



UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Projet de Fin d'Études

Licence Sciences & Techniques
Sciences Biologiques Appliquées et Santé
(LST - SBAS)

APPORT DES ANTI-CCP DANS
LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Présenté par : M^{lle} EL-ASSAL MERYEM

Encadré par : Pr. TAZI ABDELALI (FST Fès)

Pr. BHALLIL OUAHIBA (CHU Hassan II Fès)

Soutenu le : 05 Juillet 2022

Devant le jury composé de :

- Pr. TAZI ABDELALI
- Pr. EL FARRICHA OMAR

Stage effectué à : Centre Hospitalier Hassan II Fès
Année universitaire 2021-2022

Dédicaces

À ma très chère mère

À qui je dois tout, nul mot ne pourra exprimer le profond amour que j'ai pour vous. Vous m'avez toujours aidé et encouragé tout au long de mes études pour réaliser le rêve à nous deux. Vous êtes et vous serez toujours pour moi le symbole de l'honnêteté, de la gentillesse, de la serviabilité et de la simplicité. Que Dieu tout puissant, vous protège et vous assure une bonne santé et longue vie.

À Mon très cher père

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, l'ami et le conseiller. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué. Que Dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

À mon cher frère et mes chères sœurs

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

À mes chères nièces

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler

Remerciement

Au terme de mon projet de fin d'études, je tiens à remercier Monsieur le Doyen et tout le staff professoral et administratif de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, et spécialement le département des sciences de la vie.

J'exprime ma profonde gratitude à Mon professeur Monsieur TAZI ABDELALI, Merci pour sa disponibilité, ses conseils, sa patience, et sa compréhension avec lesquels il a suivi la progression de mon travail.

J'adresse mes plus sincères remerciements à Madame BHALLIL OUAHIBA pour m'avoir donné l'opportunité de passer ce stage dans les meilleures conditions de professionnalisme pour la réussite de ce travail.

Merci à Monsieur DUBOKS MOHAMMED, Le docteur résidant pour ses conseils et soutien qui m'ont permis de réussir mon projet.

Merci à Monsieur HALOTI SAID qui nous a donné la chance d'effectuer notre stage dans les meilleures conditions.

Je remercie également Monsieur EL FARRICHA OMAR d'avoir accepté de juger ce travail.

Liste des abréviations

Ac: Anticorps

ACPA: Anticorps Anti-Peptides Citrullinés

ACR: American College of Rheumatology

ANTI-CCP: Anticorps Anti Protéines Cycliques Citrullinés

ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

EULAR: European League Against Rheumatism

FR : Facteur Rhumatoïde

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leucocyte Antigen

IFI : Immunofluorescence indirecte

Ig : Immunoglobuline.

MAI : Maladie auto-immune

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

Liste des figures

Figure 1 : La polyarthrite rhumatoïde et l'articulation.....	2
Figure 2 : Absence de déformation.....	3
Figure 3 : Gonflements des articulations.....	3
Figure 4 : Déformation des mains.....	4
Figure 5 : Le système PhD.....	12
Figure 6 : Exemple de résultat obtenu (Microplaque).....	14

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR.....	5
Tableau 2 : Valeur diagnostique comparée de FR et Ac anti-CCP.....	10

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. Polyarthrite rhumatoïde	2
1. Définition	2
2. Épidémiologie	2
3. Présentations cliniques.....	3
3.1. Phase débutante	3
3.2. Phase d'état ou déformante	4
4. Étiologie	5
5. Physiopathologie.....	6
6. L'évolution.....	6
II. Les auto-anticorps	7
1. Facteur rhumatoïde (FR).....	7
1.1. Définition.....	7
1.2. Méthodes de détection	7
2. Les anticorps Anti Peptides Citrullinés (CCP)	8
2.1. Définition.....	8
2.2. Méthodes de détection	9
3. Le rôle des anti-CCP dans le diagnostic et le pronostic de PR	9
MATERIEL ET METHODES	11
1. Matériel	12
1.1. Matériel biologique.....	12
1.2. Appareils.....	12
2. Méthodes	12
2.1. ELISA indirecte	12
3. Résultats	14
4. Cas clinique.....	14
DISCUSSION	18
CONCLUSION	20
REFERENCES	21

INTRODUCTION

Une maladie auto-immune est une maladie inflammatoire chronique qui peut toucher différents organes (ou système), comme la peau, les articulations, le rein, le cœur, le cerveau...On distingue :

- Les maladies auto-immunes spécifiques d'organe qui vont se définir par l'atteinte d'un seul organe. Exemple : Diabète, ...
- Les maladies auto-immunes systémiques non spécifiques d'organe, qui vont se définir par une atteinte de différents organes. Exemple : Polyarthrite rhumatoïde, Lupus [1].

