

ARTICLE ORIGINAL

ASSOCIATION ENTRE LES ANTI-CCP ET LE FACTEUR RHUMATOÏDE AVEC LE TRAITEMENT DMARD AU COURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE
ASSOCIATIONS BETWEEN ACPA AND RHEUMATOID FACTOR AND THE DMARD TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

OTMANE Amel, AMALOU Amel, AZIB Nour El Islam, MAKRELOUF Mohamed, ZENATI Akila,
Laboratoire central de Biologie, CHU de Bab El Oued/ Faculté de Pharmacie Alger1, dr.am.otmane@gmail.com

Résumé Introduction : la polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, qui touche 0.68% de la population en Algérie. **Objectif :** observer les variations des paramètres sérologiques et chercher une association entre eux, en fonction des données cliniques et thérapeutiques des malades. **Matériel et méthodes :** C'est une étude prospective, descriptive au cours de laquelle nous avons recrutés un total de 159 patients atteints de PR de janvier 2022 à mai 2022, des données démographiques et cliniques ont été recueillies et les analyses ont été réalisées au niveau du laboratoire central, le facteur rhumatoïde (FR) et anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) ont été mesurés respectivement par immunoturbidimétrie et Enzyme-Linked Immuno Assay (ELISA). **Résultats et discussion :** sur la base du statut FR et anti-CCP, il y avait 59.7 % de patients avec FR+/Anti-CCP+, aucune association n'a été observée entre la positivité du FR et les différents paramètres étudiés, sauf avec la protéine C réactive (CRP) (0.03). Pas d'association entre la positivité des anti-CCP et l'ancienneté de la maladie, les déformations articulaires, les signes extra-articulaires, une association modérément significative a été observée entre l'atteinte des petites articulations et les anti-CCP (0.059), et une association significative entre la positivité des anti-CCP et les grosses articulations touchées a été notée (0.022) ainsi qu'entre les anti-CCP et la CRP (0.038). Une association significative a été observée entre la positivité des anti-CCP et l'utilisation d'un traitement Disease Modifying Anti Rheumatic Drug (DMARD) ($p = 0.011$), sans qu'il n'y est d'associations avec les molécules de cette classe. **Conclusion :** la positivité des anti-CCP est utile lors de l'établissement d'un traitement DMARD, cependant celle-ci n'ai pas nécessaire pour le choix de la molécule utilisée. La positivité du FR n'a montré aucune association avec ces paramètres. **Mots clés :** Polyarthrite rhumatoïde, anticorps anti-peptides citrullinés, facteur rhumatoïde, traitement DMARD.

Abstract Rheumatoid arthritis is the most common chronic inflammatory rheumatism; it affects 0.68% of the population in Algeria. **Objective:** to observe the variations of the serological parameters and to look for an association between them, according to the clinical and therapeutic data of the patients. **Method:** this study is prospective and descriptive. A total of 159 patients were recruited at the rheumatology department of the University Hospital of Bab El Oued, from January 2022 to May 2022, demographic and clinical data were collected and analyzes were carried out at central laboratory of the same university hospital, the rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) were measured respectively by immunoturbidimetry and Enzyme-Linked Immuno Assay (ELISA). **Results:** Based on RF and ACPA status, there were 59.7% of patients with RF+/ACPA+, no association was observed between RF positivity and the various parameters studied, except with CRP (0.03). No association between ACPA positivity and disease duration, joint deformities, extra-articular signs, a moderately significant association was observed between small joint involvement and ACPA (0.059), and an association between the positivity of the ACPA and the large affected joints was noted (0.022) and also between ACPA and the CRP (0.038). A significant association was observed between the positivity of ACPA and the use of a Disease Modifying Anti Rheumatic Drug (DMARD) treatment ($p = 0.011$), without there being any association with the different molecules of this class. **Conclusion:** the positivity of ACPA is useful when establishing a DMARD treatment; however, it is not necessary for the choice of the molecule used. Rheumatoid factor positivity showed no association with analyzed parameters. **Keywords:** Rheumatoid arthritis, anti-citrullinated peptide antibodies, rheumatoid factor, DMARD.

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune qui touche principalement les articulations, tandis que les atteintes extra-articulaires sont variables et inconstantes, elle se caractérise par une atteinte bilatérale et symétrique des articulations, évoluant par des poussées avec tuméfaction synoviale et douleurs, qui va détériorer la qualité de vie des malades (1,2). C'est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, qui touche 0.3 à 1 % de la population mondiale, elle peut survenir à tout âge, plus particulièrement entre 40 et 70 ans avec une prédominance féminine (1,3,4,5). D'après la Fondation Enaya Arthrite-Spondyloarthrite en Algérie (FEAS), c'est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires avec une prévalence de 0.68 % soit environ 300 000 personnes atteintes, la maladie touche environ 3 femmes pour 1

homme (6). Plusieurs acteurs interagissent dans la survenue d'une PR essentiellement un terrain génétique prédisposant (les allèles du Complexe majeur d'histocompatibilité CMH 2 surtout), les hormones et les facteurs environnementaux tels que la pollution, les infections, le microbiote intestinale, ainsi que les facteurs psychologiques (7, 8, 9, 10, 11,12). Les mécanismes immunopathologiques sont complexes et font intervenir à la fois l'immunité innée (récepteurs toll like, cytokines, système du complément), mais aussi l'immunité acquise avec comme principaux acteurs les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), les lymphocytes T et B (13). Le diagnostic de la PR est actuellement basé sur les critères révisés de L'American College of Radiology (ACR) et European League Against Rheumatism (EULAR) de 2010, qui tiennent compte des signes cliniques, de la

sérologie avec le dosage du facteur rhumatoïde (FR) et des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP), des marqueurs de l'inflammation comme la C-reactive protein (CRP) et la vitesse de sédimentation (VS), et la durée de l'évolution des symptômes (14). Les dernières recommandations de la prise en charge de la PR ont été établies en 2019 par EULAR, elles sont constituées de 5 principes généraux et 12 recommandations mises à la disposition des rhumatologues qui permettront un traitement optimal des patients atteints de PR (15,16). Les objectifs de la présente étude sont d'observer les variations des paramètres sérologiques (Anti-CCP et FR), et de chercher une association entre les concentrations de ses anticorps en fonction des données cliniques et thérapeutiques des malades.

Matériel et Méthodes Patients C'est une étude prospective et descriptive, au cours de laquelle nous avons recruté 159 patients atteints de PR dont 137 femmes et 22 hommes, sur une période de 5 mois parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR). Le bilan biochimique et sérologique a été réalisé au niveau de laboratoire central du Centre Hospitalo-Universitaire de Bab El Oued. Un consentement éclairé a été signé par tous les patients qui ont participé à l'étude.

