



UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1990

Thèse N° 58

**INTERLEUKINE DEUX, INTERLEUKINE UN ALPHA ET BETA
PLASMATIQUES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE EVOLUTIVE
ET EN REMISSION.**

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 1990**

par

Christine BONNET

née le 29 mai 1961 à LISIEUX.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur **DESPROGES-GOTTERON** Président
Monsieur le Professeur **LABROUSSE** Juge
Monsieur le Professeur **RIGAUD** Juge
Monsieur le Professeur **TREVES** Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie ortho- pédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A mes parents,
A Dominique et Dominique
et leurs enfants,
A toute ma famille,

Avec toute ma reconnaissance.
Qu'ils soient assurés de ma
profonde affection.

A mes Amis,

A mes collègues de l'Internat,

A tout le Personnel du service de Rhumatologie.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur R. DESPROGES-GOTTERON,

Professeur des Universités de Clinique Thérapeutique et
Rhumatologique - Médecin des Hôpitaux -

Chef de Service -

Correspondant de l'Académie Nationale de Médecine.

Il nous a fait l'honneur de présider
cette thèse.

Ses qualités pédagogiques, sa
gentillesse et sa disponibilité nous
ont permis de découvrir la
Rhumatologie.

Qu'il trouve ici le témoignage de
notre reconnaissance et de notre
respectueux attachement.

A NOS JUGES

Monsieur Cl. LABROUSSE,

Professeur des Universités de Rééducation Fonctionnelle -
Médecin des Hôpitaux -
Chef de Service.

Il nous a enseigné la Rhumatologie.

Nous sommes très sensibles à sa
présence dans ce jury.

Qu'il soit assuré de notre profond
respect.

Monsieur M. RIGAUD,

**Professeur ds Universités de Biochimie -
Biologiste des Hôpitaux.**

**Il a accepté de juger cette thèse.
Qu'il soit assuré de notre
reconnaissance et de notre profond
respect.**

Monsieur R. TREVES,

Professeur des Universités de Thérapeutique -

Médecin des Hôpitaux.

Il nous a inspiré ce travail et aidé
à sa réalisation.

Dans le service, nous avons apprécié
sa grande rigueur intellectuelle,
l'étendue de ses connaissances et son
dynamisme.

Qu'il soit assuré de notre
reconnaissance.

Nous tenons à remercier

Monsieur le Docteur BERTIN,
Monsieur le Docteur DARREYE,
Madame Marie-Françoise IMBERT,

pour leur aide précieuse.

P L A N

P L A N

CHAPITRE I : INTRODUCTION.

CHAPITRE II : POLYARTHRITE RHUMATOIDE EN REMISSION.

CHAPITRE III : PRESENTATION CLINIQUE.

CHAPITRE IV : DOSAGE DE L'INTERLEUKINE 2 DANS LA
POLYARTHRITE RHUMATOIDE EVOLUTIVE ET
EN REMISSION.

CHAPITRE V : DOSAGE DE L'INTERLEUKINE 1 DANS LA
POLYARTHRITE RHUMATOIDE EVOLUTIVE ET
EN REMISSION.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

TABLE DES MATIERES.

ABREVIATIONS.

- A R A : American Rheumatism Association.
- C R P : C Reactive Protein.
- H L A : Human Leucocyte Antigen.
- I L : Interleukine.
- I N F : Interferon.
- N K : Natural Killer
- P R : Polyarthrite rhumatoïde.
- T G F : Transforming Growth Factor.
- U I : Unités Internationales.
- μ l : Microlitre.
- ng : Nanogramme.
- nm : Nanomètre.
- pg : Picogramme.

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (P.R.) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, touchant 0,3 à 1,5 % de la population.

La P.R. est une affection à deux visages : c'est d'abord un rhumatisme inflammatoire chronique, qui évolue vers des déformations et des destructions articulaires liées à la synovite rhumatoïde. C'est aussi une maladie systémique, puisqu'il existe de fréquentes manifestations extra-articulaires.

Malgré de nombreux travaux consacrés à cette maladie, sa pathogénie reste mal connue. Des facteurs endocriniens, génétiques, d'environnement et immunologiques semblent participer à sa pathogénie, faisant de la P.R. une maladie poly-factorielle.

Dans le souci de contribuer à la recherche de la pathogénie de la P.R., il nous a semblé intéressant de comparer une population de P.R. en rémission à une population de P.R. en poussée. Dans 10 % des cas, une rémission de la P.R. peut être observée soit spontanément, soit grâce à un traitement de fond [59]. Il semble logique de penser que l'étude comparée des médiateurs de la réponse immune entre ces deux populations puisse éventuellement mettre en évidence le rôle privilégié de certains facteurs dans l'évolutivité de la maladie.

A la base de ce travail, une étude clinique précise a été réalisée, de manière à définir et à regrouper les deux catégories de patients et ceci grâce aux critères de Pinals [71] pour les polyarthrites rhumatoïdes en rémission et aux critères de l'A R A [3] pour les polyarthrites rhumatoïdes évolutives. Puis, dans chacun des deux groupes de patients, nous avons réalisé, par technique enzymo-immunométrique, les dosages plasmatiques de l'Interleukine 2 et des Interleukines 1 et 1 β , médiateurs importants de l'immunité cellulaire et humorale.

POLYARTHRITE RHUMATOIDE

EN REMISSION

POLYARTHRITE RHUMATOIDE EN REMISSION.

La notion de P.R. en rémission est une notion maintenant ancienne, datant principalement des travaux de DUTHIE [20,21], et SHORT [97,98] en 1957. La rémission peut s'observer spontanément, sous traitement de fond ou symptomatique. Elle peut aussi survenir lors de maladies intercurrentes ou d'états physiologiques particuliers ; il s'agit principalement de l'hépatite virale ou médicamenteuse, même non ictérique [74], de l'infection par le virus HIV [42,43] et de la grossesse [43]. Ces situations provoquent toutes trois des perturbations immunologiques profondes.

Jusqu'en 1981, aucune définition précise de la rémission de la P.R. n'avait été donnée. Chaque équipe ayant ses propres critères de rémission, la comparaison des différentes études n'en était que plus mal aisée. C'est en 1981 que PINALS , MASI et LARSEN [71], au nom d'un sous-comité du comité des critères diagnostiques et thérapeutiques de l'American Rheumatism Association (A R A), ont proposé 6 critères pour définir la P.R. en rémission.

I - CRITERES DE REMISSION PROPOSES PAR L'A.R.A.

I-1 - DEFINITION DES CRITERES DE L'A.R.A. [71]

En 1981, l'A R A a désigné un groupe de recherche afin de déterminer des critères de rémission de la P.R.. L'enquête s'est basée sur les réponses à un questionnaire rempli par 35 rhumatologues, concernant 344 patients atteints de P.R.

Au terme de cette enquête, ils ont proposé de considérer un patient en rémission complète s'il présentait, pendant une durée minimale de deux mois consécutifs, au moins 5 des 6 critères suivants, et en rémission incomplète s'il présentait 3 ou 4 critères :

- dérouillage matinal absent ou n'excédant pas 15 minutes,
- absence de fatigue,
- absence de douleur articulaire à l'interrogatoire du patient,
- absence de douleur à la pression ou à la mobilisation des articulations,
- absence d'épanchement synovial ou téno-synovial,
- vitesse de sédimentation inférieure à 30 mm à la première heure chez la femme, à 20 mm à la première heure chez l'homme.

Les critères d'exclusion ont été les suivants :

- manifestations cliniques de vascularite active,
- péricardite, pleurésie, myosite,
- et/ou perte de poids récente inexplicée ou hyperthermie secondaire à la P.R..

**I-2 - SENSIBILITE - SPECIFICITE DES CRITERES DE
REMISSION COMPLETE DE L'A.R.A.**

La sensibilité se définit comme la proportion de patients en rémission complète, qui satisfont aux critères de rémission complète de l'A.R.A.

La spécificité se définit comme la proportion de patients en rémission partielle ou présentant une maladie active, qui ne satisfont pas aux critères de rémission complète de l'A R A.

Lors de la première étude, rétrospective, réalisée par le comité de l'A R A en 1981, avec 5 des 6 critères présents, les résultats ont été les suivants [71] :

- sensibilité : 72 %
- spécificité : 100 %.

Ces résultats ont été corroborés par l'étude de **WOLFE** et **HAWLEY**, aussi rétrospective, publiée en 1985 [112] :

- sensibilité : 80,2 %
- spécificité : 96 %.

En 1987, ALARCON publiait une nouvelle étude, cette fois-ci prospective [1] réalisée à partir de deux groupes de patients atteints de P.R. ; un groupe de 181 patients était de nationalité Nord-Américaine, l'autre groupe de 44 patients de nationalité péruvienne.

Les résultats ont été les suivants :

- Pour la population Nord-Américaine :

. sensibilité : 8 %

. spécificité : 100 %

- Pour la population péruvienne :

. sensibilité : 76,4 %

. spécificité : 100 %.

Le pourcentage de la sensibilité dans la population Nord-Américaine (8 %) n'est pas corroboré aux résultats des études précédentes. Certaines des critiques proposées dans le chapitre suivant permettent d'expliquer en partie ce résultat.

II - DISCUSSION DE LA NOTION DE REMISSION PROPOSEE PAR L'A R A.

Si la proposition de l'A R A représente un louable effort de définition de rémission, à laquelle les rhumatologues puissent se référer, elle n'est pas exempte de critiques.

L'étude du sous comité de l'A R A de 1981 était rétrospective. Elle avait regroupé 344 observations de P.R., fournies par 35 rhumatologues. Elles ont été classées en 3 groupes : P.R. en rémission complète, en rémission partielle ou en activité. Le classement des patients dans l'un des trois groupes était laissé à l'appréciation de chaque clinicien. Pour chaque patient étaient fournis des renseignements cliniques et biologiques détaillés. L'étude multi-paramétrique de ces renseignements, ainsi qu'une étude de la sensibilité et de la spécificité de chacun d'eux, avaient permis de dégager les six critères précédemment exposés.

Or SHARP , dès 1982, notait que seule une étude prospective permettrait de valider ces critères [94]. La seule étude prospective publiée, celle d' ALARCON [1] a mis en évidence la faible sensibilité des critères dans la population Nord-Américaine. L'origine ethnique ou culturelle de chaque patient influence très certainement la réponse à certains critères.

Une des critiques faites à l'encontre de ces critères, est la notion de durée minimale de la rémission complète de deux mois.

En effet, lors des premières années d'évolution de la P.R., des épisodes de rémission, habituellement incomplète, mais parfois complète, peuvent s'observer.

SHORT indique que pendant les 7 premières années d'évolution de la P.R., les 2/3 de cette période se passent en rémission [97].

La durée minimale de deux mois pour authentifier la rémission est peut-être un peu brève. On risque en effet d'inclure en rémission des P.R. d'évolution récente, qui présenteront ensuite de nouvelles poussées.

Parmi les 5 critères cliniques retenus, les notions de douleur et d'asthénie sont très subjectives. ALARCON évoque cette subjectivité pour expliquer en partie la faible sensibilité des critères chez les patients Nord-Américains, par rapport aux Péruviens, ces deux peuples n'ayant pas les mêmes notions culturelles de douleur ou d'asthénie [1,101].

Bien que moins subjectif, le critère d'absence de douleur articulaire à la mobilisation est parfois difficilement obtenu. Dans la série de 32 patients de MAZIERES [59], c'est le critère le moins souvent retrouvé. La douleur à la mobilisation n'est pas toujours liée à une maladie inflammatoire active. En effet, peu nombreux sont les patients qui, en rémission complète, n'ont aucun dommage articulaire résiduel, que ce soient des déformations articulaires, des destructions ostéo-cartilagineuses et/ou des lésions arthrosiques secondaires. Ces dommages articulaires peuvent provoquer une douleur à la mobilisation.

Il faut aussi remarquer que, dans les critères de l'ARA, le critère d'absence de douleurs articulaires à la mobilisation ne peut être retenu, même si la raison de son défaut n'est pas imputable à la P R. Le critère ne peut être retenu s'il existe, par exemple, une douleur articulaire liée à une arthrose primitive.

L'absence de critères biologiques autres que la VS, notamment immunologiques, ou radiologiques est à remarquer.

Lors de l'enquête de l'A R A en 1981, le dosage des facteurs rhumatoïdes (F.R.) a été effectué dans les trois groupes de patients : P.R. évolutive, en rémission incomplète et complète. Entre ces trois groupes, le taux de F.R. n'avait que peu de valeur discriminative [71]. Dans la P.R. en rémission, le taux est en général bas ; mais il peut être aussi élevé dans 22 % des cas.

Pour l'utilisation de critères radiologiques, il existe certaines difficultés. Puisqu'il est habituellement reconnu que l'apparition de nouvelles érosions est l'évidence d'une maladie active, on pourrait utiliser comme critère de rémission la stabilisation des lésions radiologiques. Cependant, lorsque les patients ont une P.R. avec destruction articulaire avancée, il est difficile de voir s'il apparaît de nouveaux dommages articulaires. De plus, dans certaines conditions, les érosions peuvent s'étendre en l'absence d'inflammation active, des facteurs mécaniques pouvant contribuer à la détérioration articulaire [113].

CABRAL [7] a récemment proposé la notion de rémission radiologique, en utilisant une radiographie de la main. Chez ces patients en rémission complète depuis au-moins deux ans, il a remarqué, pour un grand nombre d'entre eux, l'apparition d'ostéophytes symétriques aux articulations métacarpophalangiennes et une apposition osseuse aux styloïdes. L'apparition de ces modifications signifierait que les patients ne souffrent plus d'un processus inflammatoire catabolique et qu'il se produit un processus de réparation osseuse post-inflammatoire.

III - FREQUENCE DE LA REMISSION.

Il est difficile d'établir une fréquence non biaisée de la rémission. Cependant, **SHORT** et coll. [97] notaient 13,2 % de rémission en 1954, chez des patients suivis depuis 15 ans en moyenne et traités uniquement par antalgiques, repos et traitement orthopédique. 11,3 % des P.R. de **DUTHIE** [21], suivies depuis 5 à 6 ans, sont en rémission.

Plus récemment, **ROTH** [83] constatait 9 % de rémission complète parmi 275 patients. **RASKER** et **CASH** [78] notaient qu'après 15 ans d'évolution, 13,8 % de leurs patients avaient une capacité fonctionnelle normale. Dans la série de patients de **MAZIERES** [59], la fréquence est évaluée à 10,5 %.

L'ensemble de ces résultats converge pour suggérer qu'environ un malade sur dix présente des rémissions après une longue évolution de la maladie.

IV - DUREE DE LA REMISSION.

L'analyse de l'A R A concluait à la nécessité d'une durée minimale de deux mois, pour authentifier la rémission [71]. Dans leur série, la durée moyenne de rémission était de 16 mois, avec des durées extrêmes de moins d'un mois à cinq ans. Seuls 41 % des patients avaient une rémission supérieure à un an. Dans l'étude de **SHORT** [98], en 1957, sur 250 patients hospitalisés et suivis durant 30 ans, 23 ont eu des rémissions d'environ 22 ans, interrompues cependant d'épisodes inflammatoires.

WOLFE [112] retrouvait une durée moyenne de rémission de 10 mois. Dans la série de **MAZIERES** [59], celle-ci était de 30 mois.

La durée moyenne de la rémission complète semble être de 15 mois, durée tout de même brève vis à vis de la durée d'évolution de la P.R..

V - FACTEURS PRONOSTIQUES.

V-1 - AGE DE DEBUT DE LA MALADIE.

Les avis sont divergents. **DUTHIE** [2] notait qu'il n'avait que peu de valeur dans la prédiction de l'évolution de la maladie. **MAZIERES** a corroboré cette notion [59].

SHORT [97], par contre, signalait le meilleur pronostic d'un âge inférieur à 40 ans, d'un début aigu de la maladie avec hyperthermie, douleur et inflammation articulaire importante. Mais s'agissait-il de P.R. comme elle est actuellement définie ? [45].

Enfin, **WOLFE** [112] remarquait que les patients en rémission présentaient un âge de début de la maladie plus tardif.

V-2 - SEXE.

Il ne semble pas qu'il y ait de différence significative.

SHORT [97] retrouvait une plus grande proportion d'hommes parmi les patients en rémission complète, ainsi que **MASI** [58] et **WOLFE** [112]. Par contre, d'autres études, comme celles de **RAGAN** [76] et **MAZIERES** [59] n'ont pu attribuer d'influence déterminante au sexe.

V-3 - GROUPE HLA ET REMISSION.

Certains groupages HLA de classe II sont associés à la P.R.. Il s'agit essentiellement du HLA DR₄ retrouvé dans 50 à 60 % des cas [104] et du HLA DR₁ dans 38 % des cas [91].

De nombreuses enquêtes n'ont pas trouvé de corrélation entre le profil évolutif de la maladie et le phénotype HLA. Cependant, il semblerait que les antigènes HLA DR₂ et DR₄, dont la fréquence est diminuée dans la P.R., soient protecteurs [19,92].

V-4 - INFLUENCE DU TRAITEMENT DE FOND.

Tout d'abord, il peut paraître surprenant que dans la définition de la P.R. en rémission, il ne soit pas fait référence de l'existence ou non d'un traitement de fond.

Dans l'étude préliminaire de l'A.R.A., l'examen des caractères cliniques et évolutifs des patients en rémission complète, avec traitement ou n'ayant jamais reçu de traitement de fond, n'avait pas permis d'objectiver de différence significative [71]. Mais il faut tout de même noter le faible nombre de patients en rémission complète, n'ayant jamais reçu de traitement de fond (21 sur 175 patients en rémission complète).

Dans la littérature, les séries anciennes de malades non traités (en-dehors des salicylates et des soins physiques) ont les mêmes pourcentages de rémission que les séries de malades traités par des traitements de fond [83].

Si l'on reprend l'étude des traitements de fond des patients en rémission complète des trois principales séries, on obtient :

1) Dans la série de PINALS [71] de 175 patients en rémission complète :

- 63 n'ont pas de traitement de fond lors de l'enquête :
- 21 n'ont jamais reçu de traitement de fond,

- 42 ont eu un traitement de fond auparavant :

- . sels d'or : 53 %,
- . anti-paludéens de synthèse : 26 %,
- . azathioprine : 20,6 %.

- 112 sont en rémission complète avec un traitement de fond :

- . sels d'or : 80,2 %,
- . anti-paludéens de synthèse : 11,8 %,
- . D-Pénicillamine : 5,2 %,
- . azathioprine : 2,6 %.

2) Dans la série de WOLFE [112] de 83 patients en rémission complète :

- 8 n'ont jamais reçu de traitement de fond,

- les patients traités ont :

- . sels d'or : 17,6 %,
- . D-Pénicillamine : 13,8 %,
- . autres, non précisés : 68,6 %.