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique, très hétérogène, elle constitue le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Cette pathologie peut toucher à tout âge, mais elle est observée surtout entre 40 et 50 ans [2].

La (PR) est responsable d'une destruction de l'articulation qui contribue à une impotence fonctionnelle parfois majeure. Même si des progrès considérables ont été faits dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie, la cause reste toujours inconnue. Plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie : des facteurs hormonaux, génétiques, et des facteurs environnementaux [3] conduisant à l'activation d'une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier au niveau de la membrane synoviale [4].

Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par de nombreux auto-anticorps y compris le facteur rhumatoïde (FR) et les anti-peptides citrullinés (ACPA ou anti-CCP). Ces derniers sont générés par la désamination (citrullination) de résidus arginyl catalysé par une peptidyl-arginine deiminase (PAD). De nombreux arguments suggèrent un rôle important des anti-CCP dans la physiopathologie de la PR [5].

L'objectif de notre travail est de décrire les modalités des dosages des anti-CCP au niveau du service d'immunologie du Centre Hospitalier HASSAN II de Fès.

I. Polyarthrite rhumatoïde

1. Définition

La PR est une maladie inflammatoire touchant les articulations (figure 1), les os, les tendons et les muscles. C'est tout d'abord un rhumatisme inflammatoire chronique évoluant par poussées, susceptibles d'entraîner des déformations et des destructions articulaires de gravité très variable. La PR se caractérise par le développement d'une inflammation de la membrane synoviale (membrane qui tapisse l'articulation), appelée synovite rhumatoïde. Cette synovite peut entraîner des destructions articulaires plus ou moins importantes, plus ou moins rapides. La PR est aussi une maladie systémique caractérisée par une atteinte extra-articulaire parfois sévère : c'est-à-dire que la réponse immunitaire est dirigée contre des antigènes cibles présents dans de nombreux organes (reins, poumons...) susceptibles de compromettre le pronostic vital [6].

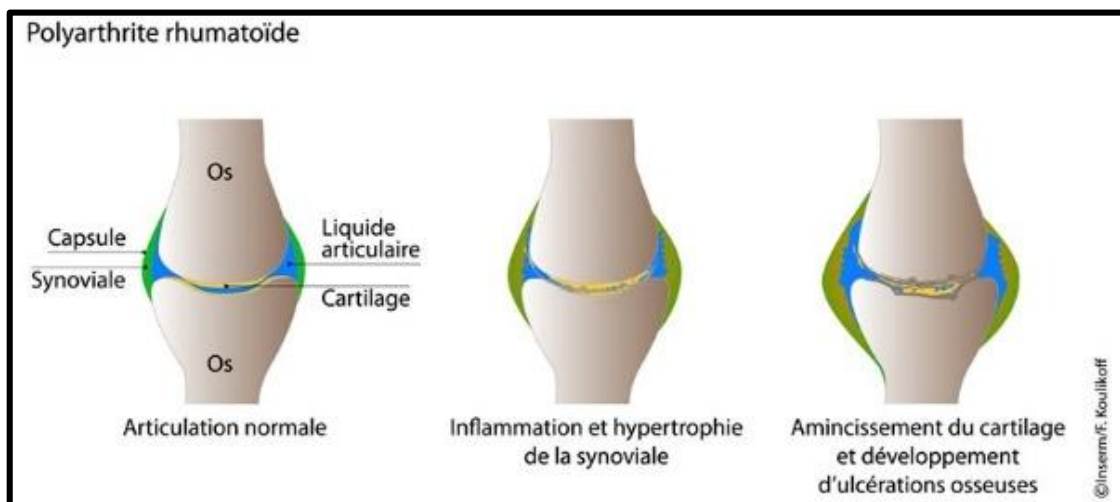


Figure 1 : La polyarthrite rhumatoïde et l'articulation [7].

Dans la PR, l'organisme ne reconnaît plus un des éléments de l'articulation comme étant « du soi » et réagit contre lui. Le constituant de l'articulation reconnu comme étranger pourrait provenir du cartilage (collagène). Il s'agit d'une maladie multifactorielle dont les causes exactes ne sont pas encore connues [8].

2. Épidémiologie

L'étude épidémiologique de la PR est difficile et donne des résultats souvent disparates à cause de l'hétérogénéité de la maladie et en fonction des critères de diagnostics utilisés, mais

généralement, les critères utilisés, sont ceux de l'American College of Rheumatology (ACR) et European League Against Rheumatism (EULAR).

Sa prévalence mondiale est estimée en 1%, au Maroc plus de 300000 personnes sont concernées par la polyarthrite rhumatoïde [9], et en France elle est de l'ordre de 0,3 % presque 150000 personnes seraient concernées [10].

L'augmentation de la prévalence de cette maladie est liée au vieillissement de la population (à l'âge de 45ans), et la PR serait deux à cinq fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes [11].

