de croissance des cellules B qui régulent la signalisation des récepteurs des cellules B (BCR) et des récepteurs Toll-like (TLR). La tolérance des cellules B périphériques implique des facteurs extrinsèques tels que les cellules T régulatrices (Treg) et le facteur d'activation des cellules B sériques (BAFF).

Au cours de la PR, les deux points de contrôle semblent défectueux responsable d'une survie accrue de lymphocytes B naïfs auto-réactifs (219).

Des gènes présents au niveau du chromosome 1 sont responsables de la fabrication de protéines appartenant à la famille des PTP (protéine tyrosine phosphatases). Les protéines PTP permettent la transduction du signal au niveau des cellules immunitaires, principalement au niveau de la voie de signalisation des TLR. Une mutation au niveau de ce gène est associée à une baisse de la sélection négative des lymphocytes B ainsi qu'à la baisse du seuil d'activation des lymphocytes T (70), l'ensemble générant une susceptibilité majeure dans le développement d'une maladie auto-immune. Cette mutation du PTPN22 est par ailleurs associée à la présence du polymorphisme HLA DRB1 et donc l'action synergétique des deux mutations en cas d'exposition environnementale favorable est source d'une potentielle polyarthrite rhumatoïde sous-jacente (72).

Le dysfonctionnement du point de contrôle périphérique entraîne des défauts dans les lymphocytes T régulateurs ainsi qu'une résistance des cellules B à la suppression et à l'apoptose. La sécrétion de BAFF augmente en présence de cytokines et de chimiokines, ainsi que sous l'effet de l'activation des TLR chez les patients atteints de PR. Cette augmentation de l'expression de BAFF prolonge la survie et la maturation des cellules B autoréactives, ce qui entretient l'inflammation et exacerbe les conditions auto-immune.

4.1.3.3. Activité ostéoclastogénique

L'activité de résorption osseuse est médiée par les ostéoclastes dont la différenciation et l'activation nécessitent la liaison d'une cytokine, le récepteur activateur du facteur nucléaire κ B ligand (RANKL) à son récepteur (RANK) sur les précurseurs des ostéoclastes. La production de RANKL est élevée dans les cellules B mémoires du sang périphérique, du liquide synovial et des tissus des patients atteints de PR par rapport aux individus sains. Cette production passe par une molécule similaire au TNF nommée TWEAK (225).

4.1.3.4. Pattern d'infiltration

L'infiltration cellulaire lymphocytaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde peut schématiquement être divisée en 2 « pattern ». Le premier profil, va correspondre au type « maturation », présentant une infiltration par des lymphocytes B mémoires associés secondairement à la formation de structure lymphoïde tertiaires, véritable nid de production des auto-anticorps retrouvés au cours de la polyarthrite rhumatoïde, mais également lieu de maturation de plasmocytes (197). L'autre profil sera celui d'une infiltration lympho-plasmocytaire diffuse sans forcément présenter de structure tertiaire, avec une transformation de lymphocytes B en plasmocytes sans mutation hypersomatiques (198).

4.1.3.5. Efficacité thérapeutique

Le rôle pathologique des Lymphocytes B est également appuyé par l'efficacité du RITUXIMAB au cours de la polyarthrite rhumatoïde, biothérapie ciblant le CD20 (marqueur de surface des LB) (224). La relation entre les lymphocytes B circulants et la polyarthrite rhumatoïde est retrouvée dans diverses études. Notamment, certaines études retrouvent la présence de lymphocytes B naïfs potentiellement réactifs à la citrulline au sein des lymphocytes B circulants (75-76) mais également

au niveau du liquide synovial et de la membrane synoviale de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

4.1.4. Le rôle du lymphocyte T

La polyarthrite rhumatoïde est classée au sein des maladies auto-immunes, définition liée au dysfonctionnement du système immunitaire dans la pathologie. La contribution des lymphocytes T à la physiopathologie de la PR est depuis longtemps établie, notamment appuyée par le succès de traitements comme l'Abatacept (223) avec cependant au cours des dernières années une modification du dogme autour de la PR T-médiée. Le rôle des cellules stromales semble de plus en plus important, notamment le rôle des synoviocytes fibroblastiques (Cf. Le rôle du synoviocyte de type B) reprenant ce statut de chef d'orchestre de la PR.

Les premiers arguments en faveur du rôle du lymphocyte T au sein du tissu synovial au cours de la polyarthrite rhumatoïde reposent sur les travaux de Panayi and all. (211) qui permettent de retrouver la présence d'une majorité de lymphocytes TCD4 au sein de la population lymphocytaire, présentant pour la majorité un phénotype mémoire. Les lymphocytes T activés sont présents en nombre moins important et sont issus d'une oligo-clonalité propre à chaque individu atteint de PR (212), avec autant de reconnaissance antigénique.

Les lymphocytes T interagissent avec leur environnement, leur permettant d'être activés par diverses cellules (lymphocytes B, cellules dendritiques, macrophages, synoviocytes macrophagiques ou encore synoviocytes fibroblastiques) à l'aide de communication inter-cellulaires directes, notamment médiée par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Cette activation par le CMH II souligne l'action combinée des lymphocytes T et B, l'activation cellulaire T nécessitant la présence de lymphocytes B (226).

4.1.4.1. Lymphocyte T CD8

Au sein de la population T, il convient de différencier les lymphocytes T CD4 et les lymphocytes T CD8 présentant un rôle différent. Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, les lymphocytes TCD8 sont présents en nombre moindre au cours de l'infiltration cellulaire avec un rôle cytotoxique peu établi au cours de la réaction inflammatoire synoviale. Les lymphocytes T CD4, en revanche, vont se différencier en plusieurs sous-types cellulaires avec des fonctions propres.

4.1.4.2. Lymphocytes T CD4 helper

Les lymphocytes T CD4 helper (Th) présentent une contribution majeure au cours de la polyarthrite rhumatoïde, par la sécrétion paracrine et autocrine de médiateurs inflammatoires (cytokines et chemokines) :

- Les T-helper 1 sont fortement activés au cours de la polyarthrite rhumatoïde par leur sécrétion d'interferon-gamma, Il-2 et TNFa permettant une activation macrophagique importante. L'activation de ces macrophages permet à ses derniers de se comporter en cellule présentatrice d'antigène et activer une boucle d'activation inflammatoire.
- Les T-helper 2 sont responsables d'une production d'IL-4 et 5 permettant la maturation des lymphocytes B et induisant des maturation de classe.
- Les T-helper 17 sont retrouvés au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Ils produisent de l'IL-17 stimulant la production de facteurs pro-inflammatoires par les synoviocytes macrophagiques, provoque de l'angiogenèse par production de VEGF par les synoviocytes fibroblastiques ainsi qu'une production d'enzyme de dégradation de la matrice extracellulaire. Bien que le rôle physiopathologique de l'IL-17 semble important, les traitements biologiques ciblés contre cette interleukine sont décevants au cours de la PR (213).

Au sein de cette variété cellulaire se retrouvent également la présence de lymphocytes T régulateurs (Tregs), permettant de maintenir une tolérance au soi en supprimant les réponses immunitaires pathologiques dirigés contre les auto-antigènes. Les Tregs présentent généralement 2 origines possibles avec une origine thymique dite « naturelle » et les Tregs adaptatifs générés dans le tissu périphérique (216, 217). Sur le plan immuno-histochimique, différencier les Tregs des autres lymphocytes T est difficile, mais ils sont porteurs du marqueur CD25, CD127 et le CD39.

Le rôle des Tregs est de supprimer les cellules T CD4+ et CD8+, cependant, ils peuvent également supprimer d'autres cellules immunitaires telles que les cellules B, les cellules tueuses naturelles (NK), les cellules dendritiques (DC) et les cellules présentatrices d'antigènes (APC). Ils contrôlent également l'inflammation par la sécrétion de médiateurs anti-inflammatoires tels que l'IL-10 ou des signaux de cicatrisation tissulaire comme le TGF- β (214).

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, les Tregs semblent déficient, incapables d'éliminer les LT CD4 et CD8 activés. Cette altération semble être liée à une dérégulation de la voie du TNF α , responsable d'une capacité réduite d'inhibition de la production de cytokines inflammatoire et d'induire le phénotype régulateur au sein de la population LT conventionnels (215). Cette capacité est restaurée au cours d'un traitement par anti-TNF α (215), permettant notamment de restaurer l'action régulatrice th17 par les Tregs et d'induire un phénotype régulateur plus fréquemment.

4.1.5. Les structures lymphoïdes tertiaires

La formation de structures lymphoïdes tertiaires est signalée dans l'ensemble des maladies auto-immunes responsable d'une inflammation tissulaire. Ainsi, ces structures peuvent être retrouvées au cours de la néphrite lupique, le diabète de type 1, la maladie de Crohn, le syndrome de Gougerot-Sjögren ou encore la polyarthrite rhumatoïde. Il est important de signaler que la présence de SLT n'est pas établie chez tous les patients atteint de polyarthrite rhumatoïde (moins de 30%). Cette

disparité pourrait être liée aux différents stades de la maladie, l'historique thérapeutique ou encore les techniques d'analyse tissulaire.

Cette structure se compose d'un agrégat lymphoïde organisé autour d'un réseau de fibroblastes ou synoviocytes fibroblastiques spécialisés ainsi que des cellules dendritiques permettant l'élaboration d'un « échafaudage » structurel et une organisation cellulaire proche des organes lymphoïdes secondaires (OLT) comme les ganglions lymphatiques. Leur rôle est de permettre le déclenchement de réponses immunitaire spécifiques à un antigène, associée à une transmigration lymphocytaire plasmatique vers le tissu (199). Les SLT sont moins bien organisés que les OLT, et se développent en réponse à une perturbation de l'homéostasie tissulaire au cours de multiples affections (Cancers, infection ou encore auto-immunité (200)). Au cours des cancers et des infections, la survenue d'une SLT est de bon pronostic, en revanche ce dernier est délétère au cours des affections auto-immunes et notamment au cours de la polyarthrite rhumatoïde.



Figure 19. Structure lymphoïde tertiaire au sein de la membrane synoviale d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. Photographie issue de la relecture histologique des cas strasbourgeois

4.1.5.1. Tissu synovial

Dans le tissu synovial, les SLT s'organisent autour d'un noyau dense de cellules présentatrices d'antigènes et de synoviocytes fibroblastiques spécifiques. La structure s'entoure par une couche de cellules plasmocytaires produisant des anticorps anti-peptides citrullinés et expriment invariablement une enzyme clé dans l'hypermutation somatique et la recombinaison par commutation de classe (192). Cette structure survit également dans un environnement dépourvu de stimulation externe comme mis en évidence à l'aide de souris immunodéficientes (SCID – 192). Les structures persistent en cas de greffe du tissu malgré la modification de l'environnement témoignant d'une autonomisation.

L'établissement de structures lymphoïdes tertiaires aboutit à une auto-immunité auto-entretenu, avec au sein du centre germinatif les interactions cellulaires lymphocytaires B et T responsable d'une hypermutation somatique. Les SLT permettent une réaction immunitaire adaptative plus ciblée que les OLT car sont sans cesse exposés à l'environnement et notamment aux DAMPS et PAMPS. Le rôle des cellules stromales au cours de la polyarthrite rhumatoïde se retrouve donc renforcé par la nécessité pour la création de ces structures de la production de chimiokines (notamment CXCL13 par des cellules dendritiques et CCL19/21 par les synoviocytes fibroblastiques).

4.1.5.2. SLT et PR

L'association entre les structures lymphoïdes tertiaires et la polyarthrite rhumatoïde sont connus depuis longtemps et sont associés à des formes immunopositives plus sévères témoignant d'un facteur pronostique péjoratif reconnu (193, 203, 204). Cette association est validée au cours de PR précoces avec une forte association entre les deux entités (205). Cependant l'association est perdue dans les PR anciennes et établies, potentiellement lié aux traitements ou à d'autres biais dans un contexte d'évolution prolongé.

Dans la PR, les synoviocytes de type fibroblaste semblent jouer un rôle fondamental dans la survie des plasmocytes. Les cellules stromales synoviales, mais pas les cellules stromales dermiques, libèrent de manière constitutive des niveaux élevés d'APRIL (192), et la survie des plasmocytes auto-réactifs dans les greffes synoviales de PR ELS positives provenant de patients atteints de PR dans le modèle de chimère SCID-RA est fortement associée à l'expression persistante d'APRIL. En outre, les cellules stromales de la synovie de patients atteints de PR peuvent libérer de grandes quantités de CXCL12 en réponse à l'IL-17 (93), et les polymorphismes du promoteur du gène codant pour l'IL-6 entraînent une forte expression de l'IL-6 dans ce type de cellules (94). Une élucidation plus poussée des mécanismes susmentionnés pourrait s'avérer utile non seulement pour comprendre la pathogenèse de la maladie, mais aussi pour son évolution, car le nombre de cellules CD138+ lésionnelles s'est révélé être un prédicteur potentiellement important de la réponse au traitement biologique.

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, les SLT permettent de diriger la réponse immunitaire contre les antigènes citrullinés. En effet, dans la membrane synoviale, les plasmocytes périfolliculaires CD138+ présentent une immunoréactivité contre les antigènes citrullinés, tandis que la réponse des lymphocytes B est dirigée vers les antigènes citrullinés confirmant la présence d'une sélection de cellules productrices d'ACPA au sein de ces structures.

Il est important cependant de noter que les SLT au cours de la polyarthrite rhumatoïde ne sont pas uniquement retrouvées au niveau du tissu synovial, mais vont également pouvoir être retrouvés au niveau du poumon ou au niveau de la région sous-chondrale à la jonction entre le tissu synovial et le tissu osseux (201, 202). Par ailleurs, la présence de SLT au sein de la membrane synoviale n'est pas spécifique de la polyarthrite rhumatoïde et peut se retrouver également au cours de processus infectieux ou au cours d'autres pathologies inflammatoires rhumatismales telles que les spondyloarthropathies., suggérant une contribution large aux réactions auto-immunes.

4.1.5.3. SLT et réponse thérapeutique

Comme nous l'avons souligné dans les paragraphes précédents, la présence de SLT permet d'identifier un sous-ensemble de patients atteints de PR présentant un phénotype spécifique de la maladie, à savoir une activité plus importante de la maladie et une prévalence plus élevée d'auto-anticorps. Il est plausible d'émettre l'hypothèse que la présence de SLT pourrait aider à prédire la réponse au traitement. Peu d'études ont exploré les analyses des tissus synoviaux pour prédire la réponse au traitement. Relativement peu d'entre elles ont inclus l'analyse systématique du SLT, et du fait du nombre encore faible de patients, l'absence de standardisation de lecture et l'absence systématique de réalisation d'une analyse séquentielle des biopsies rendent l'interprétation des résultats difficiles.

4.1.5.3.1. Anti-TNF

La réponse des SLT aux antiTNF est discordante entre différentes études. Dans une étude de 2009 réalisée par l'équipe de Cannete (209), la présence de SLT prédisposait à l'absence de réponse thérapeutique aux anti-TNFa avec cependant plusieurs facteurs limitants et biais. Les patients étaient sélectionnés parmi des patients difficiles à traiter, potentiellement responsable d'une sélection de patients SLT + comme étant plus sévères et portait sur un faible nombre de patients à savoir 86. Une autre étude de 2009 par l'équipe de Klaasen retrouve au contraire que la présence de SLT avant l'introduction d'un traitement par anti-TNFa était prédictif d'une bonne réponse thérapeutique au sein d'une cohorte de 97 patients (207). Ces données ont été corroborées par l'équipe de Dennis and all. en 2014, retrouvant la présence de TLO comme prédicteur de réponse aux anti-TNFa (208). Plusieurs études britanniques sont encore en cours incluant de nombreux patients permettant potentiellement d'apporter une réponse à cette question.

4.1.5.3.2. Rituximab

Le Rituximab, une forme de biothérapie ciblée, agit spécifiquement contre les lymphocytes B en ciblant le CD-20. Son efficacité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est bien établie (194), car il permet de réduire la population de lymphocytes B circulants, potentiellement responsables de la production des anticorps caractéristiques associés à la PR (voir section 2.3.1). Cependant, il convient de noter que la déplétion des lymphocytes B dans le tissu synovial est moins prononcée par rapport au plasma (195, 196), et cette disparité montre une variabilité significative d'une personne à l'autre, responsable d'une réponse thérapeutique insuffisante. Des niches de cellules B et de plasmocytes échappent à la déplétion cellulaire, mais vont également voir une repopulation précoce. La présence de plasmablastes et de cellules plasmatisées est associée à une réponse clinique plus faible au Rituximab (193, 209), d'autant que ces cellules bien que d'origine B, ne sont plus porteuses du CD20 et ne sont donc pas la cible du RITUXIMAB. Il conviendrait potentiellement de cibler les plasmocytes CD138+ au cours de PR réfractaires dont l'analyse du tissu synovial retrouve une disposition plasmocytaire.

Cette repopulation B périphériques est associée à la présence de plasmablastes au sein du tissu synovial mais a également été associée à la présence d'une persistance de sécrétion de CXCL13 par les synoviocytes fibroblastiques activés (210). Ces derniers interagissent donc bien avec les cellules inflammatoires et sont responsables de la direction de réponse inflammatoire (Cf. Rôle du synoviocyte de type B), et participent à la formation de SLT.

4.1.5.3.3. Abatacept

Les SLT représentent donc un « hub » tissulaire d'interaction entre lymphocytes T, lymphocytes B, cellules dendritiques et cellules présentatrices d'antigènes. L'interaction passe par des interactions cellulaires connues notamment CD80/86 entre les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T, pouvant être ciblées notamment par l'Abatacept, protéine de fusion CTLA4-IgG1.

Aucune étude n'a rapporté de baisse cellulaire au cours d'un traitement par Abatacept, toutefois il convient de garder à l'esprit que le rôle de ce traitement serait suspensif, influençant la fonctionnalité de la structure plutôt qu'un rôle de résolution inflammatoire.

4.2. Synthèse pathogénique et hypothèses

La question de l'origine de la séquence inflammatoire est toujours d'actualité avec l'absence de réponse et est génératrice d'un nombre important d'hypothèses. La persistance de « l'agressivité » des SF au cours de la polyarthrite rhumatoïde après plusieurs cycles de culture cellulaire en dehors de cytokines pro-inflammatoire témoigne d'une autonomisation cellulaire fibroblastique responsable d'une mise hors de contrôle de la membrane synoviale. L'étude des rôles cellulaires au cours des dernières années a permis la découverte récente de pathotypes synoviaux présents au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

4.3. Classification histologique

Lorsqu'elle n'est pas contrôlée de manière optimale, l'inflammation synoviale progresse et conduit à la destruction de l'articulation responsable d'une altération de la qualité de vie. Le diagnostic et le traitement précoce d'une arthrite sont associées à long terme à de meilleurs résultats concernant les dommages structuraux et la qualité de vie, permettant de donner la notion de fenêtre d'opportunité pour débiter un traitement adapté.

Il est ainsi primordial de chercher à identifier les patients développant un rhumatisme inflammatoire chronique comme la polyarthrite rhumatoïde de ceux qui développeront des affections dégénératives sévère ou microcristallines.

Parmi ces patients développant une polyarthrite rhumatoïde certains développeront une réponse irrégulière au traitement introduit. Cet échappement thérapeutique est multifactoriel et en partie lié à l'hétérogénéité clinique et physiopathologique de la polyarthrite rhumatoïde. En effet,

plusieurs critères biologiques actuellement identifiés sont associés à des formes plus résistantes de PR (patients ACPA +, Comorbidités associées, ...) cependant devant le nombre croissant de patients atteint de PR, il convient d'identifier par tous les moyens les patients susceptibles d'être réfractaires et de rechercher des marqueurs prédictifs de réponse thérapeutique.

L'infiltration cellulaire du tissu synovial revêt une importance confirmée au cours de la polyarthrite rhumatoïde (Cf 4.1. Pathogénie de la membrane synoviale) et tel l'hétérogénéité clinico-biologique des patients, un degré variable d'infiltration cellulaire est décrit au cours de la polyarthrite rhumatoïde, avec la présence d'avancées récentes sur le sujet.