3) Dans la série de MAZIERES [59] de 32 patients en rémission complète.

- Tous avaient un traitement de fond lors de la rémission :

- . sels d'or : 26 %,
- . anti-paludéens de synthèse : 20 %,
- . D-Pénicillamine : 17,5 %,
- . Immuno-suppresseurs : 26 %, (Chloraminophène - Cyclophosphamide),
- . Prynithol : 8,8 %.

Quelques éléments se dégagent de ces données :

- Les patients en rémission complète sans traitement de fond sont peu nombreux. Cela peut s'expliquer par un biais de recrutement, ces patients consultant peu leur rhumatologue.

- Dans l'ensemble des trois séries, on peut remarquer la prise, pour un pourcentage élevé de patients, de sels d'or. Ce traitement, bientôt sexagénaire, a été un des plus étudiés et des plus utilisés. Quelques séries ont déjà permis d'étudier le pourcentage de rémission sous ce traitement.

SRINIVASAN [102] en 1979, rapportait un pourcentage de rémission de 42 %. SHARP [95], en 1982, en utilisant comme seul critère de rémission l'absence de douleurs articulaires, notait une rémission dans 37 % des cas. SAMBROOK [88], en 1982, notait un contrôle complet de la synovite rhumatoïde dans 38 % des cas. Mais des pourcentages plus bas ont aussi été observés. GASPE et SPENCER [31], dans une étude rétrospective de 12 ans, retrouvaient 17,3 % de rémission. KEAN [44] en 1983, rapportait une fréquence de rémission inférieure à 10 %. Enfin, SHIN [96], dans une étude rétrospective de 297 patients traités par sels d'or, n'observait une rémission d'au-moins deux ans, que dans 8 % des cas. Les trois études plus récentes montrent la même hétérogénéité de résultats : 80 % de rémission à 17 %.

Ensuite, suivant les équipes, les meilleurs pourcentages de rémission complète avec traitement de fond sont obtenus :

- soit par la D-Pénicillamine,
- soit les anti-paludéens de synthèse, comme dans les séries de PINALS [71] et MAZIERES [59].

Enfin, dans la série plus récente de **MAZIERES** [59], les immuno-suppresseurs (Cyclophosphamide, Chloraminophène) obtiennent des pourcentages de rémission intéressants.

Pour clore ce chapitre sur l'influence éventuelle d'un traitement de fond sur la rémission complète, nous évoquerons le rôle d'un traitement de fond plus récent, le Méthotrexate. Plusieurs équipes n'obtiennent actuellement qu'un faible pourcentage de rémission complète : 3,8 % dans la série de **KRAUSE** [49], 14 % pour **WEINSTEIN** [108], 6,8 % pour **KREMER** [50], aucune rémission dans l'étude contrôlée de **WILLIAMS** [111].

Cette revue rapide de la littérature des traitements de fond de la P.R., lors de la rémission, ne nous permet pas, bien sûr, de mettre en évidence le produit capable d'induire une rémission chez tous les patients.

Quant au pourcentage de rémission sous Methotrexate, celui-ci est étonnamment bas dans les premières études publiées.

Cependant, le recul n'est probablement pas encore suffisant.

VI - CONCLUSIONS.

VI-1 - INTERET DES CRITERES DE PINALS.

Les critères de rémission complète proposés par l'A R A en 1981, ont certains mérites :

- ils permettent de servir de référence à l'ensemble des rhumatologues,
- leur sensibilité et spécificité sont, dans l'ensemble des études, bonnes.

VI-2 - PRINCIPALES CONCLUSIONS DES ETUDES DE REMISSION COMPLETE SELON LES CRITERES DE L'A R A.

- La fréquence de la rémission complète est de 10 % environ des patients atteints de P.R..

- La durée moyenne de rémission est de 15 mois, période nettement supérieure aux 2 mois requis dans les critères.

- Il ne semble pas y avoir d'influence de l'âge de début de la maladie, du sexe du patient.

- L'ensemble des études publiées comporte peu de patients sans traitement de fond. Ces patients, consultant peu leur rhumatologue, doivent être perdus de vue pour la plupart.

- Aucun traitement de fond ne permet d'obtenir actuellement une rémission complète de longue durée chez tous les patients. On peut remarquer la fréquence plus élevée d'utilisation des sels d'or lors de la rémission. Les études plus récentes mettent aussi en évidence l'intérêt des immuno-suppresseurs. Quant au Méthotrexate, qui ne semble pas avoir d'activité immuno-suppressive, à la posologie utilisée en Rhumatologie [90], son utilité pour l'induction d'une rémission reste encore à déterminer.

VI-3 - PLUSIEURS TYPES DE REMISSION COMPLETE ?

Les critères de l'A R A, essentiellement cliniques, englobent probablement plusieurs types de rémission :

- une rémission clinique et/ou biologique,
- une rémission radiologique, qui pourrait se définir par l'apparition d'une construction osseuse, preuve de l'arrêt des phénomènes destructeurs.

Pour mieux cerner les patients en rémission complète, il serait peut-être utile d'associer aux critères cliniques, des critères radiologiques simples, ainsi que des critères immunologiques, comme le dosage d'interleukines.

Il serait peut-être utile aussi de dissocier deux sous-groupes de patients en rémission complète, en fonction de la prise ou non d'un traitement de fond. En effet, comme nous le verrons dans les chapitres sur les Interleukines 1 et 2, le profil immunologique de ces deux sous-groupes semble être différent.

PRESENTATION CLINIQUE

PRESENTATION CLINIQUE.

Pour la réalisation de cette étude, les sérums de vingt sept patients ont été utilisés. Leur répartition est la suivante :

- Neuf patients atteints d'une P.R. en rémission, selon les critères de PINALS ,
- Neuf patients atteints d'une P.R. évolutive,
- Neuf sujets sains ; les sérums de ce groupe témoin ont été employés lors de l'évaluation de l'activité de l'Interleukine 1 et de l'Interleukine 2.

I - ETUDE DU GROUPE DE NEUF PATIENTS PRESENTANT UNE P.R. EN REMISSION.

Ces 9 patients, 7 femmes et 2 hommes, porteurs d'une P.R. sont suivis en consultation dans le service de Rhumatologie du Professeur DESPROGES-GOTTERON .

En juillet 1989, ces patients ont été convoqués dans le service de Rhumatologie. L'anamnèse, les examens para-cliniques, ainsi que l'examen clinique, ont permis de vérifier qu'ils répondaient bien initialement aux critères de polyarthrite rhumatoïde de l'ARA 87 [3] et, actuellement, aux critères de rémission de PINALS [71].

Lors de cette consultation, les prélèvements nécessaires à cette étude ont été réalisés :

- Bilan inflammatoire : VS et CRP (C Réactive Protéine : valeur normale de 0 à 5 mg/l).

- Bilan immunologique :

- . recherche du facteur rhumatoïde par le test de Latex (significatif à partir de 25 UI/ml),
- . recherche du facteur rhumatoïde par le test de Waaler Rose (significatif à partir de 12 UI/ml),
- . recherche de facteurs anti-nucléaires (significatifs à partir de 1/100),
- . dosage du complément sérique total (340 plus ou moins 70 unités vargues),
- . dosage des fractions du complément C3 c (valeurs normales de 0,55 à 1,20 g/l) et C4 (valeurs normales de 0,20 à 1,20 g/l).

- Dosage de l'Interleukine 1 et de l'Interleukine 2 dans le sang périphérique.

I-1 - PRESENTATION DES PATIENTS.

Patient N.1 .

Madame FON..., 41 ans, souffrait d'une P.R. séro-positif depuis 4 ans.

Le seul traitement de fond employé était l'hydroxychloroquine depuis 2 ans. Il était associé au Feldène*, à la dose de 20 mg par jour.

La patiente était en rémission depuis un an. Lors de la consultation, cinq des six critères de Pinals étaient présents, la patiente étant toujours asthénique. La C.R.P. était normale.

Le bilan immunologique montrait un test au Latex à 50 UI/ml et un Waaler Rose à 16 UI/ml. Les facteurs anti-nucléaires étaient positifs au 1/100^e, homogènes. Le complément était normal.

Patient N.2.

Depuis 9 ans, Madame VIG..., 60 ans, souffrait d'une P.R. séro-positif.

Le seul traitement de fond utilisé était les sels d'or associés à une corticothérapie à doses faibles jusqu'en 1987. Devant l'apparition d'une intolérance cutanée, les sels d'or étaient stoppés. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (50 mg d'Indocid* par jour) étaient depuis utilisés seuls.

Depuis 18 mois, la patiente était en rémission. Elle présentait, lors de la consultation, cinq critères de Pinals. Il existait en effet, une sensation de raideur matinale d'une heure au niveau des poignets et des métacarpophalangiennes des deux mains, sans douleur articulaire associée.

La C R P était normale.

Le test au Latex était à 25 UI/ml et le Waaler Rose à 16 UI/ml ; les facteurs anti-nucléaires étaient négatifs et le complément normal.

Patient N.3.

Monsieur JOL..., 57 ans, avait une P.R. séro-
positive depuis 17 ans.

L'utilisation d'un traitement de fond par l'hydroxychloroquine n'était débutée qu'en 1981.

Devant son inefficacité, en 1987, cette thérapeutique était remplacée par les sels d'or injectables. Puis apparaissait cinq mois plus tard, une thrombopénie qui faisait stopper les sels d'or. Une corticothérapie était mise en place à la dose de 1 mg/kg/jour.

En 1988, la P.R. devenait asymptomatique. Il n'existait pas de récurrence de la thrombopénie.

Lors de la consultation en juillet 89, le patient présentait les six critères de Pinals. Il ne prenait aucun traitement de fond. La corticothérapie journalière était de 6 mg.

La C R P était normale.

Le Latex était positif à 200 UI/ml et le Waaler Rose à 256 UI/ml. Il n'y avait pas de facteurs anti-nucléaires. Le complément était normal.

Patient N.4.

La P.R. séro-positive de Monsieur LAU..., 62 ans, évoluait depuis 1975.

Différents traitements de fond ont été employés : sels d'or de 1975 à 1978, pyrinithol en 1979, puis l'hydroxychloroquine à partir de 1980. L'observance du traitement n'était guère rigoureuse. Devant la disparition de toute symptomatologie douloureuse depuis 1987, le patient cessait spontanément l'hydroxychloroquine. Le seul traitement symptomatique employé était le Voltarène LP*. Lors de la consultation, cinq critères de Pinals étaient retrouvés. En effet, le patient avait une VS à 34 mm à la première heure.

La C R P était à 3,9 mg/l. Le test de Latex était positif à 800 UI/ml et le Waaler Rose à 256 UI/ml. Les facteurs anti-nucléaires étaient positifs au 1/100. Le complément était normal.

Patient N.5.

Madame VIN..., 59 ans, présentait une P.R. séro-négative évoluant depuis 1985.

Après l'emploi de la D-Pénicillamine de 1985 à 1986, puis les sels d'or durant un an, le Méthotrexate était utilisé à partir de 1987 à la dose de 5 mg par semaine.

Lors de la consultation, la patiente, toujours sous Méthotrexate, était en rémission depuis 28 mois. Elle ne prenait aucun traitement symptomatique.

Cinq critères de Pinals étaient présents, une asthénie étant toujours persistante.

La C R P était normale.

Les tests de Latex et Waaler Rose étaient toujours négatifs. Les facteurs anti-nucléaires étaient absents, le complément normal.

Patient N.6.

Depuis 25 ans, Madame FRI..., 66 ans, souffrait d'une P.R. séro-négative.

Les sels d'or, premier traitement de fond employé en 1972, ont été arrêtés en 1978 devant l'apparition d'une intolérance digestive. L'hydroxychloroquine est ensuite utilisée, puis la salazosulfapyridine à partir de 1984.

Les signes de rémission sont apparus en 1985. Lors de la consultation, la durée de la rémission était de 48 mois, sous salazosulfapyridine. Les 6 critères de Pinals étaient présents.

La C R P était normale.

Les tests de Latex et Waaler Rose restaient négatifs.

Les facteurs anti-nucléaires étaient positifs, supérieurs à 1/100, homogènes. Le complément était normal.

Patient N.7.

Madame LEL..., 75 ans, avait une P.R. séro-
positive depuis 13 ans.

Dans un premier temps, elle a été traitée par
les sels d'or, puis par l'hydroxychloroquine jusqu'en 1982, et
enfin par le pyrinithol poursuivi jusqu'en mars 1989. A cette
période, la patiente était hospitalisée dans le service, car il
apparaissait des nodules sous-cutanés des avant-bras. S'y
associaient un syndrome sec ainsi qu'une parotidite bilatérale.
Après biopsie des nodules, le diagnostic retenu était celui d'une
sarcoïdose associée à une P.R. en rémission depuis trois mois.
Aucune corticothérapie n'était mise en route.

En juillet 1989, la patiente était toujours en
rémission depuis 7 mois, sans traitement de fond.

Les 6 critères de Pinals étaient présents.

La C R P était normale.

Les réactions de Latex et Waaler Rose étaient
négatives.

Les facteurs anti-nucléaires étaient positifs
au 1/100. Le complément était normal.

Patient N.8.

Madame FAN..., 74 ans, avait une P.R. séro-
négative, évoluant depuis 33 ans.

Différents traitements de fond ont été
employés : hydroxychloroquine, sels d'or, pyrinithol, puis sala-
zosulfapyridine à partir de 1988.

Un mois après le début de ce nouveau traitement, la patiente présentait une rémission de sa P.R..

Lors de la consultation en juillet 1989, la rémission persistait depuis 17 mois. La patiente prenait 150 mg par jour de salazosulfapyridine associés à 50 mg de Cébucid* par jour. Les 6 critères de Pinals étaient présents.

La C R P était augmentée à 12,9 mg/l.

Les tests de Latex et Waaler Rose étaient négatifs, de même que les facteurs anti-nucléaires. Le complément était normal.

Patient N.9.

Madame LAF..., 64 ans, souffrait d'une P.R. séro-positif depuis 1970.

La patiente a été traitée par les sels d'or, puis par l'hydroxychloroquine ; devant l'apparition d'une rémission en 1979, tout traitement de fond a été arrêté depuis 1980.

La patiente a été hospitalisée dans le service de Rhumatologie en août 1989 pour le bilan de tassements vertébraux, associés à une hypogammaglobulinémie. Un lymphome malin non hodgkinien a été diagnostiqué.

Lors de cette hospitalisation, les 6 critères de Pinals ont été retrouvés.

La C R P était normale.

Les réactions de Latex et de Waaler Rose ainsi que les facteurs anti-nucléaires étaient négatifs. Le complément était normal.

I-2 - CONCLUSIONS.

Le tableau I présente l'ensemble des résultats obtenus chez ces neuf patients.

L'âge moyen de ces patients est de 62 ans (âges extrêmes : 41 à 75 ans).

La durée moyenne d'évolution de la P.R. est de 16 ans (durées extrêmes : 2 à 31,5 ans).

La rémission de la P.R. évolue en moyenne depuis 21 mois (durées extrêmes : 4 mois à 10 ans).

Six de ces patients ne prennent plus aucun traitement de fond. Deux utilisent la salazosulfapyridine (patients N.6 et N.8) depuis respectivement 4 ans et 1 an. Un patient (N.5) reçoit 10 mg de Méthotrexate par semaine depuis 3 ans et demi.

Cinq des neuf patients présentent tous les critères de Pinals. Lorsqu'il manque un critère, il s'agit deux fois de l'existence d'une asthénie, une fois d'une raideur matinale et une fois d'une VS > 20 mm à la première heure.

	patient n°1	patient n°2	patient n°3	patient n°4	patient n°5	patient n°6	patient n°7	patient n°8	patient n°9
SEXE (F: femme) (H: homme)	F	F	H	H	F	F	F	F	F
AGE	41ans	60ans	57ans	62ans	59ans	66ans	75ans	74ans	64ans
DUREE DE LA REMISSION	12mois	10mois	14mois	24mois	28mois	48mois	4mois	5mois	10ans
CRITERES DE PINALS	5	5	6	6	5	5	6	6	6
LATEX - WAALER - ROSE	+	+	+	+	-	-	-	-	-
TRAIEMENT	Feldene*	Indofid*	Corfancyl*	Voltaire*	Fléthotresate*	Salazopyrine*	Diantalvic*	Salazopyrine* Cebutid*	0.
VS (mm à 1H)	30	18	10	30	7	14	18	12	18
INTERLEUKINE 2 (en pg/ml)	4	5	6	55	7	180	105	107	20

TABLEAU 1

II - ETUDE DU GROUPE DE NEUF PATIENTS PRESENTANT UNE P.R. EVOLUTIVE.

II-1 - GENERALITES.

Les neufs patients choisis pour cette étude sont des patients hospitalisés dans le service de Rhumatologie entre juin et août 1989, soit lors de la réalisation de synoviorthèses isotopiques articulaires, soit lors d'une poussée de leur maladie. L'ensemble de ces patients répond aux critères de P.R. de l'ARA 1987 [3].

Ce groupe est composé de 8 femmes et 1 homme.

Pour chaque patient, les tests suivants ont été réalisés :

- bilan inflammatoire : VS,
- dosage de l'interleukine 1 et interleukine 2 dans le sang périphérique.

II-2 - PRESENTATION DES PATIENTS.

Patient N.1.

Madame LES..., 47 ans, avait une P.R. séro-
positive depuis 7 ans.

Un traitement par hydroxychloroquine était effectué jusqu'en mai 1989. Suite à une nouvelle poussée de sa maladie depuis février 1989, un traitement par sels d'or oraux a été institué.

Lors de son hospitalisation en juin 1989 pour synoviorthèse des deux poignets, la patiente était sous Ridauran* (6 mg/jour) et Cébutid* (100 mg/jour).

La raideur matinale était de 2 heures ;
l'indice de Ritchie était à 10.

La VS était à 24 mm à la première heure.

Patient N.2.

Monsieur SEG..., 50 ans, était suivi dans le service de Rhumatologie depuis 2 ans pour une P.R. séro-négative.

Un traitement de fond par hydroxychloroquine jusqu'en 1987, puis par salazosulfapyridine a été réalisé.

Lors de son hospitalisation, ce patient présentait une nouvelle poussée de sa polyarthrite depuis 2 mois, malgré la prise de 3 cp/jour de salazosulfapyridine et de 550 mg/j d'Apranax*.

La raideur matinale était d'une heure ;
l'indice de Ritchie était à 10.

La VS était à 20 mm à la première heure.

Patient N.3.

Madame RIU..., 71 ans, a été hospitalisée dans le service de Rhumatologie en juillet 1989.

Elle présentait une polyarthrite évoluant depuis 3 mois, touchant de façon symétrique les deux poignets, les deux épaules ainsi que les deux hanches. Le traitement comportait de l'Indocid* à 100 mg/jour.

