

Nouvelles perspectives des recherches sur la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) reste une des maladies les plus mal comprises à l'heure actuelle et les traitements proposés évoluent peu. L'Association de Recherche sur la Polyarthrite (ARP) est une association privée française sollicitant des études autour de cette maladie*. La cinquième journée de cette Association a eu lieu le 14 octobre 1994 et a permis de faire le point sur les perspectives multidisciplinaires existant en France, à ce jour, sur cette maladie.

Génétique

Les deux partenaires principaux du contrôle des réponses immunitaires dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante sont le système HLA et le récepteur de l'antigène des lymphocytes T (TcR). De nouveaux gènes de classe I ont été identifiés dans la région proche de HLA-B et appelés *MIC-A* [1]. Ces gènes constituent une nouvelle famille exprimée par les cellules épithéliales et induits par le *stress* thermique. Leur étude s'impose dans les maladies rhumatismales. De même a été mise en évidence l'influence du polymorphisme du promoteur du gène *HLA-DRB* sur la production des molécules HLA-DR [2]. Une hiérarchie d'expression a été établie, mais l'importance de celle-ci dans la présentation de l'antigène et la genèse de phénomènes auto-immuns reste à démontrer. L'étude des peptides

élués des molécules HLA constitue une étape déterminante de la recherche de l'antigène responsable du déclenchement et de la perpétuation des phénomènes auto-immuns [3, 4]. L'analyse du polymorphisme et du répertoire du TcR reste une des questions les plus intéressantes du contrôle génétique des réponses immunes et auto-immunes, même si des résultats contradictoires ont été rapportés, justifiant la poursuite de ces études [5].

Expression des marqueurs lymphocytaires dans la polyarthrite rhumatoïde

L'étude de l'expression des isoformes *CD45RB* et *CD45RO* à la surface des lymphocytes T infiltrant la membrane synoviale rhumatoïde a montré que les lymphocytes CD4⁺ du tissu synovial sont majoritairement CD45RB^{dim}RO^{bright}, ce qui est en faveur d'un stade terminal de différenciation [6]. En revanche, dans le sang, les cellules T CD4⁺ des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sont semblables à celles des témoins. Une proportion significative des lymphocytes T du tissu sont HLA-DR⁺ mais peu expriment *CD25* ou sont en phase proliférative S ou G2/M du cycle cellulaire. Cependant, si la majorité des cellules T de la membrane synoviale rhumatoïde apparaissent peu actives, quelques clones T dominants existent au sein de l'infiltrat cellulaire [7]. Ces clones T, identifiés par la séquence de la région CDR3 de la chaîne β du TcR, sont majoritairement présents après expansion *in vitro* sous l'influence de l'IL2. Ils sont également retrouvés *in vivo* dans le tissu avant toute étape de culture

cellulaire. Certains d'entre eux sont présents de façon simultanée dans deux articulations distinctes d'un même malade. L'ensemble de ces données évoque l'intervention spécifique d'un petit nombre de clones T actifs et à un stade avancé de différenciation, au sein d'un infiltrat large. Lamour *et al.*, étudiant la fonction des lymphocytes T $\gamma\delta$ dans un modèle *in vitro* de coopération T-B, ont montré que ces cellules sont capables d'inhiber la production d'immunoglobulines et l'expansion des lymphocytes T $\alpha\beta$ CD4⁺ [8]. Le mécanisme de cette inhibition fait intervenir un contact cellulaire ainsi que la concentration initiale en IL2 de la culture cellulaire. Certains malades souffrant de polyarthrite rhumatoïde présentent des anomalies de l'inhibition évaluée dans ce système de coculture T-B. Ces données sont encore préliminaires mais on les recherche actuellement sur un nombre plus large de malades.

