

ANNÉE 2013

2013 TOU3 1557

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Yannick DEGBOÉ

Le 04 octobre 2013

**LA SPÉCIFICITÉ DES ANTICORPS ANTI-PROTÉINES
CITRULLINÉES CONDITIONNE T'ELLE LA PROGRESSION
STRUCTURALE À 3 ANS DES POLYARTHRIRES RHUMATOÏDES ?**

Directeur de thèse : Dr Adeline RUYSSSEN-WITRAND

JURY

Monsieur le Professeur Alain CANTAGREL	Président
Monsieur le Professeur Guy SERRE	Assesseur
Monsieur le Professeur Arnaud CONSTANTIN	Assesseur
Madame le Docteur Adeline RUYSSSEN-WITRAND	Assesseur
Monsieur le Professeur Daniel ADOUE	Suppléant
Monsieur le Docteur Jean-Luc DAVIGNON	Membre invité





**TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2012**

Professeurs honoraires

Doyen Honoraire	M. LAZORTHES G.	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. CARTON
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. CLAUDX	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GAYRAL	Professeur Honoraire	M. SOLEILHAVOUP
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. BONEU
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. GAY	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI
Professeur Honoraire	M. MIGUERES	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON
Professeur Honoraire	M. FEDOU	Professeur Honoraire	M. CARATERO
Professeur Honoraire	M. LARENG	Professeur Honoraire	M. CONTÉ
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. ALBAREDE
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. ADER
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LOUVET
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. LARROUY	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. BOCCALON
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. PAGES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS	Professeur Honoraire	Mme ARLET

Professeurs émérites

Professeur GHISOLFI	Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL
Professeur LARROUY	Professeur COSTAGLIOLA
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur JL. ADER
Professeur MURAT	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MANELFE	Professeur H. DABERNAT
Professeur LOUVET	Professeur F. JOFFRE
Professeur SOLEILHAVOUP	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur J. CORBERAND
Professeur CARATERO	Professeur JM. FAUVEL

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophtalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H.	Hématologie
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie Pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DALY-SCHWEITZER N.	Cancérologie
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J.	Bactériologie-Virologie
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Biochimie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAUAUD B.	Urologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P.	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. POURRAT J.	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie Générale
M. QUERLEU D. (C.E)	Cancérologie
M. RAILHAC J.J. (C.E)	Radiologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D.	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. TREMOULET M.	Neurochirurgie
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophtalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie - réanimation
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
M. SELVES J.	Anatomie Pathologique
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme WEBER-VIVAT M.	Biologie cellulaire

P.U.

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ABBAL M.	Immunologie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph.	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mlle DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. DURAND D. (C.E)	Néphrologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES B.	Rhumatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. PUGET J. (C.E.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L.	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E.	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ACAR Ph.	Pédiatrie
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. COURBON	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSESON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELABESSE E.	Hématologie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.

Professeur Associé en Soins Palliatifs
Dr MARMET Th.

Professeur Associé de Médecine du Travail
Dr NIEZBORALA M.

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme COURBON C.	Pharmacologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSANG S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. COULAIS Y.	Biophysique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie-Virologie
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie Générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
Mlle TREMOLLIERES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. DEDUIT F.	Médecine Légale
M. DE GRAEVE J.S.	Biochimie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE E.	Urologie
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. PRADERE J.	Biophysique
M. RAMI J.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. VICTOR G.	Biophysique
M. BISMUTH S.	

M.C.U.

Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr MESTHÉ P.
Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.

DÉDICACES AUX MEMBRES DU JURY

À Monsieur le Professeur Alain Cantagrel

Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail. Je vous remercie de m'avoir fait partager votre passion pour cette belle spécialité qu'est la Rhumatologie, tout au long de mes six années d'internat.

À Monsieur le Professeur Guy Serre

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Constantin

Tu me fais l'honneur de participer à ce jury.

Tes qualités professionnelles et ta rigueur sont pour moi des exemples à suivre.

À Madame le Docteur Adeline Ruysen-Witrand

Pour avoir accepté de diriger ce travail.

Je te remercie d'avoir partagé cette épreuve avec moi et de m'avoir guidé tout au long de ce travail.

À Monsieur le Professeur Daniel Adoue

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci de m'avoir montré ce quotidien où le médecin peut exercer une médecine de qualité, tout en conservant son amour de la personne humaine.

À Monsieur le Docteur Jean-Luc Davignon

Tu me fais l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Tu m'as accueilli à bras ouverts dans le monde de l'Immunologie ; pour cela je ne te remercierai jamais assez.

DÉDICACES PERSONNELLES

À ma femme Manon, pour sa présence, son amour, sa patience et son soutien sans faille. Merci de partager mon existence.

À ma fille Nawel, dont la naissance me comble tous les jours et m'offre une vie nouvelle.

À mes parents Jocelyne et Étienne. Vous m'avez nommé « l'enfant a fait » (Viwanou) ... mais ses parents n'étaient jamais loin : eux aussi ont fait par leur amour, leurs encouragements, leur présence et leurs valeurs. Merci.

À la famille Degboé et apparentés : Alphonse mon grand-père que j'aurais aimé connaître. Léontine ma grand-mère sans qui je ne serai pas là aujourd'hui. Mes oncles et tantes : Alexis, Émilie, Ernest, Florent, Marieta, Pépita ainsi qu'à Sonia-bolouvi ma crevette de sœur et Tata Léa... Pour votre esprit de famille ... famille dans laquelle on appelle un neveu un fils. Pour m'avoir accueilli à bras ouverts et soutenu de votre mieux lorsque je passais mes examens. Pour m'avoir fait profiter d'un bon fetri dessi lorsque mon estomac le réclamait à corps et à cris ... Akpé kaka. À mes cousins et cousines Alec, Coralie, Eden, Eude, Joujou, Nadège, Nonovi, Patachou, Patrick, Yann ainsi que mes nombreux petites nièces et petits neveux : merci.

À la famille Lebrun et apparentés : Anne-Marie mon arrière-grand-mère et Nestor mon arrière-grand-père que j'aurais aimé avoir avec moi en ce jour. Paulette ma grand-mère, si proche et pourtant si loin. Mado ma tante ainsi que Loïc, Olivier, Evans, Priscillia, Olivia, Guillaume et Guynesco : le Amoussouvo-crew qui pour moi est une seconde famille même si le Life-style du Bénin manquera toujours cruellement de pain sucré. Wilfried, Terence, Françoise, Boris, Théo, Micheline, Raoul, Véro : les Walkhoff et Guy merci. Les Béninois et Agenais : Bernard, Caroline, Violetta, Marc-Aurel, Joël et leurs enfants : que j'aimerais voir plus souvent.

À la famille Misrahi et apparentés : Alain, Alain, Agustin, Anna, Camille, Clara, Claudine, Danièle, Élodie, Léa, Martino, Manu, Mathilde, Mila, Mathieu, Nicole, Noah, Paul, Raphaëlle, René, Romain, Sacha, Sarah, Sylvain, Thomas, Véronique, Yaël et tant d'autres ... merci de m'avoir accueilli à bras ouverts.

Aux proches de la famille : Agodi, Ahadji, Autié, Berger, Camas, Denior, Dupin, Millan Rozas, Pons, ... merci pour votre présence.

À mes amis : Aga, Mr Ben, Cécile, Christophe, Claire, David, Élodie, Émeline, Floriane, Gilles, Guilhem, Julien, Lucie, Lynda, Marie, Marie, Marion, Nicolas, Romain, Samuel, Suonara, Thibault, Thomas ... que je vois trop peu à mon goût. Merci.

À mes collègues et amis, à mes encadrants : Agnès, Alina, Annabelle, Ana-Maria, Anne, Annie, Arlette Joineteau, Béa, Bénédicte Jamard, Bernard Fournié, Bernard Mazières, Bibi, Brigitte, Brigitte Fajadet, Bruno, Bruno Marchou, Bruno Fautrel, Cathy, Cécile, Charlotte, Christine, Claire, Claudine, Claudine, Clément, Coline, Corinne, Cristina, DD, Denise Maurel, Dominique, Elisabeth, Elsa, Emmanuel Bon, Éric, Ève David-Vaudey, Évelyne Verrouil, Fabienne, Françoise, Huguette, Huong, Jacques Bernard, Jacques Morel, Jean-Fred, Joëlle, Jean-Paul, Julie, Laurence, Laurent Zabraniecki, Lydie Porte, Maguy Pelletier Segons, Marie, Marie-Pierre, Marijke, Marine, Marion, Martine, Martine Dulong, Michel Cassou, Michel Laroche, Michel Rémy, Michèle, Muriel Alvarez, Nathalie Marillé Nicolas Boulloche, Nicole, Sabine, Séverine, Séverine, Olivier, Pascal Méliani, Patrice Massip, Pierre Cougoul, Pierre Delobel, Sophie, Sylvie Ollier, Odile Beyne-Rauzy, Olivier, Rosie, Stéphanie, Sylvie, Thomas, Valérie, Véronique, Violaine, Virginie ... À vous tous qui m'avez confirmé dans mon amour de ce métier, merci.

À Delphine Nigon, pour sa précieuse aide dans la réalisation de ce travail, pour sa bonne humeur et sa disponibilité. À Marie-Hélène et Delphine (l'autre) de la Recherche clinique.

À l'équipe 12 du CPTP : Aurélie, Fabienne, Isabelle, Jean-Luc, Jérémy, Michel, Nicolas, Rémy, Sanaa, Séverine, Thomas ainsi que les Pr Maïté Tauber, Hugues Chap, Rémy Poupot et Jean-Pierre Salles pour m'avoir accueilli dans votre laboratoire et partagé cette année de recherche dans la bonne humeur.

À Pascal Richette, qui m'avait dit lorsque je devais faire mon choix de ville après les ECN : « Vas à Toulouse, tu y seras bien formé. En plus tu y retrouveras Bénédicte une de mes amies. Elle est très bien ». Il n'avait pas menti. J'y ai trouvé tout cela et bien plus encore : ma femme.

À l'équipe de Viggo Petersen, pour m'avoir transmis la passion de la Rhumatologie alors que je n'étais qu'en 3^{ème} année de Médecine. Dix ans plus tard, je ne regrette pas ce choix. Merci.

À tous ceux que je n'ai pas cités dans cette liste déjà fort longue, mais qui occupent mes pensées, merci.

À celle qui durant ces 13 années d'étude m'a montré qu'elle pouvait être à l'origine du pire. Pourtant, elle est aussi capable de faire ressortir le meilleur de chacun de nous : l'humanité, l'empathie, l'amour, l'écoute d'autrui, le renforcement du lien social, l'oubli des différences pour ne regarder que ce qui nous rapproche. Ne me tenez pas rigueur de tenir compte de **la maladie**. Mais c'est elle qui a fait éclore ma vocation. A chaque fois que je le pourrai, je la combattrai, tout en essayant de préserver ce lien qu'elle fait naître entre nous et avec **nos patients**.

CITATION

« Choisir, c'est se priver du reste »

Les Nouvelles nourritures

André Gide (1869-1951)

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS :	2
INTRODUCTION :	3
PATIENTS ET MÉTHODES :	9
Patients :	9
Évaluation clinique :	9
Évaluation biologique :	9
Évaluation radiographique :	10
Analyses statistiques :	10
RÉSULTATS :	12
Caractéristiques de la population :	12
Performances pronostiques des kits anti-MCV, AhFibA et anti-CCP2 :	16
Progression structurale en fonction du taux d'auto-anticorps à l'inclusion :	17
Sévérité fonctionnelle en fonction du taux d'auto-anticorps à l'inclusion :	24
Activité de la maladie en fonction du taux d'auto-anticorps à l'inclusion :	25
Analyse multivariée :	26
DISCUSSION :	28
CONCLUSION :	34
RÉFÉRENCES :	35
ANNEXES :	40
Analyse systématique de la littérature : valeur pronostique radiographique des anti-MCV, AhFibA et anti-CCP2 dans la polyarthrite rhumatoïde récente	40
Corrélation entre le statut ACPA initial et la sévérité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde récente	43
Corrélation entre le statut ACPA initial et l'activité de la maladie dans la p olyarthrite rhumatoïde récente	44
Données radiographiques des patients sérodiscordants	45

ABRÉVIATIONS

Ac : anticorps

ACPA : anticorps anti-protéines
citrullinées

AhFibA : anticorps anti-fibrinogène
humain citrulliné

Anti-CEP-1 : anticorps anti- α -énolase
citrullinée

Anti-CCP : anticorps anti-peptide
cyclique citrulliné

Anti-MCV : anticorps anti-vimentine
citrullinée mutée

ASC : aire sous la courbe

CRP : protéine C réactive

EIQ : intervalles interquartiles

ELISA : dosage d'immunoabsorption par
enzyme liée

HAQ-DI : questionnaire d'évaluation de
santé – indice fonctionnel

HLA : antigènes des leucocytes humains

MBP : protéine myélinique basique

mSSE : score de Sharp érosion modifié
van der Heijde

mSSP : score de Sharp modifié van der
Heijde pincement

mSST : score de Sharp total modifié van
der Heijde

PAD : peptidylarginine déiminase

PR : polyarthrite rhumatoïde

PTPN22 : protein tyrosine phosphatase
non-receptor type 22

ROC : receiver operating characteristic

SDAI : indice d'activité de la maladie
simplifié

SDC : plus petit changement détectable

SDD : plus petite différence détectable

SvdH : score de Sharp modifié van der
Heijde

VS : vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

Les anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) sont les anticorps les plus spécifiques actuellement connus comme marqueurs de la polyarthrite rhumatoïde (PR) (1). Les ACPA peuvent être présents plusieurs années avant les premiers signes cliniques de la maladie articulaire (2, 3) et sont hautement prédictifs de l'évolution d'une arthrite indifférenciée vers une PR (2-4). Ils ont été intégrés récemment dans la liste des critères ACR/EULAR 2010 pour le diagnostic de la PR (5).

Les ACPA semblent également utiles pour prédire la sévérité d'une PR débutante. Au sein de cohortes de PR débutantes, leur présence est associée à une plus forte activité clinique de la maladie et à une progression plus importante des lésions structurales évaluées par le score de Sharp modifié par van der Heijde ou par le score de Larsen (6-8).

La présence des ACPA est identifiée à partir du sérum du patient le plus souvent par un test appelé anti-CCP, dont il existe maintenant plusieurs générations avec pour objectif d'augmenter la sensibilité du test. Si le test ELISA de première génération reposait sur un ensemble de peptides citrullinés cyclisés issus de la séquence protéique de la fillagrine (9), l'anti-CCP2 est constitué d'un ensemble de peptides citrullinés générés au hasard, testés sur des sérums de PR et de témoins sains, choisis pour être les plus discriminants possibles (10, 11). Il a été parfaitement montré qu'au sein de ces peptides, la présence de la citrulline, acide aminé issu d'une déimination post-traductionnelle des arginines sous l'action d'une peptidylarginine déiminase, représente la modification essentielle reconnue par les ACPA (12). L'immunisation à l'égard des protéines citrullinées est la caractéristique de la PR et non la présence de protéines citrullinées observées au cours de tout processus inflammatoire (12). Cette immunisation nécessite un terrain génétique favorable, rendant compte du lien observé entre la présence des ACPA et celle de l'épitope partagé présent au sein de certains allèles du gène *HLA DRBI* associé à la susceptibilité de la PR (13, 14).