La raideur matinale était de 3 heures ;
l'indice de Ritchie était à 20.

La VS était à 80 mm à la première heure.

Les réactions de Latex - Waaler Rose étaient négatives. Les facteurs anti-nucléaires sont positifs au 1/500, homogènes, sans augmentation des anticorps anti-DNA. Le complément était normal.

Les radiographies des mains mettaient en évidence des géodes au niveau du carpe.

Le diagnostic retenu a été celui de polyarthrite rhumatoïde débutante.

Patient N.4.

Madame DIE..., 60 ans, souffrait depuis 8 ans d'une P.R. séro-positif, évoluant rapidement malgré l'emploi successif de nombreux traitements de fond.

Les sels d'or ont d'abord été utilisés, puis stoppés devant l'apparition d'un prurit. La salazosulfapyridine était également arrêtée quelques mois plus tard devant l'apparition de troubles digestifs. L'hydroxychloroquine, puis le Méthotrexate ont été prescrits mais n'ont pas été efficaces.

Lors de son hospitalisation en juillet 89, Madame DIE... présentait une nouvelle poussée de P.R. depuis un mois. Le traitement symptomatique comportait le Cortancyl* (15 mg/jour) associé à l'Indocid* (100 mg/jour).

La raideur matinale était de 3 heures ; l'indice de Ritchie était à 20.

La VS était à 70 mm à la première heure.

Patient N.5.

Madame GAU..., 75 ans, souffrait d'une P.R. séro-positif depuis 18 ans.

Les sels d'or ont été employés durant 14 ans, puis le pyrinithol de 1981 à 1989, enfin le Méthotrexate de janvier à juin 1989. Ce traitement était arrêté en raison de l'apparition de troubles digestifs.

Lors de son hospitalisation, la patiente présentait une nouvelle poussée depuis un mois. Elle n'avait plus de traitement de fond. Elle était sous Solupred* 15 mg/jour.

La raideur matinale était d'une heure ; l'indice de Ritchie était à 18.

La VS était à 42 mm à la première heure.

Patient N.6.

Madame AUP..., 74 ans, était atteinte d'une P.R. séro-négative depuis 18 ans.

Un traitement de fond par la salazo-sulfapyridine n'a été instauré qu'en 1982.

Lors de son hospitalisation en juillet 1989, la patiente présentait une poussée de sa P.R. depuis deux mois.

Elle était sous salazosulfapyridine associée au Cébutid* (100 mg/jour).

La raideur matinale était d'une heure ; l'indice de Ritchie était à 10.

Patient N.7.

Madame GUY..., 78 ans, avait une P.R. séro-négative depuis 9 ans.

Différents traitements de fond ont été employés : hydroxychloroquine, D-Pénicillamine, puis la salazo-sulfapyridine, tous arrêtés pour inefficacité. La patiente était sous sels d'or (Ridauran* : 6 mg/jour) depuis février 1989, associés au Cortancyl* : 10 mg/j.

En août 1989, une nouvelle poussée de P.R. motivait l'hospitalisation dans le service.

La raideur matinale était d'une heure ; l'indice de Ritchie était à 20.

La VS était à 62 à la première heure.

Patient N.8.

Madame MAZ..., 81 ans, souffrait d'une P.R. séro-positive depuis un an.

Malgré un traitement par hydroxychloroquine et sels d'or associés à 10 mg de Cortancyl* et 550 mg d'Apranax*, il apparaissait une nouvelle poussée de P.R. en juillet 1989.

La raideur matinale était de 3 heures ; l'indice de Ritchie était à 16.

La VS était à 105 mm à la première heure.

Patient N.9.

Madame VAL..., 80 ans, était porteuse d'une P.R. depuis 5 ans.

L'hydroxychloroquine était débutée en 1984. La D-Pénicillamine, puis le cyclophosphamide en 1986 ont été prescrits.

La patiente était hospitalisée en août 1989 devant l'apparition d'une nouvelle poussée. Son traitement ne comportait que le Solupred* à la dose de 20 mg/jour. La raideur matinale était de 3 heures ; l'indice de Ritchie était à 18.

La VS était à 50 mm à la première heure.

II-3 - CONCLUSIONS.

Le tableau II présente l'ensemble des résultats obtenus chez ces neuf patients.

L'âge moyen de ce groupe de patients était de 65 ans (âges extrêmes : 44 à 81 ans).

La durée moyenne d'évolution de la P.R. était de 7,5 ans (durées extrêmes : 2 mois à 18 ans).

5 patients avaient une P.R. séro-positive.

5 patients avaient lors de cette étude un traitement de fond : 2 patients recevaient des sels d'or (patients N.1 et N.7), un patient était sous l'association sels d'or - hydroxychloroquine (patient N.8) et 2 patients étaient sous salazosulfapyridine (patients N.2 et N.6).

	patient n°1	patient n°2	patient n°3	patient n°4	patient n°5	patient n°6	patient n°7	patient n°8	patient n°9
SEXE (F: femme (H: homme))	F	H	F	F	F	F	F	F	F
AGE	47ans	50ans	71ans	60ans	75ans	44ans	78ans	81ans	80ans
ANCIENNETE DE PR	7ans	2ans	3mois	8ans	18ans	18ans	9ans	1an	5ans
DUREE DE POUSSEE	5mois	2mois	2mois	1mois	2mois	2mois	1mois	1mois	1mois
LATEX - WALER-ROSE	+	-	-	+	+	-	-	+	+
TRAITEMENT	Ridauran* Cebutid*	Salazopyrine* Apranax*	Indocid*	Cortancy * Indocid*	Solupred*	Salazopyrine* Cebutid*	Ridauran* Cortancy *	Plaquenil* Allochryesine* Cortancy * Apranax*	Solupred*
VS (mm à 1H)	24.	20.	80.	70.	42.	30.	62.	105.	50.
RAIDEUR MATINALE (H)	2.	1.	3.	3.	1.	1.	1.	3.	3.
INDICE DE RITCHIE	10.	10.	20.	20.	18.	10.	20.	16.	18.
INTERLEUKINE 2 (en pg/ml)	10.	125.	40.	17.	85.	102.	130.	10.	30.

TABLEAU II

III - ETUDE DES NEUFS SUJETS TEMOINS.

Il s'agissait de neuf sujets témoins, âgés de 28 à 35 ans, en bonne santé, ne prenant aucune thérapeutique.

**DOSAGE DE L'INTERLEUKINE - 2 DANS
LA P.R. EVOLUTIVE ET EN REMISSION.**

DOSAGE DE L'INTERLEUKINE - 2 DANS LA P.R. EVOLUTIVE ET EN REMISSION

I - GENERALITES SUR L'INTERLEUKINE-2.

L'IL-2 est une molécule découverte en 1976 par Robert GALLO [67]. Elle est appelée initialement "facteur de croissance pour les cellules T" (T C G), en raison de sa propriété à stimuler la prolifération des lymphocytes T.

En 1979, elle est nommée définitivement Interleukine 2 (IL-2) par un comité international.

Les nombreuses études réalisées depuis 1979 ont permis de montrer que l'IL-2 jouait un rôle directement ou indirectement dans la prolifération et la maturation d'autres types cellulaires.

1-1 - STRUCTURE DE L'INTERLEUKINE 2.

L'IL-2 est produite par les cellules T au cours des premières heures suivant la stimulation par l'antigène. Elle peut être aussi produite par les cellules NK ou les lymphocytes granuleux de grande taille (L G L), stimulés par un antigène ou une lectine [81].

L'IL-2 est constituée d'un seul peptide de 133 acides aminés de poids moléculaire compris entre 14,5 et 17 kilodaltons [110]. L'IL-2 est sialylée et glycosylée. Cependant, la cupule glucidique ne semble jouer aucun rôle dans l'activité du peptide, puisque l'aptitude de l'IL-2 recombinante à faire proliférer les cellules T est comparable à celle de l'IL-2 glycosylée [81].

L'apparente hétérogénéité de l'IL-2 résulte probablement de différences dans la glycosylation de la molécule [80].

1-2 - STRUCTURE DU RECEPTEUR DE L'IL2.

Le récepteur de l'IL-2 est un récepteur membranaire, spécifique de l'IL-2. Ce récepteur est formé de deux chaînes, chacune capable de se lier à l'IL-2, avec une affinité différente. Selon la nomenclature de SHARON [93], la chaîne α de poids moléculaire 55 kilodaltons, connue comme la protéine Tac ou le CD 25, représente le récepteur IL-2 de faible affinité. La chaîne β , de poids moléculaire 75 kilodaltons, fixe l'IL-2 avec une affinité intermédiaire et représente le récepteur de l'IL-2, d'affinité intermédiaire. L'association des chaînes α et β forme le récepteur de haute affinité, responsable de l'internalisation de ligand et donc des effets cellulaires de l'IL-2 [63,99,109].

La chaîne β est une glycoprotéine inductible de 251 acides aminés, codée par un seul gène sur le chromosome 10. Le domaine intracytoplasmique de la chaîne β est formé de 13 acides aminés ; il a un résidu sérine qui est phosphorylé en présence de l'IL-2 [53].

La chaîne α est présente sur les cellules T activées, B activées et les macrophages activés par l'interféron gamma.

La chaîne β est retrouvée sur les cellules T et NK au repos [57], ainsi que sur certaines lignées leucémiques.

Sur les cellules activées, les récepteurs de haute et faible affinité sont exprimés pour un rapport de 1 à 10. Seul le récepteur de haute affinité est présumé se lier à l'IL-2 à doses physiologiques et médier les effets de prolifération.

Cependant, à doses supra-physiologiques, la chaîne β seule peut médier cet effet de prolifération.

Récemment, certaines équipes ont montré l'existence d'une probable troisième sous unité, la chaîne γ . Cette chaîne γ serait un partenaire essentiel pour la formation, avec la chaîne β , du récepteur IL-2 d'affinité intermédiaire [9].

Enfin, une forme soluble du récepteur de l'IL-2 de faible affinité, de poids moléculaire de 40 kilodaltons a été mise en évidence dans le surnageant des lymphocytes activés, ainsi que dans le sérum et les liquides biologiques.

Le récepteur soluble peut se lier à l'IL-2 [84]. Il a une affinité identique à celle de la protéine de surface cellulaire [105].

La concentration de cette forme soluble est augmentée lorsqu'existe une activation inflammatoire médiée par les cellules T [46,105].

1-3 - SYNTHÈSE D'IL-2 PAR LES LYMPHOCYTES T ACTIVÉS.

L'IL-2 est synthétisée principalement par les lymphocytes T activés. La synthèse d'IL-2 peut être stimulée par des phorbol-esters, des lectines (phyto-hémagglutinine, concanavaline A), certains anticorps mitogéniques (anticorps contre l'antigène membranaire CD₂), ainsi que par un antigène spécifique du récepteur T présenté dans le contexte des molécules HLA de classe II. L'induction maximale de la production d'IL-2 requiert la présence d'un deuxième signal : l'Interleukine 1, sécrétée principalement par les monocytes macrophages.

Les cellules T CD₄⁺ paraissent sécréter plus d'IL-2 que les cellules T CD₈⁺ [57].

Les événements amenant à la sécrétion d'IL-2 par les lymphocytes T sont les suivants :

- le lymphocyte T au repos (phase G0) exprime peu ou pas de récepteur d'IL-2. Par contre, il exprime des récepteurs antigéniques.

- Lors du contact antigène présenté par une molécule HLA de classe II - récepteur antigénique, la cellule T passe en phase G1. Il se produit une induction rapide de l'expression de récepteurs d'IL-2 de surface.

- En même temps que la transduction du signal antigène spécifique, se produit une synthèse et une sécrétion d'IL-2 par les lymphocytes T activés. L'IL-2 peut se lier aux récepteurs IL-2 de surface.

- Lorsqu'une densité critique de récepteurs IL-2 sont occupés par les molécules d'IL-2, la cellule T passe en phase proliférative (S, G2 et M) [57].

I-4 - ACTIONS DE L'IL-2 .

L'IL-2 a une action autocrine ainsi que paracrine (figure N.1)

I-4-1 - ACTIONS SUR LYMPHOCYTE T.

La première action de l'IL-2 reconnue a été celle de facteur de croissance des lymphocytes T. Elle permet en effet le passage des lymphocytes en phase proliférative. Elle agit sur tous les lymphocytes T. C'est aussi un facteur de différenciation des cellules T en influençant le développement de la fonction effectrice cytolytique.

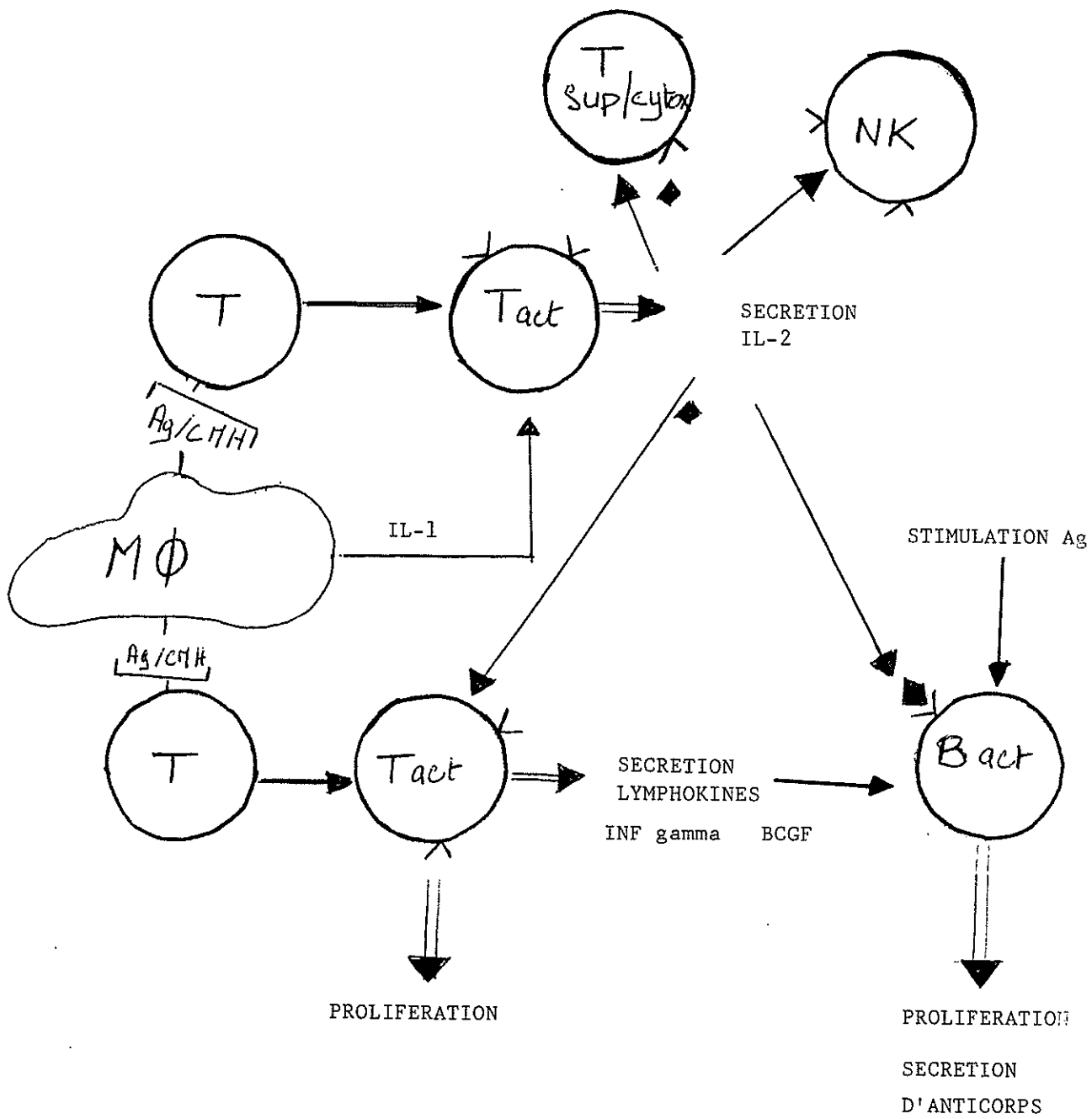


Figure N° 1 : Rôles multiples de l'IL-2

M φ : macrophages ; Tact : cellule T activée
T sup : T suppresseur ; Tcytox : T cytotoxique
NK : cellule natural killer ; B act : cellule B activée

Elle induit d'autre part la
sécrétion d'autres lymphokines par les cellules T :

- l'interféron γ ,
- le BCGF (B Cell Growth Factor).

En l'absence d'IL-2, la blastogénèse peut se produire, mais les cellules sont incapables d'entrer en phase S de leur cycle de prolifération [56].

I-4-2 - ACTIONS SUR LYMPHOCYTE B.

L'IL-2 a un effet direct sur les cellules B, en plus de l'induction de lymphokines spécifiques du lymphocyte B. En effet, l'IL-2 est un puissant facteur d'activation des lymphocytes B. Après stimulation antigénique, les cellules B expriment des récepteurs pour l'IL-2. L'IL-2 accroît alors la prolifération des cellules B et la production d'immunoglobulines.

I-4-3 - ACTIONS SUR D'AUTRES CELLULES.

L'IL-2 peut générer l'activité NK des grands lymphocytes granuleux. Cet effet est utilisé pour induire in vivo et in vitro des cellules cytotoxiques anti-tumorales (LAK = Lymphokine Activated Killer Cells).

Enfin, l'IL-2 peut promouvoir l'activation des macrophages.

Contrairement à l'IL-1, l'IL-2 ne semble pas avoir d'action en-dehors du système lymphoïde.

I-5 - MECANISME GENERAL D'ACTION CELLULAIRE DE L'IL-2.

Certaines études indiquent que l'IL-2 médie ses effets en stimulant directement l'activation d'une protéine kinase, après liaison avec le récepteur IL-2 [4].

D'autres équipes suggèrent que l'IL-2 induit la génération de seconds messagers, comme l'inositol triphosphate ou le diacylglycérol [60].

II - TECHNIQUE DE DOSAGE DE L'INTERLEUKINE 2.

II-1 - PRINCIPE DE LA REACTION.

Grâce au Professeur RIGAUD et au Docteur GRASSI, nous avons eu l'opportunité de réaliser les dosages d'Interleukine 2 et 1 au centre C E N - SACLAY, dans la section de Pharmacologie et d'Immunologie.

La technique employée est une technique enzymo-immunométrique à double site, décrite par GRASSI et PRADELLES [32]. Elle utilise comme traceur un couple d'anticorps monoclonaux spécifiques de l'IL-2. Un des anticorps monoclonaux est immobilisé sur une phase solide (plaque de microtitration de 96 puits). L'autre anticorps monoclonal est marqué à l'acétyl-cholinesterase (AchE) : c'est le conjugué Fab' - AchE.