Les patients exclus de l'étude sont ceux atteints de Corona Virus Disease (COVID-19), d'autres maladies rhumatismales inflammatoires, d'un cancer, et les femmes enceintes atteintes de PR.

Un questionnaire a été établi, il a permis de récolter les données démographiques pour les patients de l'étude, à savoir l'âge et la durée de la maladie, antécédents médicaux personnels (hypertension artérielle HTA, diabète, ostéoporose, syndrome sec, troubles endocriniens), ainsi que les signes articulaires, extra articulaires et les déformations articulaires.

De plus, au moment du recrutement, nous avons recueilli des données concernant les traitements prescrits : les Disease Modifying Anti Rheumatic Drug (DMARDs), les stéroïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Pour le bilan biologique, les patients ont été prélevés à jeun au niveau de la veine du pli du coude sur un tube Éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA-tri potassique) pour la formule numération sanguine (FNS), deux tubes secs pour les paramètres biochimiques et immunologiques, un tube citrate de sodium pour la mesure de la VS. Le bilan biochimique a été réalisé sur le COBAS® 6000 (e501), à l'aide des techniques enzymatiques et colorimétriques (17).

Le niveau de FR sérique a été mesuré par immunoturbidimétrie à 570 nm à l'aide du test SPAPLUS (Class 2 Device Recall Rheumatoid Factor (RF) Kit ; Les facteurs rhumatoïdes sont des anticorps dirigés contre la partie Fc des IgG, la majorité d'entre eux sont des anticorps IgM, mais peuvent être des IgG ou des IgA. Les valeurs normales < 10 UI/ml, la plage de ce test est de 7 à 104 UI/ml.(18) La concentration des anticorps anti-CCP

a été dosée à l'aide d'un test immuno-enzymatique (ELISA) qui est automatisé pour la détection et la semi-quantification des anticorps IgG dirigés contre les anti-CCP dans le sérum ou le plasma humain à l'aide du kit Bio-Rad Kallestad Anti-CCP 2 Microplate enzyme immunoassay (EIA). La plage de mesure est de 0 à 250 UI/ml, les valeurs normales sont < 20 UI/ml (19).

Analyse Statistique L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 22 pour Windows. Les données quantitatives ont d'abord été analysées pour la normalité de la distribution en utilisant le test de Shapiro-Wilk. Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm déviation standard (DS) pour les variables qui suivent une distribution normale, médiane et intervalle de confiance (IC) pour les variables qui ne suivent pas une distribution normale, et en pourcentages pour les variables continues. Le test de chi 2 et le test exact de Fisher ont été utilisés pour tester l'hypothèse d'indépendance entre deux variables catégorielles. Le test de la médiane a été utilisé pour comparer les médianes au sein de deux groupes indépendants.

Les corrélations ont été établies à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson. Les valeurs $p < 0,05$ ont été considérées comme significatives tout au long de l'étude.

Résultats Sur un total de 159 patients recrutés, 22 (13.8%) sont des hommes et 137 (86.2 %) sont des femmes avec un âge moyen de 52.46 ± 13.98 ans et une ancienneté médiane de la maladie de 10 (8 – 12) ans.

Des atteintes articulaires sont présentes au niveau des grosses articulations chez 57.9 % des malades et au niveau des petites articulations chez 67.3%, alors que les déformations articulaires essentiellement au niveau des mains sont présentes chez 30% des patients. Des atteintes extra-articulaires, dont les nodules rhumatoïdes, les signes cardiovasculaires et musculaires, vascularite rhumatoïde, perturbations du bilan hématologique, pneumopathies interstitielles diffuses, sont retrouvées chez 27.7 % des malades. Pour le traitement, les DMARDs ont été prescrits pour 143 patients (89.9%), la molécule la plus utilisée est le Méthotrexate chez 64.2 %, la Sulfasalazine et le Leflunomide sont utilisés chez 7.5% des patients, le Rituximab est utilisé chez 6.3 %, alors que 5 % des malades utilisent l'hydroxychloroquine ou Tocilizumab ou l'Etanercept, l'Adalimumab est utilisé par 3.1% des patients, et enfin l'Infliximab est prescrit chez un seul patient. Pour les antécédents médicaux personnels, l'HTA est présente chez 23.3 % des patients. Le diabète de type 1, diabète de type 2, le diabète cortico-induit sont présents respectivement chez 2.5 %, 10.1 %, 0.6 % des patients.

On observe que 15.1% présentent une ostéoporose, le syndrome de Gougerot-Sjögren est présent chez 15.7 % des cas, d'autres maladies associées à la PR sont présentes chez 25.8 %. (Tableau 1)

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude

Paramètres	Population générale	Genre	
		Femme	Homme
N (%)	159	137 (86.2)	22 (13.8)
Age, moyenne \pm SD	52.46 \pm 13.98	52.17 \pm 14.11	54.82 \pm 13.20
Antécédents personnels, n (%)	81 (50.9)	70 (86.4)	11 (13.6)
HTA, n (%)	37 (23.3)	35 (94.6)	2 (5.4)
Diabète, n (%)	21	4 (100)	0 (0)
Type 1	(13.20)		
Type 2	4(2.5)	14 (87.5)	2 (12.5)
Cortico induit	16(10.1)	1 (100)	0 (0)
	1(0.6)		
Ostéoporose, n (%)	24 (15.1)	22 (91.7)	2 (8.3)
Autres pathologies, n (%)	41 (25.8)	37 (90.2)	4 (9.8)
Ancienneté de la maladie, n (%)	10 (8-12.5)	10 (8-13)	8.5 (5-17)
Atteinte des petites articulations, n (%)	107 (67.3)	91 (85)	16 (15)
Atteinte des grosses articulations, n (%)	92 (57.9)	79 (85.9)	13 (14.1)
Signes extra articulaire, n (%)	44 (27.7)	36 (81.8)	8 (18.2)
Déformations articulaires, n (%)	49 (30)	37 (75.5)	12 (24.5)
Syndrome de Gougerot-Sjögren, n (%)	25 (15.7)	21 (84)	4 (16)
DMARD, n (%)	143 (89.9)	124 (86.7)	19 (13.3)
Méthotrexate, n (%)	102 (64.2)	89 (87.3)	13 (12.7)
Hydroxy chloroquine, n (%)	8 (5)	8 (100)	0 (0)
Sulfasalazine, n (%)	12 (7.5)	10 (83.3)	2 (16.7)
Leflunomide, n (%)	12 (7.5)	13 (100)	0 (0)
Tocilizumab, n (%)	8 (5)	5 (62.5)	3 (37.5)
Etanercept, n (%)	8 (5)	7 (87.5)	1 (12.5)
Adalimumab, n (%)	5 (3.1)	5 (100)	0 (0)
Rituximab, n (%)	10 (6.3)	9 (90)	1 (10)
Infliximab, n (%)	1 (0.6)	1 (100)	0(0)

