

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

L'ASSOCIATION ENTRE LES ANTICORPS ANTI CCP ET LES ÉROSIONS DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Dr. SALMA FARES
Née le 06 Mars 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPECIALITE

OPTION : RHUMATOLOGIE

Sous la direction de Professeur : Taoufik Harzy

Session Juin 2024

Pr. HARZY Taoufik
Chef du Service de Rhumatologie
CHU Hassan II - Fès
INPE : 101071613

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A mes parents

*Vous m'avez donné la vie et fait de moi ce que je suis
aujourd'hui. Vous avez consenti de nombreux sacrifices et avez
toujours cru en moi. Je vous dédie ce travail en espérant que
vous serez fiers de moi.*

A mon mari Mohammed Madani Benjelloun

*Tu as été une source de motivation et de force pendant toutes ces
années et tout au long de ce travail; tu as été patient et a
consenti à de nombreux sacrifices. Trouves ici l'expression de
toute ma reconnaissance et de mon profond amour*

A mon frères et ma sœur, Ali , kenza et son fils le petit Taha

*Vous avez contribué de près comme de loin à la réussite de ce
travail, je vous aime.*

A ma belle famille Benjelloun

Vous m'avez accueilli comme votre fille et toujours encouragé dans la difficile voie que je mène. Trouvez ici toute ma gratitude.

A tous mes amis résidents du service de Rhumatologie du CHU

Hassan II de Fès

Loin des miens, vous avez été ma deuxième famille. Au moment où nous prenons différentes routes, restons solidaires.

A tous les membres de l'équipe paramédicale du Service de rhumatologie

Avec à leur tête Madame MOUNA l'infirmier-chef du service sans oublier Mesdames les

secrétaires Madame NAJOUA et Madame SOUKAINA pour leur infinie gentillesse et leur

dévouement au quotidien.

REMERCIEMENTS

***A notre cher Maître,
Monsieur le Professeur Taoufik Harzy :***

C'est avec une grande émotion et un profond respect et estime que je vous écris ces mots afin d'exprimer ma profonde gratitude.

Votre grandeur humaine reconnue par tous et votre souci pour mener à bien notre formation ne saurait nous laisser indifférents.

Je tiens à vous exprimer mon entière reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos efforts fournis, pour votre patience, votre soutien et

vos judicieux conseils qui ont guidé nos réflexions.

Je vous réitère toute ma considération et tout mon respect, et je suis fière d'être votre disciple.

A notre chère
Professeuse Nessrine Akasbi

*Les plus grandes leçons ne sont pas tirées d'un livre mais d'un
enseignant ...*

*Votre rigueur scientifique, le souci de nous voir exceller, ont toujours
été au cœur de vos préoccupations.*

*Nous vous remercions d'avoir enrichi nos connaissances et de nous
avoir accompagnés au cours de notre formation.*

Nous garderons vos conseils gravés dans nos esprits.

*Les mots ne peuvent traduire à juste titre le respect et l'estime que
nous avons pour vous.*

A notre chère
Professeur Imane El Mezouar

*Votre sympathie ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent
que susciter notre estime et notre profond respect.*

*Vous étiez toujours présente pour nous guider et orienter tout au long
de ces années.*

Nous n'oublierons jamais votre bienveillance et votre simplicité.

*Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude
tout en vous témoignant de mon respect.*

***A tous ceux qui ont cru en moi, tous ceux qui m'ont supporté
et tous
ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.***

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

Extrait du Serment d'Hippocrate.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX.....	12
ABREVIATIONS.....	13
INTRODUCTION	14
PATIENTS ET METHODES	16
I. Patients.....	17
1. Critères d'inclusion.....	17
2. Critères de non inclusion	17
II. Méthode	17
1. Caractéristiques sociodémographiques.....	17
2. Caractéristiques de la PR.....	18
III. Analyse statistique.....	19
RESULTATS.....	20
I. Description de la population étudiée.....	21
1. Données sociodémographiques	21
II. Caractéristiques cliniques des patients atteints de PR.....	23
1. Age de début	23
2. Durée d'évolution	23
3. Délai diagnostique.....	23
4. Déformations et érosions	23
5. Manifestations extra articulaires	24
III. caractéristiques biologiques et immunologiques	24
1. Bilan immunologique	24
2. Bilan inflammatoire	25
IV. Evaluation de la PR	26
1. Activité de la PR.....	26
2. Retentissement fonctionnel.....	27

V.	Traitement.....	28
1.	Traitement symptomatique.....	28
2.	Traitement de fond.....	28
VI.	Analyse statistique.....	30
1.	Analyse bivariée.....	30
	DISCUSSION.....	32
	CONCLUSION.....	40
	RESUME.....	42
	BIBLIOGRAPHIE.....	44
	ANNEXES.....	51

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

→ FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 2 : Antécédents des patients

Figure 3 : Répartition des patients selon la présence de déformations et d'érosions

Figure 4 : Répartition des patients selon les résultats du bilan immunologique

Figure 5 : Répartition de la série selon le syndrome inflammatoire

Figure 6 : Répartition des patients selon la présence d'une CRP augmentée

Figure 7 : Répartition des patients selon l'activité de la maladie

Figure 8 : Répartition des patients en fonction du score HAQ

Figure 9 : Répartition des patients selon le traitement de fond classique

Figure 10 : Répartition des patients selon le traitement de fond biologique

Figure 11 : graphique qui montre le taux d'érosions chez les patients ACPA +

→ TABLEAUX

Tableau : Caractéristiques immunologiques et érosives des patients

ABREVIATIONS

ACPA	: Anticorps anti-peptides citrullinés cycliques
PR	: polyarthrite rhumatoïde
FR	: Facteur rhumatoïde
cDMARDS	: Classic disease modifying anti rheumatic drugs
CRP	: C-reactive protein
CT	: Cholestérol Total
DAS	: Disease activity score
DMARDS	: Disease modifying anti rheumatic drugs
MTX	: methotrexate
SLZ	: salazopyrine
EULAR	: European League Against Rheumatism

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, avec une prévalence estimée entre 0.3 et 1.0% (1), touchant essentiellement les femmes entre 40 et 60 ans.

Il s'agit d'une affection hétérogène. Elle touche typiquement les articulations de petite et de moyenne taille de manière symétrique. Avec un risque potentiellement important de développer de lésions articulaires, en particulier les érosions articulaires.

La PR est une maladie auto-immune en présence d'auto-anticorps comme les facteurs rhumatoïdes (FR), mais aussi et surtout les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA), qui peuvent être retrouvés de nombreuses années avant le début apparent de la PR (2). Les ACPA, retrouvés chez 60 à 70% des patients ayant une PR, sont considérés comme étant le biomarqueur le plus spécifique de PR, plus spécifique que les FR (3). En effet, les FR peuvent être détectés dans d'autres situations pathologiques (autres rhumatismes inflammatoires, connectivites, syndrome de Gougerot-Sjögren (4), dans certaines infections, et même chez des sujets sains.

Existe-t-il une relation entre la positivité de l'ACPA dans la prédiction des dommages érosifs aux articulations dans la polyarthrite rhumatoïde ?

Notre objectif était d'étudier la prévalence de la positivité des ACPA dans la polyarthrite rhumatoïde et leur potentielle association avec les érosions osseuses.

PATIENTS ET METHODE

I. Patients

Il s'agit d'une étude transversale monocentrique à visée descriptive et analytique étalée sur 9 ans, entre Janvier 2011 et Décembre 2020, portant sur les patients atteints de PR colligés au sein du service de Rhumatologie au Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès.

1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients suivis dans le service pour polyarthrite rhumatoïde, répondant aux critères ACR 1987 et ACR EULAR 2010 (Annexes 1, 2)

2. Critères de non inclusion

Nous n'avons pas inclus dans l'étude les patients ayant un dossier médical incomplet, les patients perdus de vue .