L'anticorps monoclonal immobilisé sur la phase solide réagit avec les molécules d'IL-2 d'un échantillon, en même temps que l'autre anticorps monoclonal complémentaire marqué à l'AchE. La quantité d'enzyme fixée sur la phase solide est proportionnelle à la quantité d'IL-2 présente dans l'échantillon.

La phase solide est ensuite lavée et le réactif d'Ellman, qui contient le substrat de l'AchE, est ajouté au puits. L'AchE clive alors le réactif d'Ellman, faisant apparaître une substance jaune. La densité de la couleur, qui est déterminée par spectro photométrie d'absorption à 412 nm, est proportionnelle à la quantité d'AchE liée à la phase solide, et donc proportionnelle à la quantité d'IL-2 contenue dans l'échantillon (figure N.2).

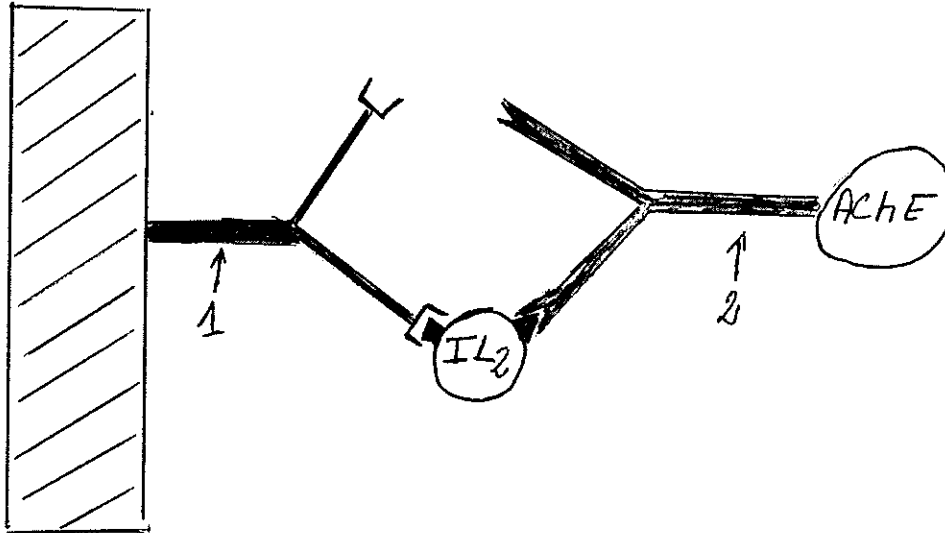


Figure N°2 : Mécanisme d'action de la réaction
enzymo-immunométrique à deux sites.

1 - Anticorps de capture.

2 - Anticorps traceur.

AchE : Acetyl Cholinestérase.

Les anticorps monoclonaux anti-IL-2 proviennent de liquide d'ascite de souris non immunisées. Ces anticorps sont purifiés. Un couple d'anticorps monoclonaux a été sélectionné parmi différentes paires d'anticorps monoclonaux compatibles pour leurs propriétés optimales dans la technique immunométrique à double site.

Le fragment Fab' est obtenu après traitement par la pepsine de l'anticorps monoclonal. Des fragments F (ab')₂ sont alors libérés. Puis, après réduction de ces fragments, en présence de β-mercapto éthylamine, les fragments Fab' sont obtenus.

L'acétylcholinesterase utilisée provient de l'anguille électrique *Electrophorus electricus*. Elle est purifiée par chromatographie d'affinité. C'est la forme tétramérique de l'enzyme (forme G4) qui est utilisée [73]. L'activité acétylcholinestérasique est mesurée en utilisant la méthode colorimétrique d'Ellman [73]. Une unité Ellman d'enzyme est définie comme la quantité d'enzyme produisant une augmentation de l'absorbance d'une unité d'absorbance à 25°C, durant une minute, dans un millilitre de milieu, pour une longueur de trajet optique d'un centimètre. Cette unité correspond à environ 8 ng d'enzyme ou 7,32 unités d'enzyme.

Le conjugué fragment Fab' de l'anticorps monoclonal-AchE est obtenu par couplage covalent selon une méthode dérivée de celle décrite par ISHIKAWA et coll. [40].

Le réactif d'Ellman contient de l'acétylthiocholine qui est clivée par l'AchE pour donner de la thiocholine libre. La thiocholine réagit alors avec le dimère de l'acide 5-thio-2-nitrobenzoïque, deuxième composant du réactif d'Ellman, produisant une couleur jaune mesurable en trente minutes.

La réaction a lieu en plaques de microtitration à 96 puits coatés de l'anticorps monoclonal dirigé spécifiquement contre l'IL-2.

Les puits sont remplis avec 200 ,ul d'une solution à 10 ,ug/ml d'anticorps monoclonal anti-IL-2 dissout dans 50 mM de tampon phosphate pH 7,4. Après une nuit à 20.C, les puits sont lavés avec 10 mM de tampon phosphate pH 7,4, contenant 0,05 % de Tween 20.

La phase solide est alors saturée en ajoutant 50 ,ul de tampon E I A (tampon composé par 100 mM de tampon phosphate pH 7,4 contenant 400 mM de NaCl, 1 mM d'EDTA, 10 % de sérum albumine bovine et 0,01 % de sodium azide) durant au moins 4 heures à une température de 20.C. Les plaques sont conservées ensuite à +4.C avec le tampon jusqu'à leur utilisation.

A la sortie des plaques, celles-ci sont lavées avec le tampon de lavage contenant du Tween 20.

2-2 - MODE OPERATOIRE.

2-2-1 - PREPARATION DES STANDARDS.

A partir d'une solution à concentration déterminée d'IL-2 (10 ng/ml), on effectue une gamme d'étalonnage. Les dilutions de la solution standard sont réalisées de manière à obtenir des solutions à 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml, 31,5 pg/ml, 15,6 pg/ml, puis 3,9 pg/ml. Les dilutions se font avec le tampon EIA.

Le plasma témoin est obtenu à partir du plasma de sujets sains, ne contenant pas d'IL-2.

La droite d'étalonnage est réalisée entre les concentrations d'IL-2 en pg/ml et les densités optiques des standards, dont on a retranché la valeur de la densité optique lue pour le témoin de la réaction.

Le seuil de la sensibilité de la réaction est de 4 pg/ml.

2-2-2 - DISTRIBUTION.

Elle s'effectue à raison de 100 μ l de chaque témoin, chaque standard et de chaque sérum de patient non dilué dans les puits "coatés".

Le sérum des patients a été conservé avant emploi à -80.C après centrifugation à froid, sans dilution.

2-2-3 - ADDITION DU TRACEUR.

Dans chaque puits est déposé 100 μ l du traceur : IL-2 - AchE à la concentration de 10 unités Ellman/ml. Une incubation à +4.C durant la nuit est ensuite réalisée. Les puits sont ensuite lavés plusieurs fois avec le tampon de lavage.

2-2-4 - REVELATION DE L'ENZYME.

Après lavage, 100 μ l de réactif d'Ellman sont déposés dans chaque puits à +20.C.

On laisse se dérouler la réaction durant 30 minutes à 20.C en agitant.

2-2-5 - LECTURE.

La lecture ne nécessite pas d'arrêt de la réaction. La lecture de la densité optique se fait au bout des 30 minutes de réaction, par spectro-photométrie d'absorption à 412 nm.

Les différentes valeurs de densité optique sont relevées et une courbe d'étalonnage peut être tracée grâce aux différentes dilutions du standard.

III - RESULTATS.

(tableau N.III).

Nous avons effectué le dosage de l'IL-2 chez tous les patients de notre étude. Les sujets sains nous ont servi de témoins.

Tenant compte du seuil de sensibilité de la technique, toute valeur inférieure à 4 pg/ml est considérée comme nulle et le taux d'IL-2 comme indosable.

La courbe d'étalonnage (figure N.3) passe à l'origine. Elle se trouve être linéaire jusqu'à une concentration d'IL-2 de 250 pg/ml.

III-1 - POPULATION TEMOIN.

Pour les neuf sérums utilisés, le taux d'IL-2 est indétectable.

III-2 - POPULATION DE P.R. EN REMISSION.

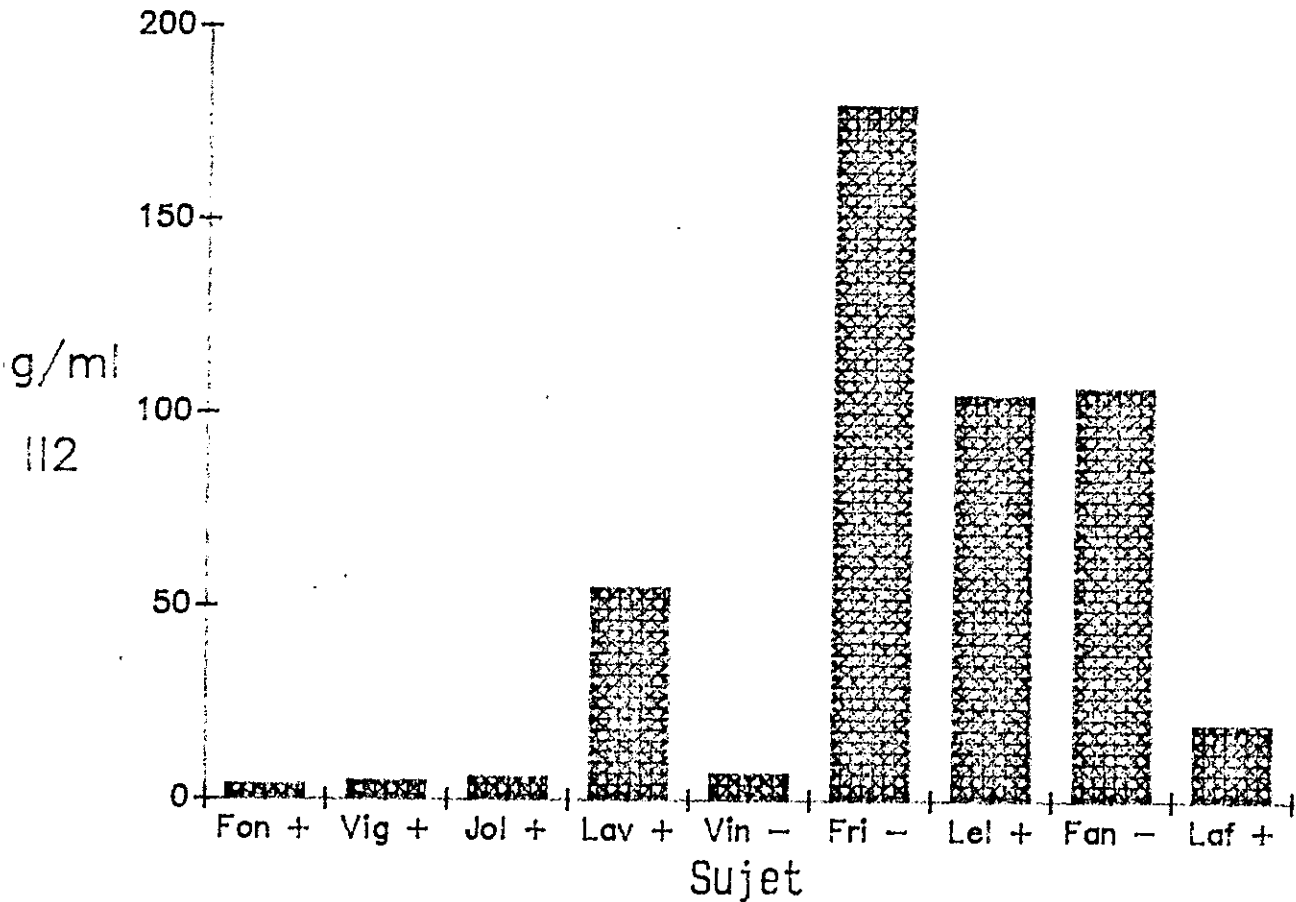
Les taux d'IL-2 sont compris entre 4 et 180 pg/ml. La moyenne des taux d'IL-2 est de 54 pg/ml.

Nous avons divisé notre population de patients en deux sous-groupes :

- sous-groupe des P R en rémission sans traitement de fond (6). Quatre des six patients ont des taux d'IL-2 faibles (4 pg/ml, 5 pg/ml, 6 pg/ml, 20 pg/ml).

La moyenne des taux d'IL-2 des P R en rémission sans traitement est de 32 pg/ml .

Plasma rémission



Plasma poussée

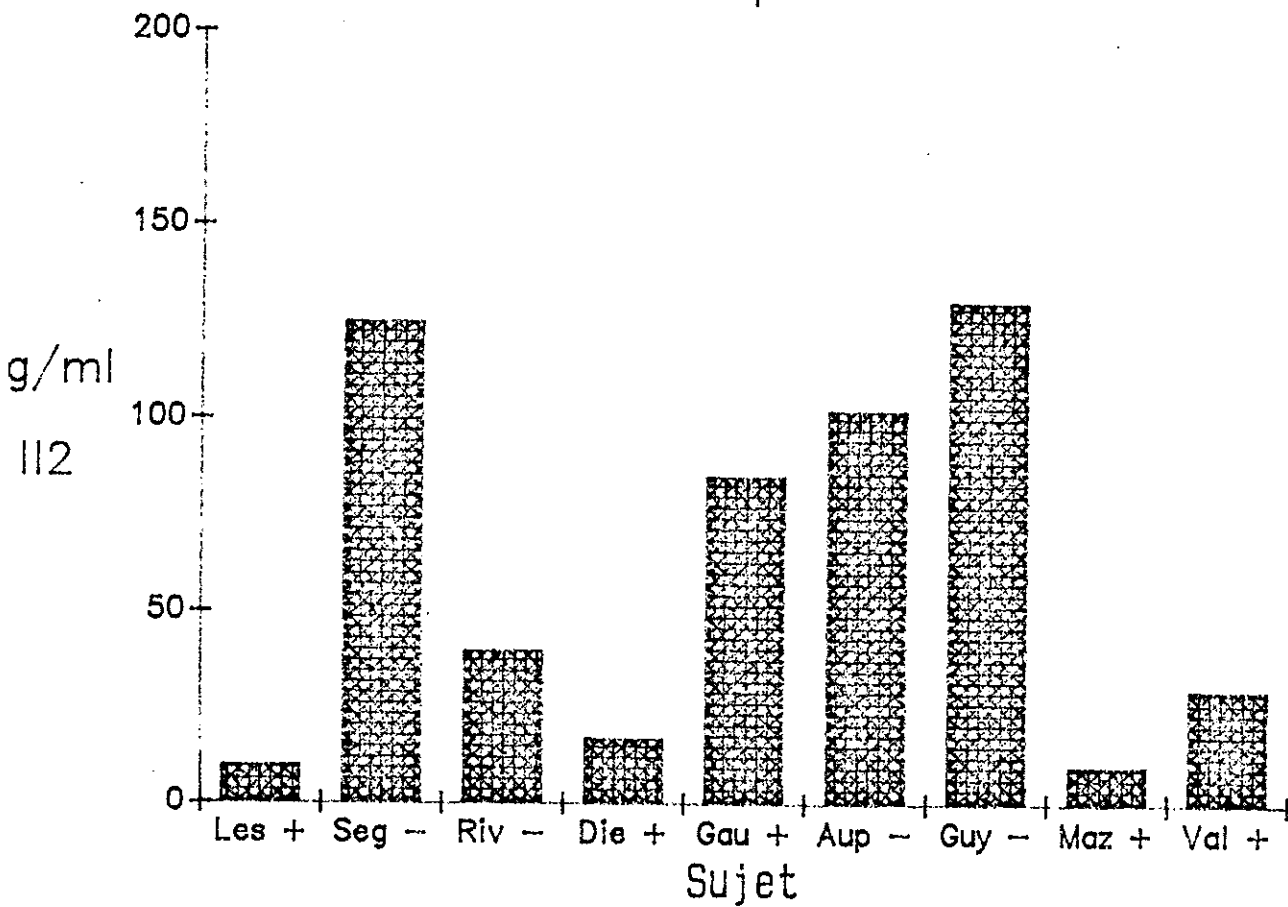
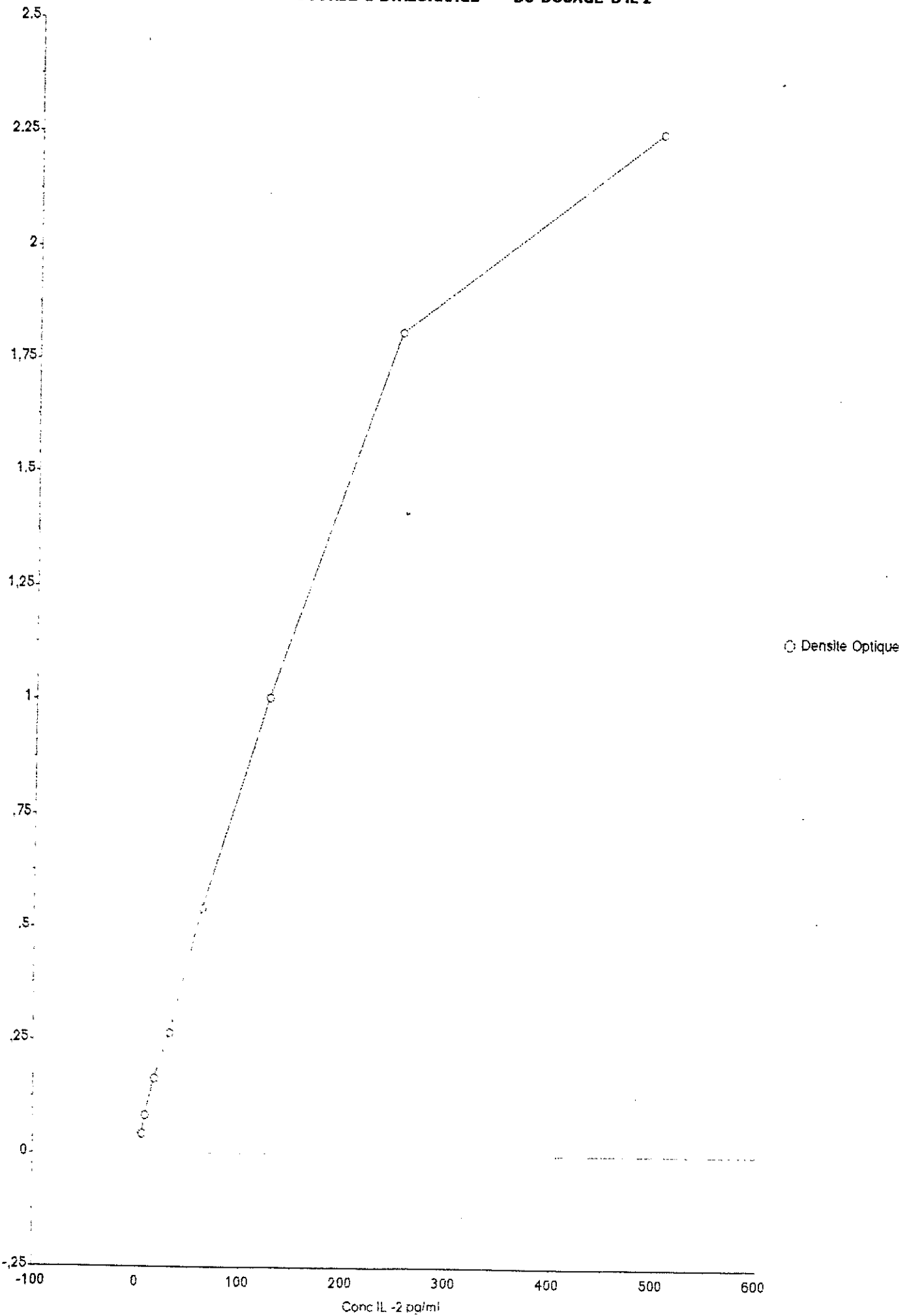


TABLEAU N° III

COURBE D'ETALONNAGE DU DOSAGE D'IL-2



- sous-groupe des P R en rémission avec traitement de fond
(3). Deux des trois patients ont des taux d'IL-2 élevés
(107 pg/ml, 180 pg/ml).