HTA : Hypertension Artérielle, DMARD : Disease Modifying Anti Rheumatic Drug

Les résultats du bilan biologique montrent qu'il y a une différence significative entre les médianes des concentrations de la créatinine et de l'urée entre hommes et femmes. Cependant aucune différence statistique significative n'a été observée pour les médianes des concentrations des autres paramètres biochimiques (glycémie, Aspartate aminotransférase (ASAT), Alanine aminotransférase (ALAT), phosphatase alcaline (PAL), gamma-glutamyl transférase (GGT)). Pour les marqueurs de l'inflammation, la CRP a une médiane de 5.82 (4.82- 7) mg/l, alors que pour la VS la médiane est de 25 (20-30) mm. La détermination des concentrations des anticorps anti-CCP a montré que la concentration médiane est 106 (54-152) UI/ml pour la population totale, 81 (37 - 136) UI/ml pour les femmes et 215 (109 - 250) UI/ml pour les hommes, une différence significative est

observée ($p=0.036$), les hommes ont des valeurs plus élevées que les femmes.

Pour les concentrations du FR, on remarque que la médiane chez la population totale est 32 (22.19 - 63.8618) UI/ml, 31.77 (21 - 63.93) UI/ml pour les femmes et 46.5 (15 - 118.8) UI/ml pour les hommes, aucune différence significative n'est observée entre les 2 genres. (Tableau 2)

Tableau 2 : Résultats du bilan biologique dans la population d'étude

Paramètres	Population générale	Femmes (n=137)	Hommes (n=22)	P -value
Glycémie (g/l)	0.99 (0.95-1.04)	0.99 (0.94 - 1.04)	0.98 (0.8 - 1.26)	0.967
Urée (g/l)	0.26 (0.24 - 0.29)	0.25 (0.23 - 0.28)	0.3 (0.24 - 0.38)	0.05
Créatinine (mg/l)	7 (6.64-7.1)	7 (6.2 - 7)	8.5 (7.34 - 9.50)	0.013
ASAT (UI/l)	17.15 (16.20-18)	17.2 (15.95 - 18.2)	17.1 (15.3 - 20.4)	1.000
ALAT (UI/l)	15.70 (14.15 - 17.41)	15.5 (14 - 17)	18.15 (11.2 - 25.6)	0.424
PAL (UI/l)	90 (83 - 102)	90 (83 - 99)	99.5 (69 - 145)	0.815
GGT (UI/l)	22.5 (20.5 - 25)	22 (19 - 25)	27 (20 - 44)	0.394
CRP (mg/l)	5.82 (4.83 - 7)	5.35 (4.15 - 6.5)	7.37 (3.9 - 24)	0.616
FR (UI/ml)	32 (22.19 - 63.86)	31.77 (21 - 63.93)	46.5 (15 - 118.8)	0.471
Anti-CCP (UI/l)	106 (54 - 152)	81 (37 - 136)	215 (109 - 250)	0.036
VS (mm)	25 (20 - 30)	27 (22 - 35.97)	18 (11 - 30)	0.155

ASAT : L'aspartate aminotransférase, ALAT : Alanine aminotransférase, PAL : phosphatase alcaline, GGT : gamma-glutamyl transférase, CRP : Protéine C réactive, VS : vitesse de sédimentation, FR Facteur Rhumatoïde, Anti-CCP : Anti-Peptides Cycliques Citrullines,

D'après les résultats de l'analyse statistique de cette étude aucune différence statistiquement significative n'est observée en comparant entre le FR et l'ensemble des paramètres étudiés, sauf pour la CRP ($p=0.03$).

Il existe une association statistiquement significative entre le taux des anti-CCP et l'atteinte des grosses articulations ($p=0.022$), et une association modérément significative avec l'atteinte des petites articulations ($p=0.059$).

Pas de différence statistiquement significative entre les anti-CCP et le genre, les signes extra articulaires, et les déformations articulaires. Le test de comparaison des médianes est significatif pour la CRP avec les anti-CCP ($p= 0.038$).

Une différence statistiquement significative est aussi observée entre les patients positifs et négatifs aux anti-CCP et la classe de traitement DMARDs ($p=0.011$), de même pour les patients traités par l'hydroxychloroquine une association modérément significative avec les anti-CCP ($p=0.055$) est observée. (Tableau 3)

Tableau 3 : Relation entre le profil sérologique et les différents paramètres

Paramètres	Anti-CCP		P-value	FR		P value	
	positif	négatif		Positif	négatif		
Genre							
	Femme, n (%)	95 (69.3)	42 (30.7)	0.482	101 (73.7)	36 (26.3)	0.552
	Homme, n (%)	16 (72.7)	6 (27.3)		16 (72.7)	6 (27.3%)	
Ancienneté de la maladie (ans)		10.5 (8 - 13)	16 (9 - 19.5)	0.836	11 (9-14.5)	11.5 (7 - 15)	0.991
Atteintes des Petites articulations, n (%)		70 (65.4)	37 (34.6)	0.059	80 (74.8)	27 (25.2)	0.381
Atteintes des Grosses articulations, n (%)		58 (63)	34 (37)	0.022	65 (70.7)	27 (29.3)	0.212
Signes Extra articulaires, n (%)		11 (25)	33 (75)	0.248	34 (77.3)	10 (22.7)	0.330
Déformations Articulaires, n (%)		33 (67.3)	16 (32.7)	0.392	37 (75.5)	12 (24.5)	0.436
Syndrome sec, n (%)		20 (80)	5 (20)	0.227	19 (76)	6 (24)	0.490
DMARD, n (%)		105 (73.4)	38 (26.6)	0.011	107 (74.8)	36 (25.2)	0.341
Méthotrexate, n (%)		74 (72.5)	28 (27.5)	0.250	75 (73.5)	27 (26.5)	0.499
Hydroxychloroquine, n (%)		8 (100)	0 (0)	0.055	6 (75)	2 (25)	0.656
Sulfasalazine, n (%)		7 (58.3)	5 (41.7)	0.263	10 (83.3)	2 (16.7)	0.353
Leflunomide, n (%)		9 (69.2)	4 (30.8)	0.577	10 (76.9)	3 (23.1)	0.551
Tocilizumab, n (%)		7 (87.5)	1 (12.5)	0.253	6 (75)	2 (25)	0.656
Etanercept, n (%)		7 (87.5)	1 (12.5)	0.253	6 (75)	2 (25)	0.656
Adalimumab, n (%)		4 (80)	1 (20)	0.532	2 (40)	3 (60)	0.110
Rituximab, n (%)		9 (90)	1 (10)	0.145	9 (90)	1 (10)	0.214
Infliximab, n (%)		1 (100)	0 (0)	0.703	0 (0)	1 (100)	0.259
CRP (mg/l)		6.09 (5 - 8.52)	1.62 (0 - 4.32)	0.038	6 (5 - 8)	3.1 (1.65-7.28)	0.03
VS (mm)		28 (20 - 37)	23.5 (19 - 33)	0.453	28 (20 - 36)	23.5 (19 - 37)	0.265