La fillagrine a été la première protéine identifiée comme étant la cible des ACPA (15). Néanmoins, la fillagrine est une protéine qui intervient dans la différenciation de l'épiderme et qui est absente de l'articulation, laissant penser que d'autres protéines citrullinées sont à l'origine de l'«auto-immunité» spécifique de la PR. L'identification de différentes protéines potentiellement impliquées dans la physiopathologie de la PR a permis la mise en place de test de dépistage autre que le test anti-CCP2, avec toujours une excellente spécificité mais souvent une sensibilité moindre. C'est ainsi que les ACPA

représentent actuellement un groupe d'auto-anticorps qui possèdent en commun la capacité à reconnaître des protéines citrullinées. Le test ELISA anti-CCP2 est capable d'identifier ces anticorps (Ac) dirigés contre un large spectre de différentes spécificités étroites de protéines citrullinées dont probablement des auto-antigènes naturels. De nombreuses protéines citrullinées peuvent être reconnues par les ACPA, parmi lesquelles au moins 5 ont fait l'objet de travaux importants, intégrant chacune de ces protéines dans un schéma physiopathologique compatible avec la maladie :

- Le fibrinogène citrulliné (16). C'est le précurseur de la fibrine, abondamment présent dans la membrane synoviale rhumatoïde. Des complexes immuns contenant du fibrinogène citrulliné sont identifiés chez 50% des PR ACPA positives. Ces complexes immuns, également présents dans le pannus synovial, sont capables *in vitro* de faire produire du TNF α à des macrophages humains dérivés de monocytes avec activation du complément et engagement du Fc γ RIIa.
- La vimentine citrullinée (17). La vimentine est une protéine abondante des filaments intermédiaires constituant le cytosquelette. La vimentine citrullinée, initialement décrite sous le terme d'antigène Sa, est la conséquence de l'apoptose des cellules de type macrophagique. Elle est trouvée dans la membrane synoviale inflammatoire.
- Le collagène de type II citrulliné (18). Protéine fibrillaire, composant majeur du cartilage articulaire, le collagène de type II a été identifié sous forme citrulliné chez des patients avec une PR débutante.
- La fibronectine citrullinée (19). La fibronectine est une glycoprotéine de la matrice extracellulaire, impliquée dans des mécanismes d'hémostase, de thrombose et de cicatrisation. Elle a été identifiée sous forme citrullinée dans la membrane et le liquide synovial (19), au sein de complexes immuns qui peuvent stimuler la production de différentes cytokines pro-inflammatoires et de métalloprotéases.
- L' α -énolase citrullinée (20). Des anticorps reconnaissant l' α -énolase citrullinée ont été identifiés chez 25% des PR débutantes (21) et c'est plus récemment que Lundberg et al. (22) ont montré que ces anticorps avaient une réactivité croisée avec une α -énolase bactérienne. L'énolase est une protéine ubiquitaire possédant de multiples fonctions dans la glycolyse, la fibrinolyse, la migration cellulaire, le remodelage de la matrice extracellulaire ... L' α -énolase est fortement exprimée dans la membrane synoviale rhumatoïde.

L'identification de chacune de ces protéines a permis de développer des tests ELISA pour essayer d'optimiser le diagnostic de la PR. Mais au-delà des performances de chaque test,

il est intéressant de noter l'hétérogénéité des patients à l'égard des protéines citrullinées reconnues par leurs auto-Ac. Dans un travail récent, Lundberg et al. (23) analysent les profils de spécificité fine pour 4 de ces protéines (vimentine, fibrinogène, émolase et collagène de type II) reconnus par les 1985 patients de la cohorte suédoise EIRA au sein de laquelle 63% des patients ont des anticorps anti CCP. Une reconnaissance de l' α -émolase (CEP-1) est observée chez 35% des patients, de la vimentine citrullinée pour 37%, du fibrinogène citrulliné pour 28% et du collagène de type II chez 37% d'entre eux. La combinaison des différentes reconnaissances permet d'identifier 17 profils sérologiques différents. La plupart des patients exprimant une spécificité pour l'une des 4 protéines ont un test anti-CCP positif. Cependant 18% des patients possédant des Ac dirigés contre une des protéines citrullinées ont un test anti-CCP négatif. Parmi ces patients, la plupart n'exprime qu'une seule spécificité. Dans ce même travail, Lundberg et al montrent aussi l'existence d'une réactivité croisée très limitée des ACPA à l'égard des différents peptides citrullinés.

L'importante diversité de profils sérologiques patients définis sur la base de seulement 4 protéines citrullinées peut trouver différentes explications :

- Le terrain génétique intervient probablement dans la capacité à développer certains auto-Ac. Le lien entre ACPA et l'épitope partagé de *HLA-DRB1* faisant la susceptibilité à la PR a été bien démontré (13, 24). Dans le travail précédemment cité, Lundberg et al ont aussi montré un lien entre la spécificité fine des ACPA et le terrain génétique défini par le polymorphisme de *HLA-DRB1*(23). La présence de l'épitope partagé est plus fréquemment associée aux anticorps dirigés contre l' α -émolase et la vimentine citrullinées. Mais les polymorphismes de *PTPN22* et les facteurs d'environnement, en l'occurrence le tabac, peuvent également influencer la spécificité de la réaction immune.
- Le répertoire des peptides citrullinés reconnus par les ACPA pourrait se modifier et en particulier s'étendre avec la durée de la maladie. C'est ce que montre le travail de Sokolove J et al (25) réalisé à partir d'échantillons de sérum prélevés à une date précédant l'apparition de la PR dans une cohorte de 81 militaires américains qui vont ultérieurement développer la maladie articulaire. A l'aide d'une plateforme multiplexe, il est étudié 17 cibles antigéniques citrullinées différentes potentiellement reconnues par les auto-Ac de ces patients. Un test anti-CCP2 était positif avant l'atteinte articulaire chez 55 d'entre eux. La présence de plusieurs sérums conservés permet de montrer la conversion de ce test chez 29 de ces 55 patients. Le nombre de sous-types d'ACPA définis par leurs cibles

peptidiques augmente avec le temps, avec le titre des anti-CCP2 et avec la production de différentes cytokines sériques.

Le rôle de ces ACPA dans la maladie est encore mal connu. Marqueurs précoces de la maladie dont ils peuvent précéder l'expression clinique, les ACPA pourraient aussi être la cause de l'inflammation articulaire ou apporter un élément supplémentaire de sévérité et de chronicité à une maladie articulaire dont l'initiation serait indépendante de ces auto-anticorps. Mais il est également possible d'imaginer que la spécificité de ces ACPA puisse être associée à des conséquences cliniques différentes. Dans un travail récent, Harre U et al (26) montrent que les anticorps anti-vimentine citrullinée sont spécifiquement capables de favoriser l'ostéoclastogénèse et la résorption osseuse. A partir de ce constat, on peut s'interroger sur le lien entre certaines spécificités des ACPA et l'expression clinique de la maladie, en particulier sa capacité à générer des destructions articulaires en lien avec la présence d'anticorps anti-vimentine citrullinée.

La recherche d'un lien entre l'expression de la maladie et les sous-types d'ACPA a déjà fait l'objet de quelques travaux :

- Sur une cohorte de 272 patients avec PR débutantes suivis au Karolinska University Hospital de Stockholm et sur 408 PR débutantes du NOAR (Norfolk Arthritis Register), les anti-CCP2 et les anticorps anti-énolase citrullinée (anti-CEP-1) ont été identifiés par ELISA (27). Dans la cohorte du Karolinska University Hospital, les anti-CCP2 étaient positifs chez 57% des patients, les anti-CEP-1 chez 27% d'entre eux. Dans la cohorte du NOAR, les anti-CCP2 étaient présents dans 50%, les anti-CEP-1 dans 24% des cas. Aucune différence clinique n'est identifiée dans les 2 cohortes chez les patients dont les ACPA reconnaissent l' α -énolase. La progression de lésions structurales n'est réalisée que dans la cohorte du Karolinska University Hospital. La progression sur 2 ans est plus importante dans le groupe des PR ACPA positifs comparé au groupe ACPA négatifs mais la spécificité anti-CEP-1 n'apporte aucun élément de sévérité supplémentaire.

- Le travail de Scherer et al (28) porte sur 330 patients ACPA positifs (anti-CCP2 +) issus de la Leiden Early Arthritis Clinic. Six peptides citrullinés sont utilisés en ELISA pour identifier la vimentine citrullinée (2 peptides), le fibrinogène (2 peptides), l' α -énolase (1 peptide) et la protéine myélinique basique (MBP – 1 peptide). Le répertoire des spécificités fines des ACPA de ces patients ne change pas au cours des 5 années de suivi. La progression des lésions structurales sur ces 5 ans n'est associée à aucun des 6 peptides étudiés en ELISA et l'étendue du répertoire analysée sur ces 6 peptides ne semble pas modifier le devenir structural des patients.

- Plus récemment, Montes A et al (29) décrivent une cohorte de 521 patients au sein de laquelle 64,3% des patients ont des ACPA (anti-CCP +). Parmi ces patients 21,5% ont des anticorps anti-vimentine citrullinée identifié par un ELISA utilisant le peptide 60-75 de la vimentine. Ce sous-groupe de patients avec Ac anti-vimentine citrullinée est caractérisé par une augmentation de la prévalence des érosions, cette différence étant observé en comparant l'échantillon à celui des PR anti-CCP négatifs mais aussi à celui des PR anti-CCP positifs anti-vimentine citrullinée négatifs.

Dans le cadre d'un travail récent mené dans la cohorte ESPOIR, nous avons réalisé la recherche des ACPA au début de la maladie (30) et comparé la valeur diagnostique de 3 tests dont 2 commercialisés (anti-CCP2 de Eurodiagnostica et anti-MCV ou anti-vimentine citrullinée de chez Orgentec) et 1 test toulousain réalisé dans le service de cytologie du Pr Guy Serre (test AhFibA utilisant le fibrinogène humain citrulliné comme antigène). Ces 3 tests ont montré des performances très similaires pour le diagnostic de PR. Chez les patients de la cohorte ne répondant pas au diagnostic de PR d'emblée, les 3 tests possédaient une importante valeur prédictive. Nous n'avons pas non plus identifié de différences dans la présentation clinique de ces patients à l'inclusion dans la cohorte.

Les données de la littérature sont clairement en faveur d'un pronostic radiographique péjoratif associé à la positivité en ACPA (Annexe 1). Les études concernant spécifiquement le lien entre positivité en ACPA et progression des lésions érosives sont peu nombreuses et contradictoires. Deux études confirment cette hypothèse (31, 32), tandis que 3 l'infirmement (33-35). Enfin la comparaison des performances pronostiques des différents kits de détection d'ACPA (en l'occurrence anti-CCP2 et anti-MCV) a fait l'objet de 4 publications. Deux études concluent à l'absence de différence entre les capacités pronostiques de ces 2 kits (36, 37), une suggère la supériorité des anti-MCV sur les anti-CCP2 (38) et la dernière n'effectue pas de comparaison directe entre les kits (39).

Dans le travail actuel, nous avons repris les résultats acquis précédemment pour analyser et comparer la valeur prédictive des tests anti-MCV, AhFibA et anti-CCP2, sur l'évolution structurale de la PR après 3 ans d'évolution. Les arguments pour réaliser ce travail sont les suivants :

- Les données de la littérature sont peu nombreuses et discordantes

- Le test utilisé pour la recherche des anticorps anti-MCV dans la cohorte ESPOIR utilise la protéine totale citrullinée alors que les travaux précédents ont utilisé des peptides donnant une fréquence de positivité plus basse.
- Aucune donnée n'a été publiée à ce jour sur la valeur prédictive des anticorps dirigés contre le fibrinogène citrulliné.

Le critère principal de cette étude est la comparaison des performances pronostiques des taux d'anticorps anti-MCV, AhFibA et anti-CCP2 pour prédire le risque de progression des lésions érosives à 3 ans. Les critères secondaires évaluent la corrélation entre : le taux d'ACPA à l'inclusion et la progression structurale ou la sévérité fonctionnelle (score HAQ-DI) ou l'activité de la maladie (score SDAI).

Le but de la recherche est de comparer la valeur prédictive des anticorps anti-vimentine citrullinée à celle des anticorps anti-fibrinogène citrulliné et des anti-CCP2 pour le risque de progression des érosions osseuses au cours des 3 premières années d'évolution de la PR.

Patients

Tous les patients sont issus de la base ESPOIR. Cette cohorte française multicentrique regroupe 813 patients adultes, recrutés entre décembre 2002 et mars 2005, ayant au moins une oligoarthritis récente (<6 mois et > 6 semaines), avec un diagnostic suspecté ou confirmé de PR. Les patients ne recevaient pas de traitement de fond ou de corticothérapie à l'inclusion. Ils ont été suivis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans pendant 10 ans. Ont été retenus pour ce travail les patients répondant aux critères de PR ACR/EULAR 2010, aux termes de 3 ans de suivi et pour lesquels les anticorps anti-protéines citrullinées (anti-MCV, AhFibA et anti-CCP2) ont été déterminés et le suivi radiologique réalisé sur 3 ans.

Évaluation clinique

Nous avons recueilli : l'âge, le sexe, l'existence d'un tabagisme (actif ou antérieur), la durée des symptômes, le nombre d'articulations douloureuses et gonflées/28, l'EVA appréciation globale de la maladie par le malade et le médecin, ainsi que le HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) pour chaque patient.

Le handicap fonctionnel a été évalué par le score HAQ-DI à l'inclusion puis à chaque visite de suivi.

L'évaluation de l'activité de la maladie a été faite sur la base du score SDAI (Simple Disease Activity Index). Ce score correspond à la somme algébrique du nombre de synovites (sur 28), du nombre d'articulations douloureuses à la pression (sur 28), de l'appréciation globale de l'activité par le patient (EVA 0-10, en cm) et de l'appréciation globale de l'activité par le médecin (EVA 0-10, en cm).

Évaluation biologique

La VS et la CRP ont été mesurées initialement, puis à chaque visite de suivi, dans chacun des centres.

La mesure des paramètres suivants a été centralisée dans 2 centres (Montpellier, Paris) : Facteurs rhumatoïdes (FR, IgM et IgA, Menarini Diagnostics), anti-MCV (Orgentec), le test AhFibA et anti-CCP2 (DiaSorin). La positivité de ces différents tests a été considérée à partir des seuils proposés par le fournisseur soit : 9 UI/mL pour les FR IgM, 25 UE/mL pour les FR IgA, 20 UA/mL pour les anti-MCV, 0.056 UA/mL pour les AhFibA et 50 U/mL pour les anti-CCP2. Un titre faible correspondait à un dosage positif et inférieur à 3 fois le seuil de positivité. Au-delà, le titre a été considéré comme élevé.

Le génotypage des allèles de *HLADRBI* a été réalisé dans chaque centre.