Modèles expérimentaux

La souris MRL/*lpr* représente un modèle spontané de lupus érythémateux disséminé associé à des manifestations histologiques semblables à celles de la polyarthrite rhumatoïde et à la présence de facteur rhumatoïde dans le sérum. L'anomalie génétique de ces animaux réside dans l'insertion d'un rétrotransposon ETn dans le gène *FAS* avec pour conséquence une déficience des processus d'apoptose (*m/s* n°8, vol. 11, p. 1180). L'équipe de N. Kiger [9] a montré qu'une transcriptase inverse (LINE-1) codée par un autre rétrotransposon est fortement transcrite et traduite chez les souris MRL/*lpr*. L'hypothèse selon la-

* L'ARP a été créée le 3 mai 1989 par des familles de malades atteints de polyarthrite rhumatoïde. Le but de cette association est de financer les recherches sur cette maladie et les rhumatismes inflammatoires pour aider à l'étude et au développement de nouvelles thérapeutiques.

quelle un peptide issu de la protéine LINE-1 présenté par une molécule de classe I du CMH serait impliqué dans la pathologie auto-immune de ces souris est en cours d'investigation. L'utilisation de la transgénèse a permis d'établir des lignées de souris doublement transgéniques pour le HLA-B27 et la β 2-microglobuline humaine [10]. Ces souris développent spontanément une maladie articulaire dénommée entésopathie ankylosante (ANKENT). La maladie expérimentale atteint un faible pourcentage de souris (principalement les mâles) à partir de l'âge de 7 mois. L'ANKENT est clairement influencée par la présence du transgène HLA-B27, mais elle dépend également de l'haplotype H-2 du CMH de la souris. Le rôle du système immunitaire dans l'apparition des symptômes est soupçonné et fait l'objet des travaux actuels sur ce modèle. Enfin, des recherches sont développées depuis plusieurs années dans le groupe de C. Fournier sur un modèle qui mime les signes cliniques et histologiques de la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite au collagène de type II chez la souris. Ce type de modèle représente un apport précieux pour élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant, soit les phénomènes d'autoimmunité, soit la réponse inflammatoire, comme l'ont montré N. Bessis *et al.* [11].

Les cytokines dans les rhumatismes inflammatoires

Le *tumor necrosis factor* (TNF) semble jouer un rôle prépondérant dans la polyarthrite rhumatoïde. Un essai clinique fondé sur l'administration d'anticorps anti-TNF à un nombre restreint de patients volontaires atteints de polyarthrite rhumatoïde a montré que les malades souffrant de polyarthrite rhumatoïde grave, handicapante, sont très significativement améliorés par l'administration d'anticorps anti-TNF (*m/s n° 12, vol. 10, p. 1327*) [12]. Le groupe de M.A. Gougerot-Pocidallo [13] recherche, quant à lui, une corrélation entre la gravité de la maladie et l'expression du gène codant pour l'interleukine 1α . En effet, ce gène n'est pas identique chez tous les individus: une variation allélique d'une partie non codante du gène a

été décrite. Le groupe de P. Miossec [14] a découvert que certains malades développent des anticorps anti-interleukine 1α . Ces auto-anticorps sont retrouvés le plus souvent chez les malades les moins gravement atteints. De nombreuses études complémentaires seront nécessaires pour confirmer cette observation et expliquer ce phénomène afin d'en tirer, éventuellement, des applications thérapeutiques pour les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde. Enfin, une augmentation considérable de la production d'interleukine 10 par les lymphocytes B au cours du lupus érythémateux disséminé a été rapportée [15, 16]. Cette maladie, relativement fréquente, considérée comme le prototype des affections auto-immunes, comporte souvent des atteintes articulaires. Cette découverte, fondée d'abord sur des dosages immunoenzymatiques rapportés l'an dernier, vient d'être complètement confirmée par l'étude de la synthèse de cette cytokine au niveau moléculaire: la production d'IL 10 est multipliée par 33 chez les malades lupiques par rapport à des sujets sains. Il est possible que cette production anormale d'IL 10 joue un rôle direct important dans le développement de la maladie lupique. Des expériences sont en cours pour répondre à cette question.

