

Polyarthrite rhumatoïde : pathogénie et clinique

Rheumatoid arthritis: pathogeny and clinical features

● J. Morel

Points forts

- ✓ Les T régulateurs CD4+ CD25+ (T reg1) pourraient jouer un rôle dans la pathogénie de la PR. Cette population de T reg1, qui est capable d'inhiber l'activation des lymphocytes T CD4+ autoréactifs, pourrait être défaillante dans la PR. Les lymphocytes T CD4+ autoréactifs persistants dans l'organisme entretiendraient la réponse auto-immune et la réaction inflammatoire.
- ✓ Les érosions télomériques (raccourcissement chromosomique) représentent un concept original pour expliquer l'association avec HLA DRB1*04 dans la PR. Ces érosions télomériques témoigneraient d'une réplication exagérée des lymphocytes T pour compenser le déficit en cellules souches hématopoïétiques chez les sujets HLA DRB1*04. Le vieillissement prématuré des lymphocytes T entraînerait une rupture de la tolérance du soi.
- ✓ Les adipocytes jouent un rôle non seulement dans le contrôle du métabolisme lipidique, mais aussi dans l'inflammation. Les statines ont une action anti-inflammatoire démontrée pour la première fois dans la PR et pourraient prévenir le risque cardiovasculaire lié à cette maladie.
- ✓ L'efficacité des anti-TNF α est corrélée à une réduction de l'infiltrat inflammatoire dans la synoviale rhumatoïde. Les anti-TNF α limiteraient le recrutement des cellules pro-inflammatoires dans la synoviale en inhibant l'expression des molécules d'adhésion et des facteurs proangiogéniques.

.../...

.../...

- ✓ Le SDAI est un nouvel index composite plus facile à utiliser en pratique clinique pour évaluer l'activité de la PR et la réponse au traitement.
- ✓ Un nouveau facteur prédictif d'évolution radiologique dans la PR a été mis en évidence. Le ratio RANKL/OPG calculé au bilan initial prédit l'évolution vers une PR érosive.
- ✓ La présence d'anti-CCP au bilan initial d'une polyarthrite indifférenciée prédit l'évolution quasi certaine vers une PR. L'association anti-CCP et épitope partagé a une forte valeur prédictive d'évolution vers une PR.

PATHOGÉNIE

La place des lymphocytes T régulateurs dans la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde (PR)

Les lymphocytes T régulateurs (T reg) sont des lymphocytes T qui se caractérisent surtout par l'expression de CD25 et représentent environ 5 % de la population lymphocytaire T. Les T reg se divisent en sous-populations distinctes : les lymphocytes T qui expriment CD4 et CD25 ou T reg1, les lymphocytes Th2 sécréteurs d'IL-10 et d'IL-4 (T reg2), les autres lymphocytes T CD4+ sécréteurs de TGF- β et d'IL-10 (LT Th3 ou T reg3), les lymphocytes *natural killer* (NK), les lymphocytes T CD8+ régulateurs et les lymphocytes T γ/δ . Les T reg1 se distinguent également selon leur niveau d'expression en CD25 : bas (*low*), moyen (*intermediate*) et élevé (*bright*). Ce sont principalement les T reg CD25+ *bright* qui régulent l'activation des lymphocytes T CD4+. Ces T reg1 jouent un rôle physiologique dans l'immunité acquise dirigée contre un antigène en inhibant la proliféra-

tion et l'activation des lymphocytes Th1 (figure 1). Cette inhibition peut s'exercer par contact direct entre les cellules T reg1 et les lymphocytes T CD4+. La molécule CTLA4 exprimée sur les T reg1 interagit avec la protéine CD28 exprimée sur les lymphocytes T CD4+ et induit un message inhibiteur. L'inhibition des lymphocytes T CD4+ par les T reg1 peut aussi s'exercer à distance par les cytokines suppressives IL-10 et TGF-β qu'elles sécrètent. Les T reg1 jouent un rôle dans les maladies auto-immunes. En effet, le déficit en T reg1 observé dans certaines maladies auto-immunes entraîne un défaut d'inhibition des lymphocytes Th1. Le déficit quantitatif de ces lymphocytes T reg1 aurait un effet permissif sur la reconnaissance d'antigène du soi. Cette rupture de la tolérance favoriserait le développement d'une réponse auto-immune.