L'ensemble des données recueillies à l'inclusion ont été reportées sur une fiche d'exploitation qui précisait les aspects sociodémographiques, les caractéristiques cliniques, paracliniques et thérapeutiques de la population étudiée.

II. Méthode

1. Caractéristiques sociodémographiques

Elles prennent en compte l'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux des patients.

2. Caractéristiques de la PR

Nous avons analysé :

- l'âge des patients au début de la maladie
- la durée d'évolution de la maladie
- le délai diagnostique de la PR
- le caractère déformant et/ou érosif de la PR
- la présence de manifestations extra articulaires
- le caractère séropositif ou non de la PR
- la présence d'un syndrome inflammatoire biologique important notamment un taux 3 fois supérieur à la normale de la protéine C réactive (CRP)
- l'activité de la PR évaluée par l'indice composite Disease Activity Score 28 (DAS 28): selon ce score la PR est en rémission si le score DAS 28 est $< 2,6$; en faible activité si le score est compris entre 2,6 et 3,2 ; en activité modérée si le score est compris entre 3,2 et 5,1 ; en activité forte si le score est supérieur à 5,1 (Annexe 3).
- le retentissement fonctionnel évalué par l'indice Health Assessment Questionnaire (HAQ) : selon ce score il existe un retentissement fonctionnel de la PR s'il est supérieur ou égal à 0,5 (Annexe 4).
- les traitements reçus par les patients qu'il s'agisse de traitements symptomatiques, de traitements de fond conventionnels synthétiques dits conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) ou de traitements de fond ciblés biologiques dits biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) pris séparément ou en association.

3. Atteinte érosive au cours de la PR

Nous avons analysé :

- La prévalence de la présence des érosions dans notre série
- L'existence d'une association entre la présence d'ACPA et l'atteinte érosive dans la polyarthrite rhumatoïde (PR).

III. Analyse statistique

Les données recueillies ont été saisies et codées sur Excel. Elles ont été traitées en utilisant le logiciel d'analyse statistique SPSS version 22.

Nous avons réalisé une analyse descriptive de la population et des données recueillies.

Les variables quantitatives ont été évaluées en moyenne et en déviations standard ou en médiane et en intervalle et les variables qualitatives exprimées en effectif et pourcentage.

Une analyse bivariée a été réalisée en utilisant le test de Student pour les variables quantitatives et le test de khi-2 de Pearson. Pour analyser l'existence d'une association entre la positivité des ACPA et la présence des érosions dans notre échantillon.

Dans tous les tests statistiques, une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative. Les résultats ont été rapportés sous forme de graphiques et de tableaux.

RESULTATS

I. Description de la population étudiée

1. Données sociodémographiques

Nous avons inclus 384 patients atteints de PR dans notre étude.

a. Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients était de $58,19 \pm 11,99$ ans avec des extrêmes allant de 25 à 91 ans.

b. Répartition selon le sexe

Notre série comptait 327 patients (85,2%) de sexe féminin et 57 patients (14,8%) de sexe masculin (figure 1). Le sexe ratio était de 0,17.

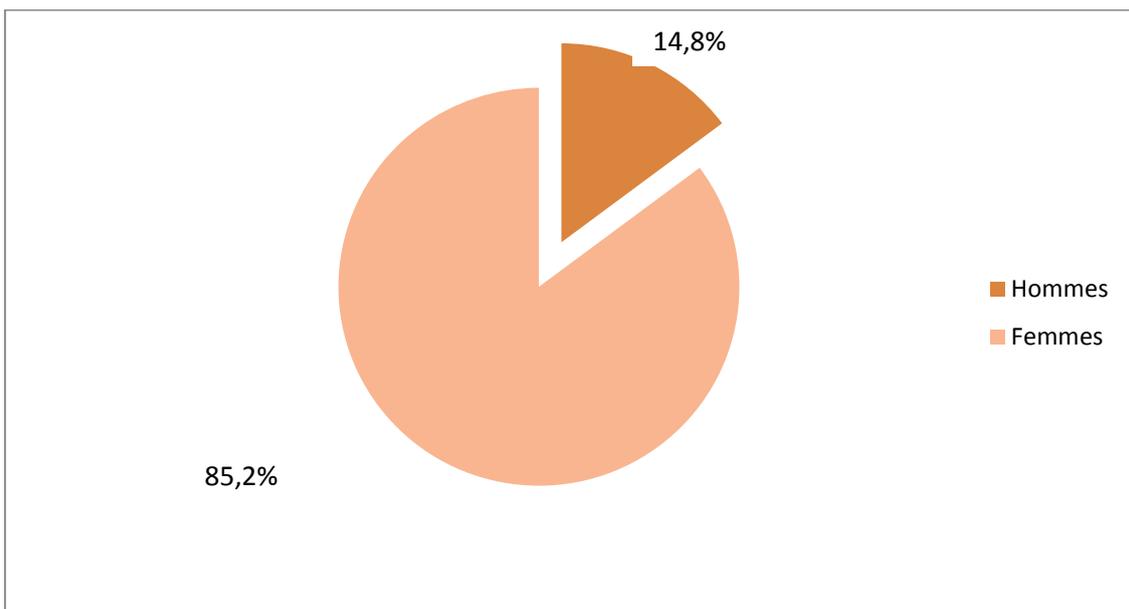


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

c. Antécédents des patients

Dans notre série, 65 patients (16,9%) étaient diabétiques et 61 patients (15,9%) avaient une hypertension artérielle (HTA). On retrouvait un antécédent de tuberculose chez 25 patients (6,5%) ; 19 patients (4,9%) avaient un antécédent familial de PR (figure 2).

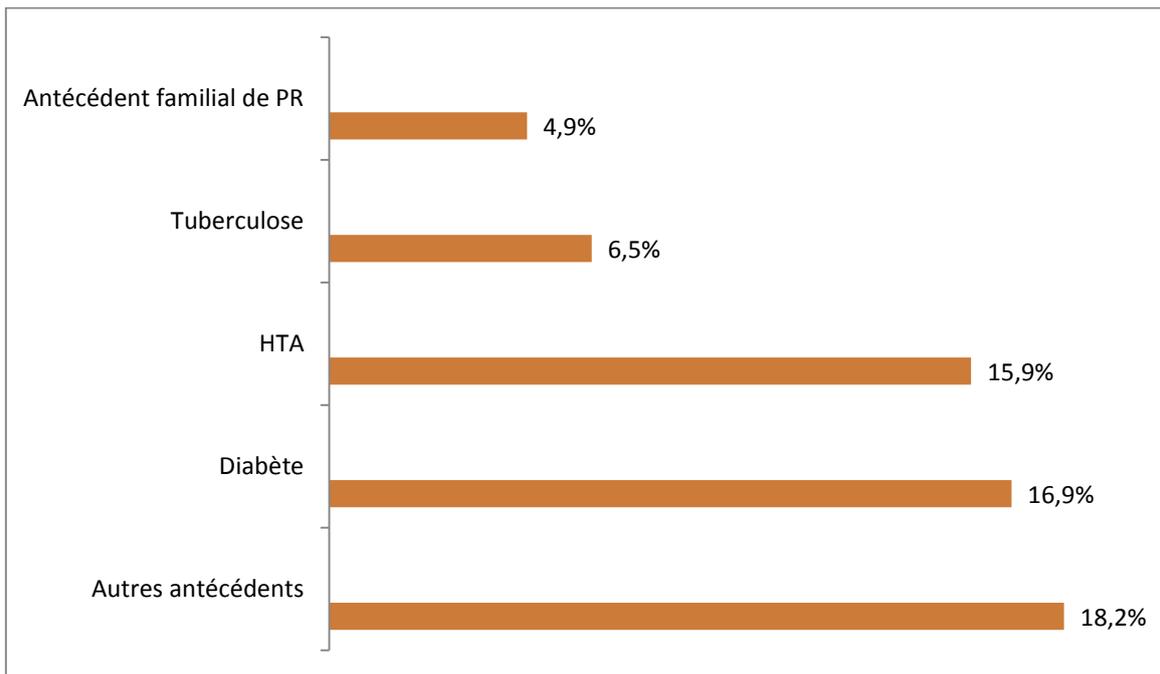


Figure 2 : Antécédents des patients

II. Caractéristiques cliniques des patients atteints de PR

1. Age de début de la PR

L'âge moyen de début de la PR était de $43,46 \pm 12,99$ ans avec des extrêmes allant de 10 à 83 ans.