Les médiateurs des phénomènes inflammatoires autres que les cytokines

Trois types de médiateurs n'appartenant pas à la famille des cytokines peuvent refléter l'importance du phénomène inflammatoire: les protéases, les phospholipases A2 (PLA2) et les annexines. Les protéases sont généralement stockées dans les granules de sécrétion des neutrophiles et des macrophages; elles sont libérées lors de l'activation de ces cellules et exercent toute une série de fonctions très destructrices [17-19]. A côté de ces fonctions délétères sur les différents composants tissulaires, une autre fonction serait la régulation des propriétés des protéines antiadhésives (CD43) présentes à la surface des neutrophiles. La dégradation partielle de ces protéines conduirait à la perte de leurs propriétés antiadhésives, contribuant

ainsi à la migration des neutrophiles dans l'espace extravasculaire [20]. La production et l'activité des PLA2, sécrétées et cytoplasmiques, sont réglées de manière différente selon les tissus par les diverses cytokines pro-inflammatoires: dans un modèle de chondrocytes articulaires en culture, l'IL 1β et le TNF α agissent en synergie pour augmenter la synthèse et la sécrétion de la PLA2, conjointement à celles de la cyclooxygénase-2, conduisant à une production accrue de lipides biologiquement actifs, médiateurs autocrines et paracrines de la réaction inflammatoire [21]. Enfin, il a été remarqué que chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde existaient des autoanticorps anti-annexine V et VI, dont la présence est corrélée à la gravité de la maladie. Ces auto-anticorps pourraient, de manière indirecte, augmenter l'activité de la PLA2 sécrétée en complexant, à la surface des cellules, des annexines dont le rôle serait de protéger les membranes de l'effet délétère de la PLA2 sécrétée [22].

Auto-anticorps

Des anticorps dirigés contre la cellule endothéliale sont observés dans 69% des polyarthrites rhumatoïdes compliquées de vascularite [23]. Cependant, la spécificité anti-endothéliale de ces anticorps ne paraît pas certaine puisque l'activité est adsorbée quand les sérums sont incubés avec des cellules épithéliales. On peut s'interroger sur la spécificité du test; en effet, ces anticorps peuvent se fixer, non seulement à la surface, mais également aux structures intranucléaires des cellules utilisées et leur cible moléculaire précise n'est pas identifiée; une standardisation des tests visant à mettre en évidence les anticorps anti-cellules endothéliales est tout à fait indispensable. Cette étude a été complétée par la recherche d'anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires qui, au cours de la polyarthrite rhumatoïde, reconnaissent essentiellement l'élastase et la myéloperoxydase. L'étude de la glycosylation des sous-classes d'IgG au cours de la polyarthrite rhumatoïde repose sur la mise au point de tests ELISA destinés à quantifier

l'acide sialique, le galactose et la N-acétylglucosamine liés aux différentes sous-classes d'immunoglobulines [24]. Après avoir défini les valeurs normales de glycosylation pour les quatre sous-classes d'IgG chez les témoins en fonction de leur âge, les auteurs ont mesuré chez 113 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde la glycosylation des immunoglobulines présentes dans le sérum et incluses dans les complexes circulants. Ils ont montré que les IgG libres sont déficitaires en galactose alors que les IgG des complexes en sont enrichies. La signification de ces altérations de glycosylation des IgG au cours de la maladie reste imprécise, d'autant qu'elles ne sont pas spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde. Il est probable, cependant, que ces altérations de glycosylation interviennent dans la constitution des complexes immuns par fixation des facteurs rhumatoïdes. L'étude des relations structure/activité des facteurs rhumatoïdes humains, auto-anticorps particulièrement fréquents au cours de la polyarthrite rhumatoïde, a été conduite par échanges des gènes codant pour les régions variables et hypervariables des deux facteurs rhumatoïdes [25, 26]; l'examen des structures responsables de l'activité auto-anticorps et du génome dont elles dérivent suggère fortement que la persistance et l'activation des lymphocytes produisant des facteurs rhumatoïdes sont le résultat d'une sélection par l'auto-antigène, le fragment Fc des immunoglobulines. Quelle est l'implication d'un réseau idiotypique dans la production de facteurs rhumatoïdes ? L'observation que la protéine SR de *Streptococcus mutans* présente un mimétisme avec les immunoglobulines de classe G humaines, plus particulièrement dans la région carboxy-terminale, a fait se poser cette question [27]. Il a été montré que de nombreux autoanticorps, présents dans le sérum des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, se fixent à la protéine SR; les séquences peptidiques ciblées par les autoanticorps ont été déterminées et des anticorps monoclonaux murins dirigés contre les idiotypes des facteurs rhumatoïdes réagissant avec les protéines SR ont été obtenus. Cer-