La moyenne des taux d'IL-2 des P R en rémission avec
traitement de fond est de 98 pg/ml .

III-3 - POPULATION DE P R EVOLUTIVE.

Les taux d'IL-2 sont compris entre 10
et 130 pg/ml. La moyenne des taux d'IL-2 dans les P R évolutives
est de 61 pg/ml .

IV - DISCUSSION GENERALE.

IV-1 - INTERPRETATION DES RESULTATS.

Dans la population des P R en rémission, les deux sous-groupes, individualisés en fonction de l'existence ou non d'un traitement de fond, ont des taux d'IL-2 différents.

Dans le sous-groupe des P R en rémission sans traitement, le taux d'IL-2 est bas. Le seul taux élevé (105 pg/ml pour patiente N.7) était observé chez une patiente ayant une sarcoïdose évolutive lors du prélèvement. Le taux élevé est peut-être lié à cette affection où existent des perturbations de l'immunité cellulaire.

Par le test de U de Mann-Whitney, nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les deux sous-groupes de P R en rémission.

Il n'existe pas non plus de différence statistiquement significative entre les taux d'IL-2 dans la P R en rémission, avec ou sans traitement de fond, et les taux d'IL-2 dans la P R évolutive.

L'absence de significativité du test est en partie liée au faible nombre de patients de chaque groupe.

Dans le groupe des P R évolutives, nous avons cherché à établir une corrélation statistique entre les taux d'IL-2 et les paramètres suivants : V.S., indice de Ritchie, raideur matinale. Le test utilisé est celui de la corrélation des rangs de Spearman.

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la V.S., l'indice de Ritchie et les taux d'IL-2. Par contre, il existe une corrélation négative statistiquement significative entre la raideur matinale et le taux d'IL-2 ($p < 0,05$).

Nous n'avons pas noté l'influence d'un traitement de fond particulier sur le taux d'IL-2.

IV-2 - DISCUSSION EN FONCTION DES DONNEES DE LA LITTERATURE.

IV-2-1 - SITUATION PARADOXALE DE L'IL-2 DANS PR

Certains éléments peuvent faire penser que l'IL-2 est présente en grande quantité au cours de la P R évolutive : la synoviale est le siège d'un infiltrat de cellules mononucléées, principalement des lymphocytes T CD4+ activés, exprimant à leur surface des marqueurs d'activité (antigène HLA de classe II, récepteurs pour l'IL-2) [25]. Il existe aussi dans la synoviale de nombreux lymphocytes B, dont la différenciation est sous la principale action de l'IL-2. L'activation des macrophages est elle aussi induite par l'IL-2.

Or, et c'est pourquoi la situation est paradoxale, la présence d'IL-2 dans le liquide synovial et le sang périphérique des gens atteints de P R est très contestée. La plupart des travaux ont montré un déficit de production de l'IL-2 au cours de la P R, surtout dans le liquide synovial, moins fréquemment dans le sang périphérique. La réponse des lymphocytes T à l'IL-2 exogène est même déficiente [12,36,64].

IV-2-2 - DEFICIT DE PRODUCTION DE L'IL-2 DANS
LA P R.

La majorité des travaux a montré une baisse de la production d'IL-2 au cours de la P R [5,10,12,23,24, 26,28,39,47,48,64,66,68,72,100,106]. Leurs résultats sont pour la plupart basés sur des tests biologiques.

a) Les tests biologiques.

- Description générale.

Les tests biologiques consistent d'une manière générale à doser l'IL-2 grâce à une lignée murine de cellules T cytotoxiques (CTLL2, CT6) qui ne prolifère qu'en présence d'IL-2 exogène [30]. Ces cellules, mises en présence de l'échantillon, prolifèrent donc plus ou moins, selon la quantité d'IL-2 présente dans l'échantillon. Par ajout de thymidine tritiée radio-active qui participe à la prolifération des cellules, la quantité d'IL-2 présente dans l'échantillon est facilement déterminée. Elle est proportionnelle au taux de radio-activité obtenue par un compteur B, après un certain temps d'incubation.

Il faut remarquer que le taux d'IL-2 produit par les cellules T de l'échantillon est souvent très faible et indétectable. C'est pourquoi ces cellules sont stimulées par un mitogène (phyto-hémagglutinine - Concanavaline A) ; puis le surnageant des cellules après stimulation est récupéré et mis en contact avec les cellules de la lignée

- Résultats.

KITAS et coll. [47,48], MIYASAKA et coll. [66] sont d'accord pour affirmer qu'il existe une diminution de la production de l'IL-2 dans le sang périphérique de patients atteints de P R.

Ils confirment ainsi les résultats obtenus par POPE et coll. [72] en culture mixte autologue, et par HUSBY et coll. [39], par analyse immunofluorescente. COMBE et coll. [10,12], EGELAND [23], ont également mis en évidence ce déficit dans le liquide synovial et le tissu synovial [12] de patients atteints de P R. NOURI [68] n'a mis en évidence de déficit IL-2 que dans le liquide synovial et non dans le sang périphérique.

KITAS [47], ainsi que COMBE [12] n'ont pas mis en évidence de corrélation entre le taux d'IL-2 et l'activité de la maladie. Cependant, pour KITAS, les patients avec des manifestations articulaires intenses avaient les taux les plus faibles d'IL-2.

COMBE n'a pas retrouvé de corrélation entre les taux d'IL-2 et les différents traitements de fond.

b) Les tests radio-
immunologiques.

Deux principales études ont été publiées, utilisant cette technique [5,28]. Elles ont montré que la production d'IL-2 par les cellules mononucléées du sang périphérique était diminuée chez les patients atteints d'une P R.

Pour BERNIER [5], cette technique a l'avantage d'être très sensible et spécifique pour doser l'IL-2. Plusieurs paramètres, comme l'existence de substances inhibitrices ou d'agonistes de l'IL-2 n'interfèrent pas avec cet essai.

Il a aussi été nécessaire de recourir à une stimulation des cellules de l'échantillon par un mitogène.

En effet, sans stimulation, le taux d'IL-2 était indétectable, tant chez les patients normaux que les patients atteints de P R.

BERNIER a montré une relation entre le degré d'activité de la maladie et la diminution de la production d'IL-2 par des cellules nonucléées du sang périphérique.

c) Etiologies possibles du déficit IL-2.

De nombreuses hypothèses ont été émises pour essayer de comprendre la cause de ce déficit.

. Il peut être dû à un défaut de liaison ou de réponse à l'IL-1 des lymphocytes rhumatoïdes [12].

. L'absorption de l'IL-2 par les cellules T et B activées a aussi été évoquée [23], l'IL-2 étant ainsi rapidement capturée et métabolisée [52].

. Il ne semble pas que le déficit soit dû aux cellules T suppressives radio-sensibles. En effet, l'irradiation de ces cellules ne permet pas de restaurer un taux normal d'IL-2 [10].

. Plusieurs équipes ont étudié le rôle potentiel des prostaglandines [10]. En effet, une grande quantité de prostaglandines est produite par la synoviale rhumatoïde. Celles-ci peuvent inhiber la sécrétion d'IL-2 par les lymphocytes T [77]. Cependant, l'Indométacine est incapable de restaurer un taux normal d'IL-2.

. Il pourrait exister une anomalie intrinsèque des cellules T [28]. En effet, la diminution de la réponse proliférative des cellules T synoviales au PHA n'est qu'en partie restaurée par l'addition d'IL-2 [10].

. Le déficit de production d'IL-2 pourrait n'être que secondaire [28]. In vivo, il existerait une hyperstimulation des cellules T dans le sang périphérique. In vitro, quand un ou plusieurs facteurs de stimulation disparaissent, les cellules T seraient épuisées et incapables de répondre à la stimulation par le PHA.

. L'existence d'inhibiteurs de l'activité IL-2 a été de nombreuses fois évoquée [10,24,64,68]. Cette hypothèse est soutenue par le fait que les lymphocytes synoviaux produisent de grandes quantités d'ARN messagers pour l'IL-2 [62].

Cette activité inhibitrice ne semble pas être liée à un effet cytotoxique non spécifique ou à un anticorps [64].

SMITH [100] a mis en évidence une activité inhibitrice de poids moléculaire 70 kilodaltons, poids moléculaire beaucoup plus petit que celui des immunoglobulines. Cette activité inhibitrice a aussi été retrouvée chez les sujets sains.

Il est possible que l'inhibiteur interfère avec, à la fois la production d'IL-2 et la régulation des récepteurs IL-2. L'inhibiteur ne semble pas se lier au récepteur IL-2 ou interférer avec l'interaction IL-2 - récepteur. Son action serait intra-cellulaire, précédant l'expression du récepteur IL-2 et la production d'IL-2.

. Compte-tenu de l'augmentation du taux des récepteurs solubles de l'IL-2 dans le sérum et le liquide synovial de sujets atteints de P R [85], ces récepteurs pourraient être responsables du déficit de réponse à l'IL-2 par simple effet de fixation de l'IL-2 sur ces récepteurs solubles. Cependant, les taux de récepteurs solubles trouvés dans le liquide synovial de P R sont insuffisants pour avoir un effet biologique direct, puisque ce sont des récepteurs de faible affinité [41]. De plus, par des expériences directes de purification, **MIOSSEC** et coll. ont pu montrer que l'activité inhibitrice était différente de l'activité récepteur soluble de l'IL-2 [63].

. Le rôle des monocytes a aussi été envisagé dans l'étiologie du déficit d'IL-2. Dans la P R, les monocytes produisent de grandes quantités de prostaglandines, ont une phagocytose augmentée [37]. Lorsqu'on réalise une déplétion monocyttaire, **FLESCHER** [26] a observé une augmentation de la production d'IL-2 par les cellules de P R. Il a aussi mis en évidence une augmentation de la concentration de polyamines dans le sang périphérique et le liquide synovial de la P R. Les polyamines sont oxydées par la polyamine oxydase (PAO). Les produits de cette oxydation, l'ammoniaque, différents aldéhydes et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) peuvent réguler la production d'IL-2. **FLESCHER** a émis l'hypothèse que les monocytes produisent et sécrètent la PAO, qui agit sur les polyamines extracellulaires augmentées. L' H_2O_2 produite par l'oxydation de ces polyamines pourrait supprimer la production d'IL-2 par les lymphocytes [103].

. Enfin, LIPSKY et coll. [59] a émis l'hypothèse que les cellules T produiraient des cytokines durant toute la maladie. Cependant, le spectre des cytokines se modifierait au cours de la maladie. Certains groupes de cellules T, sécrétant le TNF, TGF β et l'IL6, plutôt que l'IL-2, IL-3, IL-4 et INF pourraient se développer au niveau des sites de stimulation immunologique.

IV-2-3 - TAUX D'IL-2 AUGMENTE OU NON MODIFIE DANS LA P R.

Quelques études ont abouti au fait que la production d'IL-2 dans le sang périphérique de patients atteints de P R était normale [34], ou augmentée [8,52,54, 86,107].

Cinq de ces six études ont été réalisées avec un bio-essai. Trois ont utilisé une lignée lymphocytaire humaine, ne proliférant qu'en présence d'IL-2 exogène [52,86,107]. Les deux autres études ont été réalisées avec les lignées de cellules T cytotoxiques CTLL2.

Enfin, la sixième étude [34] a été réalisée avec un radio-immuno-essai après stimulation des lymphocytes T.

RUSCHEN [86] et LEMM [52] n'ont retrouvé une augmentation de l'activité IL-2 que dans le liquide synovial de patients atteints de P R. Cette augmentation ne s'accompagnait pas, par contre, d'une prolifération cellulaire T.

L'étude de **CATHELY** [8] mettait en évidence une augmentation de l'activité IL-2 pour les patients ayant une P R, dans le sang périphérique mais pour un nombre faible de patients (3).

Les études de **MAC KENNA** [54] et **WARRINGTON** [107] mettaient en évidence une hyperproduction de l'IL-2, seulement à faible densité cellulaire. Par contre, à forte densité cellulaire, situation comparable à une exacerbation de la maladie, il existait une diminution de la production d'IL-2.

Enfin, dans l'étude de **GUILLAUD** [34], il n'a pas été mis en évidence de déficit de production de l'IL-2 dans le sang périphérique de patients atteints de P R. Même après mise au repos des cellules T, stimulation par le P H A et le P M A (qui mime les effets de l'IL-1), aucune modification du taux d'IL-2 n'a été retrouvée.

V - CONCLUSIONS.

La réalisation d'une technique enzymo-immunométrique pour doser l'IL-2, les résultats obtenus dans la P R évolutive et en rémission, ainsi que la confrontation aux résultats des autres équipes, nous permettent de formuler quelques conclusions.

V-1 - INTERET DE LA TECHNIQUE ENZYMO-IMMUNOMETRIQUE

Jusqu'à présent, la mise en évidence de l'IL-2 dans les milieux de culture ou dans les fluides biologiques a été mesurée principalement à l'aide de dosages biologiques, mettant à profit la propriété activatrice de ces molécules sur la prolifération lymphocytaire. Ces dosages présentent plusieurs inconvénients. Ils ne donnent pas directement accès aux concentrations réelles d'IL-2, la réponse pouvant être masquée par la présence de molécules activatrices ou inhibitrices. Enfin, ce sont souvent des méthodes de dosage longues.

Les dosages immunologiques, dont le dosage enzymo-immunométrique, permettent d'éviter certains de ces inconvénients.

Ces dosages enzymo-immunométriques peuvent être appliqués directement à la mesure de l'IL-2 présente dans différents milieux de cultures cellulaires ou dans certains fluides biologiques, comme le plasma et le liquide synovial [33]. Pour le dosage de l'IL-2 dans le plasma et le liquide synovial, il n'a pas été nécessaire de stimuler les lymphocytes T de patients, les taux d'IL-2 étant spontanément détectables.

C'est un dosage très sensible (minimum détectable < 4 pg/ml) et très spécifique (absence quasi-totale de réaction croisée entre les interleukines).

Enfin, les dosages immunométriques sont beaucoup plus rapides (les résultats sont obtenus dans la journée ou sous 24 heures) et beaucoup plus faciles à réaliser.

Cependant, l'emploi de cette technique de dosage dans la P R pose quelques problèmes. En effet, dans les deux milieux utilisés, plasma et liquide synovial, se trouvent de nombreux anticorps : les facteurs rhumatoïdes. Parmi ces anticorps peuvent exister des anticorps à activité anti-immunoglobuline de souris, capable d'interférer avec les anticorps anti-IL-2 de souris utilisés dans le dosage [33]. Ils peuvent donc produire un taux d'IL-2 détectable faux.

V-2 - DOSAGE DE L'IL-2 DANS NOS TROIS GROUPES DE PATIENTS.

Compte-tenu des résultats des taux d'IL-2 obtenus dans le groupe des P R en rémission, nous avons réalisé deux sous-groupes :

- sous-groupe des P R en rémission avec traitement de fond (taux moyen d'IL-2 = 98 pg/ml),
- sous-groupe des P R en rémission sans traitement de fond (taux moyen d'IL-2 = 32 pg/ml).

Sur le plan immunologique, il semble donc exister deux types de rémission :

- rémission où les phénomènes dysimmunitaires se sont éteints. Les patients n'ont plus de traitement. Le taux d'IL-2 est très faible. Ce taux se rapproche de celui observé chez les sujets sains (taux indétectable). Les patients seraient "guéris".

- rémission où les phénomènes dysimmunitaires sont encore persistants. Les taux sont en moyenne plus élevés que dans la P R évolutive. Cette augmentation de l'IL-2 se produirait grâce, ou sous traitement de fond.

Par rapport à l'ensemble des études publiées sur le dosage de l'IL-2 dans la P R, nous n'utilisons pas le même mode de comparaison. En effet, dans ces études, les auteurs ont comparé les taux d'IL-2 des cellules T, après stimulation par des mitogènes (phyto-hémagglutinines, concanavaline A), des patients atteints de P R et des sujets sains. Sans stimulation cellulaire, par les tests biologiques, les taux d'IL-2 sont en général indétectables, tant chez les patients atteints de P R que chez les sujets sains. Les études retrouvent donc une diminution du taux d'IL-2 dans le groupe P R par rapport aux sujets sains après stimulation.

Les taux d'IL-2 étant détectables par la méthode enzymo-immunologique, nous n'avons pas eu recours aux stimulations lymphocytaires.

Nous avons choisi de comparer les deux groupes de patients ayant un état immunologique perturbé : P R évolutive - P R en rémission sous traitement de fond. Nous observons donc en moyenne un taux plus faible d'IL-2 dans les P R évolutives que dans les P R en rémission sous traitement de fond, même si cette différence est statistiquement non significative.

V-3 - SIGNIFICATION DU DEFICIT DE L'IL-2 DANS LES
P R EVOLUTIVES.

Le déficit d'IL-2 est-il responsable en partie de l'évolution de la maladie, ou est-il la traduction d'un mécanisme de protection contre le processus rhumatoïde ? Les avis sont partagés.

En faveur de la première hypothèse, COMBE [11] a suggéré que la production diminuée ou inadéquate d'IL-2 pouvait être à l'origine de l'activité T suppressive et NK défectueuse. Ces défauts pourraient être en partie responsables de l'hyperactivation des cellules B.

D'autres auteurs, comme FLESCHER [26] ont pensé que la diminution de l'IL-2 serait due plutôt à un mécanisme compensateur et protecteur de l'organisme, limitant la prolifération cellulaire T. Le métabolisme anormal des polyamines, observé au cours de la P R pourrait être un de ces mécanismes.