2. Durée d'évolution de la PR

La durée moyenne d'évolution de la PR était de $14,63 \pm 7,53$ ans avec des extrêmes allant de 1 à 43 ans.

3. Délai diagnostique de la PR

Le délai diagnostique moyen de la PR était de $47,6 \pm 60,52$ mois avec des extrêmes allant de 1 à 360 mois.

4. Déformations et érosions

La PR était érosive chez 333 patients (86,7%) et déformante chez 219 patients (57%) (figure 3).

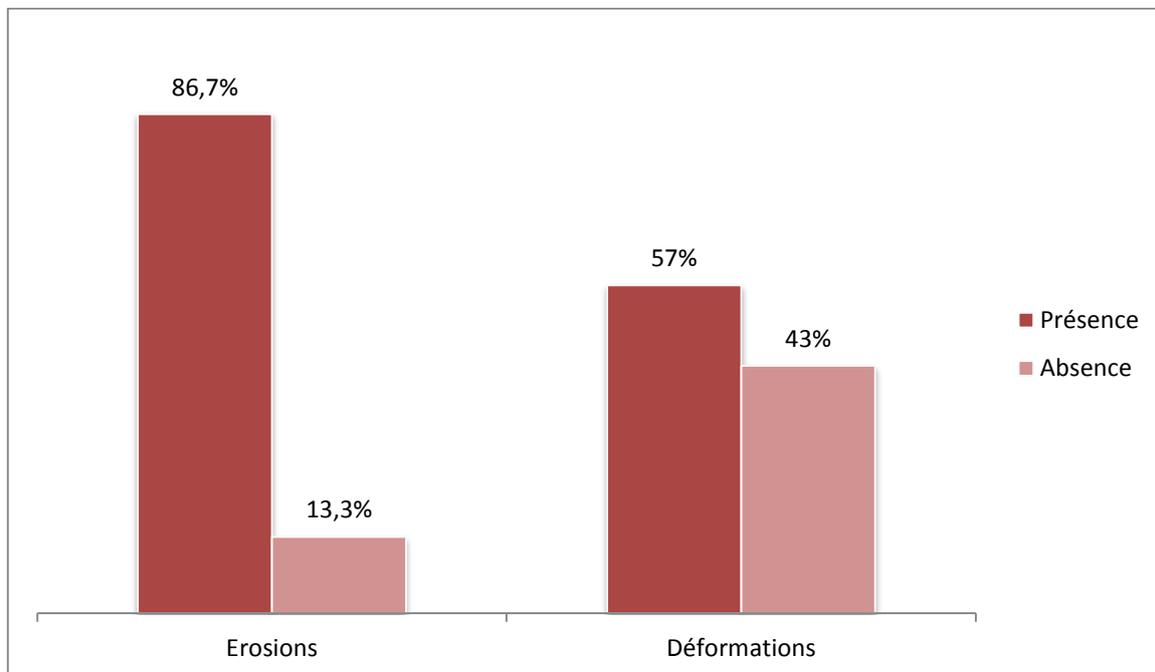


Figure 3 : Répartition des patients selon la présence de déformations et d'érosions

5. Manifestations extra articulaires

Dans notre série, 185 patients (48,2%) présentaient des manifestations extra articulaires dominées par le syndrome sec.

III. Caractéristiques biologiques et immunologiques

1. Bilan immunologique

Dans notre série, 327 patients (85,2%) avaient un taux de facteur rhumatoïde positif et 255 patients (66,4%) avaient un taux d'ACPA positif (figure 4).

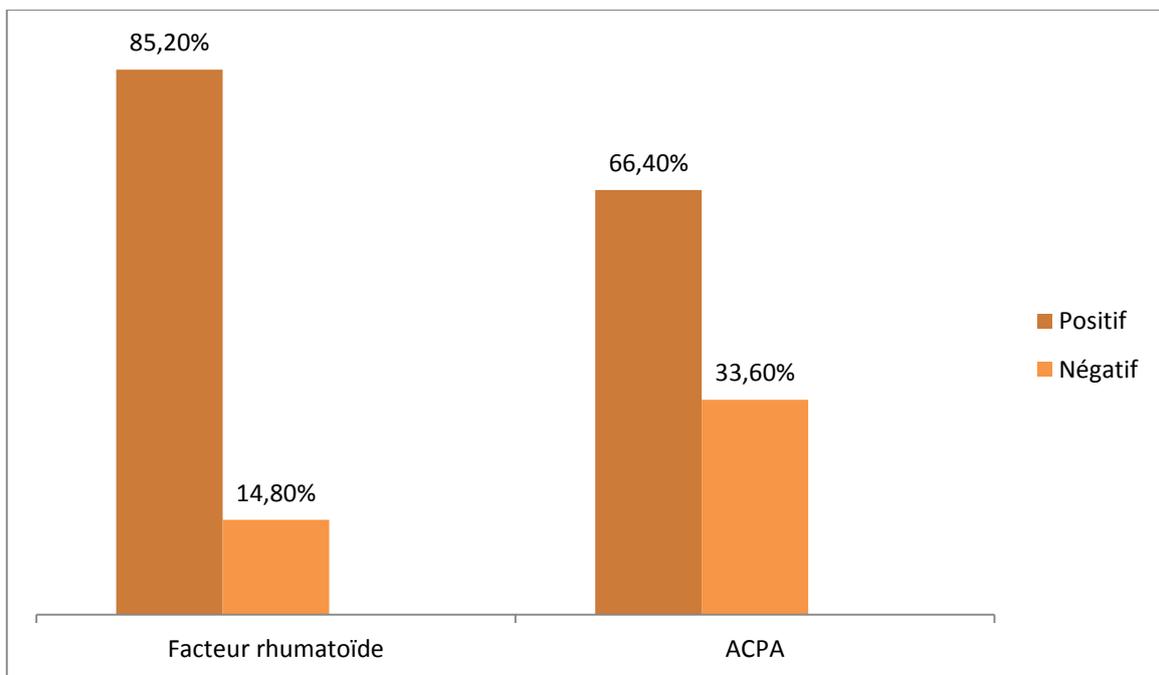


Figure 4 : Répartition des patients selon les résultats du bilan immunologique

2. Bilan inflammatoire

Dans notre série, le taux moyen de CRP était de $32,18 \pm 35,21$ mg/l avec des extrêmes allant de 1 à 247 mg/l. 224 patients (58,3%) présentaient un syndrome inflammatoire important.