FR Facteur Rhumatoïde, Anti-CCP : Anti-Peptides Cycliques Citrullines, DMARD : Disease Modifying Anti Rheumatic Drug, CRP : Protéine C réactive, VS : vitesse de sédimentation

Selon le profil sérologique du FR et des anti-CCP, les patients sont répartis en 4 classes. On observe que 59.7 % des patients sont anti-CCP+/FR+, 13.8 % sont anti-CCP-/FR+, 10.1 % sont anti-CCP+/FR- et 16.4 % présentent une sérologie négative pour les 2 paramètres.

Les patients avec un profil sérologique anti-CCP+/FR+ présentent un état fonctionnel plus altéré, qui a été évalué par rapport à l'atteinte des petites et grosses articulations, les déformations articulaires et les manifestations extra-articulaires, comparé aux autres groupes. Pour les patients qui ont un syndrome sec associé à la PR, la majorité (64%) présentent un profil sérologique de type anti-CCP+/FR+.

De plus, les patients qui présentent un profil sérologique de type anti-CCP+/FR+ sont le plus fréquemment traités par les DMARDs (62.2%) par rapport aux autres groupes avec une prédominance d'utilisation de Méthotrexate (60.8%), alors que pour le Rituximab sur les 10 patients qui utilisent cette molécule, 9 ont un profil sérologique anti-CCP+/FR+ ; pour l'hydroxychloroquine les 8 patients qui l'utilisent sont anti-CCP+, le seul patient qui prend l'Infliximab a un profil de type Anti-CCP+/FR-. (Tableau 4) La comparaison entre les profils sérologiques anti-CCP+/FR- et anti-CCP-/FR+ est significative (0.037) pour l'atteinte des petites articulations (7.5% et 16.8% respectivement).

Des p-value significatives ont été retrouvées en comparant entre les profils sérologiques anti-CCP+/FR+ versus anti-CCP-/FR- et entre anti-CCP+/FR- versus anti-CCP-/FR-

(0.03 et 0.058 respectivement) pour ce qui est du traitement DMARD.

Une p-value significative a été observée pour l'Adalimumab en comparant entre les patients anti-CCP+/FR+ et les patients anti-CCP+/FR- (0.04).

Le test de comparaison des médianes est statistiquement non significatif pour la CRP, entre les différents profils sérologiques.

Discussion

Les caractéristiques démographiques des patients PR retrouvés dans notre étude rejoignent celles retrouvées dans les pays africains et arabes (Komissoko et al, Lekpa et al, Sokka et al), en ce qui concerne la prédominance féminine, et l'âge moyen des patients (20,21,22).

La plupart des patients ont un profil sérologique positif pour les anticorps anti-CCP et le FR (CCP+/FR+), ce qui est similaire aux résultats d'une étude réalisée sur la population marocaine par Hajjaj-Hassouni et al (23).

On a trouvé une association statistiquement significative entre le FR et les Anti-CCP, un résultat similaire a été trouvé dans plusieurs études (24, 25,26,27), par contre une autre étude de Greiner et al n'a pas trouvé de corrélation entre ces deux auto anticorps (28).

Dans une étude menée par Cader et al, les patients anti-CCP positifs étaient significativement plus susceptibles d'être séropositifs pour le FR (29).

Notre étude a retrouvé un lien significatif entre la positivité des Anti-CCP et FR et la concentration de la CRP, en effet ces concentrations sont plus élevées chez les

Tableau 4 : Différence entre la sérologie anti-CCP/FR et le profil clinique et thérapeutique

Profils sérologique	Anti-CCP+/FR+ (n=95)	Anti-CCP+/FR- (n=16)	Anti-CCP-/FR+ (n=22)	Anti-CCP-/FR- (n=26)	p value anti-CCP+/FR+ et anti-CCP+/FR-	p value anti-CCP+/FR+ et anti-CCP-/FR+	p value anti-CCP+/FR+ et anti-CCP-/FR-	p value anti-CCP+/FR- et anti-CCP-/FR+	p value anti-CCP+/FR- et anti-CCP-/FR-	p value anti-CCP-/FR+ et anti-CCP-/FR-
Ancienneté de la maladie (ans)	10 (7 - 12)	9.5 (7 - 13)	16 (7 - 19.5)	10.5 (4 - 15)	0.54	0.112	0.52	0.43	0.36	0.26
Petites articulations, n (%)	62 (57.9)	8 (7.5)	18 (16.8)	19 (17.8)	0.24	0.132	0.45	0.04	0.13	0.47
Grosses articulations, n (%)	49 (53.3)	9 (9.8)	16 (17.4)	18 (19.6)	0.73	0.072	0.10	0.29	0.39	0.79
Signes extra-articulaires, n (%)	27 (61.4)	6 (13.6)	7 (15.9)	4 (9.1)	0.46	0.752	0.17	0.71	0.10	0.17
Déformations articulaires, n (%)	29 (59.2)	4 (8.2)	8 (16.3)	8 (16.3)	0.65	0.596	0.98	0.45	0.68	0.68
Syndrome sec, n (%)	16 (64)	4 (16%)	3 (12)	2 (8)	0.43	0.713	0.24	0.37	0.12	0.50
DMARD, n (%)	89 (62.2)	16 (11.5)	18 (12.6)	20 (14)	0.30	0.073	0.03	0.07	0.058	0.87
Méthotrexate, n (%)	62 (60.8)	12 (11.8)	13 (12.7)	15 (14.7)	0.44	0.587	0.62	0.30	0.32	0.95
Hydroxychloroquine, n (%)	6 (7.5)	2 (2.5)	0 (0)	0 (0)	0.37	0.226	0.19	0.08	0.07	/
Sulfasalazine, n (%)	7 (58.3)	0 (0)	3 (2.5)	2 (16.7)	0.26	0.343	0.91	0.12	0.24	0.53
Leflunomide, n (%)	8 (61.5)	1 (7.7)	2 (15.4)	2 (15.4)	0.77	0.919	0.94	0.74	0.83	0.89
Tocilizumab, n (%)	5 (62.5)	2 (2.5)	1 (12.5)	0 (0)	0.27	0.891	0.24	0.37	0.07	0.28
Etanercept, n (%)	6 (7.5)	1 (12.5)	0 (0)	1 (12.5)	0.99	0.226	0.66	0.23	0.74	0.34
Adalimumab, n (%)	2 (40)	2 (40)	0 (0)	1 (20)	0.04	0.492	0.59	0.08	0.30	0.34
Rituximab, n (%)	9 (90)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0.20	0.133	0.37	/	0.41	0.34
Infliximab, n (%)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	/	/	/	/	/	/
CRP (mg/l)	6.09 (5.03-8.80)	4.86 (2.26-18.10)	2.46 (0.00-19.22)	1.62 (0.00-3.90)	0.765	0.544	0.409	0.343	0.304	0.37
VS (mm)	29 (20 - 38)	23.5 (12 - 55.4)	22.5 (13 - 60)	23.5 (19 - 37)	0.439	0.373	0.523	0.410	0.46	0.39