3. Présentations cliniques

La PR est caractérisée par une très grande hétérogénéité clinique. Le mode d'entrée de la pathologie varie grandement d'un malade à un autre. La phase initiale (polyarthrite débutante) peut durer de quelques mois à quelques années et il n'y aucune déformation articulaire. Ce n'est alors qu'à la phase d'état que la pathologie développe des atteintes articulaires et extra articulaires [12].

3.1. Phase débutante

Au cours de la phase initiale, les premiers symptômes apparaissent successivement. Ils se traduisent par des arthralgies (douleur) inflammatoires variables, des degrés variables au cours de la journée, et sont accompagnés d'une dégradation de l'état général, notamment une perte de poids et une asthénie.

Les articulations des mains et des pieds sont les premières touchées, constituant une oligoarthrite distale. À ce stade, aucune déformation n'est visible (Figure 2), un aspect fusiforme des doigts est cependant parfois observé (atteintes métacarpo-phalangiennes) (Figure 3). Les ténosynovites (inflammation conjointe du tendon et de sa gaine synoviale) sont caractéristiques et de plus en plus présentes à mesure que la maladie évolue [12].



Figure 2 : absence de déformation [7].



Figure 3 : gonflements des articulations [7].

3.2.Phase d'état ou déformante

Durant la phase déformante, les synovites chroniques s'aggravent et les premières déformations visibles et caractéristiques de la PR apparaissent. Les poussées, qui sont de plus en plus fréquentes majorant les invalidités fonctionnelles, alternent avec des phases de rémission [13].

Plus de 90 % des cas, la PR s'attaque aux articulations des pieds et des mains, ce qui en fait une maladie particulièrement invalidante [13].

La PR peut aussi avoir des répercussions extra-articulaires, puisqu'il s'agit d'une pathologie systémique. Les atteintes peuvent être pleuropulmonaires, cardio-vasculaires, neurologiques, ophtalmologiques, musculaires et hématologiques. L'apparition de nodules rhumatoïdes (sur le dos des mains (figure 4), mais aussi au niveau des coudes) [13].



Figure 4 : Déformation des mains

Le tableau clinique

Le tableau clinique de la PR en phase initiale est très variable. Ce dernier reste cependant le principal outil de référence pour que le praticien puisse poser son diagnostic.

Tableau 1 : Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR[7].

Atteinte articulaire (0-5)	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4-10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
>10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
FR négatif et ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1à3 x normale) ou ACPA faiblement positif (1à3 x normale)	2
FR fortement positif (>3 x normale) ou ACPA fortement positif (>3 x normale)	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
> 6 semaines	1
Biologie inflammatoire (0-1)	
CRP normale et VS normale	0
CRP anormale ou VS anormale	1

Un score supérieur à 6 permet de classer le patient comme atteint de PR.

4. Étiologie

La PR est une maladie multifactorielle, dont la cause principale reste inconnue. La plupart des études ont été entamées dans le but de trouver et de savoir les origines de la PR ; et qui ont par la suite révélé le caractère multifactoriel de cette maladie.

- Les facteurs génétiques :

L'association génétique la plus forte est observée avec les gènes codant pour les molécules human leukocyte antigen (HLA) de classe II qui sont surtout exprimées à la membrane des cellules présentant l'antigène (CPA). Dans nos populations, la PR est associée aux allèles HLA-DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0101 [14].

- Les facteurs environnementaux ;

Le tabagisme est un facteur de risque. Cela est expliqué, entre autres, par la présence de certains composants pourvoyeurs de stress oxydatif dans les cigarettes, comme l'arsenic, le formaldéhyde, le benzène et le naphtalène [15]. Cette exposition provoque une citrullination des protéines, qui ne sont, dès lors, plus reconnues par l'organisme ; il en résulte une fabrication d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés. Une dysbiose microbienne peut également entraîner un déséquilibre physiologique au niveau de la régulation immunitaire.

- Les facteurs hormonaux ;

La prédominance féminine, la survenue fréquente en période péri-ménopausique, la rémission de la maladie durant la grossesse et les poussées au décours de l'accouchement et l'allaitement ; sont des arguments qui montrent une implication hormonale dans la pathogénie de la PR. Chez les hommes, on peut associer PR et hypo androgénie [16].

- Les facteurs immunologiques ;

La PR fait partie du groupe des maladies auto-immunes. Cela signifie qu'un dérèglement du système immunitaire du patient avec formation d'auto-anticorps, intervenant dans l'étiologie et la physiopathologie de la maladie. Le système immunitaire permet normalement de reconnaître les agents étrangers comme étant extérieurs à soi afin de les éliminer et à l'inverse de reconnaître ses propres organes et éléments constitutifs comme étant les siens afin de les tolérer. Dans le cas de la PR, un dérèglement du système Immunitaire fait que les articulations du malade ne sont pas toujours reconnues comme étant Les siennes par son système immunitaire. Ce dernier réagi alors contre elles comme s'ils s'agissaient d'agents étrangers [17].