4.3.1. Travaux anglo-saxons

Avant les années 2010, les travaux sur la membrane synoviale étaient effectués sur des échantillons de petite taille, selon un mode généralement transversal et non prospectif sur des patients atteint de PR à différentes phases cliniques de la maladie. Depuis, divers travaux de recherche sont réalisés notamment par des équipes nord-américaines ou britanniques avec mise en avant d'avancées majeures qui sont présentées dans la suite.

4.3.1.1. Première description de pathotypes synoviaux

En 2014, l'hétérogénéité tissulaire synoviale au cours de la polyarthrite rhumatoïde est soulignée par l'équipe de recherche américaine menée par Dennis Jr and all. (208). L'analyse transcriptomique du tissu synovial d'une cohorte de 49 patients atteints de PR selon les critères ACR 1987 a permis de mettre à jour la présence de « pathotypes » différents entre les patients. Ces pathotypes sont initialement identifiés au nombre de 4 comprenant la forme lymphoïde, myéloïde, pauci-inflammatoire et fibroïde.

4.3.1.1.1. Analyse de l'expression génique

Les différents pathotypes sont retrouvés sur le plan de l'expression génique :

- Un premier groupe de prélèvements synoviaux présente une sur-expression génique liée à l'activation des lymphocytes T et/ou B, de production d'immunoglobulines, de présentation antigénique ainsi que de la voie d'activation inflammatoire avec production cytokinique d'IL-17 et de la voie JAK/STAT.
- Un deuxième groupe également enrichi dans l'activation immunitaire cependant plus associé à la production de TNF α , de marqueurs de cicatrisation IL-1 β , production de TLR, de récepteurs Fc γ et de chemotaxisme. Cet ensemble correspond parfaitement au rôle du synoviocyte macrophagique au cours de la PR (Cf. 4.1.1. Le rôle du synoviocyte de type A).
- Le troisième groupe est peu décrit toutefois semble présenter une discrète activation de la réaction inflammatoire associée à quelques gènes associés à la cicatrisation tissulaire
- Le quatrième groupe, qualifié de fibroïde présente une réponse tissulaire génique dirigée vers le TGF β , l'endocytose et les protéines SMAD (*Sma Mothers Against Decapentaplegic*) associée au TGF et donc à une réponse de type fibroblastique. Il est important de noter que ce groupe présente associé une régulation génique négative des réactions immunitaires associés aux lymphocytes B, T, immunoglobulines ou encore des cellules myéloïdes. Cependant les patients présentent une polyarthrite rhumatoïde qualifiée d'active.

4.3.1.1.2. Confirmation sur l'analyse structurale

Les échantillons sont ensuite analysés sur l'échelle histologique associé à une analyse digitalisée.

Les tissus sont marqués pour le CD3, CD20 et CD68 afin d'apprécier le contenu cellulaire des échantillons. Cette analyse permet de corroborer les différences cellules observées au niveau des profils d'expression génique. Les échantillons du groupe lymphoïde présentent un enrichissement en cellules B et les échantillons du groupe myéloïde un enrichissement en cellules macrophagiques.

Les cellules T CD3-positives étaient présentes à des niveaux variables dans les échantillons de tous les groupes principaux.

Une analyse complémentaire a révélé la présence de fibroblastes (CD45-/CD90+), de macrophages (CD45+/CD90-) et de lymphocytes T (CD3+) à des degrés divers dans tous les groupes, tandis que les lymphocytes B (CD20+) étaient limités aux groupes lymphoïde et myéloïde, mais étaient plus abondants dans le groupe lymphoïde. En outre, les agrégats cellulaires histologiques reflétant la prolifération des cellules B et T étaient abondants dans les échantillons lymphoïdes, présents mais moins abondants dans les échantillons myéloïdes et faiblement inflammatoires, et absents dans les échantillons fibroïdes.

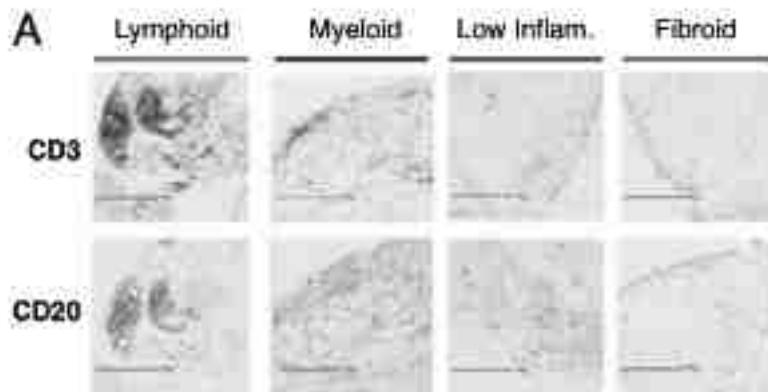


Figure 20. A. Présentation histologique des 4 pathotypes après réalisation d'un immunomarquage CD3 et CD20. Le contraste est mis en avant avec l'identification forte du pathotype lymphoïde. Source : 208

4.3.1.1.3. Analyses complémentaires et théories

D'autres analyses de sous-groupes de population sont effectuées permettant d'objectiver que le phénotype myéloïde est enrichi sur l'expression génique pour les monocytes inflammatoires M1 (Cf. 4.1.1.1. Polarisation cellulaire) et la voie du TNF α et le phénotype lymphoïde enrichi pour les lymphocytes B tandis que les gènes des lymphocytes T étaient exprimés de manière similaire dans les deux pathotypes. Au sein du pathotype fibroïde / pauci-immun, c'est l'expression de macrophages M2 qui est le plus fortement exprimée, associée à des marqueurs d'angiogenèse. Le pathotype fibroïde présente une activation des gènes associés à la régulation des fibroblastes, ostéoclastes/ostéoblastes tels que le FGF2, l'ostéoprotégine ou encore l'action de la voie TGF β .

Ces données d'expression génique soutiennent l'idée qu'il existe au moins deux axes inflammatoires de la maladie dans la synoviale de la polyarthrite rhumatoïde, comprenant l'activation des cellules B et l'activation des monocytes inflammatoires. Ces activations ne se chevauchent pas complètement. D'autres tissus synoviaux présentent un phénotype pauci-immunitaire peu inflammatoire avec des processus potentiels d'angiogenèse, de dysrégulation des ostéoclastes/ostéoblastes et d'activation des fibroblastes en cours d'action.

4.3.1.1.4. Association au phénotype clinico-biologique

Conformément aux attentes, il est observé que les patients atteints de phénotype lymphoïde et myéloïdes présentent une polyarthrite rhumatoïde immunopositive notamment sur le facteur rhumatoïde tandis que le phénotype fibroïde est systématiquement immunonégatif témoignant d'une potentielle faible activité immunitaire.

4.3.1.1.5. Potentielle aide thérapeutique

Fort de ces informations, le même groupe de recherche a tenté d'apprécier si l'identification de ces pathotypes synoviaux pourrait mettre en lumière une nouvelle voie d'approche thérapeutique sur la base d'identification de biomarqueurs. Pour ce faire, les données d'une étude préalable (228) effectuée sur 62 patients atteints de PR et naïfs de traitement par anti-TNFa ont été récupérées. Cette étude visait à retrouver la présence de biomarqueurs prédictifs d'une réponse aux anti-TNFa avec analyse de la réponse EULAR) 16 semaines définie par une baisse du score DAS28-CRP. Après analyse, l'expression de gènes myéloïdes et donc du pathotype myéloïde est significativement associé à une réponse thérapeutique à l'anti-TNFa tandis que cette réponse n'est pas observée pour le phénotype lymphoïde ou fibroïde.

Ces données indiquent que la recherche de phénotypes moléculaires synoviaux prédéfinis, à savoir le phénotype myéloïde et les monocytes activés M1 associés a le potentiel de sélectionner les répondeurs aux anti-TNF α .

4.3.1.1.6. Limites de l'étude

Les données recueillies de cette étude sont issues d'un échantillon faible de patients (49) dont l'atteinte du tissu synovial peut être multifactorielle, liée en partie à une polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis minimum 3 ans avec possibles multiples lignes thérapeutiques introduites. Les données histologiques sont issues en parti de prélèvements chirurgicaux réalisés pour pallier les complications même de la PR. Par ailleurs, les équipes ont multiplié les tests statistiques sur les données, potentiellement responsables de multiples biais.

Elle permet cependant de jeter les bases d'une potentielle avancée dans la compréhension de la polyarthrite rhumatoïde et son orientation thérapeutique.

4.3.1.2. Confirmation par une équipe nord-américaine

Une première confirmation des données est réalisée en 2018 par l'équipe menée par D. Orange, retrouvant après analyse transcriptomique la présence de 3 entités synoviales différentes. Elles comprennent une entité très inflammatoire, une entité mixte et une entité pauci-immune (230). Cependant, cette étude ne retrouve pas la présence d'une entité à prédominance macrophagique. Par ailleurs, ces données sont également réalisées sur des patients avec une variabilité d'évolution de la polyarthrite rhumatoïde.

Ce travail s'est également intéressé à la transposition histologique des caractères transcriptomiques. Les résultats sont concluants retrouvant une association franche entre les pathotypes transcriptomiques et histologiques, notamment pour les pathotypes très inflammatoires et pauci-inflammatoire.

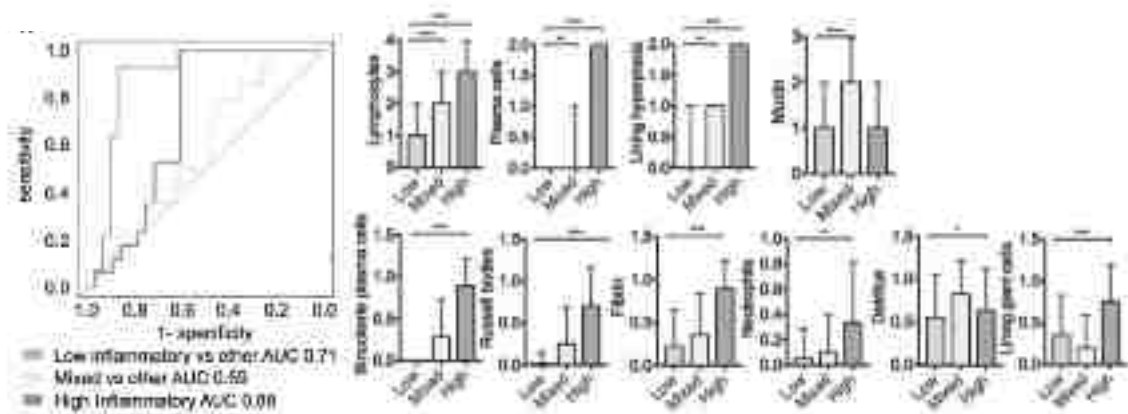


Figure 21. A. Courbes ROC comparant la correspondance entre les pathotypes transcriptomiques et histologiques. B. Paramètres histologiques retrouvés dans les différents pathotypes. Source : 208

4.3.1.3. Confirmation par la cohorte PEAC

Sous l'impulsion d'un groupe de recherche britannique, un ensemble d'études est mené avec pour projet de rechercher des marqueurs prédictifs de réussite thérapeutique mais également rechercher des avancées de compréhension physiopathologique. L'équipe de Pizalis and all. créé dans un premier temps un consortium d'hôpitaux britanniques afin d'organiser une importante analyse de données prospectives sur des patients atteints de rhumatisme indifférencié débutant. Cette association a permis de sélectionner 200 patients au sein de la cohorte PEAC (*Pathobiology of Early Arthritis Cohort*) permettant d'obtenir une base de données histologiques de patients atteint d'un rhumatisme inflammatoire débutant (<1 an) naïf de tout traitement rhumatologique (y compris les corticostéroïdes). Ces patients bénéficient d'un premier prélèvement histologique échoguidé avant de bénéficier d'un traitement pendant au moins 6 mois par csDMARD avec de bénéficier d'un nouveau prélèvement. Au sein de cette cohorte sont identifiés par la suite 153 patients atteints de PR selon les critères ACR 2010.

4.3.1.3.1. Confirmation sur l'expression génique

Une première analyse de données (229) confirme les données retrouvées par l'équipe américaine avec mise en évidence de différents pathotypes synoviaux au cours de la polyarthrite rhumatoïde,

retrouvés à l'échelle transcriptomique. L'équipe britannique regroupe la dénomination pauc-immun et fibroïde devant le rapprochement net sur l'ensemble des données. Ainsi ressort un groupe lymphoïde, myéloïde et fibroïde. Toutefois, devant la présence importante de gènes associés à la lignée myéloïde au sein du pathotype lymphoïde ce regroupement est nommé lympho-myéloïde.

La même association sur le profil d'expression des gènes est retrouvée permettant d'appuyer cette découverte d'hétérogénéité synoviale. Cependant il est à noter que ces pathotypes définis au début de la pathologie sont encore au stade de prémices d'une éventuelle réponse physiopathologique toutefois leur stabilité dans le temps et leur lien avec une potentielle réponse thérapeutique dirigée nécessite une poursuite des études et explorations en ce sens.

4.3.1.3.2. Introduction de critères histologiques simplifiés

Les travaux sur cette cohorte de patients sont multiples et ont permis également d'apporter la présence d'une classification histologique permettant de rapporter les résultats issus de la transcriptomique à l'échelle histologique, moins coûteuse et plus facile d'accès. Ce score de classification permet donc de classer les patients en pathotype lympho-myéloïde, myéloïde ou fibroïde en fonction de paramètres immuno-histochimiques (Cf. 2.2.2. Classification immuno-histochimique).

4.3.2. Le pathotype Fibroïde

Ce pathotype entrevoit la présence d'un enrichissement des marqueurs génétiques pour la voie TGFb, BMP associés aux SMAD cependant ne présente aucun signe d'enrichissement de la voie immunitaire avec même une dérégulation de l'ensemble des voies de la cascade inflammatoire notamment cellulaires B, immunoglobulines et signalisation NOD. Phénotypiquement cette atteinte retrouve l'absence complète de prolifération cellulaire B ou T.

Les travaux réalisés par l'équipe de Pizalis and all. permettent d'affirmer que cet état fibroïde n'est pas l'apanage d'une réponse physiologique de la membrane à une thérapeutique car les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'ont pas bénéficié d'un traitement qu'il s'agisse de csDMARDs ou bien de traitement biologique, témoignant d'un pathotype unique associé à la polyarthrite rhumatoïde.

5. Biopsies synoviales strasbourgeoises

Dans cette seconde partie, l'intérêt sera porté sur les biopsies synoviales réalisées sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg (CHU) entre janvier 2016 et mai 2023. Nous discuterons des résultats, du suivi et de la mise en corrélation avec des travaux réalisés récemment.

5.1. Forme de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et monocentrique portant sur l'analyse histologique de l'ensemble des prélèvements synoviaux de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cette étude a été menée sur les prélèvements recueillis de janvier 2016 à mai 2023 couvrant ainsi une période de 7 ans. Sous la supervision d'un anatomopathologiste expert, nous avons identifié différents pathotypes synoviaux et examiné leurs caractéristiques ainsi que leur réponse aux traitements introduits.

5.2. Patients et méthodes

Sur cette période temporelle, 1125 prélèvements synoviaux ont été identifiés par leur code histologique au sein des archives du laboratoire d'anatomo-pathologie du CHU de Strasbourg. Une recherche dans le dossier médical informatisé de l'ensemble des patients est effectuée afin d'identifier les patients pouvant être inclus dans notre étude.

5.2.1.1. Critères d'inclusion / exclusion

Les patients ont été inclus au sein de notre étude s'ils étaient suivis dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde et/ou si un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est établi à l'issue du prélèvement synovial. Sont exclus les patients dont l'analyse histologique ne retrouve pas de tissu synovial.

5.2.1.2. Récupération des données cliniques, biologiques et iconographiques

Pour chaque patient, les données suivantes ont été relevées à partir des dossiers médicaux :

- Le sexe (H : homme, F : femme) ;
- Le statut immunologique (Facteur rhumatoïde, Anticorps anti-peptide citrulliné) ;
- Le statut érosif ;
- La durée d'évolution de la polyarthrite rhumatoïde ;
- L'activité de la maladie au moment du prélèvement, établi par le score DAS28-CRP ;
- L'âge au moment de la réalisation du prélèvement histologique ;
- La méthode de prélèvement ;
- Les complications à l'issue du prélèvement ;
- L'indication retenue pour la réalisation du prélèvement ;
- L'historique thérapeutique préalable et postérieur à la réalisation du geste ;

Après tri de l'ensemble des prélèvements synoviaux, 21 patients ressortent comme atteints de polyarthrite rhumatoïde.

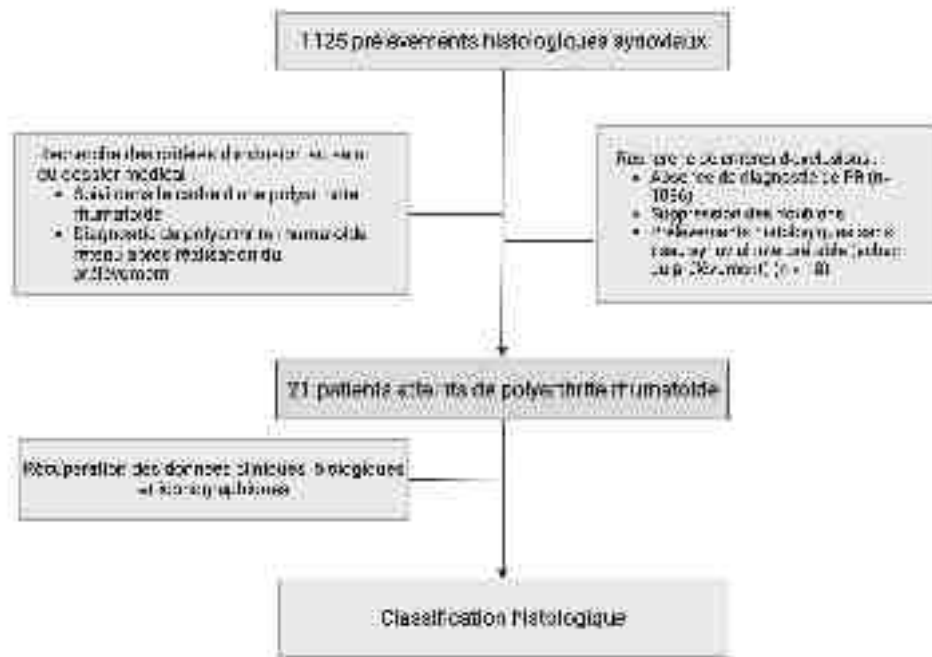


Figure 22. Diagramme de flux de l'étude

5.2.1.3. Validation externe

La méthodologie de récupération des données cliniques, biologiques, histologiques et iconographiques a été validée par le comité d'éthique de Strasbourg. Les patients ont été notifiés de la réalisation d'une étude scientifique rétrospective non-invasive après prise de contact téléphonique. Un document de non-opposition est par la suite envoyé par voie électronique ou postale en fonction de la préférence des patients. 2 patients n'ont pu être contactés pour cause de décès. Aucun patient n'a émis d'opposition verbale ou écrite à l'encontre de la réalisation de l'étude.

5.3. Classification histologique utilisée au cours de cette étude rétrospective

Depuis 2016, les prélèvements synoviaux réalisés à Strasbourg suivent une lecture standardisée des résultats avec analyse simultanée de plusieurs paramètres (Cf Document en annexe) :

- Analyse de la bordure synoviale (épaississement de la couche intimale/bordante, présence ou non de fibrine, présence ou non d'ulcération, présence ou non de dépôts fibrino-leucocytaires
- Analyse du chorion : Évaluation du nombre de fibroblastes, aspect de la vascularisation, présence ou non de *polynucléaires neutrophiles* PNN, aspect de l'infiltration leucocytaire, présence ou non de follicules lymphoïdes et/ou de centres germinatifs, évaluation du nombre de plasmocytes, évaluation des macrophagiques, recherche de tissu granulomateux

A la lumière des dernières études et mise en évidence de pathotypes synoviaux (Cf ci-dessous), les lames histologiques ont été relues à l'aide d'un médecin anatomo-pathologiste expert, formé dans la lecture des prélèvements synoviaux. Nous avons décidé d'associer à la coloration Hématoxyline-Eosine standard un immunomarquage ciblé sur les cellules clé de l'infiltration cellulaire synoviale : CD3 (Lymphocyte T CD4), CD8 (Lymphocytes T CD8), CD20 (Population lymphocytaire B), CD68 (Population macrophagique) et CD138 (Population plasmocytaire).