FR Facteur Rhumatoïde, Anti-CCP Anti-Peptides Cycliques Citrullinés, DMARD Disease Modifying Anti Rheumatic Drug, CRP Protéine C réactive, VS vitesse de sédimentation

patients positifs pour le FR et les anti-CCP comparé à ceux avec un profil sérologique négatif. Ces résultats sont concordants avec une étude de Hammer et al (30) ainsi qu'une étude de Aletaha et al qui ont trouvé que les concentrations de CRP sont significativement plus élevées dans la population FR+, ceci est due aux mécanismes physiopathologiques de l'inflammation chronique au cours de la PR. (31).

Nos résultats ont montré qu'il y a une association significative entre la positivité des anti-CCP et l'atteinte des grosses articulations, et une association modérément significative a été observée avec les petites articulations. Des résultats similaires ont été retrouvés dans plusieurs études notamment celles de Jilani et al, Predeteanu et al (32,33,34,35,36) d'autre part les patients atteints d'arthrite précoce et sans FR ni anti-CCP ont une maladie moins active au départ et une maladie moins grave au cours du suivi (37).

Bien que la plupart des patients qui présentent des déformations articulaires soient positifs aux anti-CCP et au FR, on n'a pas observé d'associations statistiquement significatives entre eux. Ceci peut être expliqué par l'atténuation de l'activité érosive de la maladie grâce à l'utilisation de traitements DMARDs à un stade précoce, et cela n'a pas pu être testé dans notre étude en raison de manque de données sur les concentrations initiales des différents auto-anticorps. Une étude menée par Ziegelsch et al en 2020 a montré que l'utilisation d'un traitement DMARD précoce lors de l'évolution de la PR va diminuer l'activité de la maladie au fil du temps indépendamment du statut anti-CCP initial. Cependant, les patients présentant des anticorps anti-CCP restent exposés à un risque accru de lésions articulaires(38), par contre une étude de Cader et al a montré que les patients atteints de la PR avec et sans anticorps anti-CCP présentent des symptômes similaires de la maladie (29).

Pas d'association observée entre la positivité du FR et l'agressivité de la maladie, ces résultats sont contradictoires avec la littérature notamment une étude de Aletaha et al, et une étude de Carpenter et al (31,39). Ceci peut être dû à la prise précoce du traitement ce qui va diminuer les concentrations sériques de FR, cette hypothèse n'a pas pu être vérifiée dans la présente étude à cause de manque d'information sur les concentrations initiales de FR (40).

Pas d'association significative observée entre les signes extra articulaires et la positivité des anti-CCP et du FR, Nos résultats sont comparables à une étude réalisée par Korkmaz et al(27), par contre une grande différence concernant ces signes a été observée entre les patients FR+ et FR-, ces résultats sont similaires à ceux d'une étude menée par Bas et al (41), dans une autre étude la présence de manifestations extra-articulaires est associée aux FR mais pas aux anti-CCP (42).

Parmi les patients de l'étude, 15.7% sont atteints du syndrome sec parallèlement à la PR, la majorité d'entre

eux présentent une positivité des deux auto anticorps, ce qui est similaire à d'autres études publiées sur le sujet (Harrold et al, He et al) (43,44).

La majorité des patients (89.9%) sont traités par les DMARD, dont la plus grande partie sont anti-CCP+, ceci est expliqué par la tendance du traitement DMARD à améliorer le pronostic des patients, ceci permettra à la maladie d'évoluer vers une forme bénigne et moins agressive, par conséquent il est plus utilisé chez les patients anti-CCP+. Les mêmes résultats ont été rapportés dans une étude réalisée par Flickh et al (45) ainsi que dans une étude de Mikuls et al.(46).

Nos résultats n'ont pas rapporté d'association entre la positivité du FR et la prise d'un traitement DMARD. Ceci peut être dû à une diminution du niveau de FR suite à la prise du traitement. La connaissance des valeurs de concentrations initiales du FR s'avère indispensable pour vérifier cette hypothèse. Certaines études menées par Carpenter et al (39), et Zhao et al ont montré que le traitement DMARD doit être prescrit indépendamment des concentrations de FR (40).

Le Méthotrexate (MTX) est le médicament le plus prescrit dans notre cohorte, il est utilisé en première intention lors du traitement de la PR pour son aptitude à donner des résultats favorables à la progression de la maladie dans la période précoce de son développement, une étude réalisée par Fienh et al a montré des résultats similaires (47).

Le méthotrexate est surtout prescrit chez une population séropositive aux anti-CCP, une recherche de la littérature a montré que la thérapie DMARD principalement du MTX pendant 6 mois est associée à une diminution significative des anti-CCP (48,49,50), cependant dans d'autres études aucune modification dans les taux des anti-CCP n'a été observée (51, 52). Concernant le FR une réduction des concentrations a été observée uniquement chez les patients qui répondent bien à la thérapie MTX (53,54).

Dans la présente étude 14 patients prennent un médicament anti-TNF-a, les molécules prescrites sont l'Infliximab, l'Adalimumab, et l'Etanercept, et 10 patients prennent un médicament anti-CD20, une seule molécule prescrite : le Rituximab (55,56). La plupart sont séropositifs aux anti-CCP et aux FR. plusieurs études ont indiqué qu'il y a une association entre l'administration de ces molécules et la diminution des titres anti-CCP et FR (57,58), cependant d'autres études ont observé le contraire (59,60). Ces résultats ne permettent pas de tirer une conclusion définitive sur l'implication des anti-CCP et du FR dans le choix de ce traitement.