5. Physiopathologie

La PR résulte de la présentation d'un ou de plusieurs antigènes par les CCP et par les molécules du complexe d'histocompatibilité HLA aux lymphocytes T. L'activation de ces derniers, plus particulièrement celle des lymphocytes T4 mémoires, est à l'origine d'une cascade de réactions :

- sécrétion de cytokines ;
- activation des synoviocytes et des fibroblastes qui entraîne la destruction de l'os et du cartilage (pannus) ;
- stimulation des lymphocytes B qui induit la production du facteur rhumatoïde [13].

La physiopathologie de la maladie, particulièrement complexe, dépend de son stade d'évolution [13].

6. L'évolution

La polyarthrite rhumatoïde, une fois installée, tend à s'aggraver et à s'étendre. Cette extension se fait le plus souvent à l'occasion de poussées évolutives au cours desquelles les articulations, jusqu'alors indemnes, sont atteintes. Ces poussées sont classiquement entrecoupées d'accalmies relatives, voire de rémissions vraies. Mais, il faut souligner que les dommages structuraux sont les plus rapides au cours des deux premières années. Le handicap

va s'aggraver de façon progressive tout au long de l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde non traitée : 50 % des malades ont un handicap fonctionnel important à 10 ans d'évolution, nécessitant l'arrêt de leur activité professionnelle [18].

La maladie est très hétérogène, avec des formes sévères d'emblée, pouvant comporter des manifestations viscérales engageant le pronostic vital et pouvant engendrer des destructions articulaires rapides, source d'un handicap majeur (elles représenteraient 10 à 20 % des polyarthrites rhumatoïdes). À l'opposé, il existe des polyarthrites bénignes entraînant peu ou pas de gêne fonctionnelle et peu ou pas de lésions radiographiques et de déformations (polyarthrites rhumatoïdes peu étendues ne touchant que quelques articulations, souvent les métacarpo-phalangiennes). La majorité des formes sont en fait des formes de sévérité intermédiaire [18].

II. Les auto-anticorps

Sont dirigés contre un ou plusieurs constituants de l'organisme. Les auto-anticorps dans la PR sont à la fois un outil diagnostique clé et un élément central dans la physiopathologie de la maladie. Les auto-anticorps dans la PR sont nombreux mais ils ne sont pas tous spécifiques de la maladie.

1. Facteur rhumatoïde (FR)

1.1. Définition

C'est une famille hétérogène d'auto-anticorps anti-IgG dirigée contre le fragment Fc. Classiquement, ils sont d'isotype IgM, mais il en existe de classe IgA et IgG (en absence de précision sur la prescription ou le résultat, ce sont toujours les FR IgM qui sont concernés). Les facteurs rhumatoïdes sont présents au cours de nombreuses pathologies rhumatologiques et infectieuses. Ils sont très utilisés pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et sont, avec les Ac anti-CCP, les seuls marqueurs biologiques retenus par l'American Rheumatism Association pour la classification de cette pathologie (PR) [19].

1.2. Méthodes de détection

Après le test d'agglutination de Waaler-Rose, plusieurs méthodes de détection du FR ont été développées. Les méthodes utilisées en France par la HAS en 2007 sont le dosage de l'isotype IgM par la technique ELISA ou par néphélométrie [20].

Néphélométrie

La technique de détection du FR par néphélométrie repose sur la capacité d'agglutination du FR. Cette technique mesure l'intensité de la lumière dispersée par le complexe formé de particules de polystyrène sensibilisées par des Ig et de FR. Les Ig fixées sur le polystyrène peuvent être d'origine humaine, animale ou constituées d'un mélange. Le degré de la lumière diffusée est fortement corrélé à la concentration en FR. C'est une technique automatisable et facilement reproductible [29].

ELISA

La technique ELISA repose sur la réactivité des auto-Ac avec un antigène fixé sur un support plastique et la détection des complexes antigène-anticorps à l'aide d'un deuxième Ac conjugué à une enzyme dont l'activité, qui se traduit par une coloration spécifique de son substrat, reflète la quantité d'auto-Ac fixés. Dans le cadre de la détection du FR, l'anticorps anti-Ig humaine utilisée peut être spécifique pour les IgM, IgG ou IgA, permettant ainsi la quantification des FR IgM, IgG ou IgA. Cette technique est désormais largement utilisée du fait de la simplicité de la procédure et d'une automatisation qui se généralise, permettant la réalisation rapide de grandes séries d'analyses. Toutefois, elles ne sont généralement pas harmonisées d'où une divergence des résultats entre les différents kits commerciaux disponibles [21].