L'existence d'autre part d'inhibiteurs de l'IL-2 dans le sérum et le liquide synovial, comme l'a montré SMITH [100], pourrait être aussi un mécanisme protecteur, limitant la stimulation médiée par l'IL-2 de certaines sous-populations lymphocytaires (comme les lymphocytes T CD8+), et donc le processus inflammatoire à médiation cellulaire.

V-4 - IL-2 ET TRAITEMENTS DE FOND DE LA P R.

Enfin, sur le plan thérapeutique, règne la même difficulté pour savoir si c'est l'augmentation ou la diminution de l'IL-2 qui sont bénéfiques.

Certains traitements de fond sont capables d'augmenter la production d'IL-2. C'est le cas de l'Auranofin et de la D-Pénicillamine dans l'étude d' OBEN [69]. Une augmentation de la sécrétion d'IL-2 lors du traitement par le Méthotrexate vient aussi d'être rapportée [13].

Par contre, la Ciclosporine A, utilisée depuis quelques années dans les P R sévères, diminue la sécrétion d'IL-2. Elle agit en bloquant l'ARN messager de l'IL-2 [27]. Elle bloque donc la libération de l'IL-2 par les lymphocytes TCD4+, qui représentent sa cible principale.

Actuellement, les voies de recherche thérapeutique s'orientent vers des traitements immuno-modulants très spécifiques. Les traitements par cytokines ou par leurs inhibiteurs sont étudiés. Le traitement par l'IL-2 dans la P R est proposé [89].

Cependant, il existe encore une difficulté à connaître le rôle exact de l'IL-2 dans la P R (effet négatif ou positif de son déficit dans la P R).

Comme le dosage de l'IL-2 n'est pas encore tout à fait fiable, même par méthode enzymo-immunométrique, nous nous proposons d'étudier, chez des rats auxquels on aura induit une arthrite à collagène de type II, l'effet d'un traitement par l'IL-2 exogène.

En effet, dans cette arthrite, l'aspect histologique est celui d'une synovite chronique proliférante très voisin de la synovite rhumatoïde [89].

Cette expérience pourrait permettre peut-être de juger l'efficacité de l'IL-2 comme traitement de l'arthrite chez l'animal.

DOSAGE DE L'INTERLEUKINE - 1 DANS LA
POLYARTHRITE RHUMATOIDE
EVOLUTIVE ET EN REMISSION.

DOSAGE DE L'INTERLEUKINE UN DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE EVOLUTIVE ET EN REMISSION.

I - GENERALITES SUR L'IL-1.

En 1972, Igol Gery découvrait un peptide capable d'augmenter la réponse des lymphocytes T aux mitogènes. Ce peptide est d'abord appelé L A F (Lymphocyte Activatory Factor), puis Interleukine 1, par un comité international.

Actuellement, après clonage moléculaire de cette interleukine, on sait qu'il en existe deux formes : IL-1 α et IL-1 β .

1-1 - STRUCTURE DE L'IL-1.

L'IL-1 α et β sont deux glycoprotéines distinctes codées par deux gènes sur le chromosome 2. IL-1 α et IL-1 β ont seulement 26 % d'homologie d'acides aminés, alors qu'elles ont 45 % d'homologie au niveau des acides nucléiques. Malgré cette homologie modérée, l'IL-1 α et β se lient au même récepteur avec une affinité différente et ont une activité biologique similaire [17].

Les deux molécules sont synthétisées sous forme d'un précurseur de haut poids moléculaire (30 kilodaltons), associé à la membrane. La forme précurseur de l'IL-1 α est biologiquement active, alors que celle de l'IL-1 β ne l'est pas [53]. La sécrétion de l'IL-1 dépend du clivage enzymatique de la molécule précurseur.

Ce clivage est probablement réalisé par des protéases plasmatiques. Après clivage, on retrouve une forme intermédiaire de l'IL-1 de 23 kilodaltons intra-cellulaire et membranaire, puis un peptide extra-cellulaire de 17 kilodaltons [70].

L'IL-1 β est la forme prédominante synthétisée par les monocytes humains et représente 90 % de l'IL-1 retrouvée dans le surnageant des cellules stimulées [90].

1-2 - STRUCTURE DU RECEPTEUR DE L'IL-1.

Le récepteur de l'IL-1 est retrouvé sur un grand nombre de cellules, incluant les leucocytes, les cellules hématopoiétiques, les cellules musculaires lisses, les cellules endothéliales, les fibroblastes, les chondrocytes, les hépatocytes, les cellules épidermiques et pituitaires [18]. Le récepteur est exprimé même sur les cellules au repos. Il est formé d'une seule chaîne de 80 kilodaltons.

1-3 - SYNTHESE DE L'IL-1.

Les cellules sécrétant l'IL-1 sont surtout les monocytes et macrophages, mais aussi les lymphocytes T et B, les cellules NK ainsi que les cellules endothéliales, épithéliales, microgliales et mésangiales.

Les monocytes et macrophages produisent l'IL-1 en réponse aux endotoxines bactériennes lipopolysaccharidiques, ainsi qu'au M - CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor), T N F (Tumor Necrosing Factor), Interferon γ , C5 a (Fraction C5 activée du complément) et les complexes immuns [17].

1-4 - ACTIONS DE L'IL-1.

1-4-1 - ACTION SUR LE SYSTEME LYMPHOIDE.

a) Action sur les lymphocytes T

L'IL-1 stimule l'activité des lymphocytes T helper. Cette stimulation peut emprunter plusieurs voies :

- en stimulant la libération d'IL-2 et l'expression des récepteurs à l'IL-2, en présence d'un antigène ou d'un mitogène,
- en protégeant les lymphocytes T helper de l'action des T suppresseurs. L'IL-1 peut en effet agir comme un agent contra-suppresseur, antagoniste des facteurs suppresseurs T [81].

b) Action sur les lymphocytes B

L'IL-1 peut déclencher la maturation des lymphocytes B. Elle agit en synergie avec les autres lymphokines pour stimuler la prolifération des lymphocytes B.

c) Action sur macrophages.

Les macrophages sont capables de répondre à l'IL-1 en libérant des PGE₂ (prostaglandines E₂) et en produisant du T N F.

d) Action sur neutrophiles.

L'IL-1 augmente la libération d'enzymes (dont la collagénase), le métabolisme oxydatif.

e) Action sur lymphocytes NK.

En synergie avec l'INF γ et l'IL-2, IL-1 augmente leur nombre.

f) Autres actions.

L'IL-1 augmente la maturation des précurseurs hématopoiétiques et la production de facteurs de croissance dérivés de la moëlle osseuse [17].

1-4-2 - ACTION POLYSYSTEMIQUE. (Tableau IV)

a) Puissant médiateur de l'inflammation.

L'IL-1 agit :

- au niveau de l'hypothalamus où elle active la synthèse de PGE₂. Elle est aussi responsable de la fièvre et de la synthèse des hormones de stress.

- au niveau des cellules endothéliales : elle augmente la synthèse de prostacyclines, du PAF-acether, de prostaglandines et participe donc à la triade : douleur - rougeur - chaleur, ainsi qu'à la vasodilatation.

- dans la migration cellulaire [115] : l'IL-1, sécrétée entre autre par les macrophages et les cellules endothéliales, entraîne une augmentation du chimiotactisme des lymphocytes B et T, des monocytes, des neutrophiles, ainsi que l'adhésion de ces cellules aux cellules endothéliales hypertrophiées [65]. Ces cellules endothéliales peuvent à nouveau sécréter de l'IL-1 et donc amplifier, de manière non spécifique, le phénomène inflammatoire.

b) Action sur les chondrocytes.

L'IL-1 agit sur les chondrocytes en induisant la production de PGE₂, de collagénases et autres proteases, d'activateurs du plasminogène.

ORGANES OU CELLULES CIBLES EFFETS DE L'INTERLEUKINE 1	
Hypothalamus	fièvre, stress
Cellules endothéliales	douleur, rougeur, chaleur, vasodilatation, chimiotactisme des polynu- cléaires ↗
Chondrocytes	synthèse des protéoglycanes ↓ protéoglycanase ↗ collagénase ↗
Ostéoclastes	activité ostéoclastique ↗
Hépatocytes	synthèse des protéines de l'inflammation ↗

TABLEAU IV: EFFETS POLYSYSTEMIQUES DE
L'INTERLEUKINE 1

La conséquence de cette action est la baisse de synthèse de protéoglycanes et l'augmentation des protéoglycanases et collagénases. A ce titre, l'IL-1 est considérée comme le médiateur principal de la résorption du cartilage.

L'IL-1 influence aussi la biosynthèse du collagène et des protéoglycanes ; mais il existe une modification du rapport collagène III/collagène I, en faveur de l'augmentation du collagène III. Ceci a pour effet une altération de la composition de la matrice cellulaire, et donc une modification de ses propriétés fonctionnelles [75].

c) Action sur les fibroblastes.

L'IL-1 possède un effet mitogène sur les fibroblastes. Elle stimule sa prolifération, soit directement, soit indirectement par l'induction de PDGF (Platelet Derived Growth Factor).

Elle induit aussi la production par les fibroblastes, de fibronectines, de collagène de type I, de protéoglycanes et d'un inhibiteur de collagénase et d'autres protéases [2].

d) Action sur les ostéoclastes.

L'IL-1 est un puissant facteur activant les ostéoclastes. C'est un des plus puissants Ostéoclast Activating Factor (O A F).

L'IL-1 agit d'abord sur les ostéoblastes qui activent ensuite les ostéoclastes [61].

e) Action sur les hépatocytes.

L'IL-1 entraîne une augmentation de la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, et notamment de la C Reactive Protéine [61].

f) Autres actions.

L'IL-1 entraîne une protéolyse musculaire.

1-4-3 - CONCLUSION.

L'IL-1 a donc des propriétés directement impliquées dans la réaction inflammatoire aiguë : participation à la vaso-dilatation, au chimiotactisme des leucocytes, monocytes et lymphocytes. Elle a aussi un puissant effet de remodelage du cartilage osseux.

Elle a des propriétés impliquées dans la réponse immunologique. L'IL-1 agit sur les lymphocytes T en provoquant la sécrétion d'IL-2 en présence d'antigène, sur les lymphocytes B, induisant la production d'anticorps, sur les cellules NK en augmentant leur nombre. Enfin, elle a des propriétés impliquées dans la réaction inflammatoire chronique : prolifération des fibroblastes, augmentation du collagène, des ostéoclastes et des chondrocytes [87].

1-5 - MECANISME D'ACTION GENERAL CELLULAIRE DE L'IL-1.

Plusieurs mécanismes ont été décrits pour expliquer la stimulation cellulaire de l'IL-1 par l'intermédiaire de ses récepteurs spécifiques.

Des études récentes ont suggéré que l'IL-1 induisait la production transitoire de diacylglycérol, aboutissant à l'activation de la protéine kinase [82].

D'autres auteurs ont rapporté une augmentation transitoire du taux d'AMP cyclique cellulaire [114].

Finalement, la plupart des activités de l'IL-1 semble médiée par ses capacités à induire une augmentation des PGE₂ dans les cellules cibles [17].

1-6 - INHIBITEURS DE L'IL-1.

Plusieurs auteurs ont montré l'existence d'inhibiteurs naturels de l'IL-1 qui pouvaient moduler les effets locaux de l'IL-1 dans l'articulation rhumatoïde. Une variété d'inhibiteurs de l'IL-1 a été identifiée dans le surnageant cellulaire et dans l'urine humaine [51]. Ces substances pourraient agir à différents niveaux de façon spécifique ou non : diminution de la synthèse d'IL-1, liaison à l'IL-1 et inhibition de son action, dégradation de l'IL-1, blocage du récepteur IL-1 et interférence avec les effets de l'IL-1 à un niveau post-récepteur [2].

Cependant, beaucoup de ces activités regroupées sous le terme "inhibiteurs de l'IL-1", n'ont pas encore été purifiées et leur mécanisme d'action reste encore à déterminer.

II - TECHNIQUE DE DOSAGE DE L'IL-1.

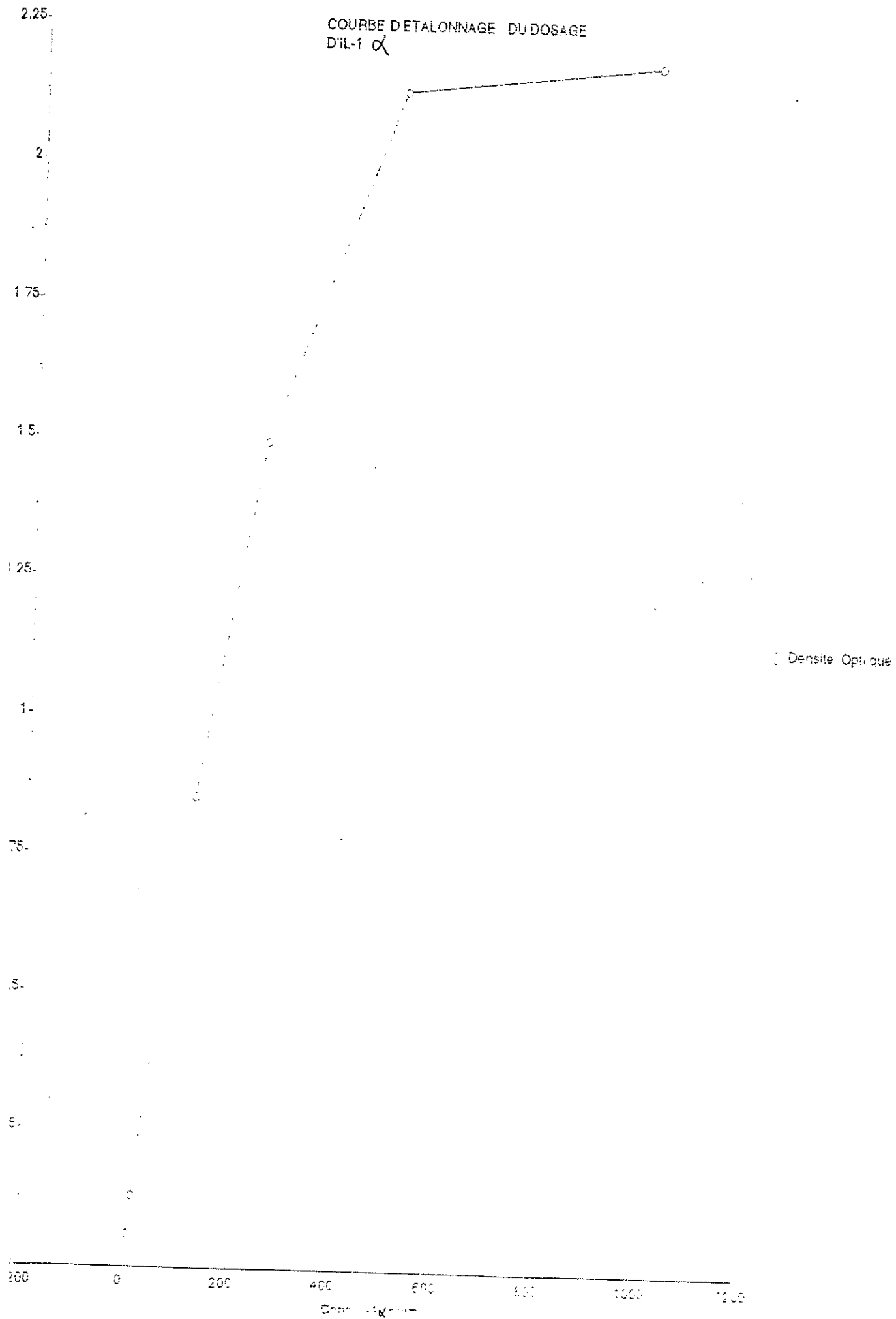
Nous avons utilisé, comme pour l'IL-2, la technique de dosage enzymo-immunométrique à deux sites. Nous avons dosé l'IL-1 α et β . Chaque dosage a mis en jeu un couple d'anticorps monoclonaux spécifiques de chaque interleukine.

De même que pour le dosage d'IL-2, les cellules du sang périphérique n'ont pas été stimulées.

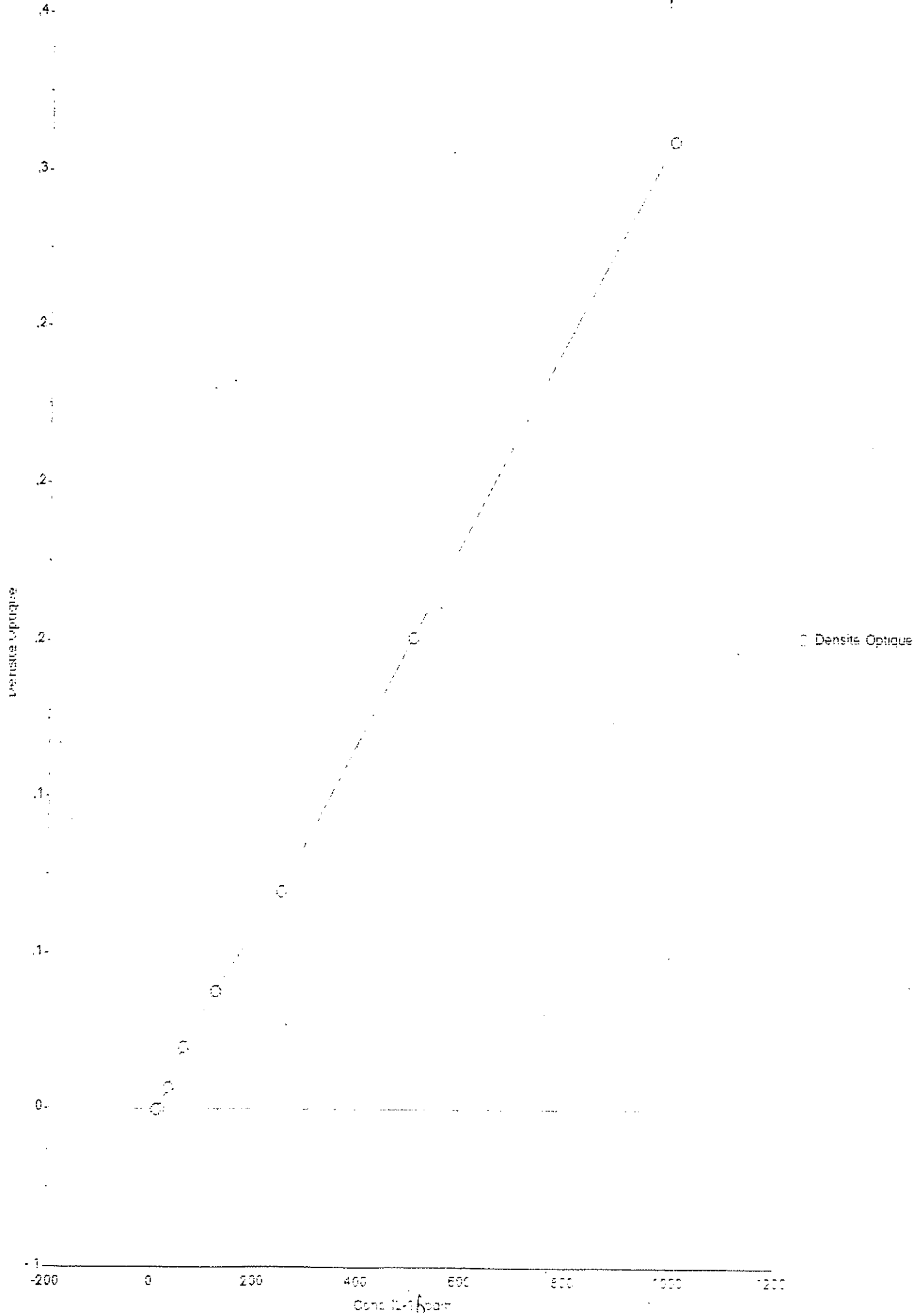
La courbe d'étalonnage passe à l'origine et se trouve être linéaire jusqu'à 400 pg/ml pour l'IL-1 α (figure N.4) et 800 pg/ml pour l'IL-1 β (figure N.5).