Une recherche minutieuse a été menée pour identifier les cellules infiltrant le chorion, en particulier pour détecter des caractéristiques associés au pathotype histologique lympho-myéloïde. Nous avons spécifiquement cherché la présence de corps de Russel, des plasmocytes bi-nucléés et de cellules géantes. Les corps de Russel correspondent à des inclusions éosinophiliques cytoplasmiques homogènes généralement constitués d'immunoglobulines et observés au niveau des plasmocytes. Ils sont témoins d'inflammation chronique. Les plasmocytes bi-nucléés sont des plasmocytes en phase de mitose, généralement témoins d'inflammation chronique également, tout comme les cellules géantes.

La réalisation d'un score semi-quantitatif s'est heurté au manque d'informations disponibles dans l'ensemble des études, en particulier celles provenant de sources britanniques. Ces études font systématiquement référence à la même source, créant ainsi une boucle de références. Comme précisé auparavant (Cf. 2.2. Classification histologique), l'EULAR recommande l'établissement de prérequis lors de la publication de résultats relatifs aux prélèvements synoviaux.

Dans notre étude, nous avons suivi une approche consistant à effectuer une première évaluation du tissu à faible grossissement, puis à augmenter progressivement le grossissement après avoir identifié une zone d'intérêt. A partir de ces données et en nous appuyant sur les informations disponibles dans les articles précédemment cités, nous avons élaboré un score semi-quantitatif propre à chaque type cellulaire :

- Lymphocytes B : 0 si < 5 cellules/ champ, 1 si compris entre 5-50 cellules par champ, 2 si 51-100, 3 si 100-150 et 4 si > 150 cellules par champ.
- Lymphocytes T CD3 : 0 Si absence cellulaire, 1 si présence de quelques cellules, 2 si élévation mineure, 3 si élévation modérée et 4 si élévation majeure
- Lymphocytes T CD8 : 0 Si absence cellulaire, 1 si présence de quelques cellules, 2 si élévation mineure, 3 si élévation modérée et 4 si élévation majeure

- Plasmocytes : 0 si < 3 cellules, 1 si 3-25 cellules par champ, 2 si 26-85 cellules par champ, 3 si 86-150 cellules par champ et 4 si > 150 cellules par champ.
- Macrophages intimaux : 0 Si absence cellulaire, 1 si présence de quelques cellules, 2 si élévation mineure, 3 si élévation modérée et 4 si élévation majeure
- Macrophages sous-intimaux : 0 Si absence cellulaire, 1 si présence de quelques cellules, 2 si élévation mineure, 3 si élévation modérée et 4 si élévation majeure

5.3.1.1. Le phénotype lympho-myéloïde

Le pathotype lympho-myéloïde se définit par la présence d'une infiltration lymphocytaire et lymphoplasmocytaire du tissu synovial associé à la prolifération du tissu synovial de manière classique (Augmentation du nombre de FLS, augmentation modérée du nombre de synoviocytes macrophagiques). Les patients sont classés au sein de ce phénotype s'ils présentent :

- Un score semi-quantitatif CD20 \geq 2,
- et/ou la présence d'une structure lymphoïde tertiaire,
- et/ou CD138 \geq 2,
- et/ou de nombreux corps de Russel

La concordance avec la clinique et la biologie des patients est marquée avec l'ensemble des patients présentant ce tissu pathotype présence une polyarthrite rhumatoïde immunopositive avec présence de facteurs rhumatoïdes et d'ACPA, présentent également une forme de polyarthrite rhumatoïde plus sévère avec présence plus marquée d'érosions radiographiques.

5.3.1.2. Le phénotype myéloïde

Le pathotype myéloïde présente une importante concentration de cellules de l'immunité adaptative cependant majoritairement représentée par une prolifération monocyttaire et macrophagique associé à la présence de rares cellules lymphocytaires notamment lymphocytes B.

Les patients sont classés au sein de ce phénotype s'ils présentent :

- Un score semi-quantitatif CD68 sous-intimal ≥ 2 ,
- Et CD20 < 2 ,
- Et CD138 < 2 ,

5.3.1.3. Le phénotype fibroïde

Le pathotype fibroïde / pauci-immun montre un pathotype riche en cellules fibroblastiques avec une faible infiltration de cellules inflammatoires. Les patients sont classés au sein de ce pathotype s'ils présentent :

- Un score semi-quantitatif CD68 sous-intimal < 2
- Et CD20 < 2
- Et CD 138 < 2

5.3.2. Caractéristiques cliniques

La population ayant bénéficié d'un prélèvement synovial est hétérogène, représentée par 13 femmes et 8 hommes. L'âge moyen de réalisation du prélèvement est de 54 ans avec pour extrêmes un âge de 21 ans et 82 ans.

La durée d'évolution est différente entre les différents patients avec une moyenne de 11 ans, ayant pour extrêmes une évolution de 1 mois et de 36 ans. Les patients sont également différents dans leur prise en charge avec certains bénéficiant du prélèvement à l'aube de leur pathologie tandis que certains présentent une pathologie d'évolution longue marquée par de multiples lignes thérapeutiques partiellement efficaces ou avec inefficacité secondaire.

Les données sur l'activité de la maladie au moment du geste histologique ne sont pas connues pour l'ensemble des patients de l'étude, notamment liés à la méthode de récupération des données ne permettant pas en l'absence de mention d'évaluer l'activité de la maladie. Dans les cas où elle a pu

être récupérée, l'activité de la maladie évaluée par le score DAS28-CRP retrouve des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde avec une activité élevée à très élevée dans la totalité des cas hormis 4 prélèvements réalisés dans le cadre d'une intervention chirurgicale.

5.3.3. Statut immunologique et érosif

En ce qui concerne les caractéristiques biologiques et iconographiques, plusieurs points méritent d'être soulignés. Parmi les 21 patients, 11 vont avoir une polyarthrite rhumatoïde immunopositive avec 9 patients présentant une immunité double, tandis que 2 patients sont uniquement positifs pour les facteurs rhumatoïdes, et aucun d'entre eux n'a d'anticorps anti-peptides citrullinés de manière isolée. Les 10 patients restants ne présentant pas d'auto-immunité et sont considérés comme immuno-négatifs.

Concernant le statut érosif, 12 patients montrent des signes d'érosions radiographiques, alors que 9 n'en présentent pas. Il convient de noter qu'aucun patient n'a développé de nouvelles érosions osseuses après la réalisation du prélèvement synovial.

Bien que la population de notre étude soit hétérogène, 8 patients (soit 38%) retiennent les critères EULAR de polyarthrite rhumatoïde difficile à traiter, les patients ayant bénéficié de plusieurs lignes thérapeutiques préalables sont associés à une activité de la maladie au moment du geste.

N° Prélèvement	Date de Biopsie	Méthode de prélèvement	Localisation	Age au moment du prélèvement	Anticorps	Durée d'évolution	Statut radiographique	Sexe
----------------	-----------------	------------------------	--------------	------------------------------	-----------	-------------------	-----------------------	------

1	04/01/2016	Arthroscopie	Poignet	54 ans	FR	5 mois	-	F
2	04/01/2016	Arthroscopie	MCP 2-3	82 ans	FR / ACPA	ND	-	H
3	25/01/2016	Arthroscopie	IPP	59 ans	FR / ACPA	8 ans	+	H
4	25/01/2016	Ciel ouvert	Genou	58 ans	Absence	18 ans	+	F
5	14/11/2016	Arthroscopie	Coude	24 ans	FR	3 mois	+	H
6	31/07/2017	Biopsie échoguidée	Poignet	57 ans	Absence	3 mois	+	F
7	14/03/2018	Ciel ouvert	Ténosynovite	73 ans	Absence	4 mois	-	F
8	14/08/2018	Ciel ouvert	Genou	35 ans	FR / ACPA	3 ans	-	F
9	06/03/2014 + 20/02/2020	Ciel ouvert	Poignet	42 ans	FR / ACPA	9 ans	+	F
10	15/10/2018	Arthroscopie	Cheville	58 ans	Absence	1 an	-	H
11	02/12/2019	Arthroscopie	Genou	32 ans	Absence	1 an	-	H
12	09/07/2020	Biopsie échoguidée	Genou	67 ans	FR / ACPA	26 ans	+	F
13	15/09/2020	Ciel ouvert	Genou	21 ans	Absence	6 mois	-	F
14	05/06/2020	Arthroscopie	Poignet	62 ans	Absence	6 mois	+	F
15	21/10/2020	Ciel ouvert	Hanche	67 ans	FR / ACPA	20 ans	+	H
16	28/12/2020	Ciel ouvert	Genou	73 ans	FR / ACPA	33 ans	+	F
17	10/05/2021	Biopsie échoguidée	Genou	68 ans	Absence	36 ans	-	F
18	22/11/2021	Biopsie échoguidée	Poignet	69 ans	FR / ACPA	30 ans	+	H
19	16/08/2022	Biopsie échoguidée	Ténosynovite	37 ans	Absence	4 mois	-	F
20	04/01/2023	Biopsie échoguidée	Genou	52 ans	FR / ACPA	28 ans	+	F
21	19/04/2023	Biopsie échoguidée	Genou	53 ans	Absence	12 ans	+	H

Figure 23. Caractéristiques des patients

5.3.4. Localisations articulaires

Les localisations biopsiées sont variées, avec un total de 11 grosses articulations (neuf genoux, un coude et une articulation coxo-fémorale), 8 articulations de taille moyenne (cinq poignets, une cheville et deux ténosynovites des extenseurs) et 2 petites articulations (une inter-phalangienne proximale et une articulation métacarpo-phalangienne).

Parmi ces patients, 5 présentent une atteinte mono-articulaire.

5.3.5. Motif de réalisation de l'examen

Les raisons qui ont motivé la réalisation des prélèvements synoviaux sont variées. Dans 66% des cas, le geste a été effectué dans le but d'établir un diagnostic différentiel, qu'il s'agisse d'une

infection dans 9 cas (Mise en culture, recherche PCR *Trophymawhipplei*, *Borrelia Spp.*), d'une pathologie microcristalline (dans 1 cas), ou dans le cadre de suspicion de synovite villo-nodulaire dans 4 cas.

Dans les 33% des cas restants, les prélèvements ont été envoyés au laboratoire d'anatomopathologie dans le cadre de la prise en charge standardisée au bloc opératoire. Ces interventions étaient programmées pour la mise en place de prothèse en réponse à des arthropathies destructrices consécutives à une polyarthrite rhumatoïde (interventions comprenant 2 prothèses totales de genou, 1 prothèse totale de hanche, 1 arthrodèse de poignet et 1 chirurgie de libération de l'interphalangienne proximale) ou bien dans le cadre de la libération d'un canal carpien sur une ténosynovite des extenseurs invalidante persistante.

5.3.6. Méthodes de prélèvement

7 prélèvements histologiques ont été obtenus par la réalisation d'une biopsie synoviale échoguidée avec l'utilisation d'un mécanisme à guillotine. Ces prélèvements ont été réalisés par l'équipe de radiologie interventionnelle (4 cas) ou par l'équipe de service de Rhumatologie (3 cas). Le cas échéant, les prélèvements ont été obtenus de manière chirurgicale soit par arthroscopie (7 cas) ou au cours d'une intervention à « ciel ouvert » (7 cas).

Deux patients ont présenté une complication au décours du geste de prélèvement à savoir 2 infections du site opératoire dans les suites de la pose d'une prothèse articulaire. En revanche, aucun patient n'a présenté de complication lors de l'utilisation de techniques arthroscopiques ou échoguidées, permettant de rassurer sur la sécurité d'utilisation de cette technique de prélèvement.

Parmi l'ensemble des prélèvements synoviaux, malheureusement trois prélèvements sont rendus difficile d'interprétation en raison de l'absence de la couche bordante / intinale. Ces prélèvements

sont issus de méthodes différentes avec dans un cas la réalisation du prélèvement après arthroscopie, soit après chirurgie à ciel ouvert ou encore dans un cas issu d'une biopsie synoviale échoguidée.

Le nombre de prélèvements obtenus par les différentes méthodes est différent :

- Dans le cadre des biopsies synoviales échoguidées, le nombre moyen de prélèvement est de 4,6 avec dans 2 cas six échantillons envoyés en analyse, dans 2 cas cinq échantillons et dans 2 autres cas 3. Pour rappel il est recommandé d'envoyer au minimum 6 échantillons au service d'anatomo-pathologie et si possible de différentes localisations géographiques de la même articulation avec une surface totale examinable de 2,5 mm².
- Les prélèvements par arthroscopie sont plus pauvres en nombre, allant de 1 à 10 échantillons envoyés en anatomopathologie avec cependant une taille bien supérieure permettant une surface de lecture histologique satisfaisante.
- Les prélèvements à ciel ouvert sont riches, allant de 2 à plus de 10 prélèvements, systématiquement avec suffisamment de tissu examinable.

N° Prélèvement	Méthode de prélèvement	Macro (Taille / Nombre de prélèvements)	Complications à l'issue du geste	Motif de réalisation
1	Arthroscopie	0,5 cm / 1	Aucune	Recherche infectieuse
2	Arthroscopie	5,5 cm / 10	Aucune	Recherche infectieuse
3	Arthroscopie	2,3 cm / 1	Aucune	Intervention programmée
4	Ciel ouvert	8 cm / 4	Aucune	Intervention programmée

5	Arthroscopie	5,7 cm / 4	Aucune	Suspicion synovite villo-nodulaire
6	Biopsie échoguidée	5,7 mm / Plusieurs	Aucune	Recherche cristaux
7	Ciel ouvert	2,1 cm / Multiples	Aucune	Intervention programmée
8	Ciel ouvert	2,3 cm / Multiples	Aucune	Intervention programmée
9	Ciel ouvert	3,5 + 2,5 + 1,3 cm / 1	Infection du site opératoire	Intervention programmée
10	Arthroscopie	1 à 7 mm / 5	Aucune	Suspicion synovite villo-nodulaire
11	Arthroscopie	0,6 à 2 cm / 5	Aucune	Suspicion synovite villo-nodulaire
12	Biopsie échoguidée	0,2 à 1,5 cm / 6	Aucune	Recherche infectieuse
13	Ciel ouvert	1,5 + 1,5 + 1,5 cm / 10	Aucune	Suspicion synovite villo-nodulaire
14	Arthroscopie	0,8 à 0,7 cm / 2	Aucune	Recherche infectieuse
15	Ciel ouvert	2,5 à 4,5 cm / 3	Aucune	Intervention programmée
16	Ciel ouvert	2,3 + 3,5 cm / 2	Infection du site opératoire	Intervention programmée
17	Biopsie échoguidée	0,2 à 0,6 cm / 3	Aucune	Recherche infectieuse
18	Biopsie échoguidée	0,3 à 1,3 cm / 3	Aucune	Recherche infectieuse
19	Biopsie échoguidée	0,1 à 0,2 cm / 6	Aucune	Recherche infectieuse
20	Biopsie échoguidée	0,4 à 1,5 cm / 5	Aucune	Recherche infectieuse
21	Biopsie échoguidée	0,4 à 1,5 cm / 5	Aucune	Recherche infectieuse

Figure 24. Méthodes de prélèvement

5.3.7. Résultats histologiques strasbourgeois

L'analyse des 21 échantillons histologiques révèle que quatorze prélèvements synoviaux (soit 66%) présentent un pathotype lympho-myéloïde, tandis que cinq prélèvements (soit 23%) montrent un pathotype myéloïde. En revanche, deux prélèvements ne peuvent être catégorisés en raison de l'absence de bordure synoviale visible associée à un chorion peu cellulaire et à de nombreux dépôts de fibrine, ce qui ne permet pas de déterminer l'ensemble des critères nécessaires. Il est à noter que ces deux prélèvements semblent présenter un chorion fibroïde, mais ils ont été observés sur des patients souffrant d'une arthropathie évoluée sévère nécessitant la pose de prothèses.

N° prélèvements	Fibroblastes	Polynucléaires Neutrophiles	LT CD3+	LT CD8+	LB (CD20)	Plasmocytes	SLT	Macrophages initiaux / sous-intimaux	Pathotype
1	Normale	Absence	3	1	3	3	Non	2 + 2	Lympho-myéloïde
2	Minime	Quelques	2	1	3	3	Non	2 + 2	Lympho-myéloïde
3	Normale	Quelques	2	1	3	2	Non	1 + 1	Lympho-myéloïde
4	Minime	Nombreux	1	1	1	0	Non	0 + 3	Myéloïde

5	Normale	Rares	3	1	4	4	Oui	2 + 2	Lympho-myéloïde
6	Normale	Absence	3	1	3	1	Non	1 + 1	Lympho-myéloïde
7	Normale	Superficiels	3	1	4	2	Non	3 + 3	Lympho-myéloïde
8	Moyenne	Rare	2	1	3	1	Non	2 + 1	Lympho-myéloïde
9	Normale	Superficiels	4	2	4	4	Oui	2 + 2	Lympho-myéloïde
10	Minime	Absence	1	1	1	0	Non	2 + 2	Non inflammatoire
11	Normale	Absence	3	1	3	2	Non	2 + 1	Lympho-myéloïde
12	Normale	Absence	0	0	1	1	Non	3 + 3	Myéloïde
13	Minime	Abondants	3	1	0	1	Non	3 + 3	Myéloïde
14	Normale	Absence	2	1	0	0	Non	2 + 4	Myéloïde
15	Normale	Absence	1	1	1	1	Non	2 + 1	Non inflammatoire
16	Normale	Absence	2	0	2	3	Non	3 + 2	Lympho-myéloïde
17	Minime	Absence	1	0	1	3	Non	0 + 2	Lympho-myéloïde
18	Normale	Quelques	4	1	2	4	Non	2 + 2	Lympho-myéloïde
19	Normale	Absence	4	1	3	4	Non	3 + 3	Lympho-myéloïde
20	Moyenne	Absence	0	0	0	0	Non	2 + 2	Myéloïde
21	Minime	Absence	3	1	2	4	Non	3 + 3	Lympho-myéloïde

Figure 25. Score histopathologiques

5.3.7.1. Prélèvements lympho-myéloïde

Au sein de ce pathotype, les patients sont regroupés en sous-populations distinctes : 5 prélèvements montrent une infiltration lymphocytaire B diffuse associée à une faible infiltration plasmocytaire, 6 prélèvements voient une infiltration lymphocytaire B et plasmocytaire riche dont 2 présentant une structure lymphoïde tertiaire tandis que 3 prélèvements voient une infiltration lymphocytaire B pauvre associée à une infiltration plasmocytaire majeure.

Les patients avec ce pathotype lympho-plasmocytaire sont dans 57% des cas immunopositifs (8 cas dont 2 uniquement présentant des facteurs rhumatoïdes) et dans 50% des cas présentent des érosions iconographiques. Parmi ces patients, cinq se situent au début de la pathologie avec un

rhumatisme inflammatoire évoluant de 3 mois à 11 mois tandis que les 9 autres présentent une évolution allant de 1 an à 36 ans d'évolution.

5.3.7.1.1. Historique et succès thérapeutiques

Trois patients présentent une infiltration lympho-myéloïde malgré la présence de traitements dépléteurs tels que les anti-CD20 dans leurs historiques thérapeutiques. A noter que ces trois patients présentent une infiltration plasmocytaire évaluée avec un score semi-quantitatif évalué à 4/4. L'infiltration lymphocytaire notamment B est plus modérée allant de 1 à 3. La présence de ces plasmocytes, non ciblés par les anti-CD20 (Cf 2.5.5.3.) pourrait poser la question de cibler ces cellules. A ce jour aucun essai n'est décrit dans les publications scientifiques sur l'utilisation de traitements dirigés contre les plasmocytes au cours de la polyarthrite rhumatoïde, probablement du fait de la non-sélectivité de cette thérapeutique.