2. Les anticorps Anti Peptides Citrullinés (CCP)

2.1. Définition

Les CCP (Peptides Cycliques Citrullinés) sont à l'origine de la maturation des protéines du corps humain. Ce sont des produits qui remplissent plusieurs fonctions dans les cellules. Les anti-CCP ce sont des auto-anticorps qui apparaissent spécifiquement dans la polyarthrite rhumatoïde, sont d'apparition très précoce, pouvant précéder le début clinique de la maladie, leur spécificité pour la PR est proche de 98 %, leur sensibilité est d'environ 65% dans la PR de moins de 6 mois et de plus de 80% dans la PR avérée [22].

Il s'agit d'auto-anticorps, le plus fréquemment de classe IgG, dirigés contre des protéines exprimant des résidus de citrulline tels que la filaggrine, le fibrinogène, ou encore la vimentine, résultant de la transformation de résidus d'arginine par une enzyme appelée "peptidyl arginine déiminase" [22].

2.2.Méthodes de détection

De nombreuses techniques de détection existent telles : Le test CCP1 utilise des peptides dérivés de la filaggrine, ce test présentait environ 48% de sensibilité, et 98% de spécificité.

Le test CCP2 est basé sur une technique ELISA utilisant une collection de peptides citrullinés établie par un fabricant distinct de celui qui a développé le test CCP1 [23].

Les cibles des anti-CCP

La fibrine est présente dans les articulations, c'est une protéine complexe issue de la protéolyse du fibrinogène. Il a été montré que la cible majeure des anti-CCP dans le tissu synovial des patients atteints de PR est la fibrine (chaînes a et b) citrullinée par les PAD.

3. Le rôle des anti-CCP dans le diagnostic et le pronostic de PR

Les anticorps anti-CCP sont souvent présents avant même la manifestation de la symptomatologie typique de l'arthrite rhumatoïde. Des études récentes montrent que le test anti-CCP2 peut être positif très longtemps (jusqu'à 14 ans) avant la manifestation des symptômes arthritiques, et permet l'identification de patients à haut risque de développer une arthrite rhumatoïde [24]. Ces observations ont donné le projet de nouveaux critères permettant d'estimer le risque de future arthrite rhumatoïde chez des patients présentant une arthrite indifférenciée [25]. Une version simplifiée de ces critères prédictifs a été proposée par Yanome et al. Avec quatre critères diagnostiques (anti-CCP2, facteur rhumatoïde, CRP, « plus de 3 articulations tuméfiées »), elle permet au médecin d'estimer valablement le risque de patients examinés pour la première fois dans les 24 mois suivant le début de leurs symptômes (spécificité 98% ; valeur prédictive positive 95%) [26]. Finalement, le test anti-CCP2 peut très bien être utilisé comme marqueur pronostique. La validité de ce test pour pronostiquer des lésions articulaires érosives au stade initial de l'arthrite rhumatoïde a été confirmée par plusieurs études d'évolution. La présence d'anticorps anti-CCP et de facteur rhumatoïde dans le sérum de patients souffrant d'arthrite rhumatoïde est significativement associée à une progression radiologique importante [27].

Tableau 2 : Valeur diagnostique comparée de FR et Ac anti-CCP [28].

Sensibilité		Spécificité	
Facteurs rhumatoïdes IgM	Anticorps anti-CCP2	Facteurs rhumatoïdes IgM	Anticorps anti-CCP2
66%	64%	82%	97%
74%	77%	78%	97%

MATERIEL ET METHODES

1. Matériel

Nous avons assisté aux différentes étapes de la technique immuno-enzymatique (ELISA) utilisée dans la recherche et le dosage des anti-CCP depuis la réception des échantillons jusqu'à la validation des résultats.

1.1. Matériel biologique

- Préparation du sérum après le prélèvement du sang et on le met dans des tubes à bouchons rouge puis on passe à la centrifugation.

1.2. Appareils

- Système PhD : est un automate pour la réalisation automatisée des techniques ELISA ayant un logiciel intégré pour la programmation de tests personnalisés, dans notre travail c'est pour le dosage des anticorps anti-CCP par ELISA indirecte.