Sur les 8 patients qui sont traités par le Tocilizumab, qui est un inhibiteur des récepteurs interleukines, la plupart sont positifs aux anti-CCP et aux FR, mais pas d'association trouvée entre le profil sérologique et l'utilisation de ce médicament. Une étude faite par Perz et al a rapporté des résultats similaires (61,62), une étude de Roll et al n'a pas trouvé de réduction des niveaux FR suite à l'utilisation du Tocilizumab (63,64).

Dans notre étude 13 patients sont traités par le Leflunomide, 9 et 10 patients sont positifs pour les anti-CCP et le FR respectivement, pas d'association entre la sérologie et l'utilisation de ce médicament.

Tous les patients traités par l'hydroxychloroquine sont anti-CCP+ avec une association modérément significative entre les deux, et 75% sont FR+, mais pas d'association n'a été trouvée entre le FR et ce médicament. (65,66)

Dans notre étude 12 patients sont traités par la Sulfasalazine (SSZ) qui est anti inflammatoire, la plupart sont positifs pour les anti-CCP et le FR, mais aucune association entre la sérologie et ce médicament n'a été détectée. Dans une étude menée par Chen et al il a été conclu que les patients atteints de PR qui ont commencé un traitement par TNF-alpha ou Abatacept, seule l'utilisation concomitante de SSZ a été associée à une diminution des taux d'anti-CCP (67).

Conclusion

Dans la pratique clinico-biologique, la détection d'auto-anticorps anti-CCP et du facteur rhumatoïde permet le diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde et l'introduction d'un traitement de fond, qui permet de réduire l'érosion osseuse chez les patients et améliorer leur qualité de vie. La plupart des traitements médicamenteux spécifiques montrent une faible efficacité au stade tardif. Le dosage de ses marqueurs sérologiques est très utile pour la prédiction de l'activité cette pathologie, la positivité des anti-CCP est prise en compte lors de l'instauration rapide d'un traitement DMARD, cependant celle-ci n'est pas nécessaire pour le choix de la molécule utilisée.

Conflits d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Références

1. Le Loët X, Goëb V, Lequerré T. Polyarthrite rhumatoïde. EMC - Traité de médecine AKOS. janv 2006;1(1):1-8. DOI : 10.1016/S1634-6939(06)39642-1
2. Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. Pathophysiology. oct 2005;12(3):153-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2005.07.009>
3. Spector TD. Rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. août 1990;16(3):513-37. PMID: 2217956
4. Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. Rheumatology. 29 sept 2016;53. DOI : <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew318>
5. Shah L, Elshaikh AO, Lee R, Joy Mathew C, Jose MT, Cancarevic I. Do Menopause and Aging Affect the Onset and Progression of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus? Cureus. 12(10):e10944. DOI: 10.7759/cureus.10944
6. Polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires en Algérie - Sante News [Internet]. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.santenews-dz.com/polyarthrite-rhumatoïde-est-le-plus-frequent-des-rhumatismes-inflammatoires-en-algerie>.
7. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis & Rheumatism. janv 2000;43(1):30-7.

DOI: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<30::AID-ANR5>3.0.CO;2-B

8. Cutolo M, Accardo S, Villaggio B, Clerico P, Bagnasco M, Coviello DA, et al. Presence of estrogen-binding sites on macrophage-like synoviocytes and cd8+, cd29+, cd45ro+ t lymphocytes in normal and rheumatoid synovium. Arthritis & Rheumatism. sept 1993;36(8):1087-97. DOI: 10.1002/art.1780360809
9. Lu MC, Guo HR, Lin MC, Livneh H, Lai NS, Tsai TY. Bidirectional associations between rheumatoid arthritis and depression: a nationwide longitudinal study. Sci Rep. févr 2016;6(1):20647. DOI: [10.1038/srep20647](https://doi.org/10.1038/srep20647)
10. Maeda Y, Takeda K. Role of Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis. JCM. 9 juin 2017;6(6):60-66. DOI: [10.3390/jcm6060060](https://doi.org/10.3390/jcm6060060)
11. Toussiro E, Roudier J. Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr virus: An update. Joint Bone Spine. oct 2007;74(5):418-26. DOI: [10.1016/j.jbspin.2007.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.05.001)
12. De Roos AJ, Koehoorn M, Tamburic L, Davies HW, Brauer M. Proximity to Traffic, Ambient Air Pollution, and Community Noise in Relation to Incident Rheumatoid Arthritis. Environmental Health Perspectives. oct 2014;122(10):1075-80. DOI: [10.1289/ehp.1307413](https://doi.org/10.1289/ehp.1307413)
13. Ghozlan I, Achemlal L, Rezqi A, Mounach A, Bezza A, Maghraoui AE. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Mar Rhum. 2012;19:6-9. DOI: [10.24398/A.125.2012](https://doi.org/10.24398/A.125.2012)
14. Hua C, Combe B. Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 pour un diagnostic plus précoce de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme Monographies. sept 2017;84(4):337-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2017.07.001>
15. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. juin 2020;79(6):685-699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
16. Wu CY, Yang HY, Luo SF, Lai JH. From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in Patients with Rheumatoid Arthritis. IJMS. 12 janv 2021;22(2):686. DOI: [10.3390/ijms22020686](https://doi.org/10.3390/ijms22020686)
17. Systèmes d'analyse et réactifs [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.rochecanada.com/fr/products/diagnostics-products/core-laboratory/analyzers-and-reagents.html>
18. The Binding Site Ltd, Birmingham, UK. Rheumatoid Factor (RF) Kit for use on SPAPLUS [Internet]. [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: <http://npt.ir/uploads/LK151.S.pdf>
19. Bio-Rad Kallestad Anti-CCP II [Internet]. Bio-Rad Laboratories. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.bio-rad.com/en-dz/sku/96CP-bio-rad-kallestad-anti-ccp-ii?ID=96CP>
20. Kamissoko AB, Eloundou P, Traoré M, Diallo ML, Mendo G, Diallo MF, et al. Profil et qualité de vie de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en Guinée Conakry et au Cameroun. Pan African Medical Journal. apr 2021;38:379-88 DOI : [10.11604/pamj.2021.38.379.20098](https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.379.20098)
21. Lekpa FK, Ndongo S, Tiendrebeogo J, Ndao AC, Daher A, Pouye A, et al. Rheumatoid arthritis in Senegal: a comparison between patients coming from rural and urban areas, in an urban