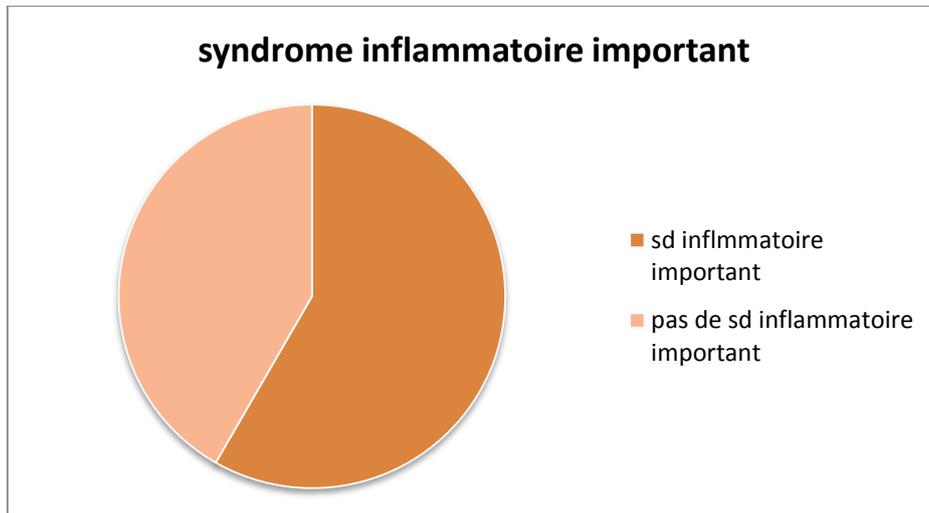


Figure 5 : Répartition de la série selon le syndrome inflammatoire

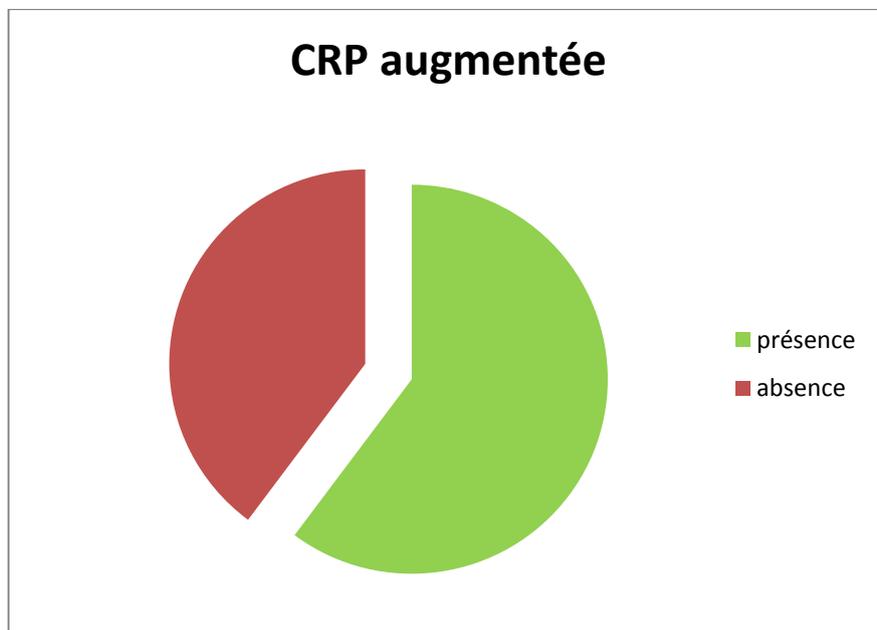


Figure 6 : Répartition des patients selon la présence d'une CRP augmentée

IV. Evaluation de la PR

1. Activité de la maladie

L'activité moyenne de la PR évaluée avec l'indice composite DAS 28 CRP était de $5,4 \pm 2,58$ avec des extrêmes allant de 1 à 7,9. 221 patients (57,55%) avaient une activité forte, 131 patients (34,11%) avaient une activité modérée, 15 patients (3,91%) avaient une activité faible et 17 patients (4,43%) étaient en rémission (figure 7).

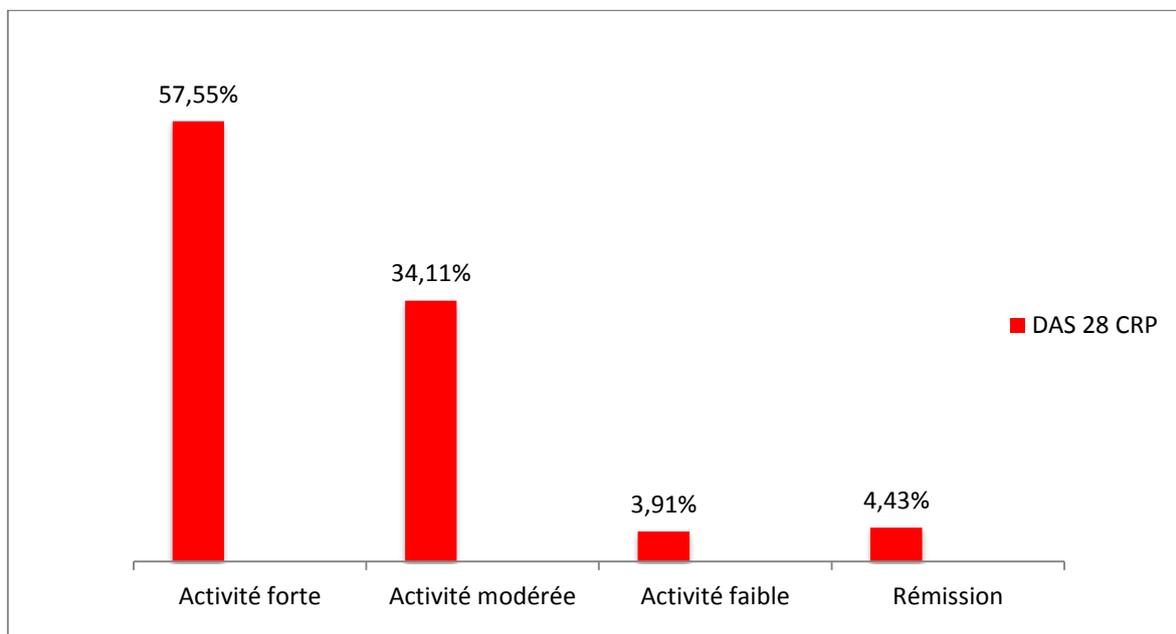


Figure 7 : Répartition des patients selon l'activité de la maladie

2. Retentissement fonctionnel

Le score HAQ moyen était de $1,36 \pm 0,82$ avec des extrêmes de 0 à 3. 80 patients (20,83%) avaient un score HAQ inférieur ou égal à 0,5 et 304 patients (79,17%) avaient un score HAQ supérieur à 0,5 (figure 6).

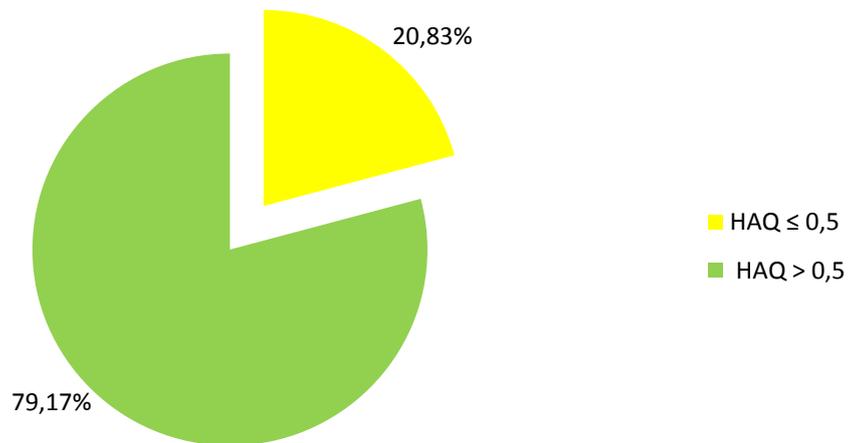


Figure 8 : Répartition des patients en fonction du score HAQ

V. Traitement

1. Traitement symptomatique

Dans notre série, 332 patients (86,5%) étaient sous corticothérapie avec une durée moyenne de $4,3 \pm 4,39$ ans.

