



FÉDÉRATION ALGÉRIENNE DE PHARMACIE

Disponible en ligne sur

ASJP
 Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>


ARTICLE ORIGINAL

Profil sérologique (facteur rhumatoïdes et Anticorps Anti Peptides Citrullinés) dans un groupe de patients Algériens atteints de polyarthrite rhumatoïde

Serological profile (rheumatoid factor and anti-citrullinated peptides antibodies) in a group of Algerian patients with rheumatoid arthritis

 N B Raaf^{1, 4,*}, I Allam^{2, 4}, N Behaz^{3, 4}, R Djidjik^{2, 4}

1 Laboratoire de Biologie médicale, établissement hospitalier el biar, Alger

2 Service d'Immunologie Médicale, centre hospitalo-universitaire Beni-Messous, Alger

3 Service Rhumatologie, centre hospitalo-universitaire Bab el oued, Alger

4 Université Alger1 faculté de médecine d'Alger

* Auteur correspondant : nraaf@yahoo.fr

Article reçu le 17-04-2020 ; accepté le 03-06-2020

MOTS CLÉS

 Polyarthrite
 rhumatoïde;

Facteur rhumatoïde;

 Anticorps anti-peptides
 citrullinés ;

 DAS28 (Score d'activité
 clinique)

Résumé

Introduction : La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires poly-articulaire. Il s'agit d'une maladie auto-immune multifactorielle caractérisée sérologiquement par la présence d'auto-anticorps: le facteur rhumatoïde(FR) et les Anticorps Anti Peptides Citrullinés(ACPA).L'objectif de cette étude est d'établir un profil sérologique chez des patients algériens atteints de PR et de le corrélér à l'activité de la maladie.

Patients et Méthodes : Notre étude cas-témoins a porté sur 343 patients répartis en 49 sujets de sexe masculin et 294 femmes. La recherche des auto-anticorps s'est faite par technique de néphélométrie laser pour le FR et par technique immuno-enzymatique quantitative ELISA test de 3^{ème} génération pour les ACPA.

Résultats : Nos résultats ont montré que parmi 314 patients, 67,8% sont positifs pour le FR, avec un titre sérique moyen de $231,4 \pm 506,5$ UI/mL. La recherche d'ACPA est revenue positive pour 79,3% des malades, avec une concentration sérique moyenne de $217 \pm 337,5$ UI/mL. Notre analyse a montré que sur un total de 315 PR, 269 patients soit 85,39% sont séropositifs (FR positif (+) et/ou ACPA +), alors que 46 malades, soit 14,60%, sont séronégatifs (FR et ACPA négatifs).

Conclusion : Nos résultats ont montré une sensibilité importante des ACPA par rapport au FR. les ACPA ont une meilleure valeur diagnostique que le FR. Bénéfice de l'association FR/ACPA pour augmenter la spécificité. Des taux sériques élevés en auto anticorps sont associés à la sévérité de la maladie.

© 2022 Fédération Algérienne de Pharmacie. Tous droits réservés

KEYWORDS

Rheumatoid arthritis;

Rheumatoid factor;

Anti-citrullinated peptides antibodies;

DAS28 (Disease Activity Score)

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is the most common inflammatory rheumatism. It is a multifactorial autoimmune disease characterized serologically by the presence of auto-antibodies: rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated peptides antibodies (ACPA). The objective of this study is to establish a serological profile in Algerian RA patients and correlate it to disease activity.

Patients and Methods: Our case-control study covered 343 patients divided into 49 male and 294 female. Auto-antibodies was carried out using the laser nephelometry technique for the FR and by the quantitative enzyme immunoassay technique ELISA 3rd generation test for the ACPAs.

Results: Our results showed that among 314 patients, 67.8% were positive for the FR, with an average serum titer of 231.4 ± 506.5 IU /mL. The ACPA search returned positive for 79.3% of patients, with an average serum concentration of 217 ± 337.5 IU / mL. Our analysis showed that out of a total of 315 PR, 269 patients or 85.39% are positive (FR positive (+) and / or ACPA +), while 46 patients, or 14.60%, are negative (FR and ACPA negative).