Évaluation radiographique

Les données radiographiques ont été déterminées, sur la base de clichés de mains, poignets et avant-pieds en incidence antéro-postérieure. L'évaluation a été réalisée à l'inclusion, 1, 2 et 3 ans, avec détermination du score de Sharp modifié par van der Heijde (SvdH) exprimé en score de Sharp total (mSST), score de Sharp érosion (mSSE) et score de Sharp pincement (mSSP). La lecture radiographique a été centralisée et effectuée par le Dr Gabriel Tobon (CHU de Brest, Pr Alain Saraux).

Les définitions de la progression radiographique rapide (40, 41) et d'une PR érosive (42) reposent sur des consensus d'experts. Dans ce travail, la progression des érosions a été définie par la variation du score du mSSE d'au moins un point sur 3 ans. Le statut progressateur a été défini par une variation du score de mSST ≥ 1 par an sur 3 ans. Le statut progressateur rapide a été défini par une variation du mSST ≥ 5 par an sur 3 ans.

Le plus petit changement détectable (SDC) à la lecture du score de Sharp total a été estimé à 6.52 pour le mSST, 12,21 pour le mSSE et 4,42 pour le mSSP.

Analyses statistiques

Le critère principal d'analyse était la comparaison des performances pronostiques des taux d'anticorps anti-MCV, AhFibA et anti-CCP2 pour prédire le risque de progression des lésions érosives à 3 ans.

Les critères secondaires d'analyse étaient : la progression structurale (statut progressateur, progression des érosions et progression rapide) en fonction du taux d'auto-anticorps à l'inclusion, la sévérité fonctionnelle (score HAQ-DI) en fonction du taux d'auto-anticorps

à l'inclusion et l'activité de la maladie (score SDAI) en fonction des auto-anticorps à l'inclusion.

Pour l'analyse descriptive, les données quantitatives continues ont été exprimées moyenne + écart-types lorsqu'elles suivaient une distribution normale et par la médiane + intervalles interquartiles (EIQ) dans le cas contraire.

La comparaison des performances pronostiques des différents kits d'ACPA s'est faite par comparaison des aires sous les courbes (ASC) obtenues à partir des courbes ROC de sensibilité et spécificité de chaque kit.

Le calcul de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive de chaque kit, a été réalisé en prenant comme gold standard les patients ayant une progression des lésions érosives sur 3 ans. La construction des courbes ROC a permis de redéfinir le meilleur seuil en termes de valeur pronostique pour chaque kit. Les corrélations entre titres d'ACPA entre eux et avec le score de Sharp ont été établies avec le coefficient de Spearman. Nous avons réalisé les courbes de probabilités cumulées de progression du score de Sharp total à 3 ans, pour chacun des 3 kits d'auto-anticorps. La comparaison des médianes de progression du score de Sharp en fonction des titres analysés en classe (négatif, faible et fort) a été obtenue à l'aide du test de Kruskal et Wallis. La comparaison de la proportion de patients progresseurs et progresseurs rapides à 3 ans en fonction de leur taux d'auto-anticorps en classe (négatif, faible et fort) a été réalisée par un test du χ^2 .

Afin d'ajuster sur les variables pouvant influencer la progression structurale, en cas d'association positive entre la présence ou le taux des auto-anticorps et le statut progresseur en analyse univariée, un modèle multivarié de type régression logistique a été construit. Il modélisait le risque d'être progresseur à 3 ans. Les covariables qui ont été testées dans le modèle étaient l'âge, le sexe, la durée d'évolution des symptômes avant l'inclusion, la consommation tabagique, le centre clinique, les érosions à l'inclusion, la présence de l'épitope partagé d'*HLA-DRB1*. La corticothérapie associée et la présence de traitement de fond et de biothérapie ont été intégrées dans le modèle. Un ajustement sur le score de propension à la prescription de traitement de fond et de biothérapie a été opéré. Un modèle multivarié a été réalisé avec les résultats d'ACPA obtenus par chacun des kits. Les performances des modèles ont ensuite été comparées en comparant les ASC des courbes ROC obtenues pour chaque modèle et en comparant les tests de Hosmer-Lemshow.

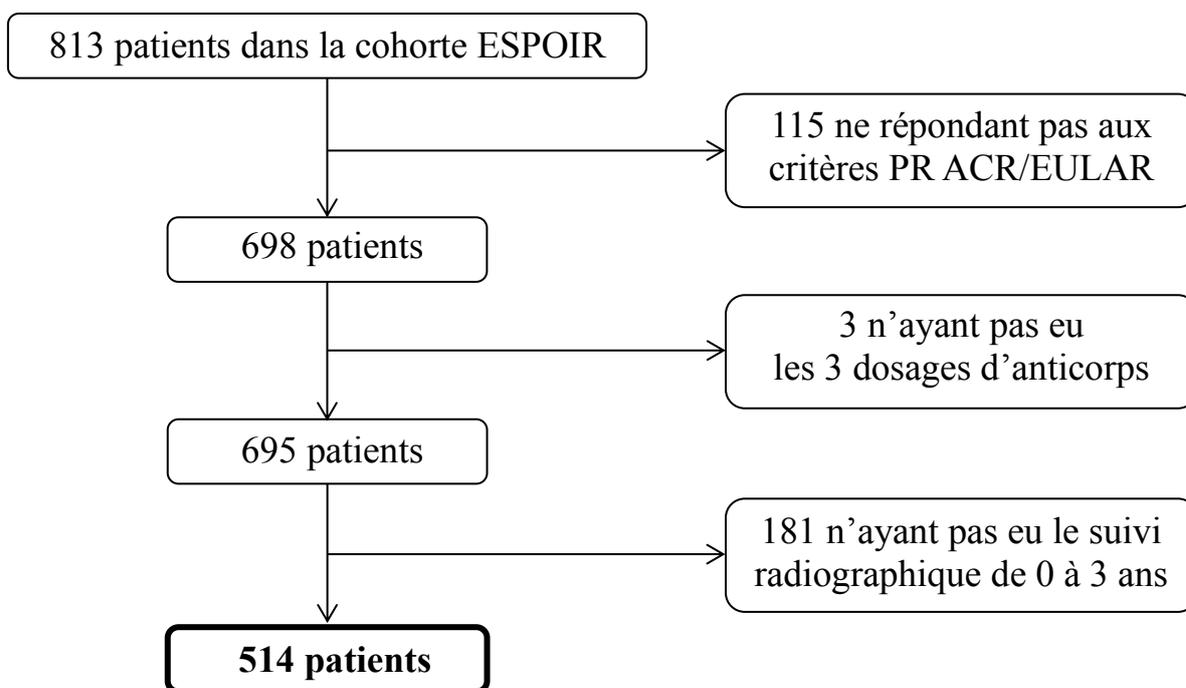
Un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif, avec un intervalle de confiance à 95%.

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population

Des 813 patients de la cohorte ESPOIR, 514 ont été retenus pour cette étude (Figure 1).

Figure 1. Flow-chart de sélection de la population



La population de ce travail était composée d'une majorité de femmes (sex ratio 3,67), avec une proportion importante de fumeur (47,7%) (Tableau 1). En considérant les seuils de positivité proposés par les fabricants des différents kits de détection d'ACPA, 213 patients (58,64%) étaient ACPA+, 27 étaient anti-MCV+/AhFibA-/anti-CCP2-, 24 étaient AhFibA+/anti-MCV-/anti-CCP2- et 1 était anti-CCP2+/anti-MCV-/AhFibA-. La positivité des FR (facteurs rhumatoïdes) a été retrouvée chez 274 patients (53.3%).

Sur la base de l'analyse des lésions structurales, 3 groupes de patients ont été individualisés : l'ensemble des 514 patients, les 305 patients n'ayant pas eu d'érosion additionnelle à 3 ans et les 209 ayant eu au moins une érosion additionnelle à 3 ans (Tableau 1). La progression du mSST à 3 ans était essentiellement le fait d'une majoration des pincements (données non montrées).

Les patients ayant au moins une érosion additionnelle au terme du suivi avaient à l'inclusion un syndrome inflammatoire biologique et des titres d'auto-anticorps plus élevés. De même la proportion de patients avec statut érosif initial et la proportion de

patients portant au moins un exemplaire de l'épitope partagé de *HLA-DRB1* étaient plus importantes dans le groupe de patients ayant au moins une érosion additionnelle à 3 ans. Ces données sont concordantes avec celles de la littérature, montrant le poids de l'inflammation biologique, de la présence d'ACPA et de l'épitope partagé (en particulier lors des premières années d'évolution) dans le déterminisme des érosions ultérieures (6, 33, 35, 43-53).

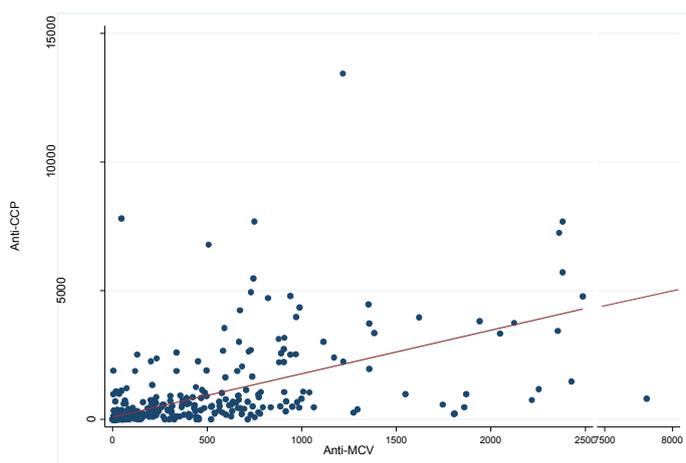
Tableau 1. Données démographiques, biologiques et radiographiques des patients

	Patients totaux (n = 514)	Patients sans progression des érosions à 3 ans (n = 305)	Patients avec progression des érosions à 3 ans (n = 209)	p
Données à l'inclusion				
Âge en années (EIQ)	50,8 (40,2-57,1)	48,6 (38,0-56,2)	53,3 (44,2-58,3)	0,0004
Nombre de femmes (%)	404 (78,60)	243 (79,67)	161 (77,03)	NS
Nombre de fumeurs (%)	245 (47,67)	149 (48,85)	96 (45,93)	NS
Durée d'évolution en mois (EIQ)	5,03 (3,15-7,69)	4,80 (2,86-7,13)	5,22 (3,71-8,67)	0,0204
VS en mm/1h (EIQ)	22 (12-38)	20 (11-34)	27,5 (14-46)	0,0067
CRP en mg/L (EIQ)	9 (0-25)	8 (0-21)	12 (5-30)	0,0051
Nombre de FR+ (%)	274 (53,31)	128 (41,97)	146 (69,86)	< 0,0001
Anti-MCV négatifs, faibles et forts : n (%)	244 (47,47) 42 (8,17) 228 (44,36)	172 (56,39) 27 (8,85) 106 (34,75)	72 (34,45) 15 (7,18) 122 (58,37)	< 0,0001
AhFibA négatifs, faibles et forts : n (%)	243 (47,28) 28 (5,45) 243 (47,28)	176 (57,70) 18 (5,90) 111 (36,39)	67 (32,06) 10 (4,78) 132 (63,16)	< 0,0001
Anti-CCP2 négatifs, faibles et forts : n (%)	272 (52,92) 40 (7,78) 202 (39,30)	194 (63,61) 23 (7,54) 88 (28,85)	78 (37,32) 17 (8,13) 114 (54,55)	< 0,0001
Présence de ≥ 1 allèle de l'EP d' <i>HLADRBI</i> : n (%)	273 (55,49)	144 (48,65)	129 (65,82)	0,00018
Patients avec érosions : n (%)	178 (34,63)	68 (22,30)	110 (52,63)	< 0,0001
Patients progressseurs : n (%)	338 (65,76)	143 (46,89)	195 (93,30)	< 0,0001
Patients prog. rapides : n (%)	104 (20,23)	10 (3,28)	94 (44,98)	< 0,0001
mSST (EIQ)	3 (0-8)	2 (0-5)	6 (2-11)	< 0,0001
mSSE (EIQ)	0 (0-2)	0 (0-0)	1 (0-4)	< 0,0001
mSSP (EIQ)	2 (0-6)	2 (0-4)	4 (0-8)	< 0,0001
Données à 3 ans				
mSST à 3 ans (EIQ)	10 (4-20)	6(2-10)	21 (13-31)	< 0,0001
Progression du mSST (EIQ)	6 (2-12)	2 (0-6)	13 (8-21)	< 0,0001
mSSE à 3 ans (EIQ)	1 (0-5)	0 (0-0)	6 (3-12)	< 0,0001
Progression du mSSE (EIQ)	0 (0-3)	0 (0-0)	4 (2-8)	< 0,0001
mSSP à 3 ans (EIQ)	8 (4-14)	6 (2-9)	14 (10-20)	< 0,0001
Progression du mSSP (EIQ)	4 (1-9)	2 (0-6)	8 (5-14)	< 0,0001

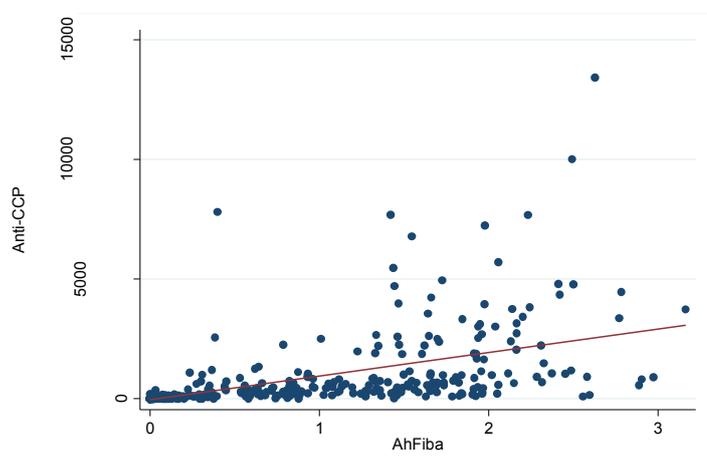
n = effectif ; EP = épitope partagé ; EIQ = intervalle interquartiles ; FR = facteurs rhumatoïdes ; mSST = score de Sharp total modifié van der Heijde ; mSSE = score de Sharp érosion modifié van der Heijde ; mSSP = score de Sharp pincement modifié van der Heijde. Analyse statistique : comparaison des patients avec et sans progression radiographique à 3 ans par un test de Wilcoxon bilatéral pour les variables continues et par un test du χ^2 pour la comparaison des proportions.

La corrélation des titres d'anticorps entre les 3 kits de détection d'ACPA (anti-MCV, AhFibA et anti-CCP2) a été déterminée par le coefficient de corrélation de Spearman (Figure 2). Cette corrélation a été retrouvée élevée ($\rho \geq 0.8$) dans l'ensemble des cas avec néanmoins une corrélation moindre entre les titres d'anti-MCV et AhFibA (0.7976, $p=1.64e-114$).