2. Traitement de fond

a. Traitement de fond classique (CsDMARDs)

371 patients (96,6%) avaient reçu du méthotrexate, 112 patients (29,2%) avaient reçu de la sulfasalazine. 47 patients (12,2%) avaient une association de méthotrexate et sulfasalazine (figure 7).

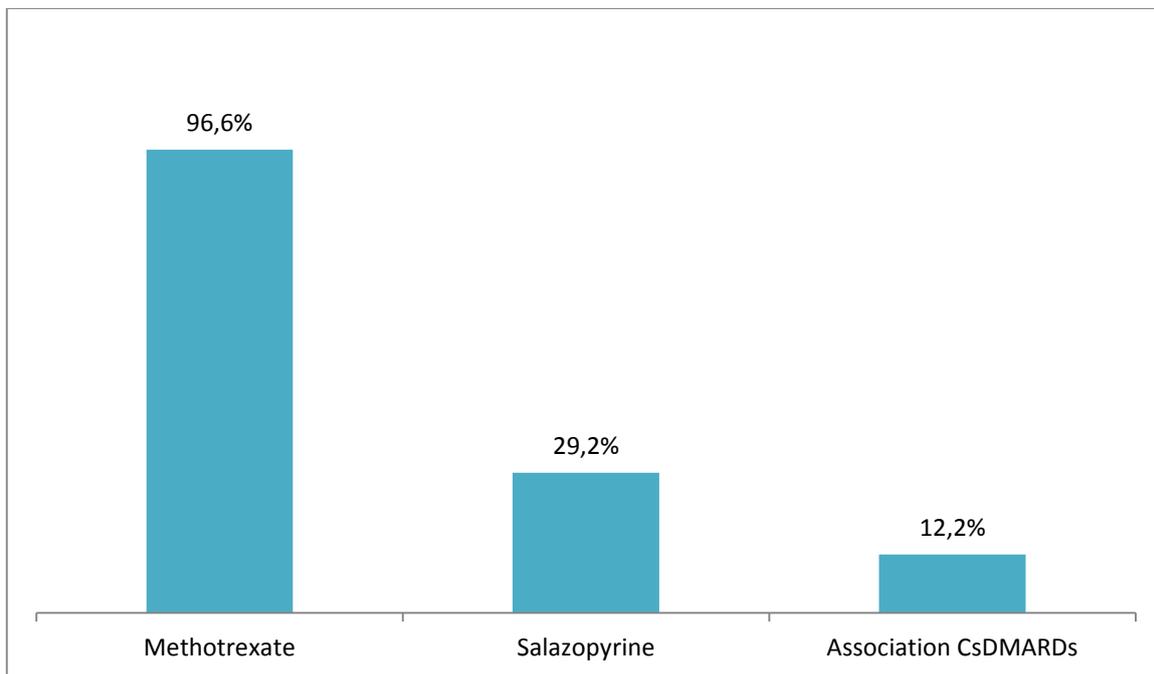


Figure 9 : Répartition des patients selon le traitement de fond classique

b. Traitement de fond biologique (bDMARDs)

153 patients (39,8%) avaient reçu un traitement biologique dont 32,8% avaient reçu un traitement par Rituximab, 5,7% avaient reçu un traitement par Tocilizumab et 4,7% avaient reçu un traitement par un anti-TNF alpha. 97 patients (25,3%) avaient une association d'un traitement de fond classique et biologique (figure 10).

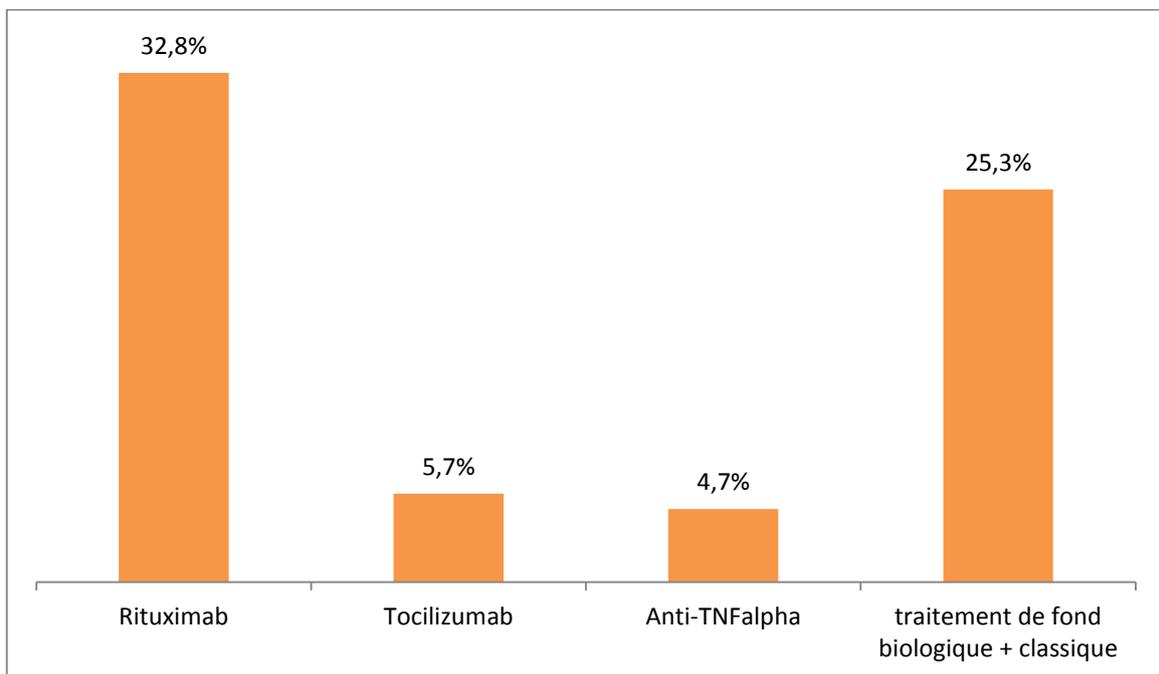


Figure 10 : Répartition des patients selon le traitement de fond biologique

VI. Analyse statistique

1. Analyse bivariée

Cette analyse consiste à déterminer, une éventuelle association statistique entre la positivité des ACPA et des présences des érosions dans notre échantillon d'étude.

Cet analyse bivariée dans notre série a révélé une association significative entre la positivité des ACPA et la présence des érosions avec un ($P < 0,0001$).

Une prédominance de 64.3 % des érosions existent chez les patients avec des ACPA positifs.

33,6 % des érosions existent aussi même chez des patients avec une polyarthrite rhumatoïde avec des ACPA négatifs.

Tableau : Caractéristiques immunologiques et érosives des patients

ACPA	ACPA (+) positif	ACPA (-) negatif	P-value
Nb de patient	N=255	N= 129	-
Des érosions	164	107	P= 0.0001
Pas d'érosions	91	22	-