Conclusion: Our results showed a significant sensitivity of ACPA compared to FR. ACPAs have better diagnostic value than FR. Benefit of the FR/ACPA association to increase specificity. Autoantibody levels are associated with the severity of the disease.

© 2022 Fédération Algérienne de Pharmacie. All rights reserved.

* Auteur correspondant : Nabil Raaf
Adresse e-mail : nraaf@yahoo.fr

Introduction :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte. Il s'agit d'une maladie auto-immune multifactorielle, où des facteurs environnementaux et hormonaux contribuent à la rupture de tolérance chez des sujets génétiquement prédisposés [1].

Elle touche de manière bilatérale et habituellement symétrique les articulations périphériques des membres et caractérise notamment par la prolifération pseudo-tumorale du tissu synovial (pannus rhumatoïde) et la progressive rapide destruction des structures articulaires. [2].

En Algérie, l'estimation de la prévalence de la PR reste toujours incertaine et difficile, en raison de l'absence de registre ou de bases de données médico-administratives suffisamment exhaustives. Sur une étude prospective de 2010 menée à Barika (commune de la wilaya de Batna), peuplée de 125 253 sujets avec 52 504 adultes (26358 hommes et 26146 femmes). La prévalence

de la PR localement a fait part de 0.13% et 0.15% par extrapolation à la population algérienne [3].

La PR est caractérisée par l'activation des clones T et B auto réactifs et sérologiquement par la présence d'auto-anticorps : le facteur rhumatoïde (FR) et les Anticorps Anti Peptides Citrullinés ou anti-citrullinated peptides antibodies (ACPA) introduits tous deux comme critères diagnostiques par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1987 et l'European League Against Rheumatism (EULAR) en 2010 respectivement [4].

L'Association FR et ACPA est très recommandée pour augmenter la pertinence diagnostique. Les ACPA sont très spécifique (>98%) et très sensible 80% En plus de leur valeur prédictive, ils constituent un indice d'évolution sévère de la maladie (marqueurs pronostiques) [5].

II- Matériel d'étude:**Patients et Sujets sains (témoins) :**

Il s'agit d'une étude cas-témoins menée au niveau réalisée sur 688 sujets des deux sexes, non apparentés et dont l'âge est supérieur à 15 ans.

Comprenant 343 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et 345 sujets sains

Les 343 patients ont été recrutés par deux services de rhumatologie (celui du centre hospitalo-universitaire (CHU) Béni-Messous et celui de l'établissement hospitalier spécialisé (EHS) de Ben Aknoun). Le diagnostic de la PR a été retenu selon les critères ACR 1987 (le patient doit répondre à au moins 4 des 7 critères). On dispose, pour chaque patient, d'une fiche clinico-biologique détaillée répertoriant tous les critères d'inclusion. Ils se répartissent en 49 sujets de sexe masculin et 294 de sexe féminin (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population PR.

Caractéristiques	Tous les patients N=343	Femme N=294	Homme N=49
Moyenne d'âge (ans) (M ± ET)	48,4 ± 13	47,7 ± 13	52,3 ± 12,7
Sexe ratio (H/F)	1/6	/	/
Durée de la maladie (ans) (N=266)	12,47 ± 8,41	12,77 ± 8,38	10,56 ± 8,49
PR ancienne (>2 ans)	245/266 (92,10%)	216/230 (93,9%)	29/36 (80,6%)
PR récente (≤ 2ans)	21/266 (7,89%)	14/230 (6,1%)	7/36 (19,4%)

345 sujets sains, comprenant 282 sujets de sexe féminin et 63 sujets de sexe masculin, ont été inclus dans notre étude (tableau 2). Ils ont été recrutés à partir du centre de transfusion sanguine (CTS) et du laboratoire central de biologie médicale du CHU Béni-Messous

Ces sujets sont non apparentés et indemnes de toutes pathologies inflammatoires rhumatismales ou autres, sans antécédents personnel et familial d'auto-immunité. Ils ont été recrutés sur la base de bilans inflammatoires et d'auto-immunité négatifs.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques de la population contrôlée.