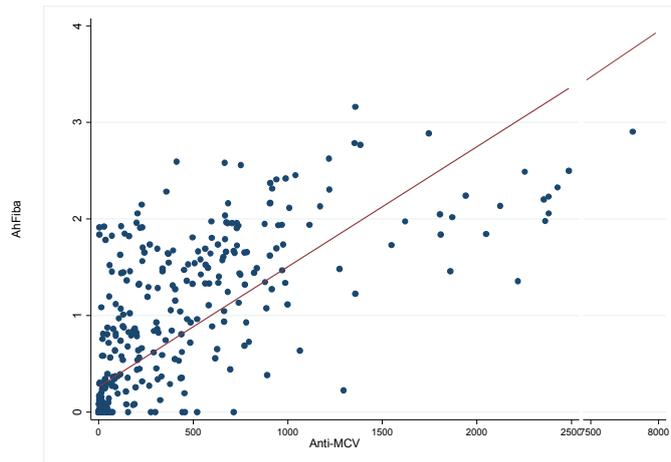
Figure 2. Corrélation entre les titres des 3 kits d'auto-anticorps : anti-MCV, AhFibA et anti-CCP2



Coefficient Rho de Spearman
titre anti-MCV / titre anti-CCP2 :
0,8292 ; $p=1,98e-131$



Coefficient Rho de Spearman
titre AhFibA / titre anti-CCP2 :
0,8817 ; $p=3,46e-169$

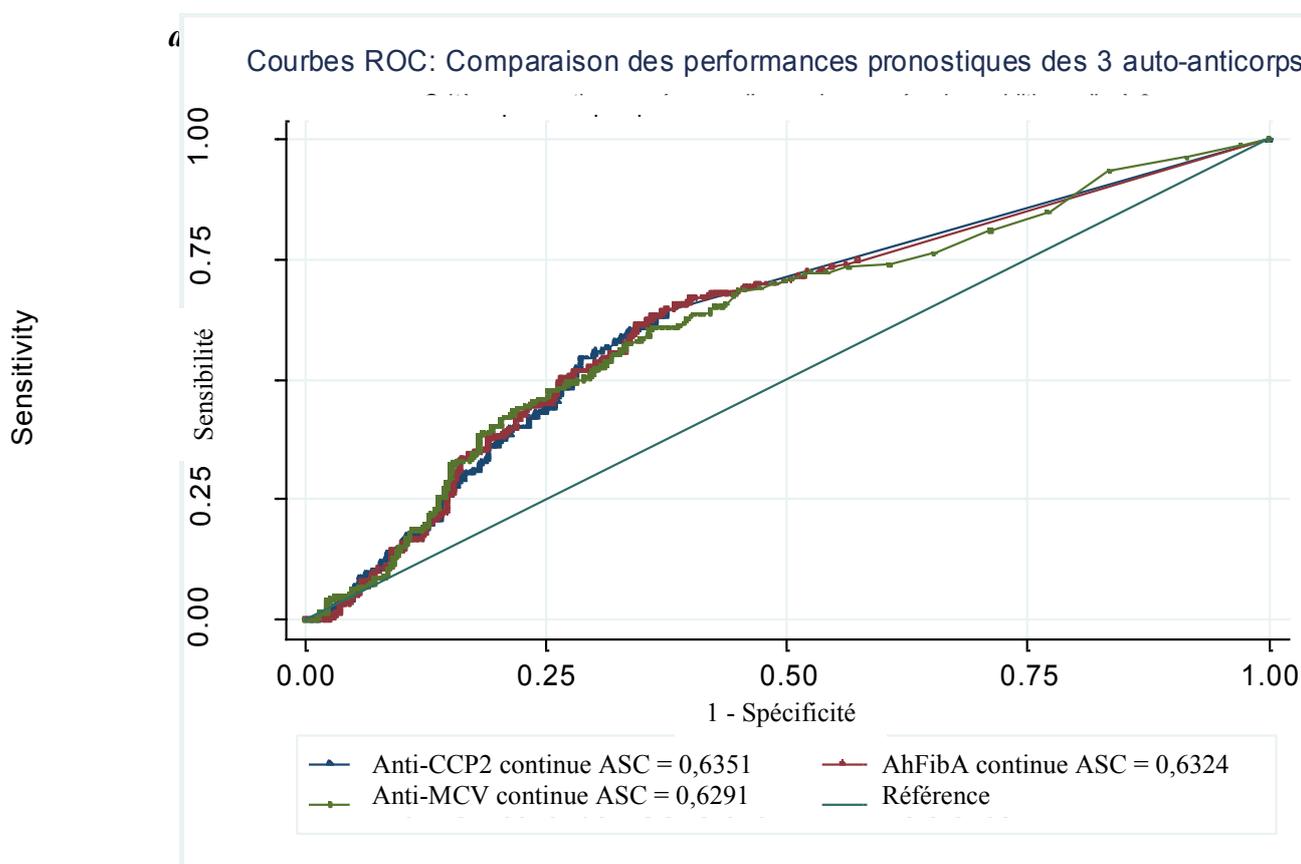


Coefficient Rho de Spearman
titre anti-MCV / titre AhFibA :
0,797 ; $p= 1,64e-114$

Performances pronostiques des kits anti-MCV, AhFibA et anti-CCP2

La comparaison des performances pronostiques des taux d'anticorps anti-MCV, AhFibA et anti-CCP2 pour prédire le risque de progression des lésions érosives (définie par la progression d'au moins un point du score de Sharp érosion sur 3 ans), a été réalisée par comparaison des aires sous les courbes ROC (ASC) de chaque kit. Ces ASC correspondaient à des performances modestes : l'ASC du kit anti-MCV était de 0.6291, celle des AhFibA était de 0.6324 et celle des anti-CCP2 était de 0.6351 (Figure 3). Au vu des résultats ($\chi^2 = 0.21$; $p=0.9018$), nous ne pouvons conclure à une différence entre les 3 ASC.

Figure 3. Courbes de ROC : comparaison des performances pronostiques structurales



Courbes ROC établies sur la base des performances de chacun des 3 kits (anti-MCV, AhFibA et anti-CCP2) pour discriminer la présence d'au moins une érosion additionnelle à 3 ans. ASC des auto-anticorps sous forme de variables continues.

Progression structurale en fonction du taux d'auto-anticorps à l'inclusion

Les sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive de chaque kit ont été calculées en prenant comme gold standard les patients ayant une progression des lésions érosives sur 3 ans. Nous avons recherché le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité, pour chacun des 3 kits. Pour cela nous avons utilisé une méthode de calcul avec la fonction LSENS ; celle-ci étant basée sur l'obtention d'un seuil optimal correspondant un indice de Youden maximal (Indice de Youden $J = Se + Sp - 1$). De cette méthode, nous avons déterminé de nouveaux seuils de positivité pour chaque kit. Hormis le kit anti-CCP2, ceux-ci sont sensiblement différents de ceux proposés par les fournisseurs à visée diagnostique. Nous avons ainsi déterminé un seuil de positivité d'anti-CCP stable à 50 UA/mL et un seuil plus élevé pour les anti-MCV (51 UA vs 20 UA) et les AhFibA (0.13 UA vs 0.056 UA) (Tableaux 2A et 2B).

Tableau 2A. Performances pronostiques des 3 kits d'anticorps chez les patients avec progression des érosions

Anticorps	ASC	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Indice de Youden	VPP (%)	VPN (%)	P
Anti-CCP2 seuil 50 UA	0,6338	62,68	63,61	0,268	54,13	71,32	-
Anti-MCV seuil 20 UA	0,6097	65,55	56,39	0,219	50,74	70,49	0,0410
Anti-MCV seuil 51 UA	0,6219	60,77	63,93	0,247	53,36	70,29	NS
AhFibA seuil 0,055 UA	0,6282	67,94	57,70	0,256	52,40	72,43	NS
AhFibA seuil 0,13 UA	0,6361	64,59	62,62	0,272	54,22	72,08	NS

Comparaison de l'aire sous la courbe ROC (ASC) du test de référence anti-CCP2, à celles des tests anti-MCV et AhFibA, avec les seuils classiques et nos nouveaux seuils, par un test du χ^2 .

Concernant les patients avec progression des érosions (patients ayant au moins une érosion additionnelle à 3 ans), les performances pronostiques structurales des 3 kits sont du même ordre. En prenant pour référence les seuils de positivité des fournisseurs, l'ASC des anti-MCV est inférieure à celle des anti-CCP2 (Tableau 2A). L'utilisation de nos seuils permet d'améliorer cette ASC en la rapprochant du niveau les 2 autres.

Tableau 2B. Performances pronostiques des 3 kits d'anticorps chez les patients progressseurs rapides

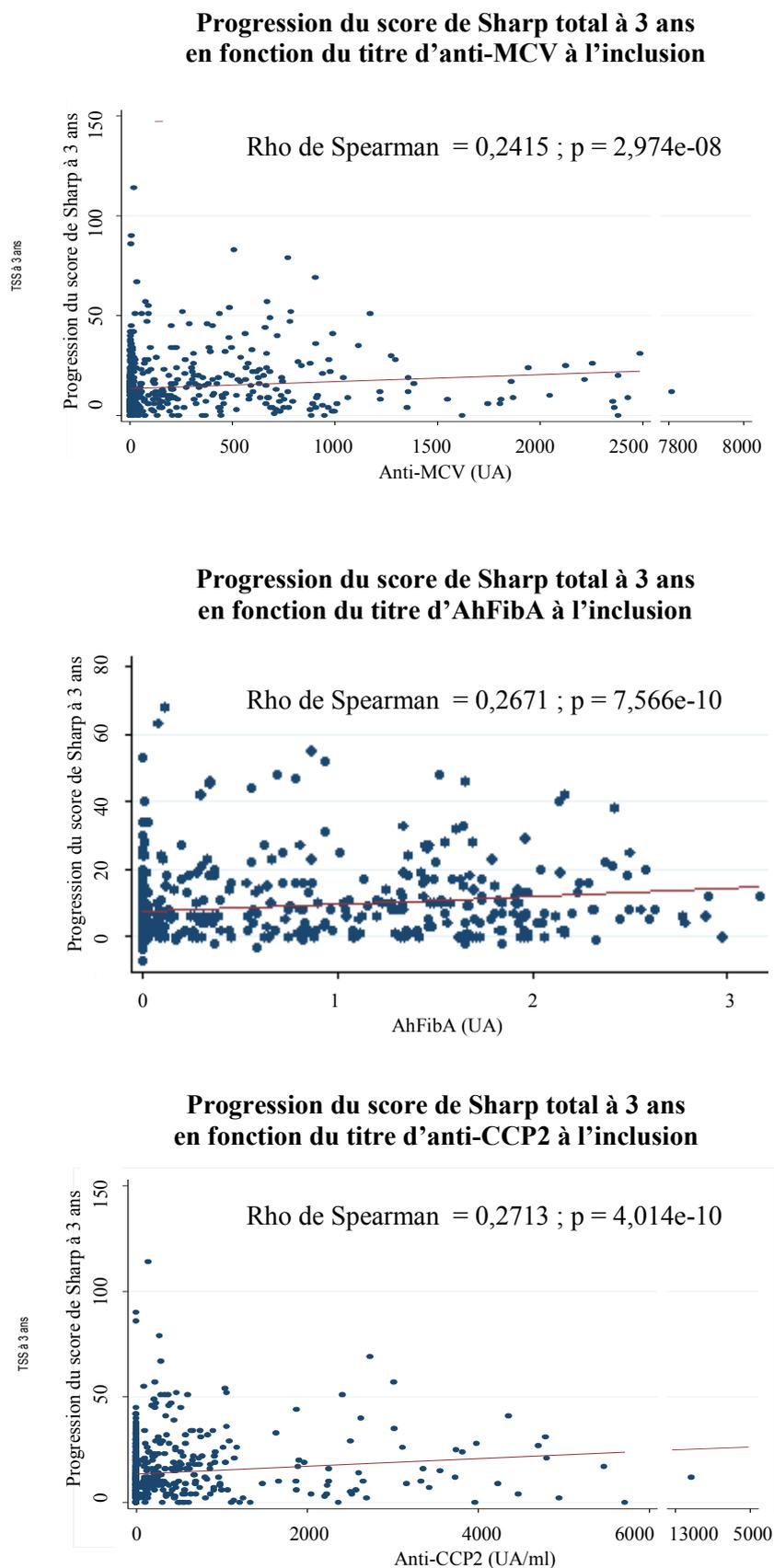
Anticorps	ASC	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Indice de Youden	VPP (%)	VPN (%)	p
Anti-CCP2 seuil 50 UA	0,6436	70,19	58,78	0,290	-	79,77	-
Anti-MCV seuil 20 UA	0,5987	68,27	51,95	0,202	-	79,77	7,506.e-6
Anti-MCV seuil 51 UA	0,6256	66,35	59,02	0,254	-	79,77	NS / *
AhFibA seuil 0,055 UA	0,6517	76,92	53,41	0,303	-	79,77	NS
AhFibA seuil 0,13 UA	0,6424	71,15	57,32	0,285	-	79,77	NS

*Comparaison de l'aire sous la courbe ROC (ASC) du test de référence anti-CCP2, à celles des tests anti-MCV et AhFibA, avec les seuils classiques et nos nouveaux seuils, par un test du χ . * Comparaison des ASC de l'anti-MCV aux 2 seuils : $p = 0.0039$.*

Concernant les patients progressseurs rapides (variation du mSST ≥ 15 à 3 ans), le kit anti-MCV est moins performant que les 2 autres. La différence d'aire sous la courbe de l'anti-MCV et de l'anti-CCP2 étant significative. L'application de nos nouveaux seuils permet, comme chez les patients progressseurs, d'améliorer cette ASC, sans toutefois être égale aux 2 autres (Tableau 2B).