- tertiary health care center in Senegal. *Clin Rheumatol.* nov 2012;31(11):1617-20. DOI: [10.1007/s10067-012-2054-9](https://doi.org/10.1007/s10067-012-2054-9)
22. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SM, Aggarwal A, Alten R, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA Study. *Arthritis Research & Therapy.* 2010;12(2):R42. DOI: [10.1186/ar2951](https://doi.org/10.1186/ar2951)
23. Hajjaj-Hassouni N. Rheumatoid Arthritis in Morocco: Past and Present. *IJMS.* 2017;4(s):41-4. DOI: <https://doi.org/10.15342/ijms.v4is.139>
24. Shovman O, Gilburd B, Zandman-Goddard G, Sherer Y, Orbach H, Gerli R, et al. The Diagnostic Utility of Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibodies, Matrix Metalloproteinase-3, Rheumatoid Factor, Erythrocyte Sedimentation Rate, and C-reactive Protein in Patients with Erosive and Non-erosive Rheumatoid Arthritis. *Clinical and Developmental Immunology.* 2005;12(3):197-202. DOI: [10.1080/17402520500233510](https://doi.org/10.1080/17402520500233510)
25. Serdaroglu M, Çakırbay H, Değer O, Cengiz S, Kul S. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008;28(10):965-70. DOI: [10.1007/s00296-008-0570-3](https://doi.org/10.1007/s00296-008-0570-3)
26. Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T, et al. High titers of both rheumatoid factor and anti-CCP antibodies at baseline in patients with rheumatoid arthritis are associated with increased circulating baseline TNF level, low drug levels, and reduced clinical responses: a post hoc analysis of the RISING study. *Arthritis Res Ther.* déc 2017;19(1):194. DOI: [10.1186/s13075-017-1401-2](https://doi.org/10.1186/s13075-017-1401-2)
27. Korkmaz C, Us T, Kaşifoğlu T, Akgün Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. *Clinical Biochemistry.* oct 2006;39(10):961-5. DOI: [10.1016/j.clinbiochem.2006.06.004](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.06.004)
28. Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. Association of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies, Anti-Citrullin Antibodies, and IgM and IgA Rheumatoid Factors with Serological Parameters of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences.* juin 2005;1050(1):295-303. DOI: [10.1196/annals.1313.031](https://doi.org/10.1196/annals.1313.031)
29. Cader MZ, Filer AD, Buckley CD, Raza K. The relationship between the presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and clinical phenotype in very early rheumatoid arthritis. 2010;11:187-191. DOI: [10.1186/1471-2474-11-187](https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-187)
30. Hammer HB, Haavardsholm EA, Kvien TK. Calprotectin (a major leucocyte protein) is associated with the levels of anti-CCP and rheumatoid factor in a longitudinal study of patients with very early rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* janv 2008;37(3):179-82. DOI: [10.1080/03009740701874451](https://doi.org/10.1080/03009740701874451)
31. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor determines structural progression of rheumatoid arthritis dependent and independent of disease activity. *Ann Rheum Dis.* juin 2013;72(6):875-80. DOI: [10.1136/annrheumdis-2012-201517](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201517)
32. 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. *International Journal of Rheumatology.* 2015;(2015):1-8. DOI: [10.1155/2015/728610](https://doi.org/10.1155/2015/728610)
33. Predeteanu D, Varzaru L, Balanescu A, Bojinca V, Opris D, Vlad V, et al. Original papers: clinical or basic research anti-cyclic citrullinated peptide antibodies - activity markers in rheumatoid arthritis. *Journal of Medicine and Life* 2009;2:36-41. PMID: [20108489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20108489/)
34. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* août 2000;43(8):1831-5. DOI: [10.1002/1529-0131\(200008\)43:8<1831::AID-ANR19>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200008)43:8<1831::AID-ANR19>3.0.CO;2-6)
35. Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E, Chiowchanwesawakit P, Muengchan C. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* oct 2015;35(10):1693-9. DOI: [10.1007/s00296-015-3271-8](https://doi.org/10.1007/s00296-015-3271-8)
36. Lamerato L, Price K, Szymialis R, Eaddy M, Ogbonnaya A, Shih HC, et al. Comparative evaluation of treatment patterns and healthcare utilization of newly-diagnosed rheumatoid arthritis patients by anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Journal of Medical Economics.* 4 mars 2018;21(3):231-40. DOI: [10.1080/13696998.2017.1391819](https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1391819)
37. Mouterde G, Rincheval N, Lukas C, Daien C, Saraux A, Dieudé P, et al. Outcome of patients with early arthritis without rheumatoid factor and ACPA and predictors of rheumatoid arthritis in the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther.* déc 2019;21(1):140-148. DOI: [10.1186/s13075-019-1909-8](https://doi.org/10.1186/s13075-019-1909-8)
38. Ziegelasch M, Boman A, Martinsson K, Thyberg I, Jacobs C, Nyhäll-Wählin B, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with radiographic damage but not disease activity in early rheumatoid arthritis diagnosed in 2006–2011. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* 1 nov 2020;49(6):434-42. DOI: [10.1080/03009742.2020.1771761](https://doi.org/10.1080/03009742.2020.1771761)
39. Carpenter L, Norton S, Nikiphorou E, Jayakumar K, McWilliams DF, Rennie KL, et al. Reductions in Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis Over Twenty-Five Years: Changing Contribution From Rheumatoid Factor in Two Multicenter UK Inception Cohorts. *Arthritis Care Res.* déc 2017;69(12):1809-17. DOI: [10.1002/acr.23217](https://doi.org/10.1002/acr.23217)
40. Zhao SS, Nikiphorou E, Young A, Kiely PDW. Large joints are progressively involved in rheumatoid arthritis irrespective of rheumatoid factor status—results from the early rheumatoid arthritis study. *Rheumatol Int.* avr 2022;42(4):621-9. DOI: [10.1007/s00296-021-04931-2](https://doi.org/10.1007/s00296-021-04931-2)
41. Bas S, Perneger TV, Mikhnevitch E, Seitz M, Tiercy J-M., Roux-Lombard P, et al. Association of rheumatoid factors and anti-filaggrin antibodies with severity of erosions in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* oct 2000;39(10):1082-8. DOI: [10.1093/rheumatology/39.10.1082](https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.10.1082)
42. De Rycke L, Peene I, Hoffman I, Kruithof E, Union A, Meheus L, et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 déc 2004;63(12):1587-93. DOI: [10.1136/ard.2003.017574](https://doi.org/10.1136/ard.2003.017574)
43. Harrold LR, Shan Y, Rebello S, Kramer N, Connolly SE, Alemao E, et al. Prevalence of Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis in the USA: an observational study from the Corrona registry. *Clin Rheumatol.* juin 2020;39(6):1899-905. DOI: [10.1007/s10067-020-05004-8](https://doi.org/10.1007/s10067-020-05004-8)
44. He J, Ding Y, Feng M, Guo J, Sun X, Zhao J, et al. Characteristics of Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis.