tains de ces anti-idiotypes ont des propriétés d'image interne de l'antigène (AB2 β). Les anticorps anti-kératines et les facteurs anti-périnucléaires, marqueurs sérologiques les plus spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde, constituent, en fait, une seule et même population d'autoanticorps [28-30]. La démonstration en est apportée par le fait que des protéines, extraites des cellules épithéliales jugales humaines et reconnues par les anticorps anti-périnucléaires, sont également reconnues par des anticorps monoclonaux murins spécifiques de la filaggrine humaine, cible des anticorps dits anti-kératines. En outre, l'adsorption sur la filaggrine épidermique humaine de sérums de malades atteints de polyarthrite rhumatoïde supprime la réactivité des autoanticorps vis-à-vis des cellules épithéliales jugales et contre les antigènes extraits de ces cellules. Inversement, les anticorps anti-filaggrine purifiés par chromatographie d'affinité donnent, en immunofluorescence, un aspect identique aux facteurs anti-périnucléaires sur cellules jugales.

Thérapeutique

La dernière session de cette journée a été consacrée aux traitements de la polyarthrite rhumatoïde. B. Combe [31] a rapporté un modèle d'estimation bayésienne des paramètres pharmacocinétiques du méthotrexate chez les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, offrant un outil potentiellement utilisable pour la surveillance des malades bénéficiant de ce traitement, à des posologies variables. D'autres travaux ont rapporté l'implication des isoformes d'UDP-glucuronosyltransférase au cours du métabolisme d'anti-inflammatoires non stéroïdiens comme le kétoprofène [32, 33], et l'inhibition de la mannosylation des protéines de surface par l'acide mycophénolique, sans toutefois établir de corrélation entre ce résultat et l'involution des nodules rhumatoïdes constatée avec ce médicament [34]. Une meilleure compréhension des réactions allergiques aux sels d'or est apportée par les travaux du groupe de B. Bellon [35]: il est possible de rendre, de façon spécifique, des rats de souche *Brown Nor-*

way tolérants aux sels d'or. Utilisant le modèle de l'arthrite expérimentale au collagène chez la souris, une stratégie de thérapie génique a été proposée [11]: l'administration de cellules transfectées avec des gènes de cytokines anti-inflammatoires (IL4 ou IL13) prévient, dans une large mesure, les signes articulaires de ce modèle expérimental de polyarthrite rhumatoïde; accompagnant l'effet anti-arthritique, une diminution de la production de TNF par les cellules spléniques était mise en évidence en PCR quantitative. Il s'agit là des premiers résultats obtenus en immunorhumatologie avec les techniques de transfert de gène ■

Dominique Émilie

Chargé de recherche à l'Inserm, Inserm U. 331, 32, rue des Carnets, 92140 Clamart, France.

Françoise Russo-Marie

Directeur de recherche à l'Inserm, Inserm U. 332, 22, rue Méchain, 75014 Paris, France.

RÉFÉRENCES

1. Bahram S, Bresnahan M, Geraghty DE, Spies T. A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6259-63.
2. Eliaou JF, Louis P, Vincent R, Clot J. Régulation de l'expression des gènes HLA-DR dans la polyarthrite rhumatoïde. *Résumé 5^e Journée de l'ARP*. Paris : ARP-éditions, 1994.
3. Boisgerault F, Khalil I, Charron D, Toubert A. Applications de l'analyse des peptides élués des molécules HLA de classe I à l'étude des liens entre HLA-B 27 et bactéries. *Résumé 5^e Journée de l'ARP*. Paris : ARP-éditions, 1994.
4. Benazet J, Reviron D, Mercier P, Roux H, Roudier J. HLA-DRB1 alleles associated with rheumatoid arthritis in southern France. Absence of extraarticular disease despite expression of the shared epitope. *J Rheumatol* 1995; 22: 607-10.