Le seuil de sensibilité de la sécrétion est de 5 pg/ml.

- 95 -
Figure N° 4



COURBE D'ETALONNAGE DU DOSAGE D'IL-1 β



III - RESULTATS.

Pour les trois groupes : population témoin, P R en rémission et P R évolutive, les taux d'IL-1 α et β ont été indétectables.

IV - DISCUSSION GENERALE.

Les premières études effectuées sur l'IL-1 n'utilisaient pas de technique immuno-enzymatique, mais des "essais biologiques", puis des techniques radio-immunologiques. Une divergence, quant à l'existence ou non d'un taux élevé (ou non) d'IL-1 dans la P R est aussi apparue.

IV-1 - ESSAIS BIOLOGIQUES.

Plusieurs études de l'IL-1 dans le liquide synovial ont montré des résultats variables : augmentation ou diminution de l'IL-1 [38].

Ces tests avaient plusieurs inconvénients :

- ils ne permettaient pas de différencier l'IL-1 de l'IL-1 β ; les effets mesurés s'observaient aussi avec le TNF [29].

- Ils étaient de plus sensibles à d'autres cytokines telles l'IL-2 ou IL-6, ainsi qu'à la présence d'inhibiteurs. Mitogènes, adjuvants et endotoxines étaient reconnus pour perturber l'interprétation des tests.

IV-2 - TESTS UTILISANT LA RADIO-IMMUNOLOGIE.

Certaines équipes ont retrouvé la présence d'un taux élevé d'IL-1 et β dans le liquide synovial, à la fois chez les patients avec une P R active et sans P R [38].

La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus par dosage immuno-enzymatique a montré un manque de sensibilité du R I A [38].

IV-3 - TESTS UTILISANT LA METHODE IMMUNO-
ENZYMATIQUE.

Plusieurs études ont été réalisées par
Technique ELISA.

GAUCHER [35] a étudié le taux d'IL-1 β
chez 50 patients porteurs d'une P R active, quatre P R en
rémission, treize sujets sains. Les auteurs ont conclu qu'il
existait de grandes difficultés pour détecter l'activité
biologique de l'IL-1 β dans le liquide biologique.

EASTGATE [22] a réalisé le dosage de
l'IL-1 β chez 50 patients ayant une P R active et chez 21 sujets
sains. Il a mis en évidence un taux plus élevé de l'IL-1 β dans le
groupe de P R. Il a aussi retrouvé une corrélation positive entre
le taux d'IL-1 β et l'indice de Ritchie, donc d'une certaine
manière avec l'activité de la maladie, ainsi qu'entre le taux
d'IL-1 β , la V S et la numération plaquettaire.

Une autre méthode immuno-enzymatique a été
utilisée par COUSIN . Cette technique était un ELISA en simple
sandwich et non en double sandwich [14].

Parmi les 10 sujets sélectionnés se
trouvaient 29 P R, 17 L E D (lupus érythémateux disséminé), 5
sujets sains, 14 patients atteints de lombosciatique et 19 S P A
(spondylarthrite ankylosante).

Une grande variabilité des taux a été notée
chez les différents patients. Cependant, l'IL-1 β était présente à
un taux $>$ à 10 pg/ml, dans plus de 70 % des P R, 10 à 30 % des
plasmas des autres affections. Elle était indétectable chez les
sujets sains. Dans 50 % des P R, les taux observés étaient
importants ($>$ 100 pg/ml).

Enfin, un dosage de l'IL-1 β par méthode ELISA en double sandwich avait été réalisé pour nos trois groupes de patients [15]. Le taux d'IL-1 β dans le groupe de P R en rémission et des sujets sains était bas (taux < 20 pg/ml). Chez les sujets ayant une P R évolutive, seuls 3 patients sur 9 avaient un taux élevé d'IL-1 β .

IV-4 - CONCLUSIONS.

L'importance de l'IL-1 dans la physiopathologie de la P R, avec notamment son rôle dans l'origine et l'entretien de l'inflammation, semble évidente.

Toutefois, les différentes études visant à établir le taux d'IL-1 dans les P R sont assez discordantes.

Les premiers travaux utilisant des "essais biologiques" ont probablement, par manque de spécificité, surestimé les valeurs de cette cytokine.

D'autre part, l'IL-1 dosée n'est pas nécessairement active biologiquement. Des peptides plus grands ou plus petits que la forme nature d'IL-1 peuvent présenter des sites antigéniques communs et donc être responsables d'un taux élevé d'IL-1 [22].

En ce qui concerne les différentes techniques immuno-enzymatiques, type ELISA, il paraît difficile de déterminer le pourcentage de patients atteints de PR avec un taux d'IL-1 élevé. Si cette technique est plus sensible et plus spécifique que les essais biologiques, par contre, se pose le problème, comme dans tous les dosages immunologiques, de la présence des facteurs rhumatoïdes (F R). Ces facteurs peuvent interférer avec le dosage.

De plus, les F R de type IgG, pour certains auteurs, activeraient les monocytes humains et potentialiseraient la sécrétion d'IL-1 et PGE₂ [55].

Enfin, par la technique enzymo-immunométrique, nous n'avons trouvé aucun taux détectable d'IL-1 α et β dans nos trois groupes de patients. Des dosages d'IL-1 α et β , par cette technique, ont déjà été réalisés par GRASSI [33], chez des patients souffrant d'affections articulaires diverses, notamment de P R, dans le plasma et le liquide synovial. Un pourcentage important (> 25 %) des échantillons contenait des taux significatifs d'IL-1 (entre 40 pg/ml et plusieurs ng/ml). Cependant, dans toutes les expériences de fractionnement sur tamis moléculaire effectuées, il n'a jamais été observée d'immuno-réactivité significative au niveau du poids moléculaire de l'IL-1. Comme nous l'avons déjà indiqué pour le dosage d'IL-2, se pose le problème de la présence d'anticorps anti-immunoglobulines de souris qui perturbent le dosage.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - ALARCON G., WARREN D., BLACKBURN J., CALVO A., CASTANEDA O.
Evaluation of the ARA preliminary criteria for remission in
rheumatoid arthritis : a prospective study.
J. Rheum., 1987, 14-1 : 93-96.

- 2 - AREND W., DAYER J.M.
Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in
rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum., 1990, 33-3 : 305-315.

- 3 - ARNETT F.C., EDWERTHY S.M., BLOCK D.A., MAC SHARE J. and
coll.
The american rheumatism association 1987 revised
Criteria for the classification of rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum., 1988, 31-3 : 315-324.

- 4 - BENEDICT S.H., MILLS G.B., GELFAND E.W.
Interleukin-2 activates a receptor-associated protein kinase.
J. Immunol., 1987, 139 : 1694-1697.

- 5 - BERNIER J. REUTER A. VRINDTS-GEVAERT Y., GATHY-MEULEMAN R.
FRERE M.C., FRANCHIMONT P.
Radio-immunological study of the regulation of IL-2
production in peripheral blood mononuclear cell cultures from
normal subjects and rheumatoid arthritis patients.
Clin. Exp. Rheumatol, 1989, 7, 35-41.

- 6 - BUCHAN G., BARRETT K., FUJITA T., TANIGUCHI T., MAINI R.,
FELDMANN M.

Detection of activated T cell products in the rheumatoid joint using C DNA probes to interleukin-2 (IL-2), IL-2 receptor and IFN-gamma.

Clin. Exp. Immunol., 1988, 71, 295-301.

- 7 - CABRAL A.

Disease remission in rheumatoid arthritis.

Ann. Rheum. Dis., 1989, 48, 966-67.

- 8 - CATHELY G. DOUGADOS M., AMOR B., FRADELIZI D.

Interleukine-2 et polyarthrite rhumatoïde.

Rev. Rhum., 1984, 5, 251-53.

- 9 - COLAMONICI O.R., NECKERS L.M., ROSOLEN A.

Putative gamma-subunit of the IL-2 receptor is detected in low, intermediate, and high affinity IL-2 receptor - bearing cells.

J. Immunol., 1990, 1 : 155-160.

- 10 - COMBE B., ANDARY M. KLEIN B., CLOT J., SANY J.

Regulation of IL-2 production in rheumatoid arthritis.

J. Rheumatol., 1987, 14-2 : 226-é29.

- 11 -- COMBE B., POPE R.M., DARNELL B.

Regulation of natural killer cell activity by macrophages in the rheumatoid joint and peripheral blood.

J. Immunol., 1984, 133, 709.

- 12 - COMBE B., POPE R.M., FISCHBACH M. DARNELL B., BARON S.,
TALAL N.

Interleukin-2 in rheumatoid arthritis : production of and
response to interleukin-2 in rheumatoid synovial fluid,
synovial tissue and peripheral blood.

Clin. Exp. Immunol., 1985, 59 : 520-28.

- 13 - COURET-RIBON M.

Modulation de la production d'Interleukine-2 et d'Interferon
gamma au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Regulation in
vitro et étude longitudinale.

Thèse Médecine, Montpellier, 1989.

- 14 - COUSIN M.A., FONTAINE S., DOUGADOS M., LANDO D., AMOR B.

Dosage immuno-enzymatique plasmatique de l'interleukine 1
beta au cours des pathologies rhumatismales.

Act. Physio. Pharmaco. Artic., 1989 : 247-251.

- 15 - DARREYE J.

Etude de l'interleukine 1 bêta, des anticorps anti-HLA DR et
de leurs anti-idiotypes dans la polyarthrite rhumatoïde.

Thèse Pharmacie, Limoges, 1989.

- 16 - DEPPER J.M., BULESTEIN H.G., ZVAIFLER N.J.

Impaired regulation of Epstein-Barr virus induced lymphocyte
proliferation in rheumatoid arthritis is due to a T cell
defect.

J. Immunol., 1981, 127 : 1899-1903.

- 17 - DINARELLO C.A.
Interleukin-1 and its biologically related cytokines.
Adv. Immunol., 1989, 44 : 153.
- 18 - DOWER S.K., URDAL D.L.
The interleukine-1 receptor.
Immunol. Today, 1987, 8 : 46.
- 19 - DRYLL A.
Importance du groupe HLA dans le diagnostic, le pronostic et
le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
Rev. Rhum., 1988, 6, 453-54.
- 20 - DUTHIE J.J.R., BROWN P.E., KNOX J.D.E., THOMPSON M.
Course and prognosis in rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis., 1957, 16 : 411-424.
- 21 - DUTHIE J.J.R., THOMPSON M., MOIRA M.W., FLETCHER W.B.
Medical and social aspects of the treatment of rheumatoid
arthritis with special reference to factors effecting
prognosis.
Ann. Rheum. Dis., 1955, 14, 133-149.
- 22 - EASTGATE J.A., WOOD N.C., DIGIOVINE F.S., SYMONS J.A.,
GRINLINTON G.M., DUFF G.W.
Correlation of plasma interleukin-1 levels and disease
activity in rheumatoid arthritis.
Lancet, 1988, 24 : 706-709.

- 23 - EGELAND T., LUND H.
Immuno regulatory lymphokines in rheumatoid joints. .
I. Search for interleukin-2 in synovial fluid.
Scand. J. Immunol., 1987, 25 : 101-106.
- 24 - EMERY P., MACKAY I.R.
Interleukin-2 inhibitor and measurement of interleukin-2 in
synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum., 1988, 31 : 1590-91.
- 25 - FIRESTEIN G.S., VAN TSAI M.A., ZVAIFLER N.J.
Cellular immunity in the joints of patients with rheumatoid
arthritis and other forms of chronic synovitis.
Clin. Rheum. Dis., 1987, 13 : 191.
- 26 - FLESCHER E., BOWLIN T.L., BALLESTER A., HOUK R., TALAL N.
Increased polyamines may down-regulate interleukin-2
production in rheumatoid arthritis.
J. Clin. Invest., 1989, 83 : 1356-62.
- 27 - FORRE O., WALLEN K., RUGSTAD H.E.
Ciclosporine and rheumatoid arthritis.
Springer Semin. Immunopathol., 1988, 10 : 263.
- 28 - FRANCHIMONT P., REUTER A., VRINDTS-GEVAERT Y., BASTINGS M.,
MALAISE M., SONDAG G., FRERE M.C., GYSEN P.
Production of TNF_{α} , INF and IL-2 by peripheral blood mononu-
clear cells of subjects suffering from rheumatoid arthritis
Scand. J. Rheumatol., 1988, 17 : 203-212.

- 29 - GAFFNEY E.W., CHU C.W., LINGENFELTER S.E., LISI P.J.
KOCH G.A.
Enzyme linked immunoassay with mononuclear anti body for
human interleukin-1 beta.
Biotech., 1987, 5-7 : 652-656.
- 30 - GILLIS S., FERM M.M., DU W. et al.
T cell growth factor : parameters of production and a
quantitative micro assay for activity.
J. Immunol., 1978, 120 : 2027-2032.
- 31 - GOSPE S.R., SPENCER E.M.
Intra muscular gold in the treatment of rheumatoid
arthritis.
Clin. Rheum. Prac., 1983, 1 : 173-178.
- 32 - GRASSI J., FROBERT Y., PRADELLES P., CHERCUIITTE F.,
GRUAZ D., DAYER J.M., POUBELLE P.
Development of two enzyme immunometric assays (E I A)
using acetylcholinesterase and their application to
biological media.
J. Immunol. Methods, 1989, 123 : 193-210.
- 33 - GRASSI J., FROBERT Y., PRADELLES P., DAYER J.M.,
POUBELLE P.
Dosages enzymo-immunométriques des Interleukines -1 et 2.
Application à différents milieux biologiques.
VIè Colloque sur les actualités en immuno-analyse.
Le Touquet, 4-7 oct. 1989.

34 - GUILLAUD A.

Modulation de la production de l'IL-2 et de l'INF γ
dans la P R.

Thèse Pharmacie, Grenoble, 1988.

35 - GUILLEMIN F. BENE M.C., POUREL J., GAUCHER A., FAURE G.

Intérêt du dosage sérique de l'interleukine 1 β dans la
polyarthrite rhumatoïde active.

Act. Physiopath. Pharmaco. Artic., 1989, 251-253.

36 - HASLER F., DAYER J.M.

Diminished IL-2 induced INF production by unstimulated
peripheral blood lymphocytes in rheumatoid arthritis.

Br. J. Rheumatol., 1988, 27 : 15-20.

37 - HOCH S., SCHUR P.H.

Monocyte receptor function in patients with rheumatoid
arthritis.

Arthritis Rheum., 1981, 24 : 1268-1277.

38 - HOPKINS S.J., HUMPHREYS M., JAYSON M.I.

Cytokines in synovial fluid. The presence of biologically
active and immuno-reactive Interleukin-1.

Clin. Exp. Immunol., 1988, 72-3 : 422-427.

39 - HUSBY G., WILLIAMS R.C. Jr.

Immuno-histochemical studies of interleukin-2 and
interferon in rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1985, 2 : 174-181.

- 40 - ISHIKAWA E., IMAGAXA M., HASHIDA S., YOSHITA K.E. S.,
HAMAGUCHI Y., UENO T.
Enzyme labeling of antibodies and their fragments for
enzyme immuno assay and immuno-histo-chemical staining.
J. Immuno assay, 1983, 4 : 209-327.
- 41 - JACQUES Y., LE MAUFF B., BOEFFARD F., GODARD A.,
SOULILLOU J.P.
A soluble interleukin-2 receptor produced by a normal
allo reactive human T cell clone binds interleukin-2 with
low affinity.
J. Immunol., 1987, 139 : 2308-2316.
- 42 - JAFFE I.
Rheumatoid arthritis and AIDS.
J. Rheumatol. 1989, 16 : 845.
- 43 - KAHN M.F.
Traitement de la P R de l'adulte.
Ann. Med. Int., 1989, 3 : 186-191.
- 44 - KEAN W.F., BELLEMY N., BROOCKS P.M.
Gold therapy in the elderly rheumatoid arthritis patients.
Arthritis Rheum., 1983, 26 : 705-711.
- 45 - KELLEY W., HARRIS E., RUDDY S., SLEDGE C.
The Clinical features of R A.
In textbook of Rheumatology, p. 971
Saunders Edition, Philadelphie, 1989.

- 46 - KEYSTONE E.C., SNOW K.M., BOMBARDIER C., CHANG C.H.,
NELSON D.L., RUBIN L.A.

Elevated soluble interleukin-2 receptor levels in the sera
and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum., 1988, 31 : 844-849.

- 47 - KITAS G.D., SALMON M., BACON P.A.

The clinical relevance of interleukin-2 deficiency in
rheumatoid arthritis.

Clin. Exp. Rheumatol., 1987, 5, supp. F 185.

- 48 - KITAS G.D., SALMON M., FARR M., GASTON J.S.H., BACON P.A.

Deficient IL-2 production in rheumatoid arthritis : associa-
tion with active disease and systemic complications.

Clin. Exp. Immunol., 1988, 73 : 242-249.

- 49 - KRAUSE E., COMBE B., MIOSSEC P., BATAILLE R., SANY J.

Efficacité et tolérance du Méthotrexate au cours de la
polyarthrite rhumatoïde.

Rev. Rhum., 1989, 1 : 15-21.

- 50 - KREMER J.M., LEE J.L.

The safety and efficacy of use of methotrexate in long
term therapy for rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1986, 29 : 822-831.

- 51 - LARRICK J.W.

Native interleukin-1 inhibitors.

Immunol. Today, 1989, 10 : 61-66.

52 - LEMM G., WARNATZ H.