Caractéristiques	Sujets sains N=345
Moyenne d'âge (ans) (M ± ET)	37 ± 11,6
Femme N (%)	282 (81,7%)
Homme N (%)	63 (18,3%)
Sexe ratio (H/F)	1/5

III- Méthodes :

III-1. Etude clinique :

III-1.1. Evaluation de l'activité clinique:

Le DAS28 (Disease Activity Score) est un indice composite d'activité de la PR élaboré par l'EULAR. Le calcul du DAS 28-CRP des malades atteints de PR a été déterminé par les médecins rhumatologues chez 271 malades. La PR est de faible activité si le niveau d'activité est $\leq 3,2$, modérément active si $3,2 < DAS\ 28 \leq 5,1$ et très active si $> 5,1$.

III-1.2. Evaluation de la capacité fonctionnelle physique (HAQ) :

Le calcul de l'indice HAQ a été réalisé par les médecins rhumatologues chez 143 patients PR. La valeur globale du HAQ est calculée en fonction de la moyenne des vingt questions. L'index peut intégrer des valeurs entre 0 et 3 : 0 = pas de limitation des capacités physiques ; et 3 = limitation extrême.

III-2. Bilan inflammatoire :

III-2.1. Détermination de la vitesse de sédimentation (VS)

III-2.2. Dosage de la Protéine C

Réactive (CRP) : réalisé par la technique néphélométrie laser, en utilisant l'automate BN ProSpec du fabricant Siemens.

III-3. Bilan d'auto-immunité :

III-3.1. Dosage du facteur rhumatoïde (FR): réalisé par laser néphélométrie : en utilisant l'automate BN ProSpec du fabricant Siemens.

III-3.2. Dosage des anticorps anti-peptides citrullinés cycliques de 3^{ème} génération INOVA (Quanta Lite CCP3 IgG): réalise Technique immuno-enzymatique quantitative.

IV-Résultats

IV -1: Caractéristiques générales de la population étudiée :

Notre cohorte de patients atteints de PR est caractérisée par une prédominance féminine à 85,71%, avec une moyenne d'âge de 48,4 ± 13 ans et avec un sexe ratio de 1/6. Quant à la population témoin, la moyenne d'âge est de 37 ± 11,6 ans, un sexe ratio de 1/5 et 81,7% des sujets sont des femmes (Tableau 3).

La durée de la maladie chez nos patients est de 12,47 ± 8,41 ans, majoritairement des PR anciennes 92,10% (supérieure à 2 ans). Biologiquement, on retrouve un syndrome

inflammatoire chez nos malades, avec une vitesse de sédimentation à $44,1 \pm 29,3$ mm la première heure (moyenne) et une CRP moyenne de $5,8 \pm 14,2$ mg/L (**Tableau 3**).

La moyenne de l'activité de la maladie évaluée par le score DAS28-CRP est de $4,51 \pm 1,41$ avec une moyenne d'incapacité fonctionnelle de $1,33 \pm 0,83$ (**Tableau 3**).

Tableau 3: Les caractéristiques générales des patients PR et des sujets témoins.

Caractéristiques	Patients PR N=343	Témoins N=345
Age (moyenne \pm ET) (ans)	$48,4 \pm 13$	$37 \pm 11,6$
Sexe ratio (H/F)	1/6	1/5
Sujets sexe féminin	294 (85,71%)	282 (81,7%)
Durée de la maladie (ans)(N=266)	$12,47 \pm 8,41$	/
PR précoce (≤ 2 ans)	21/266 (7,89%)	/
PR ancienne (> 2 ans)	245/266 (92,10%)	/
ESR (mm/h) (N=308)	$44,1 \pm 29,3$	$9,53 \pm 11,58$
CRP (mg/L) (N=319)	$5,8 \pm 14,2$	/
DAS28-CRP (N=271)	$4,51 \pm 1,41$	/
HAQ (N=143)	$1,33 \pm 0,83$	/

IV-1.a. Répartition des malades selon l'activité de la maladie :

L'activité de la PR a été évaluée par le calcul de l'indice DAS28. Il a été estimé pour 271 sujets. La majorité des malades, soit 46,86%, présentaient une maladie modérément active. 33,94% des cas avaient une PR très active ; alors que plus de 19% des patients avaient une PR faiblement active. Ces résultats sont représentés sur la figure1.