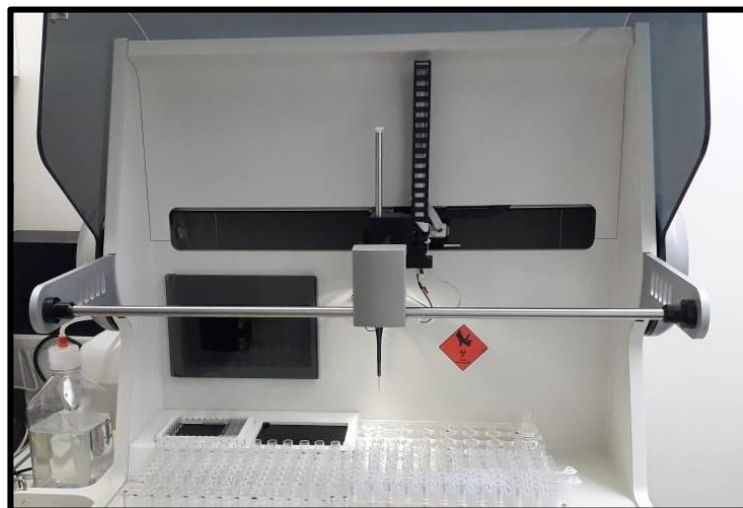


Figure 5 : le système PhD

- Lecteur ELISA : Utilisé pour la lecture de la densité optique.

2. Méthodes

2.1. ELISA indirecte

Cette technique permet de doser les anticorps en les faisant réagir avec leurs antigènes préalablement fixés sur un support.

Le complexe antigènes-anticorps est révélé par une antiglobuline couplée à une enzyme. L'activité enzymatique est proportionnelle au titre de l'anticorps.

Cette méthode pour la détection d'auto anticorps humains de classe IgG dirigés contre l'antigène peptide cyclique citrulliné (CCP).

1^{ère} étape :

Incubation à température ambiante pendant 53min :

- Le dépôt des calibrateurs de 1 à 6 des contrôles positifs et négatifs.
- Le dépôt des échantillons dilués.

Lavage automatique.

2^{ème} étape :

Incubation pendant 22min :

- Le dépôt du conjugué enzymatique (anti-IgG humaine couplée à une peroxydase) dans chaque puits de la microplaque.
- Lavage automatique.

3^{ème} étape :

Incubation pendant 30min :

- Le dépôt de la solution substrat dans chaque puits de la microplaque.

Lavage automatique.

L'Arrêt de la réaction :

- L'ajout de la solution stop dans le même ordre de distribution de la solution substrat.

Lecture de résultats :

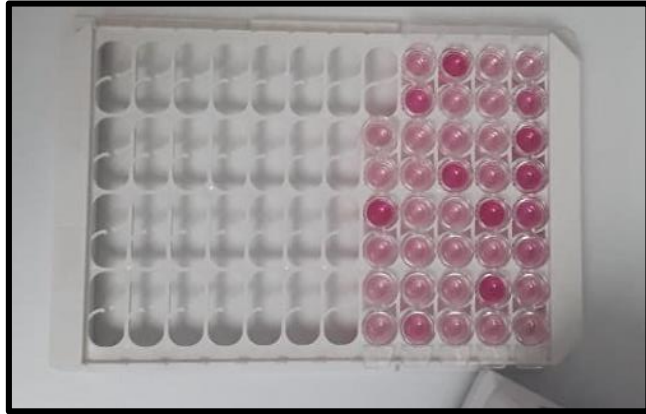


Figure 6 : Exemple de résultat obtenu (Microplaque)

- L'agitation de la microplaque pour assurer une bonne homogénéisation de la distribution de la solution d'arrêt.
- Le dépôt de la microplaque sur le spectrophotomètre qui est branché à un système informatisé .
- La lecture et la validation des résultats.

3. Résultats

Intéprétation

- Les patients avec des valeurs ≥ 5 UI/ml positifs.
- Les patients avec des valeurs < 5 UI/ml négatifs.

4. Cas clinique

Identité :

Patiente de 52 ans, ramediste. Suivie pour goitre sous Levothyrox Psoriasis cutanée sous aucun traitement, patiente suivie depuis 2013 pour Rhumatisme psoriasique retenu selon les critères CASPAR (critères de classification, de diagnostic et de réponse thérapeutique), qui est actuellement en cours d'une rediscussion diagnostique, la patiente rapporte amelioration clinique.

Antécédents médicaux :

Personnel :

- Pas de diabète ni d'hyper tension arterielle ni cardiopathie.
- Pas de tuberculose ni de contage tuberculeux.

Familiaux :

- Pas de notion de Rhumatisme chronique inflammatoire dans la famille.

Antécédents chirurgicaux :

- Jamais opérée.