Concernant l'analyse des réponses thérapeutiques des patients présentant un phénotype lympho-myéloïde, 5 patients présentent une réponse satisfaisante avec une amélioration du DAS28-CRP diminué de 50% ou avec une PR considérée en rémission (< 2,6) sans nécessité d'introduction d'une autre thérapie associée. Parmi ces patients, un présentait un tableau de mono-arthrite du coude avec présence d'un tissu très inflammatoire, riche en lymphocytes B et en plasmocytes avec présence d'une structure lymphoïde tertiaire.

Dans les autres cas les réponses sont variables :

- Deux patients présentent une réponse à une biothérapie anti-CD20, ces patients présentaient par ailleurs une infiltration riche en lymphocytes B répartis en plages nodulaires au sein de la membrane synoviale (Un score B à 3/4 et 4/4)
- Un patient a bénéficié de l'introduction d'un traitement par Méthotrexate et anti-TNFa d'emblée, soldé par une rémission de la polyarthrite rhumatoïde.

- Un patient a bénéficié d'un traitement par CTLA4-Ig, sans réussite thérapeutique avec l'absence d'amélioration cependant le patient est perdu de vue
- Un patient présentant une polyarthrite rhumatoïde difficile à traiter a bénéficié d'un traitement par Infliximab à l'issue de la biopsie synoviale avec un succès thérapeutique mitigé (baisse de 29% du score DAS28-CRP, passant d'une PR sévère à PR en activité modérée). A un an, une modification thérapeutique est décidée avec introduction d'un traitement par anti-IL1 associé à une corticothérapie dans devant une suspicion de rhumatisme microcristallin sans succès. Finalement un traitement par anti IL-6 est introduit permettant un succès thérapeutique avec obtention d'une PR en rémission (DAS28-CRP à 2,32)
- Une autre patiente présente également une polyarthrite rhumatoïde difficile à traiter ayant bénéficié de multiples lignes thérapeutiques avec échappement secondaire à de multiples reprises. A l'issue de la biopsie synoviale, la patiente bénéficie d'une combiothérapie associant un traitement par JAK inhibiteur et anti-TNF permettant une amélioration clinique franche avec réduction du DAS28-CRP de 50% à 3 mois.

5.3.7.1.2. Structures lymphoïdes tertiaires

Au sein de deux prélèvements sont retrouvés la présence de structures lymphoïdes tertiaires avec présence d'un amas lymphocytaire avec présence d'un centre germinatif (Photographie X). Les patients présentent une atteinte polyarticulaire avec une polyarthrite rhumatoïde immunopositive dans les deux cas. La durée d'évolution est variable allant de 3 mois à 9 ans.

Un des deux patients présente une polyarthrite rhumatoïde considérée comme difficile à traiter. Cette patiente a déjà bénéficié de multiples lignes thérapeutiques comprenant deux anti-TNFa ainsi qu'un traitement par anti-IL6r. A l'issue du prélèvement synovial la patiente a bénéficié d'un traitement par JAK inhibiteur en association avec du méthotrexate permettant une amélioration symptomatologique avec obtention d'un score d'activité DAS28-CRP à 1,92.

L'autre patient a présenté une réponse satisfaisante après infiltration articulaire et introduction d'un traitement par Méthotrexate.



Figure 26. Coloration Hématoxiline et Eosine, grossissement $\times 10$. Structure lymphoïde tertiaire au sein du tissu synovial d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. Photographie issue de l'analyse des prélèvements histologiques.

5.3.7.2. Prélèvements macrophagiques

Les cinq patients présentant un pathotype macrophagique sont représentés par quatre patients immunonégatifs et 4 des 5 patients présentent des érosions. Les patients présentent une durée d'évolution variable de leur polyarthrite rhumatoïde avec allant de 6 mois dans 2 cas à 32 ans d'évolution.

Les patients présentent une bonne réponse au Méthotrexate avec une réponse thérapeutique dans 2 cas. 2 patients présentent une polyarthrite rhumatoïde difficile à traiter avec plusieurs lignes thérapeutiques introduites :

- Dans un cas, le patient présente une polyarthrite rhumatoïde immunonégative érosive avec échappement secondaire à de multiples lignes thérapeutiques dont 4 anti-TNF, un anti-IL6, un agent CTLA4-Ig et a bénéficié d'un traitement par JAK inhibiteur (Upadacitinib[®]) associée à une corticothérapie à 15 mg/j au moment de la biopsie synoviale. Le score d'activité était de 5,66 au moment de la biopsie synoviale. A l'issue, un traitement par anti-CD20 est introduit permettant une efficacité. Il est à noter que l'interprétation de ce prélèvement est complexe car ne présente pas de bordure synoviale associé à un chorion remanié
- Dans le second cas, la patiente a bénéficié de l'ensemble des anti-TNFa avec bonne efficacité notamment de l'adalimumab cependant a présenté une réaction allergique conduisant à l'arrêt du traitement. L'ensemble des autres lignes actuellement disponibles ont été introduites avec notamment introduction d'un anti-CD20 compliqué d'une réaction anaphylactique, les JAK inhibiteurs avec un échec primaire et les CTLA4-IG avec échec primaire. Au moment de la biopsie synoviale, la patiente présentait une polyarthrite rhumatoïde active (DAS28-CRP à 5,09) sous JAK inhibiteur associée à une corticothérapie à 20 mg/j d'équivalent prednisone. A l'issue du prélèvement la patiente a bénéficié d'un traitement par CTLA4-Ig ne permettant pas d'amélioration clinique voir une aggravation (DAS28-CRP à 6,02 à 3 mois) motivant l'introduction d'un traitement par le dernier anti-TNFa dont la patiente n'a pas bénéficié avec une efficacité relative (DAS28-CRP à 4,85 à 3 mois). Finalement, un traitement par Obintuzumab (anti-CD20 différent) est introduit permettant une efficacité thérapeutique majeure avec obtention d'un DAS28-CRP à 2,89 à 4 mois.

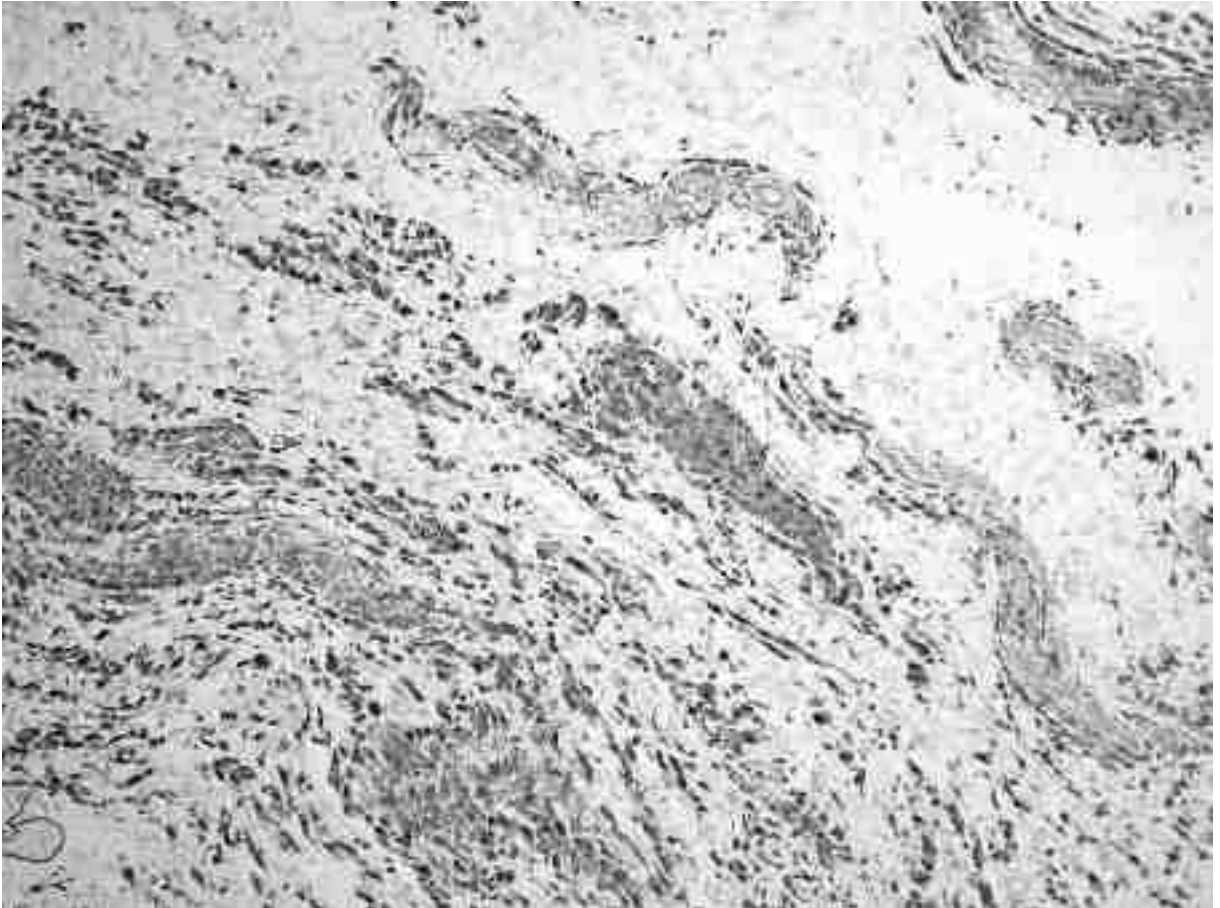


Figure 27. Immunomarquage CD68, grossissement $\times 10$. Infiltration macrophagique du chorion synovial d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. Photographie issue de l'analyse des prélèvements histologiques

5.3.7.3. Polyarthrite rhumatoïde difficile à traiter

Parmi l'ensemble des prélèvements synoviaux 8 prélèvements sont issus de patients pouvant être définis comme difficiles à traiter. Ces huit prélèvements se décomposent en six pathotypes lymphomyéloïdes et en deux pathotypes macrophagiques. L'ensemble des patients présente une polyarthrite rhumatoïde érosive.

A l'analyse des prélèvements synoviaux basés uniquement sur l'histologie, ces patients ne présentent pas d'infiltration histologique différente basée sur les scores semi-quantitatifs histologiques. Les patients ne présentent notamment pas plus de structures lymphoïdes tertiaires, ne présentent pas plus fréquemment d'infiltration plasmocytaire en comparaison aux patients ayant une PR d'évolution « simple »

L'analyse du pathotype histologique basé sur ce score semi-quantitatif ne permet pas dans cette étude d'observer une efficacité pour guider le choix thérapeutique. Dans les huit patients, 1 histologie n'était pas interprétable du fait de lésions synoviales essentiellement dégénératives (score de Krenn < 3), dans 4 cas les traitements introduits à l'issue de la biopsie présenteraient une logique d'introduction au vu du pathotype (introduction d'un traitement par CTLA4-Ig, anti-CD20 et/ou JAK inhibiteur dans les pathotypes lympho-myéloïdes, introduction d'un anti-TNFa ou anti-IL6 dans les pathotypes macrophagiques) avec une efficacité franche pour les pathotypes lympho-myéloïdes cependant sans efficacité dans le cadre du pathotype myéloïde (1 cas, avec échec d'un traitement par anti-TNF cependant succès majeur de l'anti-CD20). Dans les trois cas restants les patients ont bénéficié soit d'une thérapeutique non associée au pathotype (Rituximab dans le cadre d'un infiltrat macrophagique et Infliximab dans le cadre d'un pathotype lympho-myéloïde) soit l'utilisation d'une combiothérapie d'action pan-cellulaire (association JAK inhibiteur + anti-TNFa).

Les autres patients présentent une polyarthrite rhumatoïde d'évolution favorable sous traitement conventionnel par Méthotrexate. Ce traitement d'action pan-cellulaire permet une action dirigée contre l'ensemble des acteurs de l'inflammation du tissu synovial mais également sur le synoviocyte fibroblastique (Cf. 4.1.2.6.1.) et le synoviocyte macrophagique permettant d'expliquer son action bénéfique chez ces patients. Dans les cas difficiles à traiter, les patients présentent une amélioration des scores d'activité de la polyarthrite rhumatoïde lors de l'introduction d'un traitement par anti-TNFa.

5.3.7.4. Pathotype fibroïde

Aucun patient ne présente de pathotype fibrinoïde au sein de cette série. Des patients présentent un pathotype ne présentant pas d'infiltration cellulaire inflammatoire dans deux cas, cependant ces tissus ne présentent pas de signe d'activité selon la classification de Krenn, ne permettant pas d'établir que les lésions sont signes d'activité d'une polyarthrite rhumatoïde. Par ailleurs l'activité

de la polyarthrite rhumatoïde au moment du prélèvement synoviale n'a pas été établie ne permettant pas de reconnaître ces deux prélèvements comme actifs.

6. Discussion

Cette étude observationnelle rétrospective monocentrique sur les prélèvements synoviaux des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde s'inscrit dans une série de travaux récents publiés au cours des dernières années. A la lumière des premiers résultats obtenus dans les travaux précédemment présentés, diverses investigations ont été initiées afin d'identifier si la nature du pathotype permettrait d'orienter la prise en charge thérapeutique, cependant les résultats sont encore discordants à l'heure actuelle.

6.1. Résultats de récentes études concernant les pathotypes

L'étude princeps publiée en 2014 de l'équipe de Dennis and all, met déjà en évidence qu'au sein des différents pathotypes, le phénotype myéloïde semble plus susceptible de répondre aux anti-TNFa par rapport au pathotype lymphoïde ou fibroïde (208).

En 2019, l'équipe britannique menée par Humby et all. a retrouvé qu'au sein de la cohorte PEAC les pathotypes myéloïdes sont significativement corrélés à une meilleure réponse aux DMARD par opposition au groupe fibroïde (192). Au cours de cette même étude, les patients présentant le pathotype lympho-myéloïde ont été associés de manière significative à la nécessité d'un traitement biologique au cours des 12 mois de suivi.

6.1.1. Etude R4RA

Par la suite, la même équipe a monté une nouvelle cohorte de patients au sein d'un travail de recherche comparant au sein de patients non répondeurs à une première ligne thérapeutique par anti-TNFa. Dans cette étude contrôlée prospective multicentrique nommée R4RA (231), les patients ont été randomisés pour un traitement par Rituximab ou Tocilizumab en fonction de l'infiltration

cellulaire mise en évidence par la nature histologique. 83 patients identifiés comme présentant une infiltration lympho-plasmocytaire riche ont été divisés en deux avec un groupe bénéficiant d'un traitement par Rituximab tandis que l'autre groupe bénéficie du Tocilizumab. Le même processus est réalisé pour les 81 patients classés comme faiblement infiltrés en cellules B. 81 patients présentés comme faiblement infiltrés en cellules d'origine B ont bénéficié d'un traitement par Tocilizumab. En cas d'échec de l'une ou l'autre thérapeutique cette dernière était modifiée pour l'inverse de ce que le patient a déjà eu. Lorsque les résultats sont analysés, basés uniquement sur l'histologie aucune différence statistique de réponse thérapeutique ne peut être mise évidence sur au cours du suivi à 16 semaines au sein des deux groupes, notamment le tocilizumab ne fait pas mieux que le Rituximab pourtant permettant la déplétion lymphocytaire B. Toutefois lorsque les résultats sont analysés en stratifiant sur l'analyse d'expression génique et protéique des patients les résultats retrouvent une différence montrant actuellement les faiblesses de l'analyse se basant uniquement sur l'histologie cependant pouvant être « rattrapées » par les techniques « -omiques ». Les auteurs décrivent notamment que l'utilisation de recherche d'expression génique des lymphocytes B permet ainsi d'éliminer les tissus riches en plasmocytes, connus pour ne pas répondre au Rituximab. De ce travail on pourrait conclure que chez les patients classés comme pauvres en cellules B, le tocilizumab est plus efficace pour inhiber les voies non dépendantes des cellules B (par exemple, l'IL6), alors que chez les patients classés comme riches en cellules B, le tocilizumab et le rituximab sont aussi efficaces pour moduler la fonction des cellules B., probablement modulés par les cellules stromales environnantes.

6.1.2. Marqueurs de réponse thérapeutique

Les derniers travaux ne sont pas univoques avec plusieurs conclusion d'études ne vont pas forcément dans le même sens. Les critères de réponse thérapeutique à un futur traitement ne sont toujours pas connus et l'ignorance persiste si la réponse à un traitement est dictée par la présence d'un marqueur de réponse à un agent spécifique ou bien s'il est en lien avec un marqueur de gravité

de la pathologie comme la durée de la maladie ou la durée d'évolution associé à une plus faible probabilité de réponse. Des indices se retrouvent en allant vers l'absence de réponse liée à des marqueurs de gravité comme la présence de marqueurs d'expression macrophagiques associés à une absence de réponse au Méthotrexate ou toute première ligne thérapeutique (232).

Le pathotype lymphoïde avec présence de SLT présente une évolution discutable entre les différentes études. Dans certains cas leur présence est associée à une mauvaise réponse aux anti-TNF α , tout comme la présence de gènes associés à la division cellulaire et aux réponses immunes est associée à une mauvaise réponse à l'adalimumab (anti-TNF α)(237). Une étude américaine met cependant en avant des résultats contradictoires, établissant une réponse à l'infliximab lorsque des agrégats lymphocytaires sont mise en évidence au sein du tissu synovial. (236). Il en est de même dans notre étude rétrospective avec la présence de deux cas présentant une structure lymphoïde tertiaire : dans un cas l'évolution est favorable sous traitement par Méthotrexate tandis que dans un autre cas sa présence est retrouvée dans un cas difficile à traiter avec peu de réponse à de multiples thérapeutiques.

La réunion des différentes conclusions des études permet d'établir que la persistance des SLT est associée aux cas réfractaires tandis que la diminution ou la disparition des SLT s'établit au cours des bonnes réponses cliniques.

La persistance de plasmocytes synoviaux est associée à une mauvaise réponse au traitement par anti-CD20, normalement déplétif des lymphocytes B périphériques mais non suffisamment efficace dans certains cas sur les lymphocytes synoviaux. Parfois ce tissu présente une repopulation, notamment potentiellement induite par les SLT. Cette observation est retrouvée dans nos cas strasbourgeois où les patients présentant une PR difficile à traiter ayant déjà bénéficié de traitement déplétif B voient leur membrane synoviale infiltrée fortement par des plasmocytes synoviaux sans toutefois observer d'infiltration lymphocytaire B majeure. A ce jour, aucune

thérapeutique n'est évaluée pour cibler spécifiquement les plasmocytes au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

En ce qui concerne les inhibiteurs du TNF α , le pathotype myéloïde de par son expression synoviale de TNF- α associé à l'activation génique des macrophages inflammatoires ont été associés à la réponse à l'infliximab, sans pour autant donner un élément prédictif pour l'ensemble des patients. Cette réponse est retrouvée également au sein des cas strasbourgeois devant l'absence de réponse de l'ensemble des patients atteint d'un pathotype myéloïde à un traitement par anti-TNF α .

A l'heure actuelle, le meilleur marqueur histologique de réponse thérapeutique demeure la réalisation de biopsies sériées sur les mêmes patients avec analyse de l'évolution de l'infiltration macrophagique sous-intimale, en considérant la réduction de nombre de macrophages CD68+ comme marqueur d'efficacité thérapeutique.

6.1.3. Marqueurs de cicatrisation tissulaire

Environ 60 – 80% de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentant des score d'activité faibles de la maladie, donc une rémission clinique, présentent la persistance de signes cliniques d'activité de la maladie avec présence de synovite résiduelle à l'échographie ou l'IRM (233, 234).

La biopsie synoviale pourrait permettre, dans les cas de progression radiographique avec rémission clinique apparente, de définir une rémission multimodale associant un critère clinique, biologique et histologique. Le critère histologique pourrait être obtenu à l'observation des sous-populations des synoviocytes macrophagiques avec recherche des cellules macrophagiques MerTK + CD206+, témoins d'un processus de cicatrisation tissulaire et d'homéostasie (139).