RÉFÉRENCES

5. Cornelis F, Prieur AM, Pile K, Liote F, Reyburn H, Tran TH, Didailler-Lambert F, Wordsworth P, Kuntz D, Bardin T, Lathrop M. Étude des gènes du récepteur à l'antigène des lymphocytes T dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite chronique juvénile par analyse des polymorphismes de conformation de l'ADN simple brin. *Résumé 5^e Journée de l'ARP*. Paris : ARP-éditions, 1994.
6. Dupuy D'Angeac A, Monier S, Canovas F, Jorgensen C, Sany J, Reme T. Les lymphocytes T du tissu synovial des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde sont à un stade de différenciation terminal. *Résumé 5^e Journée de l'ARP*. Paris : ARP-éditions, 1994.
7. Alama Lule J, Lambert N, Coppin H, Mazieres B, de Preva C, Cantagrel A. Influence de la culture cellulaire en présence d'IL-2 sur la clonalité des lymphocytes T de la membrane synoviale rhumatoïde. *Résumé 5^e Journée de l'ARP*. Paris : ARP-éditions, 1994.
8. Lamour A, Jouen-Beades F, Lees O, Gilbert D, Le Loet X, Tron F. Analysis of T cell receptor in rheumatoid arthritis: the increased expression of HLA-DR antigen on circulating $\gamma\delta^+$ T cells is correlated with disease activity. *Clin Exp Immunol* 1992; 89: 217-22.
9. Bobe P, Benihoud K, Kiger N. Allogeneic MHC class II determinant in MRL/lpr autoimmune disease-prone mice. Unusual expression of an L1 transposable element creates molecular mimicry. *J Immunol* 1993; 151: 2813-9.
10. Weinreich S, Chopin M, Ivanyi P, Pla M. Souris HLA-B27 transgéniques: modèle animal de maladies arthritiques humaines. *Résumé 5^e Journée de l'ARP*. Paris : ARP-éditions, 1994.
11. Bessis N, Boissier MC, Caput D, Fradelizi D, Fournier C. Administration d'IL-4 et d'IL-13 par thérapie génique dans l'arthrite au collagène chez la souris. *Résumé 5^e Journée de l'ARP*. Paris : ARP-éditions, 1994.
12. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Bijl H, Woody JN. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1125-7.
13. Bailly S, Hayem G, Khan MF, Gougerot-Pocidaló MA. Régulation génétique de la production de l'interleukine-1 α et expression clinique de la polyarthrite rhumatoïde. *Résumé 5^e Journée de l'ARP*. Paris : ARP-éditions, 1994.
14. Jovenne P, Fossiez S, Banchereau J, Miossec P. La présence d'autoanticorps anti-IL-1 α est associée à un meilleur pronostic articulaire. *Résumé 5^e Journée de l'ARP*, 1994.
15. Llorente L, Richaud-Patin Y, Wijdenes J, Alcocer-Varela J, Maillot MC, Durand-Gasselín I, Morel Fourrier B, Galanaud P, Emilie D. Spontaneous production of interleukin-10 by B lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Network* 1993; 4: 421-30.
16. Llorente L, Zou W, Levy Y, Richaud-Patin Y, Wijdenes J, Alcocer-Varela J, Morel-Fourrier B, Brouet JC, Alarcon-Segovia D, Galanaud P, Emilie D. Role of interleukin-10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1995; 181: 839-44.
17. Huet G, Flipo RM, Richet C, Thiebaut C, Demeyer D, Balduyck M, Duquesnoy B, Degand P. Measurement of elastase and cysteine proteinases in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis, sero-negative spondylarthropathies, and osteoarthritis. *Clin Chem* 1992; 38: 1694-7.
18. Huet G, Flipo RM, Colin C, Janin A, Hemon B, Collin-D'Hooghe M, Lafatis R, Duquesnoy B, Degand P. Stimulation of the secretion of latent cysteine proteinase activity by tumor necrosis factor alpha and interleukin-1. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 772-80.
19. Adam C, Bieth JG. Le complexe α 1-inhibiteur de protéases-immunoglobuline A inhibe l'élastase leucocytaire humaine. *Résumé 5^e Journée de l'ARP*. Paris : ARP-éditions, 1994.
20. Lopez S, Halbwachs-Mecarelli L, Ravaud P, Bessou G, Dougados M, Porteu F. Neutrophil expression of tumor necrosis factor receptors and of activation markers (CD11b, CD43, CD63) in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1995, sous presse.