Histoire de la maladie :

La patiente présente depuis environ 03 mois des polyarthralgies inflammatoires des Grosses et Petites articulations associé à des cervicalgies inflammatoires ni signes enthésiques et comme signes extra articulaires: des plaques érythémato-squameuse étendus au niveau des Membres inférieurs. le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et conservation de l'état général.

cliniques :

Examen dermatologique:

Présence au niveau des membres inférieurs de macules cicatricielles, présence au niveau des membres inférieurs de squames blanchâtres faisant évoquer une xérose négative

Conduite à tenir : Continuer le méthotrexate pour son rhumatisme psoriasique Le Bolus de corticothérapie risque de déclencher une poussée de psoriasis

Bilan radiologique :

Rx des mains : déminéralisation diffuse , pincement des MCPs (Métacarpophalangienne) 5-4-3 a dte , pincement des ipps en bilat , doute sur des érosions du 1er rayon a dte

Rx des pieds : déminéralisation diffuse

Rx du bassin : pas de coxite , élargissement SI (sarco-Iliaque)

Rx thorax : a priori sans anomalies (à vérifier) Rx rachis cervical en hyperflexion : pas de LAA (liquide amniotique) , legere rectitude du rachi.

Examen ostéo-articulaire :

Examen des mains :

Déformation :

- Debut de boutonniere du 5^{ème} doigt et debut de maillet 2^{ème} doigt.

Examen des coudes :

- Douleur à la mobilisation des 2 coudes
- Pas de flossum (perte de mobilité)
- Pas de synovite

Examen des épaules :

- Pas de douleur à la palpation et à la mobilisation des épaules.
- Pas de limitation des amplitudes articulaires.

Examen des hanches :

- Pas de douleur à la palpation des plis inguinaux.
- Pas de douleur à la palpation ni a la mobilisation des 2 hanches.

Examen des genoux :

Gauche	Droit
Déformation -	Déformation -
Pas Douleur à la palpation Pas de Douleur à la mobilisation ni limitation CHOC rotulien -	Pas Douleur à la palpation Pas de Douleur à la mobilisation ni limitation CHOC rotulien -

Examen des chevilles :

- Pas de douleur à la palpation ni la mobilisation des 2 chevilles
- Pas de synovite des 2 chevilles

Examen des pieds : squeeze test – des MTP

Sacro-iliaques :

Manceuvres SI –

Bilan biologique.

- NFS :

HB=12g/dl GB=5100 plaq=198000 mm³

- uree=0.16 g/L creat=6.38 mg/L
- CAT optimiser la dose MTX
- ·VS 54
- CRP 7.3 mg/L

<u>Anticorps</u>	<u>Résultats</u>
FR	99 UI/mL
Anti-CCP	300 UI/mL
AAN	Positif type homogène

DISCUSSION

La PR est une pathologie auto-immune qui touche la femme jeune adulte (plus fréquente chez les femmes que chez les hommes) [11] , débute principalement entre 40 et 50 ans (périménopausique) [2], dans le cas rapporté, l'Age de 52ans et le sexe féminin .

Notre patiente est en la phase déformante parce qu'elle présente des déformations au niveau des doigts, et dans la littérature dans la phase déformante, les synovites chroniques s'aggravent et les premières déformations visibles et caractéristiques de la PR apparaissent. Plus de 90 % des cas, la PR s'attaque aux articulations des pieds et des mains [13].

Les outils généralement utilisés pour le diagnostic biologique de la PR sont d'apport diagnostique variable :

Les facteurs rhumatoïdes : sont généralement absents au début de la maladie et il existe d'authentique PR évoluées « séronégatives » même si celles-ci sont plutôt moins agressives sur le plan articulaire. La patiente a une valeur de 99UI/ml donc son cas est plus évolué mais d'un autre côté, la spécificité des FR est très variable et leur hétérogénéité est grande [30].

Les anti-CCP : Ce test est apparu dans sa première version à la fin des années 1990. Les premières évaluations ont mis en avant ses meilleures spécificités (>90%) et VPP (84%) par rapport à celles des FR (respectivement 85% et 75%). En revanche une des limites de ce test était sa sensibilité relativement faible puisque comprise entre 40 et 65% [31].

Dans l'étude référenciée, la sensibilité du test Anti-CCP® est évaluée à 75%, meilleure que celle des FR (67,5%). La modification du choix des peptides synthétiques utilisés pour le test semble effectivement avoir amélioré les performances de détection des anticorps.

Dans notre cas on a une valeur supérieure à 300UI/ml est dans la littérature les anti-CCP sont les auto-anticorps les plus spécifiques qui apparaissent dans la polyarthrite rhumatoïde, pouvant précéder le début clinique de la maladie, leur spécificité pour la PR est proche de 98 %, leur sensibilité est d'environ 65% dans la PR de moins de 6 mois et de plus de 80% dans la PR avérée [23]. Donc ces résultats nous guident de diagnostiquer la maladie.

CONCLUSION

La PR est le plus fréquent et le plus sévère des rhumatismes inflammatoires chroniques, responsable d'atteintes articulaires importantes amenant encore trop souvent à un handicap fonctionnel. Elle pose un réel problème de santé publique.

Le diagnostic doit être fait aussi précocement que possible car, au stade de début où il n'y a pas encore des lésions irréversibles, les traitements ont plus de chance d'être efficaces.