Evidence for enhanced interleukin-2 (IL-2) secretion and IL-2 receptor presentation by synovial fluid lymphocytes in rheumatoid arthritis.

Clin. Exp. Immunol., 1986, 64 : 71-79.

53 - LIPSKY P.E., LAURIE S.D., CUSH J.J., OPPENHEIMER-MARKS N.

The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.

Springer Semin. Immuno-pathol., 1989, 11 : 123-162.

54 - MAC KENNA R.M., OFOSU-APPIA W., WARRINGTON R.J.,
WILKINS J.A.

Interleukin-2 production and responsiveness in active and inactive rheumatoid arthritis.

J. Rheumatol., 1986, 13 : 28-32.

55 - MAIRESSE N., AMERYCKX G., PIERART M., APPELBOOM T.

Effect of aggregated immunoglobulins on mononuclear cell protein production in rheumatoid arthritis.

Clin. Immunol. Immuno-pathol., 1988, 49 : 318-325.

56 - MAIZEL A.L., MEHTA S.R., HAFT S., FRANZINI D.,
LACHMAN L.B., FORD R.J.

Human T lymphocyte/monocyte interaction in response to lectin : kinetics of entry into the S-phase.

J. Immunol., 1981, 127 : 1058-1064.

57 - MALKOVSKY M., SONDEL P.M.

Interleukin-2 and its receptor : Structure, fonction and therapeutic potential.

Blood Rev., 1987, 1 (4) : 254-266.

58 - MASI A.T., FEIGENBAUM S.L., KAPLAN S.B.

Temporal patterns of articular involvement in early adult rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1978, 22 : 577.

59 - MAZIERES B., ARLET S., THALMANN M.D., VIDAL R., BISMUTH M.

La rémission de la polyarthrite rhumatoïde : à propos de 32 observations.

Rev. Rhum., 1985, 52 : 445-450.

60 - MILLS G.B., GIRARD P., GRINSTEIN S., GELFAND E.W.

Interleukin-2 induces proliferation of T lymphocyte mutants lacking protein kinase C.

Cell, 1988, 55 : 91.

61 - MIOSSEC P.

The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.

Clin. Exp. Rheumatol., 1987, 5 : 305-308.

- 62 - MIOSSEC P., CHICHEHIAN B., DUPUY D'ANGEAC A., NAVILIAT M.
SANY J.

Valeur pronostique d'un inhibiteur de l'interleukine-2
présent dans le liquide synovial au cours de la P R.
Rev. Rhum., 1989, 1 : 53-55.

- 63 - MIOSSEC P., ELHAMIANI M., SANY J., HIRN M.

Valeur pronostique des récepteurs solubles de l'interleu-
kine-2 présents dans le liquide synovial au cours de la P R.
Rev. Rhum., 1990, 1 : 63-65.

- 64 - MIOSSEC P., KASHIWADO T., ZIFF M.

Inhibitor of interleukin-2 in rheumatoid synovial fluid.
Arthritis Rheum., 1987, 30 : 121-129.

- 65 - MIOSSEC P., ZIFF M.

Rôle de l'interleukine-1 dans la migration des lymphocytes
au cours de la synovite rhumatoïde.
Rev. Rhum., 1988, 7 : 533-537.

- 66 - MIYASAKA N., NAKAMURA T., RUSSEL I.J., TALAL N.

Interleukin-2 deficiencies in rheumatoid arthritis and SLE.
Clin. Immunol Immuno-pathol., 1984, 31 : 109-117.

- 67 - MORGAN D.A., RUSCETTI F.W., GALLO R.C.

Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human
bone marrows.
Science, 1976, 193 : 1007-1008.

68 - NOURI A.M.E., PANAYI G.S.

Cytokines and the chronic inflammation of rheumatic disease III Deficient interleukin-2 production in rheumatoid arthritis is not due to suppressor mechanisms. J. Rheumatol., 1987, 14 : 902-906.

69 - OBEN J.A., WALLACE G.R., CHAIN B.M., FOREMAN J.C.

The stimulation of IL-2 production by anti-rheumatic drugs. Immunology, 1989, 67 : 328-332.

70 - OPPENHEIM J.J., KOVACS E.J., HATSUSHIMA K., DURUM S.K.

There is more than one interleukin-1. Immunol. today, 1986, 7 : 45.

71 - PINALS R.S., MASI A.T., LARSEN R.A.

Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1981, 24 : 1308-1315.

72 - POPE R.M., MAC CHESNEY L., TALAL N. and al.

Characterization of the defective antologous mixed lymphocyte response in rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1984, 27 : 1234-1244.

73 - PRADELLES P., GRASSI J., MACLOUF J.

Enzyme imuno assays of eicosanoid using acetylcholine esterase as label.

Anal. Chem., 1985, 57 : 1170.

74 - PROST A., CHAMPETIERS DE RIBES F., MAUGARS Y.

Remission d'une PR pendant toute la durée d'une hépatite B à évolution chronique mais anictérique.

Rev. Rhum., 1988, 55 : 197.

75 - PUJOL J.P.

Cytokines, facteurs de croissance et inflammation.

Rev. Rhum., 1988, 6 : 430-434.

76 - RAGAN C., FARRINGTON E.

The clinical feature of rheumatoid arthritis prognosis indices.

J A M A, 1962, 181 : 663.

77 - RAPPAPORT R.S., DODGE G.R.

Prostaglandin E inhibits the production of human Interleukin-2.

J. Exp. Med., 1982, 155 : 943-948.

78 - RASKER J.J., COSH J.A.

The natural history of rheumatoid arthritis : a fifteen years follow-up study. The pronostic significance of fractures noted in the first year.

Clin. Rheumatol., 1984, 3 : 11-20.

79 - RITCHIE D.M., BOYLE J.A., MAC INNES J.M.

Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis.

Quart J. Med., 1968, 37 : 393-406.

- 80 - ROBB R.J., SMITH K.A.
Heterogeneity of human T cell growth factor(s) due to
variable glycosylation.
Mol. Immunol., 1981, 18 : 1087.
- 81 - ROITT I., BROSTOFF J., MALE D.
Immunologie fondamentale et appliquée.
Paris, MEDSI, 1985, p. 11-1 à 11-5.
- 82 - ROSOFF P.M., SAVAGE N., DINARELLO G.A.
Interleukin-1 stimulates diacylglycerol production in T
lymphocytes by a novel mechanism.
CELL, 1988, 54 : 73.
- 83 - ROTH S.H.
Remission : the goal of rheumatic disease therapy.
J. Rheumatol., 1982, 9 (supp.8) : 120-123.
- 84 - RUBIN L.A., JAY G., NELSON D.L.
The released interleukin-2 receptor binds interleukin-2
efficiently.
J. Immunol., 1985, 135 : 3172-3177.
- 85 - RUBIN L.A., SNOW K.M., KURMAN C.C., NELSON D.L.,
KEYSTONE E.C.
Serial levels of soluble interleukin-2 receptor in the
peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis.
Correlations with disease activity.
J. Rheumatol., 1990, 17 : 597-602.

- 86 - **RUSCHEN S., LEMM G., WARNATZ H.**
Interleukin-2 secretion by snovial fluid lymphocytes in
rheumatoid arthritis.
Br. J. Rheumatol., 1988, 27 : 350-356.
- 87 - **RUSSO-MARIE F.**
Mécanismes de la réaction inflammatoire.
In : Immuno-rhumatologie SANY J., CLOT J.
Paris, Médecine Sciences Flammarion, 1989, p. 76.
- 88 - **SAMBROOK P.N., BROWNE C.D., CHAMPION G.D. and al.**
Terminations of treatment with gold sodium thiomalate in
rheumatoid arthritis.
J. Rheumatol., 1982, 9 : 932-934.
- 89 - **SANY J.**
Immunomodulation thérapeutique.
In Immuno-rhumatologie, SANY J., CLOT J.
Paris, Médecine Sciences Flammarion, 1989, p.315.
- 90 - **SAUVEZIE B., DUBOST J.J., GARANDEAU A., RAMPON S.**
Le Méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde.
Rev. Rhum., 1987, 7-9 : 607-615.
- 91 - **SCHIFF B., MIZRACHI Y., ORGAD S. and al.**
Association of HLA AW₃₁ and HLA DR₁ with adult rheumatoid
arthritis.
Ann. Rheum. Dis., 1982, 41 : 403.

- 92 - SEIGNALET J.
H L A et maladie.
1 vol., Paris, Flammarion, 1989 : 331 p.
- 93 - SHARON M., KLAUSNER R.D., CULLEN B.R., CHIZZONITE R.,
LEONARD W.J.
Novel interleukin-2 receptor subunit detected by cross-
linking under high affinity conditions.
Science, 1986, 234 : 859.
- 94 - SHARP J.T.
Preliminary criteria for remission in rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum., 1982, 25 : 1144.
- 95 - SHARP J.T., LIDSKY M.D., DUFFY J.
Clinical response during gold therapy for rheumatoid
arthritis.
Arthritis Rheum., 1982, 25 : 540-549.
- 96 - SHIN T., KONDO M., KITA M.
A retrospective study of remission cases in rheumatoid
arthritis.
Ryumachi, 1982, 22 : 108-115.
- 97 - SHORT C.L.
Long remission in rheumatoid arthritis.
Medicine, 1964, 43 : 401-406.

- 98 - SHORT C.L., BAUER W., REYNOLDS W.E.
Rheumatoid arthritis.
Cambridge, Harvard University Press, 1957.
- 99 - SMITH K.A.
The biomolecular structure of the interleukin-2 receptor.
Immunol. today, 1988, 9 : 36-37.
- 100 - SMITH M., HAYNES D., ROBERTS-THOMPSON P.
Interleukin-2 and interleukin-2 inhibitors in human serum
and synovial fluid I characterization of the inhibitor and
its mechanism of action.
J. Rheumatol., 1989, 16 : 149-157.
- 101 - SPECTOR T.D., SCOTT D.L.
What happens to patients with rheumatoid arthritis ? The
long term outcome of treatment.
Clin. Rheumatol., 1988,3 : 315-330.
- 102 - SRINIVASAN R., MILLER B.L., PAULUS H.E.
Long term chrysotherapy in rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum., 1979, 22 : 105-110.
- 103 - STAITTE N.D., MESSNER R.P., ZOSCHKE D.C.
Inhibition of human T lymphocyte E rosette formation by
neutrophils and hydrogen peroxide. Differential sensitivity
between helpers and suppressor T lymphocytes.
J. Immunol., 1987, 139 : 2424-2430.

104 - STASTNY P.

Association fo the B cell allo antigen DRW4 with rheumatoid arthritis.

N. Eng. J. Med., 1978, 298 : 869.

105 - SYMONS J.A., WOOD N.C., DI GIOVINE F.S., DUFF G.W.

Soluble interleukin-2 receptor in rheumatoid arthritis.
Correlation with disease activity, IL-1 and IL-2 inhibition.

J. Immunol., 1988, 142 : 2612-2618.

106 - TALAL N.

Interleukins, interferon γ and rheumatic diseases.

Clin. Rheum. Dis., 1985, 3 : 632-644.

107 - WARRINGTON R.

Interleukin-2 abnormalities in SLE and RA. A role for over production of IL-2 in human auto-immunity.

J. Rheumatol., 1988, 4 : 616-620.

108 - WEINSTEIN A., MARLOWE S., KORN J., FAROUHAR F.

Low-dose methotrexate treatment of rheumatoid arthritis.
Long term observations.

Am. J. Med., 1985, 79 : 331-337.

- 109 - WEISSMAN A.M., HARFORD J.B., SVETLIK P.B., LEONARD W.L.,
DEPPER J.M., WALDMANN T.A., GREENE W.C., KLAUSNER R.D.
Only high-affinity receptors for interleukin-2 mediate
internalization of ligand.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986, 83 : 1463.
- 110 - WELTE K., ANDREFF M., PLATZER E., HOLLOWAY K., RUBIN B.Y.,
MOORE M., MERTELSMANN R.
Interleukin-2 regulates the expression of tac antigen on
peripheral blood T lymphocytes.
J. Exp. Med., 1984, 160 : 1390-1403.
- 111 - WILLIAMS H.J., WILKENS R.F., SAMUELSON C.O., ALARCON G.S.
and al.
Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo
in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled
clinical trial.
Arthritis Rheum., 1985, 28 : 721-730.
- 112 - WOLFE F., HAWLEY D.J.
Remission in rheumatoid arthritis.
J. Rheumatol., 1985, 12 : 245-252.
- 113 - WRIGHT J., AMOS K.
Do drugs change the course of rheumatoid arthritis ?
Br. Med. J., 1980, 280 : 964-966.

114 - ZHANG Y., LIN J.X., YIP Y.K., VILCEK J.

Enhancement of c AMP levels and of protein kinase activity
by tumor necrosis factor and interleukin-1 in human fibro-
blasts : role in the induction of interleukin-6.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988, 85 : 6802.

115 - ZIFF M.

Role of cytokines in rheumatoid arthritis.

Recenti. Prog. Med., 1988, 7-8 : 318-322.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I : INTRODUCTION	p. 14
CHAPITRE II : POLYARTHRITE RHUMATOIDE EN REMISSION	p. 17
I - Critères de rémission proposés par l'A R A	p. 18
I-1 - Définition des critères de l'A R A	p. 18
I-2 - Sensibilité - spécificité des critères de rémission complète de l'A R A	p. 19
II - Discussion de la notion de rémission proposée par l'A R A	p. 21
III - Fréquence de la rémission.	p. 24
IV - Durée de la rémission	p. 25
V - Facteurs pronostiques	p. 26
V-1 - Age de début de maladie	p. 26
V-2 - Sexe	p. 26
V-3 - Groupage HLA et rémission	p. 26
V-4 - Influence du traitement de fond	p. 27
VI - Conclusions	p. 31
VI-1 - Intérêt des critères de Pinals	p. 31
VI-2 - Principales conclusions des études de rémission complète selon les critères de l'A R A	p. 31
VI-3 - Plusieurs types de rémission complète ?	p. 33

CHAPITRE III : PRESENTATION CLINIQUE	p. 35
I - Etude du groupe de 9 patients présentnt une P R en rémission	p. 36
I-1 - Présentation des patients	p. 37
I-2 - Conclusions	p. 43
II - Etude du groupe de 9 patients présentant une P R évolutive	p. 45
II-1 - Généralités	p. 45
II-2 - Présentation des patients	p. 45
II-3 - Conclusions	p. 50
III - Etude des 9 sujets témoins	p. 52
CHAPITRE IV : DOSAGE DE L'INTERLEUKINE 2 DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE EVOLUTIVE ET EN REMISSION	p. 54
I - Généralités sur l'IL-2	p. 54
I-1 - Structure de l'IL-2	p. 54
I-2 - Structure du récepteur de l'IL-2	p. 55
I-3 - Synthèse d'IL-2 par les lymphocytes activés	p. 56
I-4 - Actions de l'IL-2	p. 57
1 - Actions sur lymphocyte T	p. 57
2 - Actions sur lymphocyte B	p. 59
3 - Actions sur d'autres cellules	p. 59
I-5 - Mécanisme général d'action cellulaire de l'IL-2	p. 60

II - Technique de dosage de l'Interleukine 2	p. 61
II-1 - Principe de la réaction	p. 61
II-2 - Mode opératoire	p. 64
1 - Préparation des standards	p. 64
2 - Distribution	p. 65
3 - Addition du traceur	p. 65
4 - Révélation de l'enzyme	p. 65
5 - Lecture	p. 65
III - Résultats	p. 67
III-1 - Population témoin	p. 67
III-2 - Population de PR en rémission	p. 67
III-3 - Population de PR évolutive	p. 70
IV - Discussion générale	p. 71
IV-1 - Interprétation des résultats	p. 71
IV-2 - Discussion en fonction des données de la littérature	p. 72
1 - Situation paradoxale de l'IL-2 dans PR	p. 72
2 - Déficit de production de l'IL-2 dans PR	p. 73
a) Tests biologiques	p. 73
b) Tests radio- immunologiques	p. 74
c) Etiologies possibles du déficit IL-2	p. 75
3 - Taux d'IL-2 augmenté ou non modifié dans PR	p. 78

V - Conclusions	p. 80
V-1 - Intérêt de la technique enzymo- immunométrique	p. 80
V-2 - Dosage de l'IL-2 dans nos trois groupes de patients	p. 81
V-3 - Signification du déficit de l'IL-2 dans les PR évolutives	p. 83
V-4 - IL-2 et traitements de fond de la PR	p. 83
CHAPITRE V : DOSAGE DE L'INTERLEUKINE 1 DANS LA PR EVOLUTIVE ET EN REMISSION	p. 86
I - Généralités sur l'IL-1	p. 86
I-1 - Structure de l'IL-1	p. 86
I-2 - Structure du récepteur de l'IL-1	p. 87
I-3 - Synthèse de l'IL-1	p. 87
I-4 - Actions de l'IL-1	p. 88
1 - Sur le système lymphoïde	p. 88
a) Action sur les lymphocytes T	p. 88
b) Action sur les lymphocytes B	p. 88
c) Action sur macrophages	p. 88
d) Action sur neutrophiles	p. 88
e) Action sur lymphocytes NK	p. 88
f) Autres actions	p. 89

2 - Action polysystémique	p. 89
a) Puissant médiateur de l'inflammation	p. 89
b) Action sur chondrocytes	p. 89
c) Action sur fibroblastes	p. 91
d) Action sur ostéoclastes	p. 91
e) Action sur hépatocytes	p. 91
f) Autres actions	p. 92
3 - Conclusion	p. 92
I-5 - Mécanisme d'action général cellulaire de l'IL-1	p. 92
I-6 - Inhibiteurs de l'IL-1	p. 93
II - Technique de dosage de l'IL-1	p. 94
III - Résultats	p. 97
IV - Discussion générale	p. 98
IV-1 - Essais biologiques	p. 98
IV-2 - Tests utilisant la radio- immunologie	p. 98
IV-3 - Tests utilisant la méthode immuno-enzymatique	p. 99
IV-4 - Conclusions.	p. 100
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	p. 103

DOCUMENTS ANNEXES AU TEXTE

Figure N.1 : Rôles multiples de l'IL-2.

Figure N.2 : Mécanisme d'action de la réaction
enzymo-immunométrique.

Figure N.3 : Courbe d'étalonnage de l'IL-2.

Figure N.4 : Courbe d'étalonnage de l'IL-1 alpha.

Figure N.5 : Courbe d'étalonnage de l'IL-1 Bêta.

- Tableau N. I : Groupe des PR en rémission.
- Tableau N. II : Groupe des PR évolutives.
- Tableau N. III : Résultats des taux d'IL-2 dans la PR
évolutive et en rémission.
- Tableau N. IV : Action polysystémique de l'IL-1.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise 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.

Reconnaissante envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honorée à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.