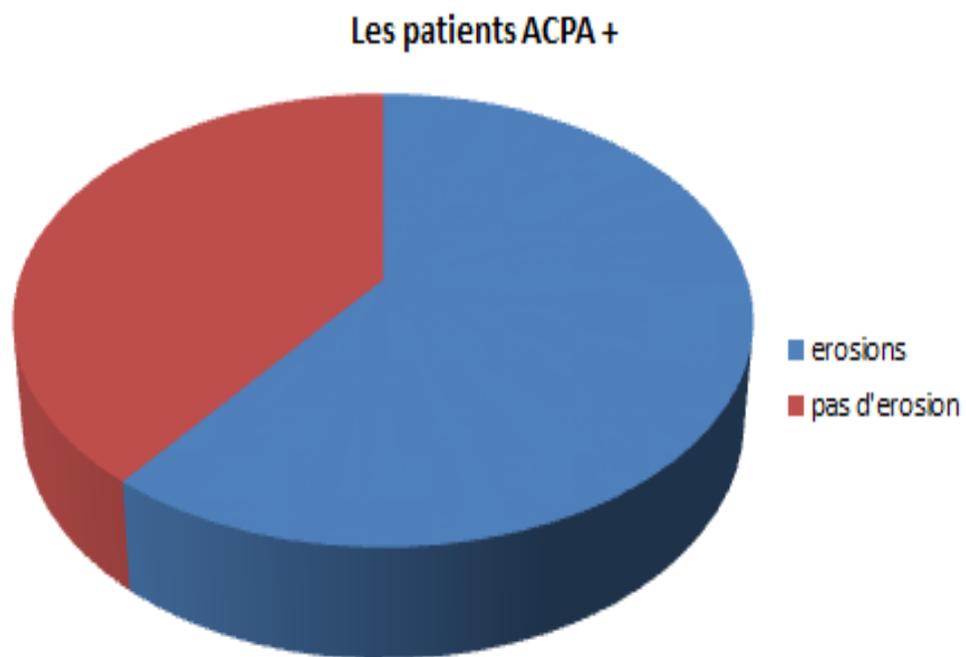


Figure 11 : graphique qui montre le taux d'érosions chez les patients ACPA +

DISCUSSION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Elle touche 0,5 à 1% de la population générale avec une prédominance pour les femmes en péri ménopause [5]. Elle est également considérée comme une maladie systémique auto-immune car la réponse immunitaire engendrée (production d'anticorps) est dirigée contre des antigènes cibles présents dans de nombreux organes et responsable des manifestations extra articulaires pouvant toucher le système cardiovasculaire, le tractus respiratoire ou les reins contribuant à l'augmentation du taux de mortalité [6].

Le facteur déclenchant de la maladie n'est pas clairement connu à ce jour ; cependant une meilleure connaissance des phénomènes physiopathologiques de la PR a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs de risque dont la synergie serait à l'origine du déclenchement d'une réaction inflammatoire incontrôlée à l'origine de la destruction articulaire [7].

Parmi ces facteurs on retrouve :

- les facteurs génétiques, avec le locus HLA-DRB1 et ses allèles, qui jouent un rôle primordial dans le risque de survenue de la PR mais aussi dans la sévérité et la progression structurale [8] ;
- les facteurs environnementaux notamment le tabac et l'exposition à certains germes au niveau des muqueuses (buccale, pulmonaire et gastro-intestinale) seraient à l'origine d'une surexpression de la peptidyl arginine déiminase (PAD) ce qui entraînerait une citrullinisation de certains peptides et engendrerait la synthèse d'ACPA [9-10]. Les agents infectieux pourraient également induire la maladie par mimétisme moléculaire de certains composants de ces agents

infectieux avec des composants de l'articulation, à l'origine d'une réponse immunitaire innée par activation des toll-like récepteurs (TLR) [11].

- les facteurs hormonaux car la prédominance féminine de la PR et la rémission observée au cours de la grossesse suggère une implication hormonale [12].

1. Définition des ACPA : Processus de citrullination

Les ACPA forment un groupe d'anticorps dirigés contre diverses protéines citrullinées. La citrullination d'une protéine est une modification post-traductionnelle correspondant à la déimination (perte d'un résidu NH₂) d'un ou plusieurs de ses 26 acides aminés arginine, transformés en acides aminés citrulline via la peptidylarginine déiminase (PAD).

1.1 Facteurs de risque génétiques

Dans la PR ACPA-positif (ACPA+), le risque génétique est lié à la présence de l'épitope partagé porté par la chaîne B1 des molécules HLA-DR [13]. L'épitope partagé est une séquence commune d'acides aminés situés entre la position 70 à 74 de la chaîne HLA-DRB1. Il est présent chez environ 70% des PR ACPA+ avec un effet dose [14]. Dans la PR ACPA-négative (ACPA-), l'association avec l'épitope partagé est également retrouvée mais de façon inconstante. D'autres allèles de susceptibilité à la PR ACPA+ ont également été mis en évidence, comme le PTPN22.

1.2 Facteurs de risque environnementaux

Le tabac est le facteur de risque environnemental le plus important dans la PR. L'association d'une consommation tabagique et de facteurs génétiques (l'épitope partagé et PTPN22) a été observée majoritairement chez les patients atteints de PR avec des ACPA [3]. Il a par ailleurs été montré que les protéines citrullinées étaient présentes dans un pourcentage plus élevé de cellules issus de lavage broncho-alvéolaire de patients fumeurs par rapport à des patients non-fumeurs. Ces observations indiquent que le tabac favoriserait la citrullination de peptides, qui seraient reconnus par les molécules HLA contenant l'épitope partagé.

Certains agents infectieux comme *Porphyromonas gingivalis* et *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, bactéries hautement pathogènes incriminées dans certaines formes de parodontites, sont également capables d'induire une citrullination des peptides [15].

2. Rôle des ACPA dans la polyarthrite rhumatoïde

2.1 Rôle dans la physiopathologie de la PR

2.1.1 ACPA et résorption osseuse

La destruction osseuse dans la PR est initiée par les deux mécanismes suivants : un mécanisme auto-immun et un mécanisme inflammatoire (16). Le mécanisme auto-immun est médié par les ACPA, qui altèrent le métabolisme osseux dès la phase « pré-PR ». Harre et al. (17) ont montré que l'injection intraveineuse à des souris d'ACPA était à l'origine d'une ostéopénie et un nombre augmenté d'ostéoclastes actifs était retrouvé sur

les tibias des souris, témoignant d'un rôle spécifique des ACPA dans l'ostéoclastogénèse et l'activation des ostéoclastes.

2.1.2 ACPA et nociception

Wigerblad et al. (18) ont montré que l'injection d'ACPA de patients PR à des souris entraînait un comportement algique se traduisant notamment par une diminution des mouvements effectués et une augmentation de la sensibilité au froid et à la chaleur, sans inflammation associée. Ces résultats soulèvent l'hypothèse que les arthralgies qui précèdent le début de la PR pourraient être la conséquence directe de la présence d'ACPA.

3. Historique des tests utilisés pour la recherche des ACPA

3.1 Anticorps antifilagrine

La mise en évidence d'anticorps dirigés contre des protéines citrullinées remonte à 1964 avec la mise en évidence du facteur anti-périnucléaire (APN), puis ultérieurement des anticorps anti-kératine (AKA). (19,20) Il s'agit d'auto-anticorps de type IgG dirigés contre la filagrine, détectés par immunofluorescence indirecte. Leur spécificité est plutôt bonne (supérieure à 90% pour les AKA), mais leur utilité diagnostique est limitée en raison d'une faible sensibilité (40 à 60%) et de défauts de méthodologie (subjectivité de leur détection, absence de standardisation de l'antigène...).

3.2 Tests anti-CCP

En 1998, Schellekens et al. (21) ont montré que la citrulline est la cible antigénique reconnue par des anticorps spécifiques présents dans le

sérum de patients atteints de PR. C'est sur ce principe que des techniques immuno-enzymatiques pour la recherche des ACPA se sont développés.

Des tests anti-CCP1 (antipeptides cycliques citrullinés de première génération) ont alors fait leur apparition, détectant des anticorps d'isotype IgG dirigés contre des peptides cycliques citrullinés, avec une sensibilité estimée entre 45 et 68% selon les études.

Des tests anti-CCP de deuxième génération, appelés anti-CCP2, ont été commercialisés en 2002, utilisant un mix de peptides synthétiques choisis pour être les plus discriminants possibles. Ces coffrets, dont la composition exacte n'est pas connue, ont permis une augmentation de la sensibilité (67 à 82%) tout en maintenant une très forte spécificité (90 à 98%).

Des tests anti-CCP de troisième génération (anti-CCP3) ont également été commercialisés par la suite, utilisant des peptides synthétiques cycliques citrullinés qui seraient différents de ceux utilisés dans les coffrets anti-CCP2. Ces tests auraient des performances comparables à celles des tests anti-CCP2 [22-23].