21. Angel J, Berenbaum R, Le Denmat C, Nevalainen T, Masliah J, Fournier C. IL-1-induced prostaglandin E2 biosynthesis in human synovial cells involves the activation of cytosolic phospholipase A2 and cyclooxygenase-2. *Eur J Biochem* 1994; 226: 125-31.
22. Dubois T, Bisagni-Faure A, Coste J, Maoungou E, Menkes, CJ, Russo-Marie F, Rothut B. High levels of antibodies to annexins V and VI in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1230-4.
23. Meyer O, Kaiser P, Haim H, Edgell CJ, Pasquier C, de Bandt M, Bridey F, Sellak H, Lansaman J, Kahn MF. Les anticorps anti-endothélium vasculaire (AAEV). Comparaison de deux méthodes et applications cliniques. *Rev Rhum* 1995 (sous presse).
24. Youinou P, Le Goff P. Déficit de la glycosylation des sous-classes d'IgG au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Résumé 5^e Journée de l'ARP*. Paris : ARP-éditions, 1994.
25. Martin T, Blaison G, Levallois H, Pasquali JL. Molecular analysis of the VcH1-Jc junctional diversity of polyclonal rheumatoid factors during rheumatoid arthritis frequently reveals N addition. *Eur J Immunol* 1992; 22: 1773-9.
26. Crouzier R, Martin T, Pasquali JL. VH, VL and heavy chain CDR3 influences on the mono/polyreactivity and on the affinity of human monoclonal rheumatoid factors. *J Immunol* 1995 (sous presse).
27. Quartulli F, Lett E, Moisset A, Wachsmann D, Ogier J, Klein JP. Epitopes mapping of the human IgG cross-reactive domains of antigen I/II from *Streptococcus mutans* OMZ 175. In: Totolian AA, ed. *Proceedings of the XIIIth Lancefield International symposium on streptococci and streptococcal diseases*. Stuttgart, Jena, New York, Gustav Fischer Verlag, 1994: 276-7.
28. Gomes-Daudrix V, Sebbag M, Girbal E, Vincent C, Simon M, Rakotoarivony J, Abbal M, Fournie G, Serre G. Immunoblotting detection of the so-called «antikeratin antibodies»: a new assay for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 735-42.
29. Simon M, Vincent C, Haftek M, Girbal E, Sebbag M, Gomes-Daudrix V, Serre G. The rheumatoid arthritis-associated autoantibodies to filaggrin label the fibrous matrix of the cornified cells but not the profilaggrin-containing keratohyalin granules in human epidermis. *Clin Exp Immunol* 1995; 100: 90-8.
30. Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessiere C, Girbal E, Durieux JJ, Serre G. The antiperinuclear factor and the so-called «antikeratin antibodies» are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1995 (sous presse).
31. Bressolle F, Edno L, Combe B. Pharmacocinétique du Méthotrexate total et du Méthotrexate libre chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Estimation bayésienne des paramètres pharmacocinétiques. *Résumé 5^e Journée de l'ARP*. Paris : ARP-éditions, 1994.
32. Dubois N, Lapique F, Magdalou J, Abiteboul M, Netter P. Stereoselective binding of the glucuronide of ketoprofen enantiomers to human serum albumin. *Biochem Pharmacol* 1994; 9: 1693-9.
33. Dubois-Presle N, Lapique F, Maurice MH, Fournel-Gigleux S, Magdalou J, Abiteboul M, Siest G, Netter P. Stereoselective esterase activity of human serum albumine towards ketoprofen glucuronide. *Mol Pharmacol* 1995; 47: 647-53.
34. Laurent AF, Dumont S, Poindron P, Muller CD. L'inhibition de la mannosylation des protéines de surface du monocyte humain est-elle à l'origine des nodules rhumatoïdes lors du traitement par l'acide mycophénolique ? *Résumé 5^e Journée de l'ARP*. Paris : ARP-éditions, 1994.
35. Fillion J, Kuhn J, Mandet C, Druet P, Bellon B. Induction d'une tolérance néonatale spécifique des réactions immunes induites par les sels d'or chez le rat Brown-Norway. *Résumé 5^e Journée de l'ARP*. Paris : ARP-éditions, 1994.

TIRÉS À PART

F. Russo-Marie.