Au cours du suivi des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la mise en place d'un traitement spécifique ne permet pas la résolution de l'inflammation synoviale et donc ne permet pas d'évaluer la réponse thérapeutique franche par modification du pathotype. Une synovite résiduelle persiste dans un certain nombre de patients avec une échographie négative associée à une PR considérée

en rémission tandis que dans certains cas on note l'absence totale d'inflammation, permettant d'envisager un arrêt des thérapeutiques (235).

L'analyse des éventuels biomarqueurs pronostiques de la rechute de la maladie chez les patients atteints de PR et de PSA en rémission est nécessaire.

6.1.4. Rôle prépondérant des cellules stromales

Les cellules stromales au cours de la polyarthrite rhumatoïde semblent jouer un rôle prépondérant avec le rôle notamment majeur des synoviocytes fibroblastiques. Ces derniers semblent être responsables de la production des vecteurs autocrines/paracrines de l'échafaudage structurel nécessaire à l'inflammation synoviale. Les variations moléculaires des synoviocytes fibroblastiques reflètent des empreintes digitales spécifiques à chaque patient et il est possible que ce type de cellule joue un rôle clé dans la détermination des divers pathotypes et phénotypes de la PR. Par exemple, les SLF des tissus riches en lymphocytes expriment également CXCL12 et IL-7, impliqués dans la rétention des cellules immunitaires et l'organisation microanatomique de type lymphoïde (238, 239, 240)

6.2. Limites de l'étude

Cette étude est réalisée en rétrospectif, sur un faible nombre de patients qui pour la plupart présentent une longue durée d'évolution de la pathologie rendant complexe l'interprétation stricte des résultats. Les données sur l'activité de la maladie ne sont pas systématiquement connues et l'influence des différents traitements sur le pathotype synovial n'est pas connu.

7. Conclusion

La polyarthrite rhumatoïde est la maladie inflammatoire rhumatismale la plus fréquente au sein de la population mondiale et dont le pronostic fonctionnel est fonction de la réponse thérapeutique.

Malheureusement, 20 à 30% des patients ne répondent pas aux traitements par csDMARDS et bDMARDS ce qui entraîne des séquelles cliniques ainsi que des coûts socio-économiques importants.

Dans ce contexte, la biopsie synoviale apparaît comme une approche prometteuse pour répondre à ce défi thérapeutique. Les avancées technologiques et techniques permettent une simplification des prélèvements synoviaux avec notamment l'avènement des biopsies synoviales échoguidées permettant d'obtenir du tissu synovial avec une excellente rentabilité et tolérance. Ces méthodes vont probablement remplacer le gold-standard actuel des prélèvements arthroscopiques et permettent d'étudier les tissus des petites articulations, auparavant peu étudiées en raison de difficultés techniques.

Les progrès récents permettent de définir plusieurs « pathotypes » d'atteinte synoviale au cours de la polyarthrite rhumatoïde pouvant être classées en atteinte lympho-myéloïde, myéloïde ou fibroblastique dont la connaissance pourrait à la vue des dernières études permettre une décision thérapeutique médiée en fonction de l'infiltration synoviale. Cependant les travaux montrent que les techniques histologiques ne sont pas encore suffisamment performantes en comparaison à l'évaluation du profil d'expression génique pour définir et comparer les différents pathotypes histologiques.

Les biopsies synoviales réalisées au Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg corroborent les résultats des études récemment publiées à savoir la présence de 2 pathotypes distincts avec la présence d'une infiltration essentiellement lympho-plasmocytaire ou bien d'une infiltration myéloïde avec une bonne correspondance avec la présentation clinico-biologique des patients (présence d'un infiltrat lympho-plasmocytaire associé avec la présence de Facteurs Rhumatoïdes et d'anticorps anti-peptides citrullinés). Au sein du pathotype lympho-plasmocytaire semble se dégager également une population plus plasmocytaire, semblant être associée à une PR difficile à

traiter et échappant aux traitements usuels de la PR. Cette étude mono-centrique ne révèle pas la présence de pathotypes fibroblastique au sein des 23 biopsies synoviales analysées mais ce pathotype est uniquement décrit au sein du tissu synovial des petites articulations qui n'est que très faiblement représenté au sein de l'échantillon.

Au Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg, les biopsies synoviales ont principalement été réalisées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avec objectif de recherche de diagnostic différentiel notamment d'arguments pour des affections microcristallines, pour mise en culture pour explorer une origine septique potentielle voir pour écarter un diagnostic oncologique tel que les synovites villo-nodulaires. Cependant plusieurs aspects manquent du fait du design de l'étude avec l'aspect de la membrane synoviale à distance d'une thérapeutique introduite : Diminution/disparition de l'infiltration en cas de succès thérapeutique ? Modification de l'infiltrat synovial en cas d'échec ? Les réponses à ces questions peuvent se retrouver partiellement à la lecture de littérature scientifique actuelle mais il existe encore peu de preuves nécessitant une poursuite des explorations en ce sens.

Actuellement, aucune thérapeutique validée ne permet de traitement dirigé contre les synoviocytes fibroblastiques pourtant pathogènes au cours de la polyarthrite rhumatoïde avec quasi-autonomisation et responsable d'un pathotype propre au cours de la polyarthrite rhumatoïde. L'exploration par réalisation de transcriptomique sur du tissu synovial de pathotype fibroblastique pourrait permettre de réaliser un repositionnement thérapeutique avec potentiellement ouverture sur plusieurs thérapeutiques ouvrant potentiellement à des études prospectives pour recherche d'efficacité.

La médecine de précision est une approche du traitement des maladies qui prend en compte la variabilité pathobiologique individuelle pour prédire avec plus de précision les stratégies de traitement les plus efficaces, dans des groupes spécifiques de patients. La biopsie synoviale entre

dans ce cadre et semble se profiler pour prendre une place de plus en plus prépondérante pour répondre aux attentes actuelles de la médecine.

En conclusion, la biopsie synoviale réalisée dans le cadre d'une prise en charge de polyarthrite rhumatoïde semble présenter des avantages pour la prise en charge de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en ciblant de manière plus précise les cellules majoritaires de l'infiltration synoviale.

Vu
Strasbourg, le 22.06.23
Le président du jury de thèse
Professeur Jean-François


Vu et approuvé
Strasbourg, le 13 JUL. 2023
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique
et sciences de la Santé
Professeur Julien POTTECHER



Professeur Julien POTTECHER
Professeur - Chef de Service
Service Hospitalier d'Administration et de Médecine Pré-Opératoire
HÔPITAL DE STRASBOURG
Hôpital de Strasbourg
67000 STRASBOURG CEDEX
Tél. 03 88 12 70 25 - Fax 03 88 12 70 25
Email: julien.pottecher@univ-strasbourg.fr
N° EPPS: 10001631 50 3

Annexes



FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE NON OPPOSITION DESTINE A UNE PERSONNE ADULTE

Vous êtes invité à participer au projet de recherche non interventionnel, intitulé : " **BIOPSIES SYNOVIALES AU COURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : ETUDE RETROSPECTIVE OBSERVATIONNELLE MONO-CENTRIQUE DE PATIENTS ATTEINTS AYANT BENEFICIE D'UN PRELEVEMENT SYNOVIAL AVEC DIAGNOSTIC DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE** "

Votre participation à cette recherche est volontaire. Si vous souhaitez retirer à quelque moment que ce soit votre accord, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical approprié et cela n'affectera en rien votre surveillance future (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés).

Afin d'éclairer votre décision concernant la recherche pour laquelle nous souhaitons votre participation volontaire, vous devez avoir reçu et bien compris les informations suivantes :

QU'EST-CE QUE LA RECHERCHE ? EN QUOI POUVEZ-VOUS LA FAIRE AVANCER ?

La recherche a pour but d'améliorer les connaissances scientifiques permettant ensuite de procurer de meilleurs soins, adaptés à chaque patient.

Dans le cadre de la consultation ou d'hospitalisation d'un patient, un dossier médical est créé contenant des informations comme des données cliniques, des résultats d'imagerie ou de laboratoire, des rapports et comptes rendus médicaux. Ces données de santé peuvent être très utiles aux chercheurs.

On appelle recherches non interventionnelles sur données, des recherches effectuées à partir des dossiers médicaux des patients. Les recherches effectuées à partir de votre dossier médical ne changent rien à la manière dont vous êtes soigné(e).

Vous pouvez faire avancer la recherche en acceptant que vos données de santé soient recueillies, anonymisées et analysées à des fins de cette recherche.

• QUELS SONT LES OBJECTIFS DE CETTE RECHERCHE ?

Notre objectif principal est de décrire, analyser et mieux comprendre les prélèvements histologiques de membrane synoviale obtenus à l'aide des diverses méthodes de prélèvements afin de discuter le traitement adapté. Cette étude est rétrospective et ne nécessite pas de nouvelle intervention

Vous pouvez faire avancer la recherche en acceptant que les données contenues dans votre dossier médical soient recueillies, anonymisées et analysées à des fins de cette recherche.

Pour les besoins de notre recherche, nous souhaitons recueillir et analyser vos données suivantes :

- Caractéristiques démographiques (âge, sexe),
- Caractéristiques cliniques (présentation clinique de la polyarthrite rhumatoïde)
- Histoire de votre rhumatisme (traitements entrepris)
- Antécédents (cardio-vasculaires et autres comorbidités)
- Caractéristiques biologiques (présence ou non des anticorps reconnus de la polyarthrite rhumatoïde, marqueurs de l'inflammation biologique)
- Caractéristiques radiologiques (résultats des imageries ostéo-articulaires, analyse des érosions osseuses ou non, présence d'atteinte extra-rhumatologique documentée)

• ETES-VOUS OBLIGE(E) DE PARTICIPER A CETTE ETUDE ?



La participation à cette recherche est volontaire. Vous avez le droit de refuser ou de retirer votre participation à tout moment. Votre décision de cesser votre participation ne vous causera aucun préjudice. Vous continuerez à bénéficier du suivi médical approprié et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

• QUELS SONT LES CONTRAINTES LIEES A L'ETUDE ET LES BENEFICES ATTENDUS ?

Aucune contrainte particulière ou aucun risque prévisible n'est à redouter du fait de votre participation à cette recherche non interventionnelle rétrospective sur données. Votre participation n'induit pas de bénéfice direct pour vous puisqu'elle n'influence pas votre prise en charge. Cependant vous aurez la satisfaction d'aider à améliorer notre connaissance concernant la prise en charge et le suivi des futurs patients suivis comme vous pour une polyarthrite rhumatoïde.

Cette participation n'empêche pas la participation à un autre protocole de recherche le cas échéant.

• DUREE DE LA RECHERCHE

- 1) Durée de la collecte des données : 2 mois
- 2) Durée de l'analyse des données : 2 mois
- 3) Durée totale de la recherche : 3 mois

Vous concernant, votre participation à cette recherche ne dure que le temps vous voudriez bien prendre pour lire ce document. La collecte de données débuterait après obtention de l'avis favorable du Comité d'éthique et déclaration du fichier de traitement des données à caractère personnel auprès de la commission nationale informatique et liberté (CNIL).

CONFIDENTIALITE ET DEVENIR DE VOS DONNEES PERSONNELLES ?

Les données personnelles recueillies dans le cadre de cette étude le sont dans un but de recherche scientifique et à des fins d'intérêt public.

Elles pourront être transmises, dans le respect absolu du secret médical, au représentant du gestionnaire de la recherche et des autorités de santé dans un but de contrôle de conformité.

Un traitement de vos données personnelles sera mis en œuvre afin de pouvoir répondre aux objectifs scientifiques de cette recherche, dans une finalité d'intérêt public. A cette fin, les données médicales vous concernant seront destinées au responsable scientifique de la recherche et aux investigateurs associés, et transmises au gestionnaire de la recherche.

Le personnel impliqué dans l'étude est soumis au secret professionnel, tout comme votre médecin traitant.

Votre anonymat sera respecté en rendant vos données anonymes par un codage, sans mention de votre nom et prénom.

Votre identité ne sera révélée dans aucune publication, ni dans aucun rapport généré dans cette étude.

Vos données personnelles destinées à cette recherche peuvent être conservées dans le respect des obligations légales et réglementaires jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche. Elles seront ensuite archivées pour une durée conforme à la réglementation en vigueur (15 ans).

QUELS SONT VOS DROITS ?

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978 modifiée) et du règlement général sur la protection des données (RGPD) 2016/679 du 27 avril 2016, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement et de limitation de vos données personnelles.

Vous disposez également d'un droit d'opposition au recueil et à la transmission de vos données couvertes par le secret médical susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. L'exercice de ce droit entraîne l'arrêt de la participation à la recherche.

Vous êtes libre de refuser ou d'interrompre votre participation à cette étude à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait et sans avoir à vous justifier. En cas d'interruption de l'étude, vos données collectées précédemment seront traitées sauf opposition de votre part et dans ce cas, peuvent cependant ne pas être effacées, si cette suppression est susceptible de rendre impossible ou compromettre gravement la réalisation des objectifs de la recherche conformément à l'article 17 du RGPD.



Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès de l'investigateur qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Pour toute information relative à la protection de vos données, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données en écrivant à dpd@chru-strasbourg.fr ou à l'adresse postale suivante :

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Pôle Finances et Système d'Information

Délégué à la protection des données

1 place de l'Hôpital

BP 426

67091 Strasbourg Cedex

Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg sont gestionnaires de la recherche, et confient la responsabilité de la mise en œuvre du traitement de données à caractère personnel au responsable scientifique de la recherche dont les coordonnées sont précisées ci-dessous :

Responsable scientifique de la recherche et Responsable de la mise en œuvre du traitement de données à caractère personnel :

Pr GOTTENBERG Jacques-Eric

Service de Rhumatologie

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg – Hôpital de Hautepierre

1 avenue Moliere, 67200 STRASBOURG

N° de téléphone : 03 88 12 79 53

Email : jacques-eric.gottenberg@chru-strasbourg.fr

Si vous estimez que vos droits ne sont pas respectés ou que le dispositif de contrôle d'accès n'est pas conforme aux règles de protection des données, vous pouvez adresser une réclamation à la Commission Nationale de l'informatique et des libertés depuis le site internet de la CNIL <https://www.cnil.fr/fr/plaintes>.

COMMENT POUVEZ-VOUS EXERCER VOS DROITS ?

Vos droits s'exercent auprès du responsable de la recherche qui connaît votre identité et dont les coordonnées sont précisées ci-dessus

Vous pouvez à tout moment lui demander des informations complémentaires.

En fin de recherche, vous serez informé(e) de ses résultats globaux sur simple demande auprès de l'investigateur qui vous suit dans le cadre de cette recherche.

Il s'agit d'une note d'information. La réponse de votre part est nécessaire qu'en cas de votre opposition à la réutilisation de vos données médicales pour ce projet de recherche.

Si vous êtes opposé(e) à la réutilisation de vos données médicales anonymisées à des fins de cette étude, nous vous remercions de le faire signaler à l'investigateur qui vous suit dans le cadre de cette recherche par retour de ce courrier.

Sujet n'ayant pas exprimé, après information, son opposition à la réutilisation de ses données :

NOM, Prénom : _____

Date de l'information du sujet :



Investigateur ayant informé le sujet :

NOM, Prénom :

Date :

Signature :

Ce formulaire est établi en deux exemplaires :
Le 1^{er} à conserver 15 ans par le responsable de la recherche, le 2nd à transmettre au patient

Sources

1. *Doit-on admettre une nouvelle espèce de goutte sous la dénomination de goutte asthénique primitive*, Thèse de médecine, Dr Landré-Beauvais, 16 Thermidor de l'an VIII (4 Août 1800)
2. *La goutte, sa nature, son traitement et le rhumatisme goutteux*, Sire Alfred Baring Garod, *Traité medical de 1859*
3. Saraux A. Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde [Epidemiology of rheumatoid arthritis]. *Rev Prat.* 2012 Oct;62(8):1081-3.
4. van der Woude, D., & van der Helm-van Mil, A. H. M. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 32(2), 174-187. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.005>
5. Minichiello E, Semerano L, Boissier MC. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2016 Dec;83(6):625-630. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.07.007. Epub 2016 Sep 5. PMID: 27616690.
6. Etude Epiphare de 2019
7. Crowson CS, Liang KP, Thorneau TM, Kremers HM, Gabriel SE. Could accelerated aging explain the excess mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2010 Feb;62(2):378-82. doi: 10.1002/art.27194. PMID: 20112366; PMCID: PMC2929694.
8. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005 Mar;4(3):130-6. doi: 10.1016/j.autrev.2004.09.002. PMID: 15823498.
9. Jagpal, A., Navarro-Millán, I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol* 2, 10 (2018). <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0014-y>
10. Hyldegaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, Ellingsen T. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis.* 2017 Oct;76(10):1700-1706. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211138. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28611082.
11. Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, et al. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2011;30:217–21.
12. Gabbay E, Tarala R, Will R, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(2 Pt 1):528–35
13. Koduri G, Norton S, Young A, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis : Results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1483-9
14. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis : A population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1583-91.
15. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 May;157(5 Pt 1):1658-65. doi: 10.1164/ajrccm.157.5.9710018. PMID: 9603152.
16. Hamdan AL, Saredidine D. Laryngeal manifestations of rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:103081. doi: 10.1155/2013/103081. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23864939; PMCID: PMC3707215.
17. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 Jun;35(6):368-78. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.03.002. PMID: 16765714.
18. Corcoran JP, Ahmad M, Mukherjee R, Redmond KC. Pleuro-pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *Respir Care.* 2014;59(4):e55–59
19. Puechal X, Said G, Hilliquin P, et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinicopathologic and prognostic study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1618-29.
20. Guillevin L, Dorner T. Vasculitis : Mechanisms involved and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther* 2007;9(Suppl. 2):S9.
21. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis us- ing data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30-7.
22. Tilstra JS, Lienesch DW. Rheumatoid Nodules. *Dermatol Clin.* 2015 Jul;33(3):361-71. doi: 10.1016/j.det.2015.03.004. PMID: 26143419
23. Ladas JG, Mondino BJ. Systemic disorders associated with peripheral corneal ulceration. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:468-71.
24. Galor A, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33:835-54.
25. Gabison E, Hoang-Xuan T. Sclérites : quand évoquer une pathologie systémique ? *J Fr Ophtalmol* 2010; 33:593-8
26. Baecklund E, Iliadou A, Askling J et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(3):692-701.
27. Prior P, Symmons DP, Hawkins CF, Scott DL, Brown R. Cancer morbidity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43: 128–31.
28. Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:307–11.
29. Yamamoto K, Okada Y, Suzuki A, Kochi Y. Genetics of rheumatoid arthritis in Asia--present and future. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Jun;11(6):375-9. doi: 10.1038/nrrheum.2015.7. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25668139
30. Owlia MB, Newman K, Akhtari M. Felty's Syndrome, Insights and Updates. *Open Rheumatol J.* 2014 Dec 31;8:129-36. doi: 10.2174/1874312901408010129. PMID: 25614773; PMCID: PMC4296472.