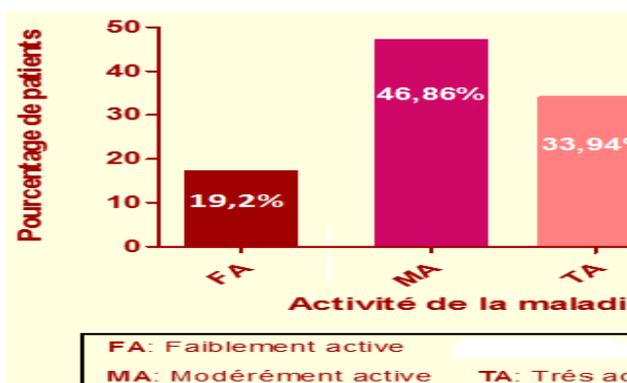


Figure 1: Répartition des malades selon le score DAS28

IV-1.b. capacité fonctionnelle selon l'activité de la maladie :

La capacité fonctionnelle des malades PR a été évaluée par le score HAQ chez 143 patients. Nos résultats ont montré qu'elle est significativement associée à l'activité de la maladie dans notre cohorte ($p = 0,005$) (**Figure. 2**).

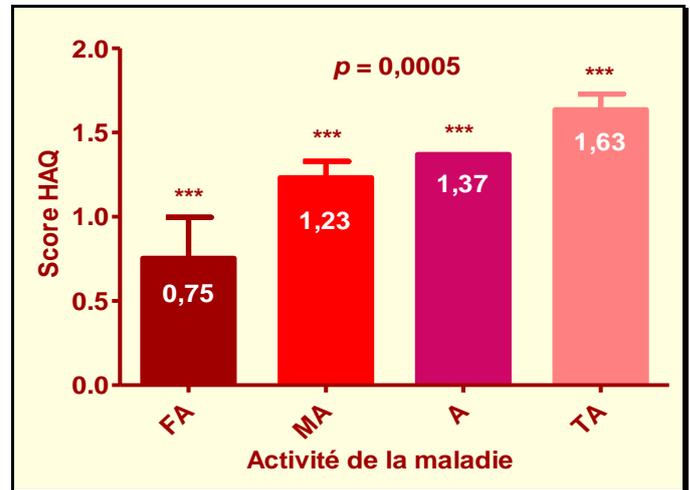


Figure 2: Score HAQ en fonction de l'activité de la maladie.

IV-1.c. La moyenne d'âge des patients PR selon le sexe :

L'âge moyen de la polyarthrite rhumatoïde dans notre cohorte est de $48,4 \pm 13$ ans. Nos résultats ont démontré que la moyenne d'âge (entre les deux sexes) est statistiquement différente; elle est de $52,3 \pm 12,7$ pour les hommes et de $47,7 \pm 13$ pour les femmes (**Figure 3**).

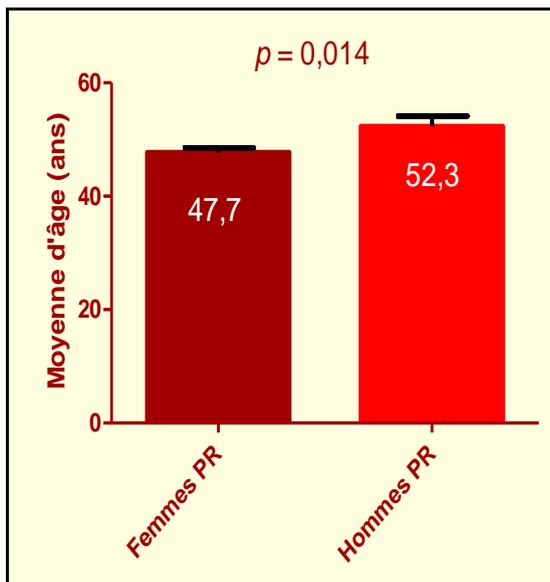


Figure 3 : Moyenne d'âge des patients PR selon le sexe

IV-2 : Caractéristiques sérologiques de la population étudiée :