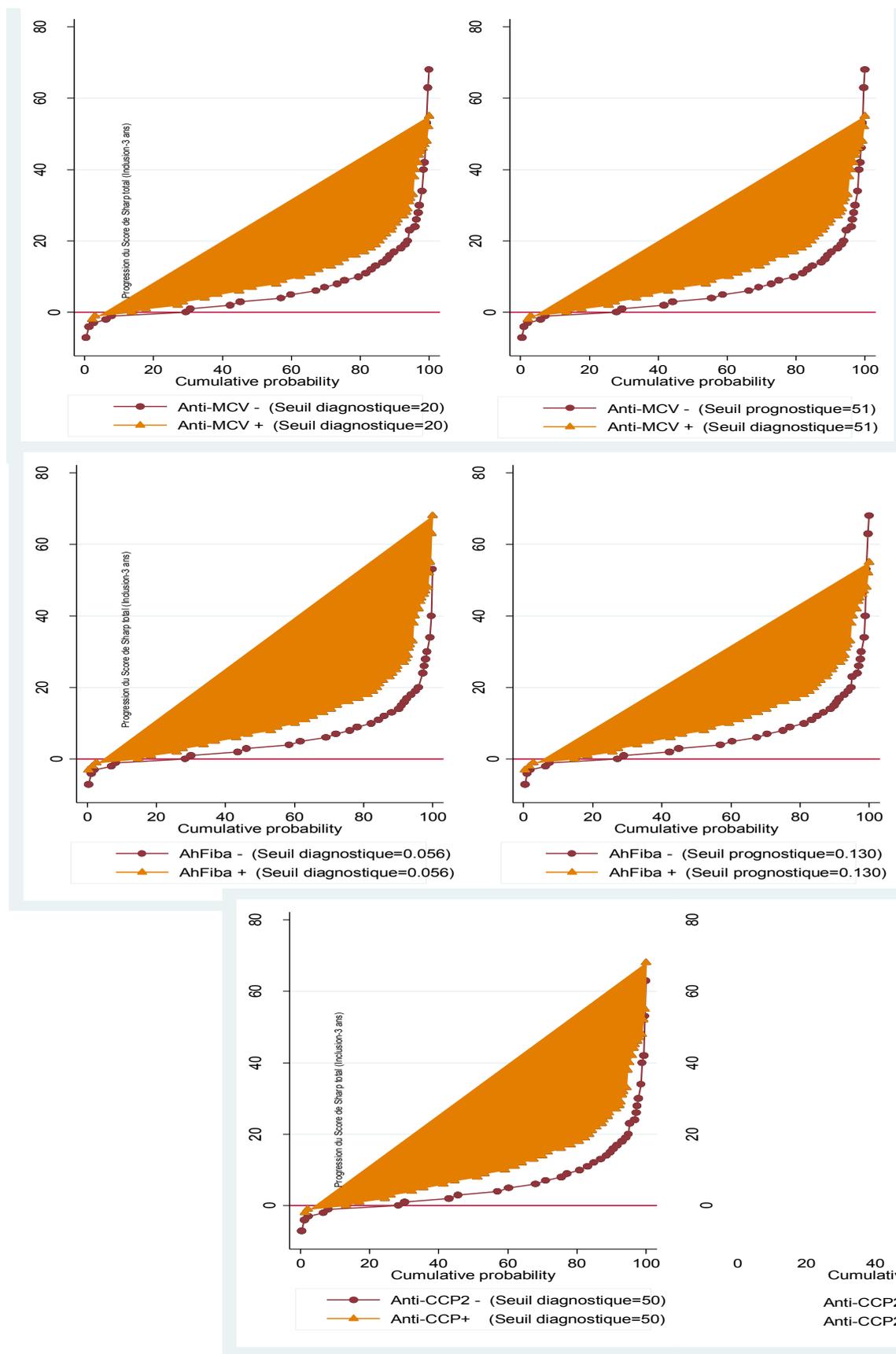
Nous avons évalué la corrélation entre les titres d'anticorps des patients et la progression du mSST et mSSE sur 3 ans, par estimation du coefficient de Spearman (Figure 4). Cette corrélation a été retrouvée très faible (< 0.5) pour les 3 kits. Concernant la variation du Sharp total, les 3 kits ont une corrélation comparable. Toutefois les Ac anti-MCV étaient ceux qui avaient la moins bonne corrélation avec le mSST ($\rho = 0.2415$, $p = 2.974e-8$) alors que les Ac anti-CCP2 présentaient avaient une meilleure corrélation ($\rho = 0.2713$, $p = 4.014e-10$). Nous avons observé une tendance similaire avec le Sharp érosion (ESS ; données non montrées).

Figure 4. Corrélation entre les titres d'anticorps et la progression du score de Sharp total à 3 ans.



L'analyse des courbes de probabilités cumulées de progression du mSST à 3 ans met en évidence 3 phénomènes (Figure 5). Premièrement, quel que soit le kit évalué, la progression du mSST est statistiquement plus fréquente et plus importante chez les patients ACPA positifs. Deuxièmement, la modification des seuils de positivité n'influe que modestement sur ces courbes, sauf pour les anti-MCV, pour lesquels l'utilisation du nouveau seuil permet de mieux discriminer progressseurs et non progressseurs. Troisièmement, les anti-MCV discriminent moins bien les progressseurs des non progressseurs que les 2 autres kits. En effet, les courbes de probabilité de progression structurale des patients anti-MCV+ et anti-MCV- sont plus proches, ce qui suggère que la positivité des anti-MCV est moins performante pour prédire le statut progressseur à 3 ans que la positivité des anti-CCP ou AhFibA. L'analyse des probabilités cumulées de progression du mSSE a amené les mêmes constatations (données non montrées).

Figure 5. Courbes de probabilités cumulées de progression du score de Sharp total à 3 ans



Progression du Score de Sharp total (Inclusion=3 ans)

Nous avons comparé les médianes de progression du score de Sharp en fonction des titres d'auto-anticorps, analysés en classe (négatif, faible et fort) par le test de Kruskal et Wallis. La même démarche a été réalisée concernant les médianes du score à l'inclusion et à 3 ans. Ces résultats sont résumés dans le tableau 3. Nous avons pu constater que les patients avec de forts taux d'auto-anticorps à l'inclusion, avaient à 3 ans les plus fortes augmentations du mSST et ce de manière statistiquement significative pour les 3 kits. La modification des seuils de positivité, avec pour objectif une optimisation des performances pronostiques des 3 kits, ne semble pas impacter la répartition des patients en classe.

Tableau 3. Comparaison du score de Sharp total et des médianes de progression du score de Sharp total à 3 ans, en fonction des titres d'auto-anticorps analysés en classe (négatif, faible et fort)

Taux d'auto-anticorps	Seuils fabricants			« Nouveaux » seuils		
	mSST inclusion	mSST 3 ans	Δ mSST	mSST inclusion	mSST 3 ans	Δ mSST
Anti-MCV						
Négatif (EIQ)	2 (0-6,5)	7 (4-15)	4 (0-9)	2 (0-6,5)	7 (4-15)	4 (0-9,5)
Faible (EIQ)	2 (0-9)	9,5 (5-16)	5,5 (2-10)	2 (0-7)	12 (6-23)	6 (2-16)
Fort (EIQ)	3 (0-9)	13 (7-24)	8 (2,5-16)	4 (0-9)	14 (7-24)	8 (3-16)
p Kruskal-Wallis	0,2548	0,0001	0,0001	0,0652	0,0001	0,0001
p Cuzick (tendance)	0,102	1,587e-08	1,912e-08	0,030	1,617e-08	0,00006412
AhFibA						
Négatif (EIQ)	2 (0-6)	6 (3-14)	4 (0-8)	2 (0-6)	7 (4-14)	4 (0-8)
Faible (EIQ)	2 (0-7,5)	8 (5-15)	5,5 (1,5-12,5)	2 (0-6,5)	10,5 (6-24)	6 (2-18)
Fort (EIQ)	3 (0-9)	14 (7-25)	8 (2-17)	4 (1-9)	15 (8-25)	8 (2-16)
p Kruskal-Wallis	0,0647	0,0001	0,0001	0,0212	0,0001	0,0001
p Cuzick (tendance)	0,020	4,141e-11	9,815e-11	0,007	2,259e-10	3,196e-09
Anti-CCP2						
Négatif (EIQ)	2 (0-6)	6,5 (4-14)	4 (0-8)	-	-	-
Faible (EIQ)	2 (0-6,5)	11 (6,5-19)	7 (2-13,5)	-	-	-
Fort (EIQ)	4 (1-10)	16 (8-26)	8,5 (3-17)	-	-	-
p Kruskal-Wallis	0,0196	0,0001	0,0001	-	-	-
p Cuzick (tendance)	0,007	1,895e-11	8,285e-11	-	-	-

mSST : score de Sharp total modifié van der Heijde ; Δ mSST : variation à 3 ans du score de Sharp total modifié ; EIQ : intervalles interquartiles. Comparaison des médianes de

score de Sharp en fonction du titre d'auto-anticorps par un test de Kruskal-Wallis et analyse de la tendance par un test de Cuzick.

L'analyse du risque de progression du mSST à 3 ans en fonction du taux d'auto-anticorps par classe montre une augmentation significative du risque, à fort titres d'autoanticorps, pour les 3 kits (données non montrées). L'augmentation observée pour les faibles titres n'atteint pas la significativité. L'application de nos nouveaux seuils pour les AhFibA et anti-MCV ne permet pas d'atteindre la significativité pour les sous-groupes à faibles titres.

A contrario, l'analyse du risque de progression structurale rapide en fonction du titre d'auto-anticorps par classe suggère un impact de l'application de nouveaux seuils sur ce risque (Tableau 4). En effet, à faible titre et avec des « seuils diagnostiques », il n'y avait pas d'augmentation significative du risque de progression structurale rapide à 3 ans, pour les 3 auto-anticorps. L'application de seuils « pronostiques » à cette population, avait pour conséquence une augmentation significative de la prédiction du risque de progression structurale rapide à 3 ans, pour les AhFibA (OR 3.77 (1.73-8.23), $p = 0.0003$) et les anti-MCV (OR 2.71 (1.29-5.70), $p = 0.0061$). Concernant les titres élevés d'anticorps, ceux-ci restaient associés à un risque de progression structurale rapide à 3 ans, dans tous les cas de figure. Enfin, il semble que les anti-MCV à titre élevé soient les auto-anticorps (des 3 testés) pour lesquels ce risque de progression structurale rapide était le plus faible.

Tableau 4. Comparaison de la proportion de patients progresseurs rapides à 3 ans en fonction du taux d'auto-anticorps analysés en classe (négatif, faible et fort)

$p(\chi^2)$: comparaison des proportions de patients à titre négatif, faible et fort par un test du χ^2 ; $p(\text{OR hétéro})$: comparaison des odds ratio (OR) des patients à titre négatif, faible et fort par un test du χ^2 ; $p(\text{OR tend})$: évaluation de la tendance.

Taux d'anticorps	Seuils fabricants			« Nouveaux » seuils		
	Effectif (%)	OR [IC95%]	p(χ^2)	Effectif (%)	OR [IC95%]	p(χ^2)
Anti-MCV						
Négatif	33/244 (13,52)	1		35/276 (12,68]	1	
Faible	4/42 (9,52)	0,67 [0,22-2,01]	0,4763	13/46 (28,26)	2,71 [1,29-5,70]	0,0061
Fort	67/228 (29,39)	2,66 [1,66-4,27]	<0,0001	56/192 (29,17)	2,83 [1,75-4,59]	<0,0001
p(OR hétéro.)		0,00002017			0,0000264	
p(OR tend.)		<0,0001			<0,0001	
AhFibA						
Négatif	24/243 (9,88)	1		30/265 (11,32)	1	
Faible	6/28 (21,43)	2,49 [0,91-6,79]	0,0656	13/40 (32,50)	3,77 [1,73-8,23]	0,0003
Fort	74/243 (30,45)	4,00 [2,37-6,72]	<0,0001	61/209 (29,19)	3,23 [1,97-5,30]	<0,0001
p(OR hétéro.)		1,184e-07			1,270e-06	
p(OR tend.)		<0,0001			<0,0001	
Anti-CCP2						
Négatif	31/272 (11,40)	1		-	-	
Faible	8/40 (20)	1,94 [0,82-4,62]	0,1251	-	-	-
Fort	65/202 (32,18)	3,69 [2,25-6,04]	<0,0001	-	-	-
p(OR hétéro.)		1,839e-07			-	
p(OR tend.)		<0,0001			-	

Sévérité fonctionnelle en fonction du taux d'auto-anticorps à l'inclusion

Nous nous sommes ensuite intéressés à la corrélation existant entre sévérité fonctionnelle à 3 ans (évaluée par le HAQ-DI) et le taux de chacun des 3 auto-anticorps à l'inclusion. L'analyse des résultats montrait l'absence de corrélation entre ces paramètres (données non montrées).

Activité de la maladie en fonction du taux d'auto-anticorps à l'inclusion.

Tout comme pour le HAQ-DI, la corrélation de l'activité de la maladie (évaluée par le SDAI) à 3 ans avec le taux de chacun des 3 auto-anticorps à l'inclusion s'est avérée inexistante (données non montrées).

Analyse multivariée

Nous avons construit un modèle multivarié de type régression logistique pour chacun des 3 kits de détection d'ACPA. Ces 3 modèles modélisaient le risque de progression des érosions à 3 ans. Les covariables testées dans les modèles étaient l'âge, le sexe, la durée d'évolution des symptômes avant l'inclusion, la consommation tabagique, la présence de facteurs rhumatoïdes, le centre clinique, les érosions à l'inclusion, la présence d'allèles encodant l'épitope partagé d'*HLA-DRBI*, la corticothérapie associée et la présence de traitement de fond. Les biothérapies n'ont pas été retenues dans la modélisation dans la mesure où leur impact sur le risque de progression à 3 ans était non significatif en analyse univariée ($p = 0,529$). Un ajustement sur le score de propension à la prescription d'un traitement de fond a été réalisé. Les résultats sont exposés dans le tableau 6.

La qualité des modèles a été vérifiée par un test de Hosmer-Lemshow. Les performances des 3 modèles ont ensuite été comparées en comparant les ASC des courbes ROC obtenues pour chaque modèle.

Dans le 1^{er} modèle, la positivité anti-MCV n'était pas statistiquement associée au risque de progression des érosions (OR 1,47 ; IC95 0,90-2,42). Dans le second modèle, la positivité en AhFibA constituait un risque de progression des érosions au terme des 3 ans de suivi (OR 1,92 ; IC95 1,12-3,27). Dans le dernier modèle, la positivité du test de référence anti-CCP2, tout comme celle des AhFibA, constituait un risque de progression des érosions à 3 ans (OR 1,88 ; IC95 1,2-3,17).

A noter que dans chacun des 3 modèles, la présence d'au moins un exemplaire de l'épitope partagé ne constituait pas un risque supplémentaire significatif. En revanche, la présence d'érosions initiales et la présence de FR à l'inclusion représentaient les deux facteurs pronostiques les plus puissants.

L'ASC des modèles était de 0,7516 pour le modèle 1 incluant les anti-MCV, de 0,7532 pour le modèle 2 incluant les AhFibA et de 0,7564 pour le modèle 3 incluant les anti-CCP2. Dans les 3 cas, le test de Hosmer-Lemshow a permis de valider la modélisation. Compte tenu des résultats d'ASC très proches, nous n'avons pas recherché de différence statistiquement significative, ce d'autant qu'un résultat positif n'aurait pas été cliniquement pertinent.

Tableau 6. Analyse multivariée : modélisation du risque de progression radiographique à 3 ans

	Odds ratio	IC95%	z	p
Modèle 1 : anti-MCV				
Anti-MCV	1,47	0,90 – 2,42	1,53	0,125
Âge : 45-60 ans	1,67	1,06 – 2,64	2,19	0,028
Âge > 60 ans	1,75	0,95 – 3,22	1,78	0,074
Erosif	3,42	2,24 – 5,23	5,69	0,000
CRP > 10	1,62	1,06 – 2,49	2,22	0,026
FR positifs	2,43	1,47 – 4,00	3,48	0,000
Score de propension	0,27	0,01 – 6,52	-0,80	0,423
Modèle 2 : AhFibA				
AhFibA	1,92	1,13 – 3,28	2,39	0,017
Âge : 45-60 ans	1,73	1,10 – 2,74	2,35	0,019
Âge > 60 ans	1,94	1,05 – 3,61	2,10	0,035
Erosif	3,44	2,26 – 5,25	5,73	0,000
CRP > 10	1,64	1,07 – 2,51	2,28	0,023
FR positifs	2,14	1,25 – 3,65	2,79	0,005
Score de propension	0,26	0,01 – 6,06	-0,84	0,401
Modèle 3 : anti-CCP2				
Anti-CCP2	1,88	1,12 – 3,17	2,39	0,017
Âge : 45-60 ans	1,70	1,09 – 2,67	2,32	0,020
Âge > 60 ans	1,68	0,92 – 3,07	1,70	0,089
Erosif	3,56	2,35 – 5,40	5,98	0,000
CRP > 10	1,70	1,12 – 2,58	2,49	0,013
FR positifs	2,26	1,34 – 3,81	3,05	0,002
Score de propension	0,30	0,01 – 6,79	-0,75	0,453

Progression radiographique définie par une progression du score de Sharp total ≥ 1 par an ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; FR : facteurs rhumatoïdes. Les modèles incluent le statut ACPA, l'âge, le statut érosif, la CRP>10 et la positivité en FR à l'inclusion. Le score de propension tenait compte de la mise sous traitement de fond à 1 an.