- Rheumatology. 1 juin 2013;52(6):1084-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes374>
45. Finckh A, Choi HK, Wolfe F. Progression of radiographic joint damage in different eras: trends towards milder disease in rheumatoid arthritis are attributable to improved treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 sept 2006;65(9):1192-7. DOI: [10.1136/ard.2005.049338](https://doi.org/10.1136/ard.2005.049338)
46. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, Parrish LA, Arend WP, Norris JM, et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum*. déc 2004;50(12):3776-82. DOI: [10.1002/art.20659](https://doi.org/10.1002/art.20659)
47. Fiehn C, Belke-Voss E, Krause D, Wassenberg S, Rau R. Improved radiological outcome of rheumatoid arthritis: the importance of early treatment with methotrexate in the era of biological drugs. *Clin Rheumatol*. déc 2013;32(12):1735-42. DOI: [10.1007/s10067-013-2325-0](https://doi.org/10.1007/s10067-013-2325-0)
48. Ally MMTM, Hodgkinson B, Meyer PWA, Musenge E, Tintinger GR, Tikly M, et al. Circulating anti-citrullinated peptide antibodies, cytokines and genotype as biomarkers of response to disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. déc 2015;16(1):130-138. doi: [10.1186/s12891-015-0587-1](https://doi.org/10.1186/s12891-015-0587-1)
49. Świerkot J, Szmyrka-Kaczmarek M, Korman L, Sokolik R, Wiland P. Clinical immunology Effect of methotrexate on serum levels of anti-CCP antibodies and different classes of rheumatoid factors in rheumatoid arthritis patients. *clinical immunology*. 2012;3:253-7. DOI: <https://doi.org/10.5114/ceji.2012.30802>
50. Visser K, Verpoort KN, van Dongen H, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes REM, et al. Pretreatment serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with the response to methotrexate in recent-onset arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 août 2008;67(8):1194-5. DOI: [10.1136/ard.2008.088070](https://doi.org/10.1136/ard.2008.088070)
51. Spadaro A, Riccieri V. Methotrexate effect on anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 août 2005;64(8):1241-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.032136>
52. Wunderlich C, Oliveira I, Figueiredo CP, Rech J, Schett G. Effects of DMARDs on citrullinated peptide autoantibody levels in RA patients—A longitudinal analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. juin 2017;46(6):709-14. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2016.09.011](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.09.011)
53. Olsen NJ, Callahan LF, Pincus T. Immunologic studies of rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum*. mai 1987;30(5):481-8. DOI: [10.1002/art.1780300501](https://doi.org/10.1002/art.1780300501)
54. Alarcón GS, Schroyenloher RE, Bartolucci AA, Ward JR, Williams HJ, Koopman WJ. Suppression of rheumatoid factor production by methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Evidence for differential influences of therapy and clinical status on IgM and IgA rheumatoid factor expression. *Arthritis Rheum*. août 1990;33(8):1156-61. DOI: [10.1002/art.1780330816](https://doi.org/10.1002/art.1780330816)
55. Alessandri C. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 oct 2004;63(10):1218-21. doi: [10.1136/ard.2003.014647](https://doi.org/10.1136/ard.2003.014647)
56. Vánca A, Szabó Z, Szamosi S, Bodnár N, Végh E, Gergely L, et al. Longterm Effects of Rituximab on B Cell Counts and Autoantibody Production in Rheumatoid Arthritis: Use of High-sensitivity Flow Cytometry for More Sensitive Assessment of B Cell Depletion. *J Rheumatol*. mai 2013;40(5):565-71. DOI: [10.3899/jrheum.111488](https://doi.org/10.3899/jrheum.111488)
57. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Dell'Acqua D, de Portu S, Cecchini G, Cruini C, et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R3. DOI: [10.1186/ar1851](https://doi.org/10.1186/ar1851)
58. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt ME, Connolly SE, Johnsen A, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. avr 2016;75(4):709-14. DOI: [10.1136/annrheumdis-2015-207942](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207942)
59. Chen HA, Lin KC, Chen CH, Liao HT, Wang HP, Chang HN, et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. janv 2006;65(1):35-9. DOI: [10.1136/ard.2005.038851](https://doi.org/10.1136/ard.2005.038851)
60. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, Abbed K, Combe B, Le Loët X, et al. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: A six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis & Rheumatism*. avr 2011;63(4):933-8. DOI: [10.1002/art.30233](https://doi.org/10.1002/art.30233)
61. Chou C, Liao H, Chen C, Chen W, Wang H, Su K. The Clinical Application of Anti-CCP in Rheumatoid Arthritis and Other Rheumatic Diseases. *Biomarker Insights*. janv 2007;2:165-171. PMID: 19662201
62. Qianwen Lv, Yin Y, Li X, Shan G, Wu X, Liang D, et al. The Status of Rheumatoid Factor and Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Are Not Associated with the Effect of Anti-TNF α Agent Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 27 févr 2014;9(2):e89442. DOI: [10.1371/journal.pone.0089442](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089442)
63. Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R, Avalu S, Bugatti S, Montecucco C. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(3):R264. DOI: [10.1186/ar1173](https://doi.org/10.1186/ar1173)
64. Yazdani-Biuki B, Stadlmaier E, Mulabecirovic A, Brezinschek R, Tilz G, Demel U, et al. Blockade of tumour necrosis factor significantly alters the serum level of IgG- and IgA-rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 août 2005;64(8):1224-6. DOI: [10.1136/ard.2004.030262](https://doi.org/10.1136/ard.2004.030262)
65. Pers YM, Fortunet C, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, De Jong A, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology*. janv 2014;53(1):76-84. DOI: [10.1093/rheumatology/ket301](https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket301)
66. Roll P, Muhammad K, Schumann M, Kleinert S, Einsele H, Dörner T, et al. In vivo effects of the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab on the B cell compartment. *Arthritis & Rheumatism*. mai 2011;63(5):1255-64. DOI: [10.1002/art.30242](https://doi.org/10.1002/art.30242)
67. HH. Chen, DY. Chen. Association between concomitant use of sulfasalazine and decrease of anti-ccp antibody levels in rheumatoid arthritis patients treated with tumour necrosis factor inhibitor or abatacept. *PLoS ONE*. 26 juill 2018;13(7):e0201340. DOI: [10.1136/annrheumdis-2018-01695](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-01695)