31. Lamy T, Moignet A, Loughran TP Jr. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment. *Blood*. 2017 Mar 2;129(9):1082-1094. doi: 10.1182/blood-2016-08-692590. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28115367.
32. Cheon H, Dziewulska KH, Moosic KB, Olson KC, Gru AA, Feith DJ, Loughran TP Jr. Advances in the Diagnosis and Treatment of Large Granular Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020 Apr;15(2):103-112. doi: 10.1007/s11899-020-00565-6. PMID: 32062772; PMCID: PMC7234906.
33. Lazúrová I, Tomáš L. Cardiac Impairment in Rheumatoid Arthritis and Influence of Anti-TNF α Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Jun;52(3):323-332. doi: 10.1007/s12016-016-8566-3. PMID: 27342458.
34. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017 Feb 21;46(2):183-196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006. PMID: 28228278; PMCID: PMC5385708.
35. Corper AL, Sohi MK, Bonagura VR, Steinitz M, Jefferis R, Feinstein A, Beale D, Taussig MJ, Sutton BJ. Structure of human IgM rheumatoid factor Fab bound to its autoantigen IgG Fc reveals a novel topology of antibody-antigen interaction. *Nat Struct Biol*. 1997 May;4(5):374-81. doi: 10.1038/nsb0597-374. PMID: 9145108.
36. Sutton BJ, Corper AL, Sohi MK, Jefferis R, Beale D, Taussig MJ. The structure of a human rheumatoid factor bound to IgG Fc. *Adv Exp Med Biol*. 1998;435:41-50. doi: 10.1007/978-1-4615-5383-0_4. PMID: 9498063.
37. Maibom-Thomsen SL, Trier NH, Holm BE, Hansen KB, Rasmussen MI, Chailyan A, Marcatili P, Højrup P, Houen G. Immunoglobulin G structure and rheumatoid factor epitopes. *PLoS One*. 2019 Jun 14;14(6):e0217624. doi: 10.1371/journal.pone.0217624. PMID: 31199818; PMCID: PMC6568389.
38. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, Alfredsson L; EIRA Study Group. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):508-11. doi: 10.1136/ard.2009.120899. Epub 2010 Dec 13. PMID: 21149499; PMCID: PMC3033966.
39. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA, Kloppenburg M, de Vries RR, le Cessie S, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):366-71. doi: 10.1136/ard.2005.041079. Epub 2005 Jul 13. PMID: 16014670; PMCID: PMC1798061.
40. Klareskog L, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 54, 38–46 (2006).
41. Ioan-Facsinay A, el-Bannoudi H, Scherer HU, van der Woude D, Ménard HA, Lora M, Trouw LA, Huizinga TW, Toes RE. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are a collection of anti-citrullinated protein antibodies and contain overlapping and non-overlapping reactivities. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):188-93. doi: 10.1136/ard.2010.131102. Epub 2010 Aug 24. PMID: 20736390.
42. Verpoort KN, Jol-van der Zijde CM, Papendrecht-van der Voort EA, et al. Isotype distribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis reflects an ongoing immune response. *Arthritis Rheum* 2006;54:3799–808.
43. Padyukov L, Seielstad M, Ong RT, Ding B, Rönnelid J, Seddighzadeh M, Alfredsson L, Klareskog L; Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study group. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):259-65. doi: 10.1136/ard.2009.126821. Epub 2010 Dec 14. PMID: 21156761; PMCID: PMC3015094.
44. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, Frisch M. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R133. doi: 10.1186/ar2022. PMID: 16872514; PMCID: PMC1779386.
45. van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TW, van Laar JM. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):53-60. doi: 10.1002/art.23148. PMID: 18163491.
46. G. Reynisdottir *et al.*, Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* **66**, 31-39 (2014).
47. M. K. Demoruelle *et al.*, Antibody Responses to Citrullinated and Noncitrullinated Antigens in the Sputum of Subjects With Rheumatoid Arthritis and Subjects at Risk for Development of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* **70**, 516-527 (2018).
48. Joshua V, Loberg Haarhaus M, Hensvold A, Wähämaa H, Gerstner C, Hansson M, Israelsson L, Stålesen R, Sköld M, Grunewald J, Klareskog L, Grönwall C, Réthi B, Catrina A, Malmström V. Rheumatoid arthritis specific autoimmunity in the lung before and at the onset of disease. *Arthritis Rheumatol*. 2023 May 16. doi: 10.1002/art.42549. Epub ahead of print. PMID: 37192126.
49. Müller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, Matsumoto S, Geiler T, Gay RE, Gay S. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *Am J Pathol*. 1996 Nov;149(5):1607-15. PMID: 8909250; PMCID: PMC1865262.
50. Lafyatis R, Remmers EF, Roberts AB, Yocum DE, Sporn MB, Wilder RL. Anchorage-independent growth of synoviocytes from arthritic and normal joints. Stimulation by exogenous platelet-derived growth factor and inhibition by transforming growth factor-beta and retinoids. *J Clin Invest*. 1989 Apr;83(4):1267-76. doi: 10.1172/JCI114011. PMID: 2784799; PMCID: PMC303817.
51. BARLAND P, NOVIKOFF AB, HAMERMAN D. Electron microscopy of the human synovial membrane. *J Cell Biol*. 1962 Aug;14(2):207-20. doi: 10.1083/jcb.14.2.207. PMID: 13865038; PMCID: PMC2106097.
52. Matsumoto S, Müller-Ladner U, Gay RE, Nishioka K, Gay S. Ultrastructural demonstration of apoptosis, Fas and Bcl-2 expression of rheumatoid synovial fibroblasts. *J Rheumatol*. 1996 Aug;23(8):1345-52. PMID: 8856612.

53. G.K. Kumkumian, R. Lafyatis, E.F. Remmers, J.P. Case, S.J. Kim, R.L. Wilder, Platelet-derived growth factor and IL-1 interactions in rheumatoid arthritis. Regulation of synoviocyte proliferation, prostaglandin production, and collagenase transcription, *J. Immunol.* 143 (1989) 833–837.
54. Valencia X, Higgins JM, Kiener HP, Lee DM, Podrebarac TA, Dascher CC, Watts GF, Mizoguchi E, Simmons B, Patel DD, Bhan AK, Brenner MB: Cadherin-11 provides specific cellular adhesion between fibroblast-like synoviocytes. *J Exp Med* 2004, 200:1673-1679.
55. Kiener HP, Niederreiter B, Lee DM, Jimenez-Boj E, Smolen JS, Brenner MB. Cadherin 11 promotes invasive behavior of fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum.* 2009 May;60(5):1305-10. doi: 10.1002/art.24453. PMID: 19404963; PMCID: PMC3764540.
56. A.-K.-H. Ekwall, T. Eisler, C. Anderberg, C. Jin, N. Karlsson, M. Brisslert, M. I. Bokarewa, The tumour-associated glycoprotein podoplanin is expressed in fibroblast-like synoviocytes of the hyperplastic synovial lining layer in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res. Ther.* 13 (2011) R40, <https://doi.org/10.1186/ar3274>.
57. A.P. Croft, A.J. Naylor, J.L. Marshall, D.L. Hardie, B. Zimmermann, J. Turner, G. Desanti, H. Adams, A.I. Yemm, U. Müller-Ladner, J.-M. Dayer, E. Neumann, A. Filer, C.D. Buckley, Rheumatoid synovial fibroblasts differentiate into distinct subsets in the presence of cytokines and cartilage, *Arthritis Res. Ther.* 18 (2016) 270, <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1156-1>.
58. Wetzel A, Chavakis T, Preissner KT, Sticherling M, Hausteil UF, Anderegg U, Saalbach A: Human Thy-1 (CD90) on activated endothelial cells is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18). *J Immunol* 2004, 172:3850-3859.
59. Firestein GS, Echeverri F, Yeo M, Zvaifler NJ, Green DR. Somatic mutations in the P53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovium. *Proc Natl Acad Sci USA* (1997) 94(20):10895–900. doi: 10.1073/pnas.94.20.10895
60. Franz JK, Pap T, Hummel KM, Nawrath M, Aicher WK, Shigeyama Y, et al. Expression of sentrin, a novel antiapoptotic molecule, at sites of synovial invasion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* (2000) 43(3):599–607. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<599::Aid-anr17>3.0.Co;2-t
61. Toh ML, Gonzales G, Koenders MI, Tournadre A, Boyle D, Lubberts E, et al. Role of interleukin 17 in arthritis chronicity through survival of synoviocytes Via regulation of synoviolin expression. *PLoS One* (2010) 5(10):e13416. doi: 10.1371/journal.pone.0013416
62. Pap T, Müller-Ladner U, Gay RE, Gay S. Fibroblast biology. role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* (2000) 2 (5):361–7. doi: 10.1186/ar113
63. Vallejo AN, Yang H, Klimiuk PA, Weyand CM, Goronzy JJ. Synoviocyte-mediated expansion of inflammatory T cells in rheumatoid synovitis is dependent on Cd47-thrombospondin 1 interaction. *J Immunol* (2003) 171(4):1732–40. doi: 10.4049/jimmunol.171.4.1732
64. Mizoguchi F, Slowikowski K, Wei K, Marshall JL, Rao DA, Chang SK, et al. Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis. *Nat Commun* (2018) 9(1):789. doi: 10.1038/s41467-018-02892-y
65. Gay S, Gay RE, Koopman WJ: Molecular and cellular mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis: two cellular mechanisms explain joint destruction? *Ann Rheum Dis* 1993, Suppl 1:S39-S47.
66. **van der Heijden IM**, Wilbrink B, Tchetcherikov I, Schrijver IA, Schouls LM, Hazenberg MP, et al. Presence of bacterial DNA and bacterial peptidoglycans in joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides. *Arthritis Rheum* 2000;43:593–8.
67. Seibl R. Toll-like receptors: studies on cellular activation and involvement in rheumatoid arthritis. Zurich: ETH, 2003
68. Kurowska M, Distler JH, Moritz W, Marti H, Gay R, Maslinski W, et al. The expression of inhibitor of differentiation-2 (Id-2) is induced by hypoxia in synovial fibroblasts independently of HIF-1 α . *Arthritis Rheum* 2003;48 (suppl 9) :S146.
69. Ruth JH, Haas CS, Park CC, Amin MA, Martinez RJ, Haines GK, 3rd, Shahrara S, Campbell PL, Koch AE: CXCL16-mediated cell recruitment to rheumatoid arthritis synovial tissue and murine lymph nodes is dependent upon the MAPK pathway. *Arthritis Rheum* 2006, 54:765-778.
70. Cho ML, Ju JH, Kim HR, Oh HJ, Kang CM, Jhun JY, Lee SY, Park MK, Min JK, Park SH, et al.: Toll-like receptor 2 ligand mediates the upregulation of angiogenic factor, vascular endothelial growth factor and interleukin-8/CXCL8 in human rheumatoid synovial fibroblasts. *Immunol Lett* 2007, 108:121-128.
71. Jung YO, Cho ML, Kang CM, Jhun JY, Park JS, Oh HJ, Min JK, Park SH, Kim HY: Toll-like receptor 2 and 4 combination engagement upregulate IL-15 synergistically in human rheumatoid synovial fibroblasts. *Immunol Lett* 2007, 109:21-27.
72. Pierer M, Rethage J, Seibl R, Lauener R, Brentano F, Wagner U, Hantzschel H, Michel BA, Gay RE, Gay S, Kyburz D: Chemokine secretion of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts stimulated by Toll-like receptor 2 ligands. *J Immunol* 2004, 172:1256-1265.
73. Xing R, Yang L, Jin Y et al Interleukin-21 induces proliferation and proinflammatory cytokine profile of fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 2016; 83:64–71
74. Xing R, Jin Y, Sun L, Yang L, Li C, Li Z, Liu X, Zhao J. Interleukin-21 induces migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2016 May;184(2):147-58. doi: 10.1111/cei.12751. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26646950; PMCID: PMC4837236.
75. Mousavi, M.J., Karami, J., Aslani, S. et al. Transformation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis; from a friend to foe. *Autoimmun Highlights* 12, 3 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13317-020-00145-x>
76. Morales-Ducret J, Wayner E, Elices MJ, Alvaro-Gracia JM, Zvaifler NJ, Firestein GS. Alpha 4/beta 1 integrin (VLA-4) ligands in arthritis. Vascular cell adhesion molecule-1 expression in synovium and on fibroblast-like synoviocytes. *J Immunol.* 1992;149(4):1424–31.
77. Peters MA, Wendholt D, Strietholt S, Frank S, Pundt N, Korb-Pap A, et al. The loss of alpha2beta1 integrin suppresses joint inflammation and cartilage destruction in mouse models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1359–68.

78. Galligan CL, Siminovitch KA, Keystone EC, Bykerk V, Perez OD, Fish EN. Fibrocyte activation in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Apr;49(4):640-51. doi: 10.1093/rheumatology/kep265. Epub 2009 Oct 25. PMID: 19858121; PMCID: PMC2909797.
79. G.S. Firestein, Rheumatoid synovitis and pannus, in: J.H. Klippel, P.A. Dieppe (Eds.), *Rheumatology*, Mosby, London, 1997, pp. 5/ 13.1 – 5/13.5.
80. Filer A. The fibroblast as a therapeutic target in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Jun;13(3):413-9. doi: 10.1016/j.coph.2013.02.006. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23562164.
81. Shigeyama Y, Pap T, Kunzler P, Simmen BR, Gay RE, Gay S: Expression of osteoclast differentiation factor in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000, 43:2523-2530.
82. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, Korb A, Smolen J, Hoffmann M, Scheinecker C, van der HD, Landewe R, Lacey D, Richards WG, Schett G: Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007, 13:156-163.
83. Croft AP, Campos J, Jansen K, Turner JD, Marshall J, Attar M, Savary L, Wehmeyer C, Naylor AJ, Kemble S, Begum J, Dürholz K, Perlman H, Barone F, McGettrick HM, Fearon DT, Wei K, Raychaudhuri S, Korsunsky I, Brenner MB, Coles M, Sansom SN, Filer A, Buckley CD. Distinct fibroblast subsets drive inflammation and damage in arthritis. *Nature*. 2019 Jun;570(7760):246-251. doi: 10.1038/s41586-019-1263-7. Epub 2019 May 29. PMID: 31142839; PMCID: PMC6690841.
84. Buckley CD, Pilling D, Lord JM, Akbar AN, Scheel-Toellner D, Salmon M: Fibroblasts regulate the switch from acute resolving to chronic persistent inflammation. *Trends Immunol* 2001, 22:199-204.
85. Edwards JC, Leigh RD, Cambridge G. Expression of molecules involved in B lymphocyte survival and differentiation by synovial fibroblasts. *Clin Exp Immunol*. 1997 Jun;108(3):407-14. doi: 10.1046/j.1365-2249.1997.4061306.x. PMID: 9182884; PMCID: PMC1904685.
86. Han MK, Kim JS, Park BH, Kim JR, Hwang BY, Lee HY, Song EK, Yoo WH: NF-kappaB-dependent lymphocyte hyperadhesiveness to synovial fibroblasts by hypoxia and reoxygenation: potential role in rheumatoid arthritis. *J Leukoc Biol*. 2003, 73: 525-529. 10.1189/jlb.0502256.
87. Bradfield PF, Amft N, Vernon-Wilson E, Exley AE, Parsonage G, Rainger GE, Nash GB, Thomas AM, Simmons DL, Salmon M, Buckley CD. Rheumatoid fibroblast-like synoviocytes overexpress the chemokine stromal cell-derived factor 1 (CXCL12), which supports distinct patterns and rates of CD4+ and CD8+ T cell migration within synovial tissue. *Arthritis Rheum*. 2003 Sep;48(9):2472-82. doi: 10.1002/art.11219. PMID: 13130466.
88. Pan Z, Zhu T, Liu Y, Zhang N. Role of the CXCL13/CXCR5 Axis in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2022 Mar 4;13:850998. doi: 10.3389/fimmu.2022.850998. Erratum in: *Front Immunol*. 2022 Oct 20;13:1061939. PMID: 35309354; PMCID: PMC8931035.
89. Ohata J, Zvaifler NJ, Nishio M, Boyle DL, Kalled SL, Carson DA, Kipps TJ: Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines. *J Immunol*. 2005, 174: 864-870.
90. Alsaleh G, Messer L, Semaan N, Boulanger N, Gottenberg JE, Sibilia J, Wachsmann D: BAFF synthesis by rheumatoid synoviocytes is positively controlled by alpha5beta1 integrin stimulation and is negatively regulated by tumor necrosis factor alpha and Toll-like receptor ligands. *Arthritis Rheum*. 2007, 56: 3202-3214. 10.1002/art.22915.
91. Bhatia A, Blades S, Cambridge G, . Differential distribution of Fc gamma RIIIa in normal human tissues and co-localization with DAF and fibrillin-1 : implications for immunological microenvironments. *Immunology* 1998;94:56–63.
92. Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity* 2014;41:21–35
93. Edwards JC. Synovial intimal fibroblasts. *Ann Rheumatic Dis* 1995;54:395–7.
94. Ai R, Hammaker D, Boyle DL, Morgan R, Walsh AM, Fan S, Firestein GS, Wang W. Joint-specific DNA methylation and transcriptome signatures in rheumatoid arthritis identify distinct pathogenic processes. *Nat Commun*. 2016 Jun 10;7:11849. doi: 10.1038/ncomms11849. PMID: 27282753; PMCID: PMC4906396.
95. Frank-Bertonecelj M, Trenkmann M, Klein K, Karouzakis E, Rehrauer H, Bratus A, Kolling C, Armaka M, Filer A, Michel BA, Gay RE, Buckley CD, Kollias G, Gay S, Ospelt C. Epigenetically-driven anatomical diversity of synovial fibroblasts guides joint-specific fibroblast functions. *Nat Commun*. 2017 Mar 23;8:14852. doi: 10.1038/ncomms14852. PMID: 28332497; PMCID: PMC5376654.
96. Kraan MC, Reece RJ, Smeets TJ, Veale DJ, Emery P, Tak PP. Comparison of synovial tissues from the knee joints and the small joints of rheumatoid arthritis patients: Implications for pathogenesis and evaluation of treatment. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;46(8):2034-8. doi: 10.1002/art.10556. PMID: 12209505.
97. Kruthof E, Baeten D, De Rycke L, . Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R569-80.
98. Rao DA, Gurish MF, Marshall JL, . Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature* 2017;542:110–4.
99. Pontifex EK, Gerlag DM, Gogarty M, . Change in CD3 positive T-cell expression in psoriatic arthritis synovium correlates with change in DAS28 and magnetic resonance imaging synovitis scores following initiation of biologic therapy—a single centre, open-label study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R7.
100. Ospelt C, Frank-Bertonecelj M. Why location matters - site-specific factors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Jul;13(7):433-442. doi: 10.1038/nrrheum.2017.96. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28615733.
101. Bresnihan B, Gerlag DM, Rooney T, . Synovial macrophages as a biomarker of response to therapeutic intervention in rheumatoid arthritis : standardization and consistency across centers. *J Rheumatol* 2007;34:620–2.