DISCUSSION

A ce jour, plusieurs kits de détection des ACPA sont disponibles pour le diagnostic de PR. Trois nous ont plus particulièrement intéressés : l'anti-CCP2 représentant la référence, l'anti-MCV et l'AhFibA. L'objectif de notre analyse était de savoir si l'un de ces 3 tests aurait une valeur prédictive supérieure en termes de progression des lésions structurales qui l'amènerait à être préféré aux 2 autres au début de la maladie.

Cette étude montre que nous ne pouvons conclure à une différence significative entre les 3 kits quant à leur capacité à prédire la progression structurale des patients de la cohorte ESPOIR. Nous avons proposé de nouveaux seuils de positivité pour chacun des 3 kits en vue d'optimiser leur capacité de discriminer les patients présentant une progression des lésions érosives à 3 ans. Les analyses ont été conduites en comparant les seuils fabricants et nos nouveaux seuils optimisés. La progression structurale n'était que très faiblement corrélée (coefficient de Spearman $< 0,5$) aux taux d'auto-anticorps à l'inclusion, pour les 3 kits, avec une moins bonne corrélation pour les anti-MCV. Par contre l'évaluation des médianes de progression du score de Sharp (mSST, mSSE) et du risque de progression, en fonction du taux d'auto-anticorps par classe (négatif, faible, fort) a montré un pronostic péjoratif associé à la positivité ACPA (3 kits), pronostic encore plus péjoratif pour les titres élevés. Nous avons constaté que l'application de nos nouveaux seuils de positivité pour les AhFibA et anti-MCV permettait de rendre le risque de progression rapide des patients à faibles titres, significatif. Nos résultats suggèrent une capacité inférieure des anti-MCV pour discriminer les patients progresseurs rapides, faiblesse partiellement corrigée par le nouveau seuil. Nous n'avons pu mettre en évidence de corrélation entre les titres d'auto-anticorps des 3 kits d'une part et la sévérité fonctionnelle (HAQ-DI) ou l'activité de la maladie (SDAI) d'autre part. Enfin, l'analyse multivariée modélisant le risque de progression des érosions à 3 ans a confirmé les anti-CCP2 et AhFibA comme bon marqueurs pronostiques de progression des érosions à 3 ans. En revanche, les anti-MCV ne sont pas associés à ce même risque.

Les seuils actuels proposés par les fournisseurs de kits de détection d'ACPA sont calculés dans l'optique d'une utilisation pour le diagnostic. Nous avons souhaité confronter ces seuils à des seuils « optimaux » (définis sur la base de l'indice de Youden) en vue d'une utilisation « pronostique » et non « diagnostique ». L'objectif étant de discriminer au mieux les patients ayant une progression des lésions érosives à 3 ans. L'application de ces nouveaux seuils montre qu'il n'y a pas d'amélioration substantielle de l'aire sous la courbe

des anti-CCP2 et des AhFibA. Les seuils proposés par les fournisseurs sont donc optimaux pour une utilisation tant diagnostique que pronostique. En revanche, notre modification du seuil de positivité des anti-MCV permet un gain significatif de performance pronostique, en particulier pour discriminer les progresseurs rapides à 3 ans.

L'analyse des patients sérodiscordants de la cohorte suggère, là-encore, que les anticorps anti-MCV sont moins performants que les 2 autres pour prédire l'évolutivité structurale. Sur la base de nos nouveaux seuils, un total de 56 patients sérodiscordants, sur les 514 de la cohorte (10.89%) a été identifié (Annexe 4). Eu égard aux limites d'interprétation liées aux faibles effectifs de chacun des sous-groupes, il ne nous est pas possible de conclure formellement. Néanmoins, nous avons observé que la progression du mSST à 3 ans était la plus faible chez les patients simples positifs anti-MCV (14 patients avec Δ mSSTm anti-MCV médian = 2 (EIQ : 0-5) ; 10 patients avec Δ mSST AhFibA 4 (EIQ : 0-14) ; 5 patients avec Δ mSST anti-CCP 11 (EIQ : 4-14)). Ainsi, la positivité anti-MCV, bien qu'en théorie associée à une maladie plus sévère, ne permettrait pas d'identifier les progresseurs à 3 ans avec la même efficacité que les AhFibA et anti-CCP.

La modélisation du risque de progression des érosions à 3 ans a mis en avant la présence d'érosions initiales et la séropositivité en FR, anti-CCP2 et AhFibA comme marqueurs pronostiques. Les 3 premiers prédicteurs sont concordants avec la littérature. Notre travail est le premier à attribuer aux AhFibA cette même propriété, propriété qui était attendue dans la mesure où il s'agit d'un sous-groupe d'ACPA.

Notre travail va dans le sens général de la littérature, puisqu'il attribue aux ACPA un pronostic structural péjoratif dans la PR.

Nous avons montré que les 3 types d'auto-anticorps présentaient une capacité modeste de pronostic des érosions additionnelles à 3 ans ($ASC \geq 0.62$), avec par ailleurs des performances similaires. Des 18 études que nous avons retenues dans notre analyse systématique de la littérature, 5 exploraient spécifiquement ce sujet et uniquement pour les anti-CCP2 (Annexe 1). Deux études ont conclu à un lien entre positivité ACPA et progression des lésions érosives (31, 32). Trois études, ont conclu à l'absence de lien entre la présence initiale d'anti-CCP2 et une progression des érosions au terme de l'étude (33-35). Nous notons cependant : que pour au moins une étude il s'est posé la question d'un manque de puissance (33), qu'il existe une hétérogénéité entre les scores radiographiques (SvdH dans 2 études, Larsen dans 1 étude, Larsen modifié dans 2 études), qu'il existe une

hétérogénéité entre les dates d'évaluation radiographique (1, 2 ou 5 ans) et qu'enfin il existe une hétérogénéité dans les protocoles thérapeutiques (libre ou non ; utilisation de corticothérapie, biothérapie, ciclosporine ou azathioprine ; monothérapie ou thérapie combinée ; délai d'instauration du traitement de fond ...). Sur ce dernier point, l'étude BeSt a montré que le pronostic radiographique était indéniablement amélioré par un contrôle optimal de la PR et que la prédiction de la progression radiographique par les FR et anti-CCP n'était retrouvée que dans le sous-groupe des patients en monothérapie séquentielle (54). Le traitement des patients de la cohorte ESPOIR n'était pas dicté par une stratégie thérapeutique particulière. De plus, le recours aux biothérapies (cohorte ESPOIR : 10% à 1 an et 17% à 3 ans) influence largement ce pronostic. Pour toutes ces raisons, la comparaison des résultats de ces études est hasardeuse.

Notre travail a pu mettre en évidence un sur-risque de progression radiographique chez les patients ayant des titres élevés d'auto-anticorps. Une seule des 18 études de l'analyse systématique s'est intéressée à l'impact du titre d'ACPA sur la progression radiographique. Elle montrait qu'un titre d'anti-CCP2 > 100 UA, chez les patients FR négatifs, était prédictif d'une progression radiographique à 2 ans (score de Larsen) (34). Nous n'avons pas réalisé d'analyse en sous-groupe des patients FR-.

Dans une unique étude nous avons pu retrouver des valeurs de performance pronostique des anti-CCP2 concernant la progression des lésions structurales à 2 ans (score de Larsen) une sensibilité à 68 %, une spécificité à 58 %, une VPP à 64 % et une VPN à 62 % (47). Ces résultats sont proches des nôtres avec respectivement 63 %, 64 %, 53 % et 71 %. Nous ne pouvons toutefois pas établir de comparaison fiable en raison des différences de population, de score radiographique utilisé (Larsen vs Sharp modifié) et de terme de suivi (2 ans vs 3 ans).

Nous n'avons pas retrouvé de lien entre la sévérité fonctionnelle évaluée à 3 ans par le HAQ et le titre d'auto-anticorps. Des études évaluant ce lien HAQ / titre d'auto-anticorps, 5 ont été réalisées à partir de protocoles comparables au nôtre(34, 38, 39, 55, 56) (Annexe 2). Aucune de ces études ne montrait de différence significative du niveau de HAQ en rapport avec le statut ACPA initial, qu'il s'agisse des anti-CCP2 (34, 38, 39, 55, 56) ou des anti-MCV (38). Aucune de ces études n'a toutefois évalué la corrélation entre le statut ACPA initial et le HAQ ultérieur.

Nous n'avons pas non plus mis en évidence de corrélation entre l'activité de la maladie, évaluée par le SDAI, et le statut ACPA initial. Les études réalisées sur des protocoles comparables au nôtre ont évalué l'activité de la maladie par le DAS28 (7, 36, 38, 43, 47,

55, 56) et éventuellement le PGA (Annexe 3) (38, 55, 56). Ces études montrent que l'activité de la PR des patients ACPA+ est significativement plus élevée que celle des patients ACPA-, qu'il s'agisse d'anti-CCP2 ou d'anti-MCV. Une seule étude a évalué la corrélation entre ACPA et DAS28 (7) ; la littérature sur le sujet est pauvre et cette unique étude ne montre pas de corrélation significative. Aucune évaluation n'a été réalisée sur la base du SDAI qui est un indice plus récent que les études retenues. Ceci limite nos possibilités de comparaison.

Une des principales limites de ce travail est liée à l'évolutivité structurale modeste des patients de la cohorte, au terme des 3 ans d'analyse. La progression médiane du mSST était de 6 (EIQ : 2-12) et celle du mSSE était de 1 (0-5). Il s'agit là probablement d'un impact du mode de sélection des patients de la cohorte. Le choix d'exclure les patients ayant bénéficié d'une corticothérapie préalable a pu écarter une partie des PR les plus sévères et donc les patients à pronostic structural plus péjoratif.

Dans ce travail, la SDC de la lecture du score de Sharp total était à 6,52. Le statut de progressateur a été défini par une variation du mSST ≥ 1 par an, soit inférieure à la SDC. Ceci rend donc en théorie ininterprétable l'analyse des patients présentant une variation du mSST < 6,52. Suivant les recommandations de l'OMERACT, le statut de progressateur devrait être défini en utilisant la SDC (40). Nous avons répété l'analyse statistique des patients progressateurs en tenant compte de la SDC. Les faibles effectifs ne permettent alors pas de tirer de conclusion. Par contre, notre définition du statut de progressateur rapide permet une analyse fiable puisque ce statut est défini par une variation du mSST ≥ 5 par an, soit ≥ 15 à 3 ans ($>$ SDC).

L'évaluation du risque de progression en fonction du taux d'auto-anticorps par classe a mis en évidence un sur-risque, mais non significatif, chez les patients à faible niveau d'auto-anticorps. A notre sens, l'absence de significativité était essentiellement liée à un manque de puissance. De même, l'analyse des patients sérodiscordants pour les 3 auto-anticorps (Annexe 4) était limitée par les faibles effectifs et donc le manque de puissance dans ces sous-groupes.

Pour ce travail, nous avons pu avoir accès aux données de la cohorte ESPOIR ce qui nous a amené de considérables avantages (57). Cette cohorte présente un suivi régulier, avec un recueil exhaustif de données, chez un nombre conséquent de patients (813 patients), sur une durée totale initialement prévue sur 15 ans. La sélection de patients se situant dans la

fenêtre d'opportunité thérapeutique (< 2 ans d'évolution) permet d'analyser des sujets pour lesquels l'objectif thérapeutique est commun : la rémission. La destruction articulaire dans la PR s'effectue majoritairement dans les 2 premières années d'évolution (58-60). La sélection de PR récente permet donc de s'affranchir d'un biais dans l'évolution radiographique lié à l'ancienneté de la PR. Etudier des PR récentes permet aussi de s'affranchir d'un effet « sur-handicap », lié non pas à des différences de statut ACPA initial (qui est le point central de ce travail), mais à l'hétérogénéité de handicap liée à l'inclusion de PR plus anciennes.

Il est clairement établi que les ACPA font partie des meilleurs facteurs prédictifs de maladie rhumatoïde érosive. Un lien direct entre auto-immunité rhumatoïde et dommages structuraux est pressenti. Ceci est notamment illustré par la capacité des anti-MCV d'induire une ostéoclastogénèse et une résorption osseuse TNF-dépendante. La présence de vimentine au sein de la synoviale rhumatoïde(61), son expression par les cellules de la lignée monocytaire (62) et sa modification potentielle par les PAD2 et 4 de la lignée monocytaire (63), la rendant ainsi cible des anti-MCV (17), pourraient expliquer l'action spécifique des anti-MCV sur l'ostéoclaste dans la PR. Ces éléments suggèrent un pronostic structural plus défavorable en présence d'anti-MCV. Nos résultats ne vont pas dans ce sens puisqu'ils montrent une faiblesse relative des anti-MCV pour discriminer les patients progressseurs rapides. Toutefois d'autres modèles impliquant d'autres spécificités des ACPA dans l'inflammation, l'activation de la lignée monocytaire et potentiellement la résorption osseuse ont été proposés. Ceux-ci mettent en jeu le fibrinogène citrulliné (64-66) et les anti-CCP (67). Ainsi, anti-MCV, anti-CCP et AhFibA joueraient tous trois un rôle direct dans l'évolutivité structurale rhumatoïde, avec une sévérité dépendant de l'anticorps présent.

Au vu de nos résultats, une conséquence pratique serait l'utilisation d'un double seuil pour rendre les résultats des sérologies ACPA. Un premier seuil à visée « diagnostique », conforme aux recommandations actuelles des fournisseurs pour aider au diagnostic de PR ; un second seuil à visée « pronostique » afin de préciser le risque de progression structurale.

Nous avons montré que le statut ACPA initial utilisé seul était insuffisant pour prédire de manière fiable l'évolutivité structurale à 3 ans (ASC = 0,63 pour les 3 kits). Par contre, tenir compte d'un seuil dit « pronostique » de positivité des kits anti-MCV, devrait permettre d'optimiser la performance des matrices qui visent à évaluer un risque d'évolutivité structurale.

Nos résultats sont à confirmer sur d'autres cohortes.

CONCLUSION

Sur la base de notre étude, il n'y a pas suffisamment d'argument pour privilégier l'un des 3 kits de détection d'ACPA en raison de meilleures propriétés pronostiques.