Les anticorps antipeptides cycliques citrullinés présentent un marqueur diagnostique de la polyarthrite rhumatoïde surtout des formes récentes. De nombreux travaux récents se font l'écho de la bonne sensibilité (notamment dans les formes précoces) et de l'excellente spécificité de cet outil diagnostique. Les anti-CCP sont des marqueurs de haute suspicion de la polyarthrite rhumatoïde, par conséquent sa recherche, doit être systématique devant toute polyarthrite inflammatoire, surtout si l'on suspecte une PR.

REFERENCES

- [1] : <https://public.larhumatologie.fr> consulté le 30/05/2022
- [2] Alamanos Y, Alexandros AD:"Epidemiology of rheumatoid arthritis"Autoimmunity Reviews 4. 2005: 130- 136.
- [3] : Sany J, Combe B, Jorgensen C. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte (I). Aspects cliniques. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris). Appareil locomoteur 1997 14-220-A-10
- [4] : Morel J, Miossec P, Combe B. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Encyclopédie Médicochirurgicale 2004 EMC-Rhumatologie Orthopédie 1. 2004 : 218– 230
- [5] : Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, et al. Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD2) and PAD4 but not PAD1, PAD3, and PAD6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. Arthritis Rheumtoid. 2007
- [6] : Sany J., Combe B., Jorgensen C. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte III. Traitement. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 14-220-A-20, 1997
- [7] : Inserm/Koulikoff, FrÃdÃrique
- [8] : Bardin,T et al. « Manifestations systémiques de la polyarthrite rhumatoïde » in GUILLEVIN .L, traité des maladies et syndromes systémiques, Flammarion Paris 2008.p.357-409
- [9] :<https://santemaghreb.ma> consulté le 20/06/2022
- [10] : Cross M, Smith E , Hoy D , et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis 2014 ; 73 (7) : 1323 – 30
- [11] : Guillemain F , Saraux A ,Guggenbuhl P , et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001 . Ann Rheum Dis2005 ; 64 (10) : 1427 – 30
- [12] : Bacle M. « polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapie a l'officine », thèse de doctorat , faculté de médecine et de pharmacie de Rouen, septembre. 2012 : 1-157.
- [13] : Lukas C, Combe B, Morel J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : épidémiologie, clinique et diagnostic. EMC–Appareil locomoteur 2015 ; 10 (3) :1 – 16
- [14]:_Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1987;30:1205–1213.)
- [15] : Paitraud D. Polyarthrite rhumatoïde : le tabac directement mis en cause. Vidal. 12 janvier 2011
- [16] : Morand EF, Leech M. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation of inflammation in rheumatoid arthritis. Immunol Cell Biol. 2001; 79, (4): 395-399
- [17] : (ITEM 121 COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie)

[18] : : Nienhuis RL , Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor . Ann Rheum Dis. 2005; 23: 302-5

[19] : : Haute Autorité de santé. Recommandations professionnelle – Poly- arthrite rhumatoïde Synthèdesrecommandations.[https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/poly_arthrite_rhumatoide - synthese de lensemble des recommandations.pdf](https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/poly_arthrite_rhumatoide_-_synthese_de_lensemble_des_recommandations.pdf). 2017.

[20] : Club Rhumatismes et Inflammation. Les auto-antigènes et les auto-anticorps [Internet]. Disponible sur: <http://www.cri-net.com> Chapitre 12

[21] : : aggarWaL r, Liao K, nair R et al. AntiCitruLLinated Peptide Antibody (ACPA) assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009;61:1472-83

[22] : Demoruelle MK, Parish MC, Derber LA, Kolfenbach JR, Hughes-Austin JM, Weisman MH, et al. Performance of anti-cyclic citrullinated Peptide assays differs in subjects at increased risk of rheumatoid arthritis and subjects with established disease. Arthritis Rheum. sept 2013;65(9):2243-52.

[23] : Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2003;48:2741–9.

[24]: van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recentonset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. Arthritis Rheum. 2007;56:433–40.

[25] : Yamane T, Hashiramoto A, Tanaka Y, Tsumiyama K, Miura Y, Shiozawa K, Chihara K, Shiozawa S. Easy and accurate diagnosis of rheumatoid arthritis using anti-cyclic citrullinated peptide 2 antibody, swollen joint count, and C-reactive protein/rheumatoid factor. J Rheumatol. 2008;35:414–20.

[26] : Machold KP, Stamm TA, Nell VP, Pflugbeil S, Aletaha D, Steiner G, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. Rheumatology. 2007;46:3429.

[27] :<https://www.msmanuals.com> consulté le 22/05/2022

[28] : Vossenaar ER, vanVenrooijWJ. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. Clin Applied Immunol Rev 2004;4:239-62.