102. Pitzalis C, Jones GW, Bombardieri M, . Ectopic lymphoid-like structures in infection, cancer and autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2014;14:447–62.
103. Bombardieri M, Lewis M, Pitzalis C. Ectopic lymphoid neogenesis in rheumatic autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:141–54.
104. Croia C, Serafini B, Bombardieri M, . Epstein-Barr virus persistence and infection of autoreactive plasma cells in synovial lymphoid structures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatic Dis* 2013;72:1559–68.
105. van de Sande MG, Thurlings RM, Boumans MJ, . Presence of lymphocyte aggregates in the synovium of patients with early arthritis in relationship to diagnosis and outcome : is it a constant feature over time ? *Ann Rheumatic Dis* 2011;70:700–3
106. Klaasen R, Thurlings RM, Wijbrandts CA, . The relationship between synovial lymphocyte aggregates and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis : a prospective study. *Arthritis Rheumatism* 2009;60:3217–24.
107. van der Pouw Kraan TC, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, . Responsiveness to anti-tumour necrosis factor alpha therapy is related to pre-treatment tissue inflammation levels in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheumatic Dis* 2008;67:563–6.
108. Wijbrandts CA, Dijkgraaf MG, Kraan MC, . The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor alpha expression in the synovium. *Ann Rheumatic Dis* 2008;67:1139–44.
109. Canete JD, Celis R, Moll C, . Clinical significance of synovial lymphoid neogenesis and its reversal after anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatic Dis* 2009;68:751–6.
110. Badot V, Galant C, Nzeusseu Toukap A, . Gene expression profiling in the synovium identifies a predictive signature of absence of response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R57.
111. Kavanaugh A, Rosengren S, Lee SJ, .Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (ARISE trial). 1 : clinical and synovial biomarker results. *Ann Rheumatic Dis* 2008;67:402–8.
112. Ducreux J, Durez P, Galant C, . Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:15–23.
113. Lee, D. M. *et al.* Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis. *Science* **315**, 1006–1010 (2007).
114. Pap, T. Direct interaction of immunoglobulins with synovial fibroblasts: a missing link in the pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Arthritis Res. Ther.* **7**, 44–46 (2005).
115. M.J. Benito, E. Murphy, W.B. van den Berg, O. FitzGerald, B. Bresnihan, Increased synovial tissue NF- κ B1 expression at sites adjacent to the cartilage–pannus junction in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* **50** (2004) 1781 – 1787.
116. M. Kurowska, W. Rudnicka, E. Kontny, Fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients express functional IL-15 receptor complex: endogenous IL-15 in autocrine fashion enhances cell proliferation and expression of Bcl-XL and Bcl-2, *J. Immunol.* **169** (2002) 1760 – 1767.
117. Boyle DL, Han Z, Rutter JL, Brinckerhoff CE, Firestein GS: Posttranscriptional regulation of collagenase-1 gene expression in synoviocytes by adenosine receptor stimulation. *Arthritis Rheumatol* 1997, **40**:1772–1779.
118. Cronstein BN, Sitkovsky M. Adenosine and adenosine receptors in the pathogenesis and treatment of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(1):41–51.
119. Lee C-K, Lee EY, Chung SM, Mun SH, Yoo B, Moon H-B: Effects of disease-modifying antirheumatic drugs and antiinflammatory cytokines on human osteoclastogenesis through interaction with receptor activator of nuclear factor kappaB, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand. *Arthritis Rheumatol* 2004, **50**:3831–3843.
120. Lories R, Derese I, De Bari C, Luyten F: In vitro growth rate of fibroblast-like synovial cells is reduced by methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 2003, **62**:568–571. [PubMed: 12759297]
121. Teschner S, Burst V: Leflunomide: a drug with a potential beyond rheumatology. *Immunotherapy* 2010, **2**:637–650. [PubMed: 20874647]
122. Burger D, Begué-Pastor N, Benavent S, Gruaz L, Kaufmann M-T, Chicheportiche R, Dayer J-M: The active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of prostaglandin E2, matrix metalloproteinase 1 and interleukin 6 in human fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2003, **42**:89–96. [PubMed: 12509619]
123. Kawashiri S-Y, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, et al. : Proinflammatory Cytokines Synergistically Enhance the Production of Chemokine Ligand 20 (CCL20) from Rheumatoid Fibroblast-like Synovial Cells in vitro and Serum CCL20 Is Reduced in vivo by Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs. *J Rheumatol* 2009, **36**:2397–2402. [PubMed: 19797510]
124. Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A, Luszczkiewicz G, Wiland P, Dziewczopolski W, Filipowicz-Sosnowska A, Pazdur J, Szechinski J, Kowalczewski J, et al. : High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in serum of rheumatoid arthritis patients and their normalization after anti-tumor necrosis factor alpha treatment. *Arthritis Rheumatol* 2002, **46**:1744–1753.
125. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R: JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence- Based Review on the Emerging Clinical Data. *J Inflamm Res* 2020, **13**:519–531. [PubMed: 32982367]
126. Weston S, Macdonald JL, Williams LM, Roussou E, Kang NV, Kiriakidis S, Taylor PC: The JAK inhibitor baricitinib inhibits oncostatin M induction of proinflammatory mediators in ex-vivo synovial derived cells. *Clin Exp Rheumatol* 2022, **40**:1620–1628. [PubMed: 34665696]
127. Hammaker D, Nygaard G, Kuhs A, Ai R, Boyle DL, Wang W, Firestein GS: Joint Location– Specific JAK-STAT Signaling in Rheumatoid Arthritis Fibroblast-like Synoviocytes. *ACR Open Rheumatol* 2019, **1**:640–648. [PubMed: 31872186]
128. Rosengren S, Corr M, Firestein GS, Boyle DL: The JAK inhibitor CP-690,550 (tofacitinib) inhibits TNF-induced chemokine expression in fibroblast-like synoviocytes: autocrine role of type I interferon. *Ann Rheum Dis* 2012, **71**:440–447. [PubMed: 22121136]

129. Bresnihan B, Pontifex E, Thurlings RM, Vinkenoog M, El-Gabalawy H, Fearon U, Fitzgerald O, Gerlag DM, Rooney T, van de Sande MG, Veale D, Vos K, Tak PP. Synovial tissue sublining CD68 expression is a biomarker of therapeutic response in rheumatoid arthritis clinical trials: consistency across centers. *J Rheumatol*. 2009 Aug;36(8):1800-2. doi: 10.3899/jrheum.090348. PMID: 19671815.
130. Bottazzo, G. F., Pujol-Borrell, R., Hanafusa, T. & Feldmann, M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* **2**, 1115–1119 (1983).
131. Feldmann, M. & Maini, R. N. Lasker Clinical Medical Research Award. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat. Med.* **9**, 1245–1250 (2003).
132. Micheroli R, Elhai M, Edalat S, Frank-Bertoncelj M, Bürki K, Ciurea A, MacDonald L, Kurowska-Stolarska M, Lewis MJ, Goldmann K, Cubuk C, Kuret T, Distler O, Pitzalis C, Ospelt C. Role of synovial fibroblast subsets across synovial pathotypes in rheumatoid arthritis: a deconvolution analysis. *RMD Open*. 2022 Jan;8(1):e001949. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001949. PMID: 34987094; PMCID: PMC8734041.
133. Seibl R, Kyburz D, Lauener RP, Gay S: Pattern recognition receptors and their involvement in the pathogenesis of arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004, **16**:411-418.
134. Pierer M, Rethage J, Seibl R, Lauener R, Brentano F, Wagner U, Hantzschel H, Michel BA, Gay RE, Gay S, *et al.*: Chemokine secretion of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts stimulated by Toll-like receptor 2 ligands. *J Immunol* 2004, **172**: 1256-1265.
135. Frasnelli ME, Tarussio D, Chobaz-Peclat V, Busso N, So A: TLR2 modulates inflammation in zymosan-induced arthritis in mice. *Arthritis Res Ther* 2005, **7**:R370-R379.
136. Schaer DJ, Schaer CA, Buehler PW, Boykins RA, Schoedon G, Alayash AI, Schaffner A. CD163 is the macrophage scavenger receptor for native and chemically modified hemoglobins in the absence of haptoglobin. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):373-80. doi: 10.1182/blood-2005-03-1014. Epub 2005 Sep 27. PMID: 16189277.
137. Kurowska-Stolarska M, Alivernini S. Synovial tissue macrophages: friend or foe? *RMD Open* 2017;3:e000527.
138. Culemann S, Grüneboom A, Nicolás-Avila JA, Weidner D, Lammle KF, Rothe T, *et al.* Locally renewing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint. *Nature* 2019;572:670–5.
139. Alivernini S, MacDonald L, Elmesmari A, Finlay S, Tolusso B, Gigante MR, *et al.* Distinct synovial tissue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheumatoid arthritis. *Nat Med* 2020.
140. Smiljanovic B, Grützkau A, Sørensen T, Grün JR, Vogl T, Bonin M, *et al.* Synovial tissue transcriptomes of long-standing rheumatoid arthritis are dominated by activated macrophages that reflect microbial stimulation. *Sci Rep* 2020;10:7907.
141. Kierdorf K, Prinz M, Geissmann F, Gomez Perdiguero E. Development and function of tissue resident macrophages in mice. *Semin Immunol* 2015;27: 369–78
142. Culemann S, Grüneboom A, Krönke G. Origin and function of synovial macrophage subsets during inflammatory joint disease. In: *Advances in immunology*. vol. 143. Elsevier; 2019. p. 75–98.
143. Muraille E, Leo O, Moser M. TH1/TH2 paradigm extended: macrophage polarization as an unappreciated pathogen-driven escape mechanism? *Front Immunol* 2014;5:603.
144. Ginhoux F, Schultze JL, Murray PJ, Ochando J, Biswas SK. New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function. *Nat Immunol* 2016;17(1):34-40.
145. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdt S, Gordon S, Hamilton JA, Ivashkiv LB, Lawrence T, Locati M, Mantovani A, Martinez FO, Mege JL, Mosser DM, Natoli G, Saeji JP, Schultze JL, Shirey KA, Sica A, Suttles J, Udalova I, van Ginderachter JA, Vogel SN, Wynn TA. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity* 2014;41(1):14-20.
146. Nativel B, Couret D, Giraud P, Meilhac O, d'Hellencourt CL, Viranaicken W, Da Silva CR. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharides act exclusively through TLR4 with a resilience between mouse and human. *Sci Rep* 2017;7(1):15789.
147. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, Kinloch A, Culshaw S, Potempa J, Venables PJ. Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2662-72.
148. Lima HR, Gelani V, Fernandes AP, Gasparoto TH, Torres SA, Santos CF, Garlet GP, da Silva JS, Campanelli AP. The essential role of toll like receptor-4 in the control of Aggregatibacter actinomycetemcomitans infection in mice. *J Clin Periodontol* 2010;37(3):248-54.
149. Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, Robinson WH. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fcγ receptor. *Arthritis Rheum* 2011;63(1):53-62.
150. Abdollahi-Roodsaz S, Joosten LA, Roelofs MF, Radstake TR, Matera G, Popa C, van der Meer JW, Netea MG, van den Berg WB. Inhibition of Toll-like receptor 4 breaks the inflammatory loop in autoimmune destructive arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(9):2957-67.
151. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, Rosen A, Nigrovic PA, Sokolove J, Giles JT, Moutsopoulos NM, Andrade F. Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med* 2016;8(369):369ra176.
152. Smiljanovic B, Grützkau A, Sørensen T, Grün JR, Vogl T, Bonin M, *et al.* Synovial tissue transcriptomes of long-standing rheumatoid arthritis are dominated by activated macrophages that reflect microbial stimulation. *Sci Rep* 2020;10:7907.
153. Burmester GR, McInnes IB, Kremer JM, Miranda P, Vencovský J, Godwood A, *et al.* Mavrilimumab, a fully human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor α monoclonal antibody: long-term safety and efficacy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:679–89.

154. Weinblatt ME, McInnes IB, Kremer JM, Miranda P, Vencovsky J, Guo X, et al. A randomized phase IIb study of Mavrimumab and golimumab in rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:49–59.
155. Clavel C, Nogueira L, Laurent L, Iobagiu C, Vincent C, Sebbag M, Serre G. Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor alpha through Fcγ receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen. *Arthritis Rheum* 2008;58(3):678-88.
156. Laurent L, Anquetil F, Clavel C, Ndongo-Thiam N, Offer G, Miossec P, Pasquali JL, Sebbag M, Serre G. IgM rheumatoid factor amplifies the inflammatory response of macrophages induced by the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis* 2015;74(7):1425-31.
157. McInnes IB, Leung BP, Field M, Wei XQ, Huang FP, Sturrock RD, Kinninmonth A, Weidner J, Mumford R, Liew FY. Production of nitric oxide in the synovial membrane of rheumatoid and osteoarthritis patients. *J Exp Med* 1996;184(4):1519-24.
158. Kraaij MD, Savage ND, van der Kooij SW, Koekkoek K, Wang J, van den Berg JM, Ottenhoff TH, Kuijpers TW, Holmdahl R, van Kooten C, Gelderman KA. Induction of regulatory T cells by macrophages is dependent on production of reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(41):17686- 91.
159. Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, Ravella S, Virupannavar S, Shahrara S. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis* 2015;18(4):433-48.
160. Evans HG, Gullick NJ, Kelly S, Pitzalis C, Lord GM, Kirkham BW, Taams LS. In vivo activated monocytes from the site of inflammation in humans specifically promote Th17 responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(15):6232-7.
161. Roberts CA, Dickinson AK, Taams LS. The Interplay Between Monocytes/Macrophages and CD4(+) T Cell Subsets in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol* 2015;6:571.
162. Stamp LK, Eason A, Pettersson L, Highton J, Hessien PA. Monocyte derived interleukin (IL)-23 is an important determinant of synovial IL-17A expression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36(11):2403-8.
163. Perretti M, Cooper D, Dalli J, Norling LV. Immune resolution mechanisms in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(2):87-99.
164. Cauli A, Yanni G, Panayi GS. Interleukin-1, interleukin-1 receptor antagonist and macrophage populations in rheumatoid arthritis synovial membrane. *Br J Rheumatol* 1997;36(9):935-40.
165. Alivernini S, Toluoso B, Petricca L, et al. Synovial features of patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in clinical and ultrasound remission differ under anti-TNF therapy: a clue to interpret different chances of relapse after clinical remission? *Ann Rheum Dis* 2017;76:1228–36.
166. POLLEY HF, BICKEL WH. Punch biopsy of synovial membrane. *Ann Rheum Dis*. 1951 Sep;10(3):277-87. doi: 10.1136/ard.10.3.277. PMID: 14878348; PMCID: PMC1011693.
167. PARKER RH, PEARSON CM. A simplified synovial biopsy needle. *Arthritis Rheum*. 1963 Apr;6:172-6. doi: 10.1002/art.1780060209. PMID: 13941493.
168. Kelly S, Humby F, Filer A, et al. Ultrasound-guided synovial biopsy: a safe, well-tolerated and reliable technique for obtaining high-quality synovial tissue from both large and small joints in early arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74:611–7.
169. van Vugt RM, van Dalen A, Bijlsma JW. Ultrasound guided synovial biopsy of the wrist. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(3):212-4. doi: 10.3109/03009749709065683. PMID: 9225877.
170. Scirè CA, Epis O, Codullo V, et al. Immunohistological assessment of the synovial tissue in small joints in rheumatoid arthritis: validation of a minimally invasive ultrasound-guided synovial biopsy procedure. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R101.
171. Humby F, Kelly S, Hands R, Rocher V, DiCicco M, Ng N, Zou L, Bugatti S, Manzo A, Caporali R, Montecucco C, Bombardieri M, Pitzalis C. Use of ultrasound-guided small joint biopsy to evaluate the histopathologic response to rheumatoid arthritis therapy: recommendations for application to clinical trials. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Oct;67(10):2601-10. doi: 10.1002/art.39235. PMID: 26097225.
172. van de Sande MG, Gerlag DM, Lodde BM, van Baarsen LG, Alivernini S, Codullo V, Felea I, Vieira-Sousa E, Fearon U, Reece R, Montecucco C, Veale DJ, Pitzalis C, Emery P, Klareskog L, McInnes IB, Tak PP. Evaluating antirheumatic treatments using synovial biopsy: a recommendation for standardisation to be used in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):423-7. doi: 10.1136/ard.2010.139550. Epub 2010 Nov 24. PMID: 21109518.
173. Mandl P, Naredo E, Wakefield RJ, Conaghan PG, D'Agostino MA; OMERACT Ultrasound Task Force. A systematic literature review analysis of ultrasound joint count and scoring systems to assess synovitis in rheumatoid arthritis according to the OMERACT filter. *J Rheumatol*. 2011 Sep;38(9):2055-62. doi: 10.3899/jrheum.110424. PMID: 21885517.
174. Gerlag D, Tak PP. Synovial biopsy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Jun;19(3):387-400. doi: 10.1016/j.berh.2005.01.005. PMID: 15939365.
175. Just SA, Humby F, Lindegaard H, Meric de Bellefon L, Durez P, Vieira-Sousa E, Teixeira R, Stoenoiu M, Werlinrud J, Rosmark S, Larsen PV, Pratt A, Choy E, Gendi N, Buch MH, Edwards CJ, Taylor PC, McInnes IB, Fonseca JE, Pitzalis C, Filer A. Patient-reported outcomes and safety in patients undergoing synovial biopsy: comparison of ultrasound-guided needle biopsy, ultrasound-guided portal and forceps and arthroscopic-guided synovial biopsy techniques in five centres across Europe. *RMD Open*. 2018 Oct 26;4(2):e000799. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000799. PMID: 30488001; PMCID: PMC6241983.
176. Najm A, Costantino F, Weill C, Filer A, D'Agostino MA. Impact of synovial biopsy procedures and disease-specific aspects on synovial tissue outcome: a systematic literature review informing the EULAR points to consider for the minimal reporting requirements in synovial tissue research in rheumatology. *RMD Open*. 2022 Feb;8(1):e002116. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002116. PMID: 35177556; PMCID: PMC8860072.
177. Kraan MC, Reece RJ, Smeets TJ, Veale DJ, Emery P, Tak PP. Comparison of synovial tissues from the knee joints and the small joints of rheumatoid arthritis patients: Implications for pathogenesis and evaluation of treatment. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;46(8):2034-8. doi: 10.1002/art.10556. PMID: 12209505.

178. Musters A, Klarenbeek PL, Doorenspleet ME, Balzaretto G, Esveldt REE, van Schaik BDC, Jongejan A, Tas SW, van Kampen AHC, Baas F, de Vries N. In Rheumatoid Arthritis, Synovitis at Different Inflammatory Sites Is Dominated by Shared but Patient-Specific T Cell Clones. *J Immunol.* 2018 Jul 15;201(2):417-422. doi: 10.4049/jimmunol.1800421. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29891556.
179. Najm A, Orr C, Heymann MF, Bart G, Veale DJ, Le Goff B. Success Rate and Utility of Ultrasound-guided Synovial Biopsies in Clinical Practice. *J Rheumatol.* 2016 Dec;43(12):2113-2119. doi: 10.3899/jrheum.151441. Epub 2016 Oct 15. PMID: 27744399.
180. Orr C, Vieira-Sousa E, Boyle DL, Buch MH, Buckley CD, Cañete JD, Catrina AI, Choy EHS, Emery P, Fearon U, Filer A, Gerlag D, Humby F, Isaacs JD, Just SA, Lauwerys BR, Le Goff B, Manzo A, McGarry T, McInnes IB, Najm A, Pitzalis C, Pratt A, Smith M, Tak PP, Thurlings R, Fonseca JE, Veale DJ, Tas SW. Synovial tissue research: a state-of-the-art review. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Aug;13(8):463-475. doi: 10.1038/nrrheum.2017.115. Epub 2017 Jul 13. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Sep 22;13(10):630. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Dec 19;14(1):60. PMID: 28701760.
181. Youssef, P. P. *et al.* Quantitative microscopic analysis of inflammation in rheumatoid arthritis synovial membrane samples selected at arthroscopy compared with samples obtained blindly by needle biopsy. *Arthritis Rheum.* **41**, 663–669 (1998).
182. Kirkham, B. *et al.* Intraarticular variability of synovial membrane histology, immunohistology, and cytokine mRNA expression in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **26**, 777–784 (1999).
183. Smeets, T. J. M. *et al.* Analysis of the cell infiltrate and expression of matrix metalloproteinases and granzyme B in paired synovial biopsy specimens from the cartilage–pannus junction in patients with RA. *Ann. Rheum. Dis.* **60**, 561–565 (2001).
184. Soden, M. *et al.* Immunohistological features in the synovium obtained from clinically uninvolved knee joints of patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* **28**, 287–292 (1989).
185. Kraan MC, Reece RJ, Smeets TJ, Veale DJ, Emery P, Tak PP. Comparison of synovial tissues from the knee joints and the small joints of rheumatoid arthritis patients: Implications for pathogenesis and evaluation of treatment. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;46(8):2034-8. doi: 10.1002/art.10556. PMID: 12209505.
186. Soden M, Rooney M, Cullen A, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Immunohistological features in the synovium obtained from clinically uninvolved knee joints of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1989 Aug;28(4):287-92. doi: 10.1093/rheumatology/28.4.287. PMID: 2787183.
187. Najm A, Costantino F, Alivernini S, Alunno A, Bianchi E, Bignall J, Boyce B, Cañete JD, Carubbi F, Durez P, Fonseca JE, Just SA, Largo R, Manzo A, Maybury M, Naredo E, Orr C, Pitzalis C, Rivellese F, Romão VC, van Rompay J, Tas SW, Veale DJ, D'Agostino MA, Filer A. EULAR points to consider for minimal reporting requirements in synovial tissue research in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2022 Dec;81(12):1640-1646. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221875. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35210263.
188. Courties, A. *et al.* Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* **23**, 1955–1965 (2015).
189. Jaisson, S., Pietremont, C. & Gillery, P. Carbamylation-derived products: bioactive compounds and potential biomarkers in chronic renal failure and atherosclerosis. *Clin. Chem.* **57**, 1499–1505 (2011).
190. Wang, Z. *et al.* Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat. Med.* **13**, 1176–1184 (2007).
191. Jiang, X. *et al.* Anti-CarP antibodies in two large cohorts of patients with rheumatoid arthritis and their relationship to genetic risk factors, cigarette smoking and other autoantibodies. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 1761–1768 (2014).
192. Humby F, Bombardieri M, Manzo A, Kelly S, Blades MC, Kirkham B, Spencer J, Pitzalis C. Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium. *PLoS Med.* 2009 Jan 13;6(1):e1. doi: 10.1371/journal.pmed.0060001. PMID: 19143467; PMCID: PMC2621263.
193. Rosengren S, Wei N, Kalunian KC, Zvaifler NJ, Kavanaugh A, Boyle DL. Elevated autoantibody content in rheumatoid arthritis synovia with lymphoid aggregates and the effect of rituximab. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R105. doi: 10.1186/ar2497. Epub 2008 Sep 1. PMID: 18761748; PMCID: PMC2592782.
194. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, Abbed K, Combe B, Le Loët X, Tebib J, Sibilia J, Taoufik Y, Dougados M, Mariette X. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum.* 2011 Apr;63(4):933-8. doi: 10.1002/art.30233. PMID: 21225699.
195. Vos K, Thurlings RM, Wijbrandts CA, van Schaardenburg D, Gerlag DM, Tak PP. Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Mar;56(3):772-8. doi: 10.1002/art.22400. PMID: 17328049.
196. Kavanaugh A, Rosengren S, Lee SJ, Hammaker D, Firestein GS, Kalunian K, Wei N, Boyle DL. Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (ARISE trial). 1: clinical and synovial biomarker results. *Ann Rheum Dis.* 2008 Mar;67(3):402-8. doi: 10.1136/ard.2007.074229. Epub 2007 Jul 20. PMID: 17644541; PMCID: PMC2754142.
197. Kim HJ, Krenn V, Steinhauser G, Berek C. Plasma cell development in synovial germinal centers in patients with rheumatoid and reactive arthritis. *J Immunol.* 1999 Mar 1;162(5):3053-62. PMID: 10072558.
198. Krenn V, Hensel F, Kim HJ, Souto Carneiro MM, Starostik P, Ristow G, König A, Vollmers HP, Müller-Hermelink HK. Molecular IgV(H) analysis demonstrates highly somatic mutated B cells in synovialitis of osteoarthritis: a degenerative disease is associated with a specific, not locally generated immune response. *Lab Invest.* 1999 Nov;79(11):1377-84. PMID: 10576208.
199. Ruddle NH. Lymphatic vessels and tertiary lymphoid organs. *J Clin Invest.* 2014 Mar;124(3):953-9. doi: 10.1172/JCI71611. Epub 2014 Mar 3. PMID: 24590281; PMCID: PMC3934190.