Toutefois ce travail suggère une moins bonne capacité des anticorps anti-MCV, à discriminer les patients progressseurs rapides à 3 ans, ainsi que les patients présentant une progression des érosions à 3 ans.

Nos données amènent à s'interroger sur la nécessité d'établir de nouveaux seuils de positivité à visée « pronostique », pour les kits de détection d'ACPA basés sur la recherche d'anti-MCV.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil


D. ROUGE

Accord pour imprimer

le 12/09/2013



Pr Alain CANTAGREL
Chef de Service
CENTRE DE RHUMATOLOGIE
Hôpital PURPAN - TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9

RÉFÉRENCES

1. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov 15;61(11):1472-83.
2. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb;50(2):380-6.
3. Rantapaa-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 Oct;48(10):2741-9.
4. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2004 Mar;50(3):709-15.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1580-8.
6. 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.* 2000 Aug;43(8):1831-5.
7. Ursum J, Nielen MM, van Schaardenburg D, van der Horst AR, van de Stadt RJ, Dijkmans BA, et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(1):R12.
8. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 May;62(5):427-30.
9. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1998 Jan 1;101(1):273-81.
10. van Gaalen FA, Visser H, Huizinga TW. A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclic citrullinated peptides (CCP1 and CCP2) autoantibody tests for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Oct;64(10):1510-2.
11. van Venrooij WJ, Zendman AJ. Anti-CCP2 antibodies: an overview and perspective of the diagnostic abilities of this serological marker for early rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008 Feb;34(1):36-9.
12. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmstrom V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010 Jan;233(1):34-54.
13. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan;54(1):38-46.
14. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Huizinga TW, Toes RE, de Vries RR. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Apr;54(4):1117-21.

15. Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessiere C, Girbal E, Durieux JJ, et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*. 1995 Jun;95(6):2672-9.
16. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, Nogueira L, Vincent C, Senshu T, et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *J Immunol*. 2001 Mar 15;166(6):4177-84.
17. Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(2):R142-50.
18. Burkhardt H, Sehnert B, Bockermann R, Engstrom A, Kalden JR, Holmdahl R. Humoral immune response to citrullinated collagen type II determinants in early rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2005 May;35(5):1643-52.
19. Chang X, Yamada R, Suzuki A, Kochi Y, Sawada T, Yamamoto K. Citrullination of fibronectin in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Nov;44(11):1374-82.
20. Kinloch A, Tatzer V, Wait R, Peston D, Lundberg K, Donatien P, et al. Identification of citrullinated alpha-enolase as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(6):R1421-9.
21. Saulot V, Vittecoq O, Charlionet R, Fardellone P, Lange C, Marvin L, et al. Presence of autoantibodies to the glycolytic enzyme alpha-enolase in sera from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 May;46(5):1196-201.
22. Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P, et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):3009-19.
23. Lundberg K, Bengtsson C, Kharlamova N, Reed E, Jiang X, Kallberg H, et al. Genetic and environmental determinants for disease risk in subsets of rheumatoid arthritis defined by the anticitrullinated protein/peptide antibody fine specificity profile. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;72(5):652-8.
24. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3433-8.
25. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, Lahey LJ, Derber LA, Chandra PE, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7(5):e35296.
26. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012 May 1;122(5):1791-802.
27. Fisher BA, Plant D, Brode M, van Vollenhoven RF, Mathsson L, Symmons D, et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 and clinical and radiological outcomes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):1095-8.
28. Scherer HU, van der Woude D, Willemze A, Trouw LA, Knevel R, Syversen SW, et al. Distinct ACPA fine specificities, formed under the influence of HLA shared epitope alleles, have no effect on radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1461-4.
29. Montes A, Perez-Pampin E, Calaza M, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A. Association of anti-citrullinated vimentin and anti-citrullinated alpha-enolase antibodies with subsets of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3102-10.
30. Nicaise-Roland P, Nogueira L, Demattei C, de Chaisemartin L, Rincheval N, Cornillet M, et al. Autoantibodies to citrullinated fibrinogen compared with anti-MCV and anti-CCP2 antibodies in diagnosing rheumatoid arthritis at an early stage: data from the French ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar;72(3):357-62.

31. Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Dec;64(12):1731-6.
32. Saeki Y, Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Matsushita M, Tsuji S, Maeda Y, et al. Baseline anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) titers and serum interleukin-6 (IL-6) levels possibly predict progression of bone destruction in early stages of rheumatoid arthritis (ERA). *Rheumatol Int*. 2013 Feb;33(2):451-6.
33. Meyer O, Nicaise-Roland P, Santos MD, Labarre C, Dougados M, Goupille P, et al. Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted five-year radiological outcomes in a prospective cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(2):R40.
34. Quinn MA, Gough AK, Green MJ, Devlin J, Hensor EM, Greenstein A, et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Apr;45(4):478-80.
35. Reneses S, Gonzalez-Escribano MF, Fernandez-Suarez A, Pestana L, Davila B, Wichmann I, et al. The value of HLA-DRB1 shared epitope, -308 tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism, rheumatoid factor, anti-citrullinated peptide antibodies, and early erosions for predicting radiological outcome in recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1143-9.
36. Innala L, Kokkonen H, Eriksson C, Jidell E, Berglin E, Dahlqvist SR. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *J Rheumatol*. 2008 Jun;35(6):1002-8.
37. van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, Levarht EW, Stoeken-Rijsbergen G, Huizinga TW, et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2232-41.
38. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC, Sjoberg O, van Vollenhoven R, Klareskog L, et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):36-45.
39. Mullazehi M, Wick MC, Klareskog L, van Vollenhoven R, Ronnelid J. Anti-type II collagen antibodies are associated with early radiographic destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R100.
40. Bruynesteyn K, Boers M, Kostense P, van der Linden S, van der Heijde D. Deciding on progression of joint damage in paired films of individual patients: smallest detectable difference or change. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):179-82.
41. van der Heijde D, Simon L, Smolen J, Strand V, Sharp J, Boers M, et al. How to report radiographic data in randomized clinical trials in rheumatoid arthritis: guidelines from a roundtable discussion. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr 15;47(2):215-8.
42. van der Heijde D, van der Helm-van Mil AH, Aletaha D, Bingham CO, Burmester GR, Dougados M, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):479-81.
43. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis*. 2006 Apr;65(4):453-8.

44. Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum.* 2001 Aug;44(8):1736-43.
45. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, Goupille P, Meyer O, Sibilia J, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R106.
46. Dixey J, Solymossy C, Young A. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol Suppl.* 2004 Mar;69:48-54.
47. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis.* 2004 Sep;63(9):1090-5.
48. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001 Oct;60(10):924-7.
49. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Feb;64(2):196-201.
50. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Jul;62(7):611-6.
51. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* 2003 Feb;62(2):120-6.
52. Sanmarti R, Gomez-Centeno A, Ercilla G, Larrosa M, Vinas O, Vazquez I, et al. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol.* 2007 Jul;26(7):1111-8.
53. van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol.* 1992 Aug;31(8):519-25.
54. de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN, Schreuder GM, Ewals JA, Terwiel JP, et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1293-8.
55. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis.* 2004 Sep;63(9):1085-9.
56. Ronnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis.* 2005 Dec;64(12):1744-9.
57. Combe B, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daures JP, Dougados M, et al. The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. *Joint Bone Spine.* 2007 Oct;74(5):440-5.
58. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol.* 1989 May;16(5):585-91.
59. 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 (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):342-9.

60. Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, Ollier WE, Dawes PT. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol*. 1998 Mar;25(3):417-26.

61. Menard HA, Lapointe E, Rochdi MD, Zhou ZJ. Insights into rheumatoid arthritis derived from the Sa immune system. *Arthritis Res*. 2000;2(6):429-32.

62. Mor-Vaknin N, Punturieri A, Sitwala K, Markovitz DM. Vimentin is secreted by activated macrophages. *Nat Cell Biol*. 2003 Jan;5(1):59-63.

63. Vossenaar ER, Radstake TR, van der Heijden A, van Mansum MA, Dieteren C, de Rooij DJ, et al. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):373-81.

64. Clavel C, Nogueira L, Laurent L, Iobagiu C, Vincent C, Sebbag M, et al. Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor alpha through Fc gamma receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen. *Arthritis Rheum*. 2008 Mar;58(3):678-88.

65. Laurent L, Clavel C, Lemaire O, Anquetil F, Cornillet M, Zabraniecki L, et al. Fc gamma receptor profile of monocytes and macrophages from rheumatoid arthritis patients and their response to immune complexes formed with autoantibodies to citrullinated proteins. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):1052-9.

66. Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, Robinson WH. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fc gamma receptor. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):53-62.

67. Lu MC, Lai NS, Yu HC, Huang HB, Hsieh SC, Yu CL. Anti-citrullinated protein antibodies bind surface-expressed citrullinated Grp78 on monocyte/macrophages and stimulate tumor necrosis factor alpha production. *Arthritis Rheum*. 2010 May;62(5):1213-23.

68. Kaltenhauser S, Pierer M, Arnold S, Kamprad M, Baerwald C, Hantzschel H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with the DRB1 shared epitope and predict joint erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jan;46(1):100-4.

69. Fautrel B, Granger B, Combe B, Saraux A, Guillemin F, Le Loet X. Matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients from the community treated with methotrexate or leflunomide: results from the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther*. 2012 Nov 19;14(6):R249.

70. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Ostergaard M, Ejbjerg BJ, Jacobsen S, et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis - MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1789-95.

Annexe 1. Analyse systématique de la littérature : valeur pronostique radiographique des anti-CCP2, anti-MCV et AhFibA dans la Polyarthrite rhumatoïde récente

Nous avons conduit une analyse systématique de la littérature avec les termes : « (CCP OR anti-citrullinated peptide antibodies OR vimentin OR MCV OR anti-Sa OR AhFibA OR fibrinogen OR ACPA OR fillagrin) AND (rheumatoid arthritis) AND (prognosis OR pronostic OR radiographic progression OR erosion) ». Il n'y a pas eu de limite de date. La dernière recherche a été effectuée en date du 25 août 2013.

Nous avons choisi de retenir les études prospectives et essais cliniques se rapportant à des populations proches de notre étude, à savoir les patients souffrant de PR récente (évolution acceptée jusqu'à 2 ans pour tenir compte de la « fenêtre d'opportunité ») non traitées, chez qui la valeur pronostique radiographique d'au moins l'un des 3 kits d'intérêt a été évaluée. Seuls les scores radiographiques standardisés (SvdH et Larsen) ont été acceptés. Nous avons aussi conservé les études conformes disponibles dans les références des articles obtenus et dans les revues de littérature ad hoc. Nous avons ainsi retenu un total de 18 références (31-39, 43, 45, 47, 52, 54, 56, 68-70).

CCP : peptides cycliques citrullinés ; MCV : vimentine citrullinée mutée ; ACPA : anticorps anti peptides citrullinés ; FR : facteurs rhumatoïdes ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; BLMR : régression logistique multivariée descendante ; SLRA : analyse de régression logistique pas-à-pas ; ANOVA : analyse de variances ; SE : erreur standard ; SEM ; SD : déviation standard ; Δ : variation ; NS : p non significatif ; IC95 : intervalle de confiance à 95% ; OR : odds ratio ; SvdH : score de Sharp modifié van der Heijde ; mSST : score de Sharp total ; mSSE : score de Sharp érosion ; mSSP : score de Sharp pincement ; MCID : différence minimale cliniquement significative ; SDC : plus petit changement détectable ; ange ; RRP : progressseurs rapides ; Groupes 1 à 4 étude BeSt : Gr1 = monothérapie séquentielle , Gr2 = thérapie combinée par palier / Gr3 = thérapie combinée initiale avec Prednisone / Gr4 = thérapie initiale combinée avec Infliximab.

Référence	Effectif inclusion / analysable	Durée (année) évolution / suivi	Biothérapie (%)	Kits de détection d'anticorps	Evaluation radiographique	Résultats univariés	Résultats multivariés
Berglin <i>et al</i> 2006 ()	138 / 111	<1 / 2	Oui (0,7)	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica) Anti-CCP1 (Axis-Shield Diagnostics)	Larsen : score et sa progression (différence > valeur médiane) de 0 à 2 ans	Score Larsen : CCP+ 11,2 (SEM 0,9) vs CCP- 7,5 (1,5) ; p<0,05	Score Larsen : ANOVA $\beta=2,8$; p<0,05 Progression : BLMR OR = 5,4 (IC95 1,7-17) , p<0,01
Courvoisier <i>et al</i> 2008 ()	191 / 112	<1 / 10	Oui (24,1)	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica)	SvdH : mSST et sa progression (> MCID i.e. 5 points) de 0 à 10 ans	mSST : OR 3,37 (IC 95 1,40-8,11) ; p=0,005 Progression : OR 8,32 (IC95 2,67-25) p<0,0001	mSST : SLRA 3,87 (IC95 1,17-12,75) ; SE : 0,631 ; mais données à l'inclusion manquantes (24/112 patients)
de Vries Bouwstra <i>et al</i> 2008 ()	508 / 481	<2 / 2	Oui (25,2)	Anti-CCP (Génération ?) (Euro Diagnostica ou Axis-Shield Diagnostics) Dont 309 durant suivi	SvdH : Δ mSST et sa progression (> SDC i.e. 4,64 points) de 0 à 2 ans	Δ mSST ACPA- vs ACPA+ (médiane et IQR) Gr1 : 0 (-0,5-2,1) vs 5 (0,5-21,5), p<0,05 Gr2 : 0,8 (0-3,9) vs 3 (1-11,5), p<0,05 Gr3 : 1 (0-2,5) vs 1 (0-2,8), p>0,05 Gr4 : 0 (0-1,5) vs 2 (0-4,5), p<0,05	Progression : OR (IC95) Gr1 : 12,6 (3,0-51,9) Gr2 : 3,4 (0,8-14,2) Gr3 : 1,7 (0,5-5,4) Gr4 : 1,8 (0,5-6,8)
Fautrel <i>et al</i> 2012 ()	370 / 367	<0,5 / 1	Oui (3,51)	Anti-CCP2 (DiaSorin)	SvdH : RRP (i.e. Δ TSS> 5 pts) à 1 an	Positivité ACPA : RRP + 31 patients (75,6%) vs RRP- 154 (46,8%), p=0,0008	Risque RRP : BLMR estimation 1,11 ; SE = 0,4 ; z = 2,75 ; p = 0,006
Forslind <i>et al</i> 2004 ()	379 / 342	<1 / 2	-	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica)	Larsen : score (destruction : > médiane i.e. 10) et progression (différence > valeur médiane i.e. 8) de 0 à 3 ans	Destruction : OR 3,6 (IC95 2,3-5,7), p=0,0005 ; Se 71 / Sp 65 / VPP 65 / VPN 66 Progression : 2,9 (IC95 1,8-4,6), p=0,0005 ; Se 68 / Sp 58 / VPP 64 / VPN 62	SLRA destruction : OR 4,7 (IC95 2,5-8,7) ; β = 1,542 ; SE = 0,320 ; Wald = 23,2 ; p=0,0005 SLRA progression : OR 3 (IC95 1,7-5,2) ; β = 1,088 ; SE = 0,289 ; Wald = 14,1 ; p=0,0005
Hetland <i>et al</i> 2010 ()	160 / 139	<0,5 / 5	Non	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica)	SvdH : progression (modification) mSST de 0 à 5 ans	SvdH : progression (modification) mSST de 0 à 5 ans	Progression Coefficient BLMR 3,01 (IC95 0,37-5,65) ; p = 0,03 OR = 4,03 (IC95 1,65 to 9,82) ; p = 0,002
Innala <i>et al</i> 2008 ()	210 / 155	<1 / 2	Oui (0,48)	Anti-CCP2 (Axis Shield Diagnostics) Anti-MCV (Orgeniece Diagnostica)	Larsen : score et progression (> médiane) de 0 à 2 ans	Score Larsen : CCP+ 12 (IQR 7-18) vs CCP- 7 (2-12), p<0,05 MCV+ 12(7-18) vs MCV- 9 (3-15,8) p<0,01 Taux MCV : 205 U/mL progressseurs vs 66 non progressseurs, p<0,05	Progression : Régression multiple ANOVA : CCP β = 5,1, p<0,0001 MCV β = 3,4, p<0,01 BSLRA : CCP OR 7,76 (2,51-23,97), p<0,001 MCV OR 3,45 (1,47-8,08), p<0,01
Kaltenhäuser <i>et al</i> 2008 ()	123 / 123 (96 à 6 ans)	<1 / 6	Non	Anti-CCP2 GA Generic Assays	Larsen : score à 0, 1, 2, 4 et 6 ans. PR sévère : score > 32 après 4 ans et >36 après 6 ans	Score Larsen : CCP+ vs - : p = 0,028 à 1 an ; p < 0,001 à 2 et 4 ans ; p = 0,001 à 6 ans	PR sévère destructrice : Régression logistique CCP+ OR 3,665 ; p = 0,042 et érosion initiale hors modèle Prédiction PR sévère : Se 88,6% ; Sp 40,2%