Les tests anti-CCP2 et anti-CCP3 sont les deux tests utilisés de nos jours en pratique clinique.

4. ACPA et atteinte érosive

Les ACPA constituent un facteur prédictif majeur de survenue d'érosions en radiographie, au même titre que la présence d'érosions au préalable et que la présence de paramètres inflammatoires biologiques élevés [24].

La présence d'ACPA est associée à un risque élevé de progression radiographique rapide (RRP) chez les PR récentes dans la matrice ESPOIR, tout

comme la présence d'une CRP élevée, la présence d'érosions au préalable et la présence de nombreuses articulations gonflées [25].

Plusieurs études ont montré que les PR ACPA+ présentaient une atteinte érosive plus sévère en radiographie par rapport aux PR ACPA- [26]. Jilani et al. [14] ont réalisé en 2015 une méta-analyse afin d'étudier les ACPA comme facteur prédictif d'érosions dans la PR, montrant que les PR ACPA+ étaient plus sévèrement érosives en radiographie par rapport aux PR ACPA- avec un OR à 4.38 (95% CI : 3.59 – 5.34).

Gadeholt et al. [25] ont montré que les PR séropositives ACPA+/FR+ étaient plus érosives par comparaison aux PR séronégatives ACPA-/FR-, notamment sur les MCP2 et MTP5. Le poignet était le site le plus érodé dans les PR séronégatives, suggérant des processus physiopathologiques différents selon les 2 formes sérologiques de la maladie.

Des taux élevés d'ACPA sont également associés à une baisse de la densité minérale osseuse [28], favorisant ainsi la survenue d'une ostéoporose.

Enfin, la positivité des ACPA combinée à la présence d'érosions est associée à un risque plus élevé d'être sans emploi, ainsi qu'à une baisse de la productivité au travail [29].

van der Linden et al [30] ont analysé la valeur prédictive d'érosion articulaire du FR, des anti-CCP-2, des anti-CCP-3 et des anti-MCV chez 687 patients dans le cadre d'une étude longitudinale de cinq ans. Ils ont comparé des tests uniques et des combinaisons de ces tests. Les quatre tests pris individuellement ont montré des associations comparables.

Il n'y avait pas de différence statistique entre les quatre tests en ce qui concerne leur capacité à prédire les érosions.

La présence de deux ou trois de ces auto-anticorps était associée à un taux plus élevé d'érosions articulaires que la présence d'un seul anticorps. Chez les patients atteints d'ACPA, la présence supplémentaire de FR n'était pas significativement associée à un taux plus élevé de destruction articulaire.

Agrawal et al. [31] ont rapporté les mêmes conclusions chez 129 patients avec polyarthrite rhumatoïde. Les ACPA étaient associés à une maladie érosive et déformante dans la PR même avec facteur rhumatoïde négatif.

Bukhari et al.[32] ont retrouvé chez 254 patients recrutés dans Norfolk Arthritis Registry que l'ACPA était un prédicteur indépendant des dommages et de la progression radiologique sur une période de 5 ans. Les ACPA, mesurés par les ELISA anti-CCP ELISA, sont fortement associés aux érosions prévalentes et au développement d'érosions à 5 ans.

Ibn Yacoub et al.[33] ont confirmé la relation entre la présence et le taux d'ACPA et des dommages structurels plus graves chez 245 patients avec polyarthrite rhumatoïde.

CONCLUSION

Pour conclure nous savons déjà, grâce à des études antérieures, que les ACPA sont un indicateur important pour le diagnostic de la PR. Notre étude conclut que les ACPA ont un rôle précieux dans la détermination du pronostic de la PR. Ils sont fortement prédictifs de l'évolution des érosions. Il existe d'autres facteurs prédictifs, mais les ACPA représentent une investigation particulièrement utile dans le de routine des patients atteints d'une arthrite inflammatoire.

La présence de ces anticorps identifie une forme plus agressive de la maladie et permet de justifier une escalade précoce du traitement.

Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (ACPA) sont fortement prédictifs du développement des érosions dans la PR. Non seulement ils ont liés au mauvais pronostic, mais peut également être un élément pertinent déterminant des érosions dans la Polyarthrite rhumatoïde.

RESUME

Introduction :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, c'est une affection hétérogène. Avec un risque potentiellement important de développer de lésions articulaires, en particulier les érosions articulaires. Existe-t-il une relation entre la positivité de l'ACPA dans la prédiction des dommages érosifs aux articulations ?

Objectif du travail :

Notre objectif était d'étudier la prévalence de la positivité des ACPA dans la polyarthrite rhumatoïde et leur potentielle association avec les érosions.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les patients atteints de PR de 2011 à 2020 au service de rhumatologie du CHU HASSAN II de Fès. Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR) était retenu selon les critères ACR / EULAR 2010.

Résultats :

384 patients inclus dans l'étude. L'âge moyen était de $58,20 \pm 11,99$ ans. Le sexe-ratio F/H était de 5,73/1. L'âge moyen de début était de $43,46 \pm 12,99$ ans avec une durée moyenne d'évolution de $14,63 \pm 7,52$ ans. 87 % des PR étaient séropositives. Le facteur rhumatoïde était positif chez 85,2 % des patients et élevé chez 58,6 %. Les ACPA étaient positifs chez 66,4 % des patients et élevés chez 45,1 %. Les érosions étaient présentes dans 70,6 % des patients. L'analyse bivariée a révélé une association significative entre la positivité des ACPA et la présence des érosions ($P < 0,0001$) avec une prédominance de 64,3 % des érosions chez les patients avec ACPA positive.

Conclusion :

Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (ACPA) sont fortement prédictifs du développement des érosions dans la PR. Non seulement ils sont liés au mauvais pronostic, mais peuvent également être un élément pertinent déterminant des érosions dans la Polyarthrite rhumatoïde.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* 2005 ;64:1427-30.
- [2] Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:182-8.
- [3] Vossenaar ER, Zendman AJW, van Venrooij WJ, Pruijn GJM. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol.* 2003;25:1106-18.
- [4] Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:651-75.
- [5] GAUHAR U A, GAFFO A L, ALARCON G S. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28 (4): 430-40.
- [6] LAKE F, PROUDMAN S. Rheumatoid arthritis and lung disease: from mechanisms to a practical approach. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014; 35 (2): 222-38.
- [7] DUMONTET E, BIGOT-CORBEL E. Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue francophone des laboratoires.* 2012 ; 42 (446) : 65-72.
- [8] STASTNY P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1978; 298 (16): 869-71.

- [9] KALLBERG H, DING B, PADYUKOV L et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risk after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (3): 508–11.
- [10] WEGNER N, WAIT R, SROKA et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (9): 2662–72.
- [11] GHOZLANI I, ACHEMLAL L, REZQI A et al. Physiopathologie de la PR. *Rev Mar Rhum.* 2012; 19: 6–9.
- [12] BERGLIN E, KOKKONEN H, EINARSDOTTIR E et al. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in Northern Sweden: a case–control study. *Scand J Rheumatol.* 2010; 39 (6): 454–60.
- [13] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580–8.
- [14] Jilani AA, Mackworth–Young CG. The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta–analysis. *Int J Rheumatol.* 2015;2015:728610.
- [15] Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B, BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti–CCP). *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1090–5.