Nos résultats ont montré que parmi 314 patients, 67,8% sont positifs pour le FR total, avec un titre sérique moyen de $231,4 \pm 506,5$ UI/mL. (**Tableau 4**).

La recherche d'ACPA est revenue positive pour 79,3% des malades, avec une concentration sérique moyenne de $217 \pm 337,5$ UI/mL (**Tableau 4**). Notre analyse a montré que sur un total de 315 PR, 269 patients soit 85,39% sont séropositifs (FR positif (+) et/ou ACPA +), alors que 46 malades, soit 14,60%, sont séronégatifs (FR et ACPA négatifs).

Tableau 4: Les caractéristiques sérologiques des patients atteints de PR.

Caractéristiques	Patients PR N = 343	Femmes N = 294	Hommes N = 49
Positivité FR Total (≥ 20 UI/mL)	213/314 (67,8%)	182/270 (67,4%)	31/44 (70,5%)
Titres FR Total (UI/mL)	$231,4 \pm 506,5$	$225,8 \pm 519,6$	$272,3 \pm 404,7$
Positivité ACPA (N=329) (≥ 20 UI/mL)	261/329 (79,3%)	218/282 (77,3%)	43/47 (91,5%)
Titres ACPA (UI/mL)	$217 \pm 337,5$	$202 \pm 285,3$	$302,7 \pm 553,1$

V-DISCUSSION

Notre cohorte est marquée par une nette prédominance féminine, avec un sex-ratio H/F de 1/6 et âge moyen de 48 ans. Ces données sont conformes à celles trouvées dans la littérature [6].

Comme pour notre étude la présence du FR a été corrélée avec une évolution sévère de la PR dans de nombreuses études [7].

La citrullination des protéines survient au cours de l'inflammation, la kératinisation et l'apoptose. Sa conséquence exagérée est la production d'auto anticorps ciblant des protéines citrullinées qui constituent des épitopes pour les ACPA, la production d'anticorps contre les résidus citrullinés est tout à fait spécifique de la PR.

Les ACPA sont des marqueurs prédictifs très intéressants de la sévérité de la PR. Différentes équipes ont montré que parmi les marqueurs qui permettent de prédire de la sévérité d'une PR, les ACPA présente le meilleur Odds ratio, Ce qui confirme la valeur prédictive des ces autoanticorps dans l'atteinte structurale et son aggravation en montrant que cette valeur est indépendante des autres facteurs prédictifs [8].

Des études ont permis d'établir des corrélations significatives entre la présence et/ou le titre des ACPA et divers critères cliniques, radiologiques ou biologiques d'activité et/ou de sévérité de la PR (nodules rhumatoïdes, CRP, complexes immuns circulants, destructions articulaires...) et l'érosion osseuse après plusieurs années d'évolution

La détection des ACPA présente donc un intérêt clinique majeur, à la fois du fait de leur valeur diagnostique, dès les stades précoces de PR, mais aussi de leur valeur pronostique, permettant d'établir des stratégies thérapeutiques adaptées aux patients [8].

Nos résultats ont montré une sensibilité importante des ACPA par rapport aux FR. les ACPA ont une meilleure valeur diagnostique que le FR en termes de sensibilité et de spécificité comme démontré également par l'équipe de Schattner [9].

En effet, 79,3 % des patients PR présentaient un taux significativement positif d'ACPA, contre 67,8 % de PR avec FR positif. Les sujets ayant une sérologie élevée présentent un indice DAS28 plus

important, mêmes constatations obtenus par dans une étude turque [10].