Référence	Effectif inclusion / analysable	Durée (année) évolution / suivi	Biothérapie (%)	Kits de détection d'anticorps	Evaluation radiographique	Résultats univariés	Résultats multivariés
Mathsson <i>et al</i> 2008 ()	273 / 235	<2 / 5	Non	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica) Anti-MCV (Orgentec Diagnostice)	Larsen : score et variation à 0, 1 et 2 ans	Score à 1 et 2 ans Ac+ vs Ac- : NS Variation score à 1 an : CCP+ 4,5 vs CCP- 4,25, NS MCV+ 4,5 vs MCV- 4,125, NS Variation score à 2 ans : CCP+ 7,375 vs CCP- 6,250, p=0,0126 MCV+ 7,5 vs MCV- 5,25, p=0,0034	-
Meyer <i>et al</i> 2006 ()	99 / 99	<1 / ≥5	Non	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica)	SvdH : progression (i.e. variation > limite sup IC95 de la différence perimètre = 4,1 mSSE ; 3,2 mSSP ; 5,5 mSST) de 0 à 5 ans	Progression destruction à 5 ans : mSSE OR 1,91 ; mSSP OR 1,64 ; mSST OR 1,90 ; tous NS mSSE Spearman r = 0,196 ; mSSP r = 0,147 ; mSST r = 0,082 ; tous NS	-
Mullazehi <i>et al</i> 2012 ()	256 / 254	<1 / 2	Non	Anti-CCP2 (-) Anti-MCV (-)	Larsen (modifié) : score et variation à 1 et 2 ans	Score 1 et 2 ans et variation 1 an : NS Variation 2 ans : CCP+ vs - : 7,5/6,25, p=0,0102 MCV+ vs - : 7,5/5,25, p=0,0028	-
Nell <i>et al</i> 2005 ()	102/66	<0,25 / 3	Oui (3,92)	Anti-CCP2 (Axis Shield)	Larsen modifié : score à 0 et 1 an	Erosif à 1 an : VPP 88%	-
Quinn <i>et al</i> 2006 ()	182 / 118	<2 / 2	Non	Anti-CCP2 (Axis Shield)	Non standardisé : érosion Larsen modifié : variation à 1 et 2 ans	-	Erosion : régression logistique NS Progression : Régression ordinale FR- et titre CCP > 100 UA , p<0,05
Reneses <i>et al</i> 2009 ()	134 / 134	<1 / 1	Non	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica)	SvdH : mSSE à 0 et 1 an	mSSE : CCP+ 2,5 (SD 4,1) vs CCP- 1,6 (SD 3,6) ; $\beta = 0,92$ (IC95 0,41-2,25) ; p = 0,173 (NS)	CCP non inclus dans le modèle de régression
Rönnelid <i>et al</i> 2005 ()	279 / 279	<1 / 5	Non	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica)	Larsen : variation score de 0 à 2 ans	Δ Larsen : CCP+ 9,7 (SEM 7,1) vs CCP- 6,9 (SEM 5,9) ; p = 0,01	-
Saeki <i>et al</i> 2013	52 / 52	<2 / 2	Oui (10,6)	Anti-CCP2 (Axis Shield)	SvdH : AmSST/SSE/SSP	AmSSE : coef. Pearson 0,3352 ; p = 0,0334. NS pour AmSST/SSP	SLRA (descendante) : AmSST NS ; AmSSE coef 0,0044, p = 0,0129 ; AmSSP : ACPA hors modèle
Sanmarti <i>et al</i> 2007 ()	105 / 105	<2 / 2	Oui (10,48)	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica)	Larsen modifié : progression (Δ >4) de 0 à 2 ans	Progression : OR 4 (IC95 1,24-12,9) ; p = 0,02	Progression : SLRA OR 3,63 (IC95 0,91-14,46) ; p = 0,06 / NS ; SE = 0,705
Van der Linden <i>et al</i> 2009 ()	687 / 579	<2 / 5	Non	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica) Anti-MCV (Orgentec Diagnostica)	SvdH : mSST et progression annuelle durant 5 ans	mSST : positivité ACPA associée à un mSST supérieur (p<0,001) chaque année et pour les 2 kits. Pas de différence entre les kits	-

Annexe 2. Corrélation entre le statut ACPA initial et la sévérité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde récente

Référence	Effectif inclusion / analysable	Durée (année) évolution / suivi	Biothérapie (%)	Kits de détection d'anticorps	Évaluation fonctionnelle	Analyse statistique
Katsbom et al 2004 ()	242 / 235	<1 / 3	Non	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica)	HAQ à 0, 6, 12, 24 et 36 mois	NS
Mathsson et al 2008 ()	273 / 235	<2 / 5	Non	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica) Anti-MCV (Orgentec Diagnostica)	HAQ à 0 et 3 mois puis annuel durant 5 ans	CCP+ vs CCP- : NS MCV+ vs MCV- : NS
Mullazehi et al 2012 ()	256 / 254	<1 / 2	Non	Anti-CCP2 (-)	HAQ de l'inclusion à 5 ans	CCP+ vs CCP- : NS en dehors de l'inclusion (p = 0,0303)
Quinn et al 2006 ()	182 / 118	<2 / 2	Non	Anti-CCP2 (Axis Shield)	HAQ à 0, 1 et 2 ans	Régression ordinale : CCP non prédicteur ; p NS à 0,07 Sous-groupe FR-/CCP>100 associé à l'absence d'amélioration du HAQ à 2 ans (p<0,05)
Rönnelid et al 2005 ()	279 / 279	<1 / 5	Non	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica)	HAQ à 0 et 3 mois puis à 1, 2, 3 et 5 ans	CCP+ vs CCP- : NS

Annexe 3. Corrélation entre le statut ACPA initial et l'activité de la maladie dans la polyarthrite rhumatoïde récente

Référence	Effectif inclusion / analysable	Durée (année) évolution / suivi	Biothérapie (%)	Kits de détection d'anticorps	Evaluation activité PR	Analyse statistique
Berglin <i>et al</i> 2006 ()	138 / 111	<1 / 2	Oui (0,7)	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica) Anti-CCP1 (Axis-Shield Diagnostics)	DAS28 à 0, 6, 12 et 24 mois	CCP+ > CCP- p < 0,05 à 24 mois
Forslund <i>et al</i> 2004 ()	379 / 342	<1 / 2	-	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica)	DAS28 à 0 et 2 ans	CCP+ > CCP- ; p = 0,0005
Innala <i>et al</i> 2008 ()	210 / 155	<1 / 2	Oui (0,48)	Anti-CCP2 (Axis Shield Diagnostics) Anti-MCV (Orgentec Diagnostica)	DAS28 à 0, 6, 12, 18 et 24 mois	CCP- vs CCP+ ; NS MCV+ > MCV- ; ANOVA F = 3,391 ; p < 0,01
Katsbom <i>et al</i> 2004 ()	242 / 235	<1 / 3	Non	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica)	DAS28 à 0, 6, 12, 24 et 36 mois PGA à 0, 6, 12, 24 et 36 mois	DAS28 CCP+ > CCP- ; p < 0,05 uniquement à 12 mois PGA CCP+ > CCP- ; p < 0,05 à 6, 12 et 24 mois
Mathsson <i>et al</i> 2008 ()	273 / 235	<2 / 5	Non	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica) Anti-MCV (Orgentec Diagnostica)	DAS28 à 0 et 3 mois puis annuel 5 ans PGA à 0 et 3 mois puis annuel 5 ans	DAS28 CCP+ > CCP-/MCV+ mais p NS ; DAS28 MCV+ > MCV- ; p < 0,05 à 2 et 5 ans PGA CCP+ > CCP-/MCV+ ; p < 0,05 à 3 mois, 1 an, 3 ans, 5 ans PGA MCV+ > MCV- ; p < 0,05 à 3 mois et 2 ans, p < 0,01 à 3 ans, p < 0,001 à 5 ans
Rønnelid <i>et al</i> 2005 ()	279 / 279	<1 / 5	Non	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica)	DAS28 à 0 et 3 mois puis à 1, 2, 3 et 5 ans PGA à 0 et 3 mois puis à 1, 2, 3 et 5 ans	DAS28 CCP+ > CCP- ; p < 0,05 à partir de 1 an PGA CCP+ > CCP- à partir de 3 mois ; p < 0,01
Ursum <i>et al</i> 2008 ()	123 / 122	<3 (médiane 0,4 ; IQR 0,3 – 0,8) / 2	Non	Anti-CCP2 (Euro Diagnostica) Anti-MCV (Orgentec Diagnostica)	DAS28 à 0, 1 et 2 ans	DAS28 MCV+ > MCV- ; p < 0,05 à 2 ans Spearman : r = 0,06 ; p NS à 0,47 GEE : β = 0,00075 ; p < 0,0001

Annexe 4. Données radiographiques des patients sérodiscordants

A. Seuils de positivité fournisseurs

Positivité CCP2 / AhFibA / MCV	Effectif	Fréquence (%)	Δ SST (EIQ) 0-3 ans	Δ ASSE (EIQ) 0-3 ans	% avec érosion additionnelle à 3 ans
0 / 0 / 0	213	41,44	4 (0-8)	0 (0-1)	28,2
0 / 0 / 1	27	5,25	2 (1-7)	0 (0-1)	25,9
0 / 1 / 0	24	4,67	5 (0-16)	0 (0-1,5)	37,5
0 / 1 / 1	8	1,56	5,5 (1,5-7)	0 (0-1)	25,0
1 / 0 / 0	1	0,19	4	0	0,0
1 / 0 / 1	2	0,39	8 (2-14)	0 (0-0)	0,0
1 / 1 / 0	6	1,17	6 (0-18)	2,5 (0-7)	50,0
1 / 1 / 1	233	45,33	8 (3-16)	1 (0-5)	54,9
Total	514	100	6 (2-12)	0 (0-3)	40,7

B. Seuils de positivité recalculés à visée pronostique

Positivité CCP2 / AhFibA / MCV	Effectif	Fréquence (%)	Δ SST (EIQ) 0-3 ans	Δ ASSE (EIQ) 0-3 ans	% avec érosion additionnelle à 3 ans
0 0 0	242	47,08	4 (0-9)	0 (0-1)	28,5
0 0 1	14	2,72	2 (0-5)	0 (0-0)	14,3
0 1 0	10	1,95	4 (0-14)	0 (0-1)	40,0
0 1 1	4	0,78	7 (3-10)	1 (0-2)	50,0
1 0 0	5	0,97	11 (4-14)	0 (0-0)	20,0
1 0 1	4	0,78	7,5 (4,5-9)	0,5 (0-2,5)	50,0
1 1 0	19	3,70	6 (0-10)	0 (0-5)	42,1
1 1 1	216	42,02	8 (3,5-17)	1,5 (0-5,5)	56,0
Total	514	100,00	-	-	40,7

LA SPÉCIFICITÉ DES ANTICORPS ANTI-PROTÉINES CITRULLINÉES CONDITIONNE T'ELLE LA PROGRESSION STRUCTURALE À 3 ANS DES POLYARTHrites RHUMATOÏDES ?

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

Rationnel. La présence d'anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) lors d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) débutante, est associée à une activité clinique et une progression structurale plus importantes. Nous avons comparé la valeur prédictive des anticorps anti-vimentine citrullinée (anti-MCV) à celle des anticorps anti-fibrinogène citrulliné (AhFibA) et des anti-CCP2, quant au risque de progression des érosions au cours des 3 années initiales de la PR.

Patients & méthodes. Nous avons analysé 514 patients de la cohorte ESPOIR, répondant aux critères de PR ACR/EULAR. Nous avons évalué les performances de 3 kits de détection d'ACPA (anti-MCV, AhFibA et anti-CCP2) pour prédire le risque de progression des lésions érosives à 3 ans, ainsi que la corrélation entre le taux d'ACPA à l'inclusion et la progression structurale ou la sévérité fonctionnelle (HAQ-DI) ou l'activité de la maladie (SDAI) à 3 ans.

Résultats. La comparaison des aires sous les courbes ROC (ASC) des 3 kits a montré des performances similaires et modestes (ASC=0,63). Pour les forts titres d'ACPA, le risque de progression rapide à 3 ans était : OR anti-MCV+ = 2,83 (IC95%: 1,75-4,59), OR AhFibA+ =3,23 (1,97-5,30) et OR antiCCP2+ =3,43 (2,11-5,57). Nous n'avons pas observé de corrélation entre les titres d'ACPA et le HAQ-DI ou le SDAI à 3 ans. En analyse multivariée, les AhFibA (OR =1,92 ; IC95% : 1,13-3,28) et les antiCCP2 (OR =1,88 ; 1,12-3,17) étaient prédictifs d'une progression des érosions à 3 ans, alors que les anti-MCV ne l'étaient pas (OR =1,47 ; 0,90-2,42).

Conclusion. Ces analyses n'ont pas montré de différence cliniquement pertinente entre les 3 tests, pour prédire la progression structurale à 3 ans.

TITRE EN ANGLAIS: Does specificity of antibodies to citrullinated peptides determine structural progression at 3 years in rheumatoid arthritis?

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : polyarthrite rhumatoïde, anticorps anti-peptides citrullinés, pronostic, progression structurale, érosions

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073
Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Docteur Adeline RUYSSSEN-WITRAND