200. Antonioli L, Fornai M, Pellegrini C, Masi S, Puxeddu I, Blandizzi C. Ectopic Lymphoid Organs and Immune-Mediated Diseases: Molecular Basis for Pharmacological Approaches. *Trends Mol Med*. 2020 Nov;26(11):1021-1033. doi: 10.1016/j.molmed.2020.06.004. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32600794.
201. Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, Gaxiola M, Selman M, Randall TD. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2006 Dec;116(12):3183-94. doi: 10.1172/JCI28756. PMID: 17143328; PMCID: PMC1678820.
202. Bugatti S, Caporali R, Manzo A, Vitolo B, Pitzalis C, Montecucco C. Involvement of subchondral bone marrow in rheumatoid arthritis: lymphoid neogenesis and in situ relationship to subchondral bone marrow osteoclast recruitment. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3448-59. doi: 10.1002/art.21377. PMID: 16258900.
203. Klimiuk PA, Goronzy JJ, Björnsson J, Beckenbaugh RD, Weyand CM. Tissue cytokine patterns distinguish variants of rheumatoid synovitis. *Am J Pathol*. 1997 Nov;151(5):1311-9. PMID: 9358757; PMCID: PMC1858087.
204. Bugatti S, *et al*. High expression levels of the B cell chemoattractant CXCL13 in rheumatoid synovium are a marker of severe disease. *Rheumatology (Oxford)* **53**, 1886–1895 (2014).
205. Humby F, Lewis M, Ramamoorthi N, Hackney JA, Barnes MR, Bombardieri M, Setiadi AF, Kelly S, Bene F, DiCicco M, Riahi S, Rocher V, Ng N, Lazarou I, Hands R, van der Heijde D, Landewé RBM, van der Helm-van Mil A, Cauli A, McInnes I, Buckley CD, Choy EH, Taylor PC, Townsend MJ, Pitzalis C. Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):761-772. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214539. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30878974; PMCID: PMC6579551.
206. Cañete JD, Celis R, Moll C, Izquierdo E, Marsal S, Sanmartí R, Palacín A, Lora D, de la Cruz J, Pablos JL. Clinical significance of synovial lymphoid neogenesis and its reversal after anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):751-6. doi: 10.1136/ard.2008.089284. Epub 2008 May 21. PMID: 18495732.
207. Klaasen R, Thurlings RM, Wijbrandts CA, van Kuijk AW, Baeten D, Gerlag DM, Tak PP. The relationship between synovial lymphocyte aggregates and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3217-24. doi: 10.1002/art.24913. PMID: 19877042.
208. Dennis G Jr, Holweg CT, Kummerfeld SK, Choy DF, Setiadi AF, Hackney JA, Haverty PM, Gilbert H, Lin WY, Diehl L, Fischer S, Song A, Musselman D, Klearman M, Gabay C, Kavanaugh A, Endres J, Fox DA, Martin F, Townsend MJ. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R90. doi: 10.1186/ar4555. Epub 2014 Apr 30. PMID: 25167216; PMCID: PMC4060385.
209. Teng YK, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TW, van Laar JM. Residual inflammation after rituximab treatment is associated with sustained synovial plasma cell infiltration and enhanced B cell repopulation. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):1011-6. doi: 10.1136/ard.2008.092791. Epub 2008 Jul 22. PMID: 18647852.
210. Rosengren S, Wei N, Kalunian KC, Kavanaugh A, Boyle DL. CXCL13: a novel biomarker of B-cell return following rituximab treatment and synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Mar;50(3):603-10. doi: 10.1093/rheumatology/keq337. Epub 2010 Nov 23. PMID: 21098574.
211. Panayi GS, Lanchbury JS, Kingsley GH. The importance of the T cell in initiating and maintaining the chronic synovitis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992 Jul;35(7):729-35. doi: 10.1002/art.1780350702. PMID: 1622409.
212. Goronzy JJ, Weyand CM. Thymic function and peripheral T-cell homeostasis in rheumatoid arthritis. *Trends Immunol*. 2001 May;22(5):251-5. doi: 10.1016/s1471-4906(00)01841-x. PMID: 11323282.
213. Gaffen SL. The role of interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2009 Oct;11(5):365-70. doi: 10.1007/s11926-009-0052-y. PMID: 19772832; PMCID: PMC2811488.
214. Cooles FA, Isaacs JD, Anderson AE. Treg cells in rheumatoid arthritis: an update. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Sep;15(9):352. doi: 10.1007/s11926-013-0352-0. PMID: 23888361.
215. McGovern JL, Nguyen DX, Notley CA, Mauri C, Isenberg DA, Ehrenstein MR. Th17 cells are restrained by Treg cells via the inhibition of interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis responding to anti-tumor necrosis factor antibody therapy. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3129-38. doi: 10.1002/art.34565. PMID: 22674488.
216. Just SA, Humby F, Lindegaard H, Meric de Bellefon L, Durez P, Vieira-Sousa E, Teixeira R, Stoenoiu M, Werlinrud J, Rosmark S, Larsen PV, Pratt A, Choy E, Gendi N, Buch MH, Edwards CJ, Taylor PC, McInnes IB, Fonseca JE, Pitzalis C, Filer A. Patient-reported outcomes and safety in patients undergoing synovial biopsy: comparison of ultrasound-guided needle biopsy, ultrasound-guided portal and forceps and arthroscopic-guided synovial biopsy techniques in five centres across Europe. *RMD Open*. 2018 Oct 26;4(2):e000799. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000799. PMID: 30488001; PMCID: PMC6241983.
217. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003 Feb 14;299(5609):1057-61. doi: 10.1126/science.1079490. Epub 2003 Jan 9. PMID: 12522256.
218. Thornton AM, Korty PE, Tran DQ, Wohlfert EA, Murray PE, Belkaid Y, Shevach EM. Expression of Helios, an Ikaros transcription factor family member, differentiates thymic-derived from peripherally induced Foxp3+ T regulatory cells. *J Immunol*. 2010 Apr 1;184(7):3433-41. doi: 10.4049/jimmunol.0904028. Epub 2010 Feb 24. PMID: 20181882; PMCID: PMC3725574.
219. Samuels J, Ng YS, Coupillaud C, Paget D, Meffre E. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 2005 May 16;201(10):1659-67. doi: 10.1084/jem.20042321. PMID: 15897279; PMCID: PMC2212916.
220. Mukherjee, A.; Jantsch, V.; Khan, R.; Hartung, W.; Fischer, R.; Jantsch, J.; Ehrenstein, B.; Konig, M.F.; Andrade, F. Rheumatoid Arthritis-Associated Autoimmunity Due to Aggregatibacter actinomycetemcomitans and Its Resolution with Antibiotic Therapy. *Front. Immunol*. 2018, 9, 2352
221. Wells PM, Adebayo AS, Bowyer RCE, Freidin MB, Finckh A, Strowig T, Lesker TR, Alpizar-Rodriguez D, Gilbert B, Kirkham B, Cope AP, Steves CJ, Williams FMK. Associations between gut microbiota and genetic risk for rheumatoid arthritis in the

- absence of disease: a cross-sectional study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Jun 25;2(7):e418-e427. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30064-3. PMID: 33345197; PMCID: PMC7729822.
222. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, Lahey LJ, Derber LA, Chandra PE, Edison JD, Gilliland WR, Tibshirani RJ, Norris JM, Holers VM, Robinson WH. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012;7(5):e35296. doi: 10.1371/journal.pone.0035296. Epub 2012 May 25. Erratum in: *PLoS One*.doi: 10.1371/annotation/2e462817-ab93-4d78-95a4-1d8b9d172971. PMID: 22662108; PMCID: PMC3360701.
 223. Gottenberg, J. E. et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibody positivity are associated with a better effectiveness of abatacept: results from the Pan-European registry analysis. *Arthritis Rheumatol.* 68, 1346–1352
 224. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, Abbed K, Combe B, Le Loët X, Tebib J, Sibilia J, Taoufik Y, Dougados M, Mariette X. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum.* 2011 Apr;63(4):933-8. doi: 10.1002/art.30233. PMID: 21225699.
 225. Dharmapathi AA, Smith MD, Crotti TN, Holding CA, Vincent C, Weedon HM, Zannettino AC, Zheng TS, Findlay DM, Atkins GJ, Haynes DR. TWEAK and Fn14 expression in the pathogenesis of joint inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011 Mar 24;13(2):R51. doi: 10.1186/ar3294. PMID: 21435232; PMCID: PMC3132040.
 226. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol.* 2001 Oct 15;167(8):4710-8. doi: 10.4049/jimmunol.167.8.4710. PMID: 11591802.
 227. Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, Van Den Bosch F, Kruithof E, Van Damme N, Verbruggen G, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann Rheum Dis.* 2000 Dec;59(12):945-53. doi: 10.1136/ard.59.12.945. PMID: 11087697; PMCID: PMC1753054.
 228. Lindberg J, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, Nader G, Klareskog L, Catrina A, Thurlings R, Vervordeldonk M, Lundberg J, Tak PP. The gene expression profile in the synovium as a predictor of the clinical response to infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2010 Jun 25;5(6):e11310. doi: 10.1371/journal.pone.0011310. PMID: 20593016; PMCID: PMC2892481.
 229. Lewis MJ, Barnes MR, Blighe K, Goldmann K, Rana S, Hackney JA, Ramamoorthi N, John CR, Watson DS, Kummerfeld SK, Hands R, Riahi S, Rocher-Ros V, Rivellese F, Humby F, Kelly S, Bombardieri M, Ng N, DiCicco M, van der Heijde D, Landewé R, van der Helm-van Mil A, Cauli A, McInnes IB, Buckley CD, Choy E, Taylor PC, Townsend MJ, Pitzalis C. Molecular Portraits of Early Rheumatoid Arthritis Identify Clinical and Treatment Response Phenotypes. *Cell Rep.* 2019 Aug 27;28(9):2455-2470.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.091. PMID: 31461658; PMCID: PMC6718830.
 230. Orange DE, Agius P, DiCarlo EF, Robine N, Geiger H, Szymonifka J, McNamara M, Cummings R, Andersen KM, Mirza S, Figgie M, Ivashkiv LB, Pernis AB, Jiang CS, Frank MO, Darnell RB, Lingampali N, Robinson WH, Gravalles E; Accelerating Medicines Partnership in Rheumatoid Arthritis and Lupus Network; Bykerk VP, Goodman SM, Donlin LT. Identification of Three Rheumatoid Arthritis Disease Subtypes by Machine Learning Integration of Synovial Histologic Features and RNA Sequencing Data. *Arthritis Rheumatol.* 2018 May;70(5):690-701. doi: 10.1002/art.40428. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29468833; PMCID: PMC6336443.
 231. Humby F, Durez P, Buch MH, Lewis MJ, Rizvi H, Rivellese F, Nerviani A, Giorli G, Mahto A, Montecucco C, Lauwerys B, Ng N, Ho P, Bombardieri M, Romão VC, Verschueren P, Kelly S, Sainaghi PP, Gendi N, Dasgupta B, Cauli A, Reynolds P, Cañete JD, Moots R, Taylor PC, Edwards CJ, Isaacs J, Sasieni P, Choy E, Pitzalis C; R4RA collaborative group. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet.* 2021 Jan 23;397(10271):305-317. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32341-2. PMID: 33485455; PMCID: PMC7829614.
 232. De Groof A, Ducreux J, Humby F, Nzeusseu Toukap A, Badot V, Pitzalis C, Houssiau FA, Durez P, Lauwerys BR. Higher expression of TNF α -induced genes in the synovium of patients with early rheumatoid arthritis correlates with disease activity, and predicts absence of response to first line therapy. *Arthritis Res Ther.* 2016 Jan 20;18:19. doi: 10.1186/s13075-016-0919-z. PMID: 26792343; PMCID: PMC4719339.
 233. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, Wakefield RJ, O'Connor PJ, Emery P. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec;54(12):3761-73. doi: 10.1002/art.22190. PMID: 17133543.
 234. Anandarajah A, Thiele R, Giampoli E, Monu J, Seo GS, Feng C, Ritchlin CT. Patients with rheumatoid arthritis in clinical remission manifest persistent joint inflammation on histology and imaging studies. *J Rheumatol.* 2014 Nov;41(11):2153-60. doi: 10.3899/jrheum.140411. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25274900.
 235. Alivernini S, Toluoso B, Petricca L, Bui L, Di Sante G, Peluso G, Benvenuto R, Fedele AL, Federico F, Ferraccioli G, Gremese E. Synovial features of patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in clinical and ultrasound remission differ under anti-TNF therapy: a clue to interpret different chances of relapse after clinical remission? *Ann Rheum Dis.* 2017 Jul;76(7):1228-1236. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210424. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28119289; PMCID: PMC5530352.
 236. Klaasen R, Thurlings RM, Wijbrandts CA, van Kuijk AW, Baeten D, Gerlag DM, Tak PP. The relationship between synovial lymphocyte aggregates and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11):3217-24. doi: 10.1002/art.24913. PMID: 19877042.
 237. Badot V, Galant C, Nzeusseu Toukap A, Theate I, Maudoux AL, Van den Eynde BJ, Durez P, Houssiau FA, Lauwerys BR. Gene expression profiling in the synovium identifies a predictive signature of absence of response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R57. doi: 10.1186/ar2678. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19389237; PMCID: PMC2688209.

238. Bradfield PF, Amft N, Vernon-Wilson E, et al. Rheumatoid fibroblast-like synoviocytes overexpress the chemokine stromal cell-derived factor 1 (CXCL12), which supports distinct patterns and rates of CD4⁺ and CD8⁺ T cell migration within synovial tissue. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2472 – 2482.
239. Timmer TC, Baltus B, Vondenhoff M, et al. Inflammation and ectopic lymphoid structures in rheumatoid arthritis synovial tissues dissected by genomics technology: identification of the interleukin-7 signaling pathway in tissues with lymphoid neogenesis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2492 – 2502.
240. Buckley CD. Why does chronic inflammation persist: an unexpected role for fibroblasts. *Immunol Lett* 2011; 138:12 – 14.
Krenn V, Morawietz L, Burmester GR, Kinne RW, Mueller-Ladner U, Muller B, Haupl T. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology*. 2006 Oct;49(4):358-64. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02508.x. PMID: 16978198.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : SZTEJKOWSKI Prénom : Grégoire

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L 335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

À Strasbourg, le 22/06/2023

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

Les biopsies synoviales au cours de la polyarthrite rhumatoïde : Synthèse scientifique, progrès physiopathologiques et perspectives d'aide thérapeutique

Introduction : L'utilisation de la biopsie synoviale au cours des rhumatismes inflammatoires est essentiellement limitée à la recherche médicale. Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), rhumatisme inflammatoire le plus fréquent, des « pathotypes » d'infiltration tissulaire ont été identifiés. Au cours de ce travail de thèse, nous avons réalisé en deuxième partie une étude rétrospective. Le but de est d'évaluer les caractéristiques des patients et leur réponse thérapeutique selon les pathotypes synoviaux.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective sur l'ensemble des prélèvements synoviaux de patients atteints de PR réalisés entre 2016 et 2023. Les biopsies ont été analysées par un anatomo-pathologiste expert puis repartis selon leur pathotype (lympho-myéloïde, myéloïde et fibroïde) en fonction de score semi-quantitatifs consensuels (0 = Absence ; 4 = Infiltration majeure) spécifique à chaque population cellulaire (CD3, CD8, CD20, CD68, CD138).

Résultats : Parmi les 19 prélèvements, 14 présentaient un pathotype lympho-myéloïde et 5 un pathotype myéloïde. Aucun pathotype fibroïde n'a été retrouvé. Dans les pathotypes lympho-myéloïdes, 5 prélèvements montraient une infiltration lymphocytaire B diffuse associée à une faible infiltration plasmocytaire ; 6 une infiltration riche lymphocytaire B et plasmocytaire avec mise en évidence d'une structure lymphoïde tertiaire (centre germinatif) pour 2 prélèvements. 3 autres prélèvements présentaient une infiltration plasmocytaire majeure avec faible infiltration lymphocytaire B (Score 1 à 2/4). Ces 3 patients avaient auparavant bénéficié d'un traitement par anti-CD20 avec inefficacité primaire et conservaient une activité de la maladie élevée au moment de la biopsie synoviale.

Les cinq pathotypes myéloïdes, correspondent à des patients avec une PR majoritairement immuno-négative et érosive dont l'évolution a été favorable après la biopsie.

Les 19 biopsies présentaient le même degré d'infiltration lymphocytaire TCD8. Aucun pathotype fibroïde n'a été observé. Sur les 19 prélèvements, 11 biopsies ont été réalisées à visée de diagnostic différentiel. 8 prélèvements ont été réalisés chez des patients ayant eu une PR difficile à traiter selon l'EULAR. 6 de ces patients avaient un pathotype lympho-myéloïde et 2 un pathotype myéloïde. L'évolution des patients après la réalisation du prélèvement synovial est favorable du fait de l'utilisation de JAK inhibiteurs, anti-IL-6, anti-CD20 ou encore d'une combothérapie (association JAK inhibiteur et anti-TNF chez 2 patients ayant un pathotype lympho-myéloïde).

Discussion : Au sein des patients PR présentant un pathotype synovial lympho-myéloïde certains voient leur membrane synoviale infiltrée par des contingents cellulaires B diffus, tandis que d'autres présentent une infiltration plasmocytaire associée à une infiltration lymphocytaire B minime. Cette observation pose la question de l'utilisation de thérapies ciblées visant le plasmocyte (par exemple anti-CD38) chez ces patients. D'autres études sont nécessaires en raison de la faible taille de l'échantillon

Conclusion : Cette étude montre l'intérêt de l'utilisation des pathotypes synoviaux pour la prise en charge de la PR difficile à traiter et suggère l'utilisation de thérapeutiques innovantes ciblant les plasmocytes chez un sous-groupe de patients réfractaires.