- [16] Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Pham T, Tebib J, Saraux A, et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2011;50:1137-47.
- [17] van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, van de Putte LB. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol.* 1995;22:1792-6.
- [18] van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 1999;38:941-7.
- [19] Guillemin F, Billot L, Boini S, Gerard N, Ødegaard S, Kvien TK. Reproducibility and sensitivity to change of 5 methods for scoring hand radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:778-86.
- [20] Usón J, Fernández-Espartero C, Villaverde V, Condés E, Godo J, Martínez-Blasco MJ, et al. Symptomatic and asymptomatic interphalangeal osteoarthritis: An ultrasonographic study. *Reumatol Clin.* 2014;10:278-82.
- [21] Gutierrez M, Schmidt WA, Thiele RG, Keen HI, Kaeley GS, Naredo E, et al. International Consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise. *Rheumatol Oxf Engl.* 2015;54:1797-805.

- [22] Weiner SM, Jurenz S, Uhl M, Lange–Nolde A, Warnatz K, Peter HH, et al. Ultrasonography in the assessment of peripheral joint involvement in psoriatic arthritis : a comparison with radiography, MRI and scintigraphy. *Clin Rheumatol.* 2008;27:983–9.
- [23] van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 2000;27:261–3.
- [24] Iagnocco A, Coari G. Usefulness of high resolution US in the evaluation of effusion in osteoarthritic first carpometacarpal joint. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:170–3.
- [25] Gadeholt O, Hausotter K, Eberle H, Tony H, Schmalzing M, Klink T. Erosion patterns in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a joint–by–joint approach. *ACR Meeting Abstracts.*
<http://acrabstracts.org/abstract/erosion-patterns-in-seropositive-and-seronegative-rheumatoid-arthritis-a-joint-by-joint-approach/>
(accessed 22 Oct 2017)
- [26] Szkudlarek M, Terslev L, Wakefield RJ, Backhaus M, Balint PV, Bruyn GAW, et al. Summary Findings of a Systematic Literature Review of the Ultrasound Assessment of Bone Erosions in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2016 ;43:12–21.
- [27] Zayat AS, Ellegaard K, Conaghan PG, Terslev L, Hensor EMA, Freeston JE, et al. The specificity of ultrasound–detected bone erosions for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:897–903.
- [28] Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst–Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies

- precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004;50:380–6.
- [29] Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest.* 2012;122:1791–802.
- [30] M. P. M. van der Linden, D. van der Woude, A. Ioan-Facsinay et al., “Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis,” *Arthritis and Rheumatism*, vol. 60, no. 8, pp. 2232–2241, 2009
- [31] Agrawal, S., Misra, R. & Aggarwal, A. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: association with severity of disease in established RA. *Clin Rheumatol* 26, 201–204 (2007). <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0275-5>
- [32] M. Bukhari, W. Thomson, H. Naseem et al., “The performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting the severity of radiologic damage in inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register,” *Arthritis and Rheumatism*, vol. 56, no. 9, pp. 2929–2935, 2007.
- [33] Ibn Yacoub, Y., Amine, B., Laatiris, A. et al. Rheumatoid factor and antibodies against citrullinated peptides in Moroccan patients with rheumatoid arthritis: association with disease parameters and quality of life. *Clin Rheumatol* 31, 329–334 (2012).
<https://doi.org/10.1007/s10067-011-1820-4>

- [34] BA K L, GABBAY C. Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Med Suisse 2014 ; 10 : 595–602. (Annexe 1)
- [35] GUILLEMIN F, BRIANCON S, POUREIL J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). Rev Rhum. 1991 ; 58 : 459–65. (Annexe 4)

ANNEXES

ANNEXE 1

1. Raideur matinale	Raideur au niveau des articulations et autour, pendant au minimum une heure jusqu'à l'amélioration maximale
2. Arthrite de ≥ 3 articulations	≥ 3 articulations ayant eu une synovite objectivée par un médecin
3. Arthrite des articulations des mains	Au moins une articulation tuméfiée au niveau du poignet, de l'articulation métacarpo-phalangienne, ou de l'articulation interphalangienne proximale
4. Arthrite symétrique	Atteinte simultanée des mêmes articulations de chaque côté
5. Nodules rhumatoïdes	Nodules sous-cutanés sur les protubérances osseuses, les extenseurs ou les régions proches des articulations
6. Facteur rhumatoïde	Positivité du facteur rhumatoïde
7. Modifications radiographiques	Modifications typiques de la PR dans les radiographies de face des mains et poignets
4/7 critères nécessaires pour la polyarthrite rhumatoïde, avec critères 1 à 4 depuis ≥ 6 semaines.	

Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde proposée par l'American College of Rheumatology (ACR) 1987 [34]

ANNEXE 2

Population cible: patients avec – au moins 1 articulation atteinte de synovite clinique (tuméfaction) – avec une synovite qui n'est pas expliquée par une autre maladie	Score
A. Atteinte articulaire (articulation sensible/tuméfiée)	
• 1 grande articulation	0
• 2-10 grandes articulations	1
• 1-3 petite(s) articulation(s)	2
• 4-10 petites articulations	3
• > 10 articulations (au moins 1 petite)	4
B. Sérologie	
• Facteur rhumatoïde (FR)/anticorps anti-peptides citrullinés cycliques (anti-CCP) négatifs	0
• FR/anti-CCP faiblement positif	2
• FR/anti-CCP fortement positif	3
C. Réactif de phase aiguë	
• CRP et vitesse de sédimentation dans la norme	0
• CRP/vitesse de sédimentation élevée(s)	1
D. Durée des symptômes	
• < 6 semaines	0
• > 6 semaines	1
<p>Polyarthrite rhumatoïde définie: score $\geq 6/10$.</p> <p>Grosses articulations: épaules, coudes, hanches, genoux, chevilles. Petites articulations: articulations métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales, métatarso-phalangiennes II à V, interphalangiennes du pouce, poignets.</p>	

Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde de 2010 de l'American College of Rheumatology et l'European League Against Rheumatism (ACR/EULAR)

[34]

ANNEXE 3

Nombre d'articulations douloureuses (28TJC)	0 à 28
Nombre d'articulations tuméfiées (28SJC)	0 à 28
Paramètres inflammatoires	Vitesse de sédimentation (VS) en mm/h ou CRP en mg/dl
Evaluation globale par le patient de l'activité de sa maladie (PtGA)	0 à 10

Articulations à évaluer: épaules, coudes, poignets, métacarpo-phalangiennes (MCP), interphalangiennes proximales (IPP), genoux.

Activité de la polyarthrite rhumatoïde selon score DAS28:

- Selon VS: $0,56\sqrt{(28TJC)} + 0,28\sqrt{(28SJC)} + 0,70 \ln(VS) + 0,014 \text{ PtGA}$
- Selon CRP: $0,56\sqrt{(28TJC)} + 0,28\sqrt{(28SJC)} + 0,36 \ln(CRP+1) + 0,014 \text{ PtGA} + 0,96$

Calculateur en ligne: www.das-score.nl/

<2,6: rémission
 ≥2,6 – <3,2: faible activité
 ≥3,2 – ≤5,1 : activité modérée
 >5,1 : activité haute/sévère

Disease Activity Score 28 (DAS 28) [34]

ANNEXE 4 :

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
■ S'HABILLER ET SE PRÉPARER : êtes-vous capable de :				
- vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous laver les cheveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ SE LEVER : êtes-vous capable de :				
- vous lever d'une chaise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous mettre au lit et vous lever du lit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ MANGER : êtes-vous capable de :				
- couper votre viande ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- porter à la bouche une tasse ou un verre bien plein ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ouvrir une « brique » de lait ou de jus de fruit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ MARCHER : êtes-vous capable de :				
- marcher en terrain plat à l'extérieur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- monter cinq marches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ HYGIÈNE : êtes-vous capable de :				
- vous laver et vous sécher entièrement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- prendre un bain ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ ATTEINDRE ET ATTRAPER UN OBJET : êtes-vous capable de :				
- atteindre et prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ PRÉHENSION : êtes-vous capable de :				
- ouvrir une porte de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ouvrir et fermer un robinet ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Health Assessment questionnaire (HAQ) (35)