L'analyse simultanée des FR et ACPA montre que la combinaison de ces deux marqueurs améliore la spécificité pour atteindre 98.92%, d'où l'intérêt de doser ces deux autoanticorps face à toute suspicion de PR, ces remarques sont aussi soutenues par plusieurs études dont une méta-analyse [11,12].

Par ailleurs, notons que 14.6 % de nos patients sont des PR séronégatifs (ACPA et FR négatifs), malgré que notre population malade soit constituée essentiellement de PR anciennes et avérées, ce sont les véritables PR séronégatives [13].

La CRP fait partie des paramètres utilisés dans le calcul de l'indice du DAS 28, ce qui permet d'évaluer l'activité de la maladie. Cette protéine reste un marqueur de choix pour connaître l'état inflammatoire du patient, une corrélation des résultats sérologiques avec l'indice d'évolution de la maladie, (DAS28), a été effectuée. Les résultats obtenus ont démontré une nette corrélation positive. En effet, les sujets ayant une sérologie sévère (taux sériques élevés en auto anticorps) présentaient un indice DAS28 plus important. Ces faits sont retrouvés dans, une étude réalisée par l'équipe de Solomon, qui montre une corrélation significative entre l'indice DAS 28 et les destructions articulaires [14], d'où l'intérêt de mesurer cet indice afin d'apprécier la sévérité et le pronostic de la maladie pour un meilleur suivi des patients et une optimisation du traitement.

VI-Déclaration d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêt

VII-Références bibliographiques

- [1] C Loreto, M Cross, B Williams, M Lassere, L March. Rheumatoid Arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2010. 24 (6): 733-45.
- [2] P Emery, B McInnes, R van Vollenhoven, M. C. Kraan. Clinical Identification and Treatment of a Rapidly Progressing Disease State in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*. 2008. 47 (4): 392-98
- [3] S Slimani, A Ladjouze et al. Polyarthrite rhumatoïde masculine et féminine : quelles différences ? Données à partir d'une étude multicentrique, 24ème Congrès DE LA SFR Décembre 2011.
- [4] D Aletaha, T Neogi, A. Silman, J Funovits, D T. Felson, O Clifton. Rheumatoid Arthritis Classification

Criteria. *Arthritis and Rheumatism*. 2010. 62 (9): 2569-81.

[5] Y.W. Song et E.H. Kang. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis: Rheumatoid Factors and Anticitrullinated Protein Antibodies. *QJM*, 2010. 103 (3): 139-46.

[6] R Voskuhl. Sex differences in autoimmune diseases. *Biology of Sex Differences*. 2011, 2 (janv): 1.

[7] B Combe et al. Facteurs prédictifs de la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde. *An Med Int*. 2008. Vol 152 - N° 8 P. 522-526

[8] P Suwannalai, K Britsemmer, R Knevel, H Scherer, E W Nivine, H Levarht. Low-avidity anticitrullinated protein antibodies (ACPA) are associated with a higher rate of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012. 73 (1), 270-276

[9] A Schattner. Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Is a More Specific Test for Rheumatoid Arthritis than Rheumatoid Factor. *Evidence-Based Medicine*. 2007.12 (6): 183.

[10] M Dedeoglu, U Gafuroglu, O Yilmaz and H Bodur. The relationship between hand grip and pinch strengths and disease activity, articular damage, pain, and disability in patients with rheumatoid arthritis. *Turkish Journal of Rheumatology*. 2013 June, Vol. 28, Issue 2, p. 69.

[11] K Nishimura, D Sugiyama, Y Kogata, G Tsuji, T Nakazawa, S Kawano. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 5;146(11):797-808.

[12] P LEGOUX. Polyarthrite rhumatoïde : les éléments biologiques, diagnostiques et pronostiques. *Réalités en rhum*. 2013 Juin; N 54 : 3-9.

[13] TC Sang, HL Kwang. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: A comparative study. *PLoS One*. 2018; 13(4): e0195550.

[14] DH Solomon, J Finkelstein, N Shadick, M LeBoff, C Winalski, M Stedman. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatism*. Vol. 60, No. 6, 2009 June. p 1624-1631.