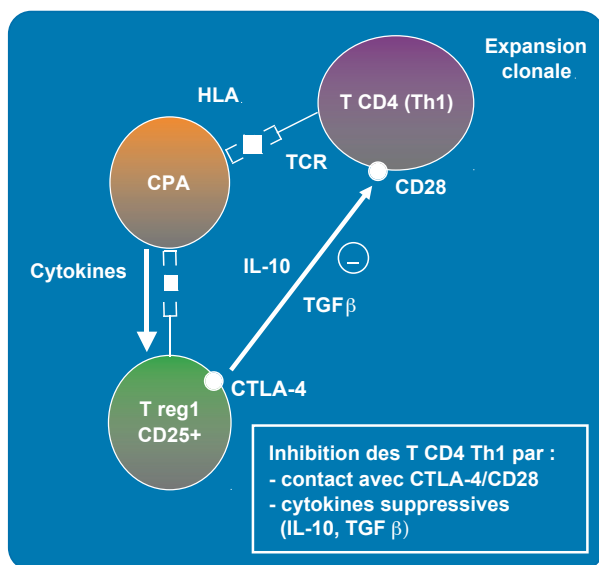


Figure 1. Rôle des T régulateurs CD4+ CD25+ dans l'immunité acquise et auto-immune.

Le rôle des T reg1 dans la pathogénie de la PR a donc été logiquement étudié. Dans le modèle d'arthrite induite par injection intra-articulaire d'albumine sérique de bovin mélangée avec de l'adjuvant de Freund, les souris développent une arthrite plus sévère sur le plan clinique et radiologique après immunodéplétion en T reg1 avec un anticorps anti-CD25+ avant induction de l'arthrite (Frey, 523). Inversement, le transfert intra-articulaire des T reg1 améliore l'arthrite du genou et les scores histologiques (figure 2). L'effet de cette immunodéplétion des T reg1 sur l'arthrite n'est pas observé dans tous les modèles d'arthrite expérimentale. Dans l'arthrite au collagène, l'immunodéplétion en T reg1 n'a aucun effet, tandis que chez les souris thymectomisées, elle induit une arthrite spontanée (Hall, 1411). Le rôle des T reg1 est suggéré par plusieurs travaux. Dans la PR, les T reg1 sont trouvés dans le liquide synovial à une concentration plus élevée (24 % ± 2 %) que dans le sang

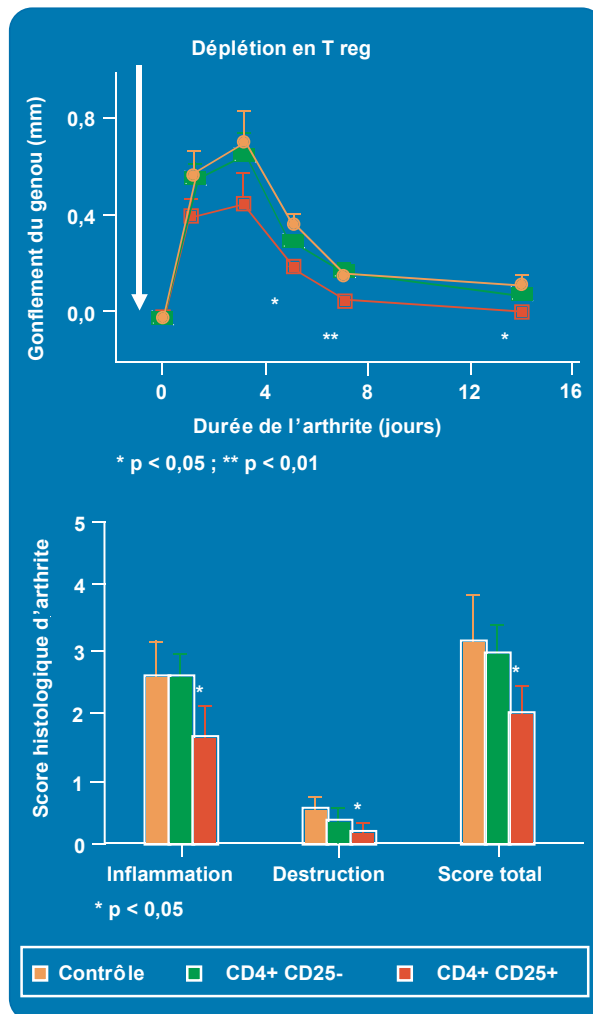


Figure 2. Effet de l'immunotransfert des T reg1 sur les scores histologiques d'inflammation et de destruction articulaire dans le modèle d'arthrite à adjuvant.

périphérique (17 % ± 1 %) (Jocca, 1159). Les T reg1 du liquide synovial expriment plus de molécules inhibitrices comme CTLA4 et ont une activité suppressive sur les T CD4+ supérieure à celle des T reg1 du sang périphérique. Ces derniers pourraient donc être défaillants dans la PR. Cette hypothèse est également suggérée par l'étude de Ehrenstein (537) qui en reprenant 56 PR traitées par anti-TNFα, montre que ceux qui répondent au traitement ont un nombre de T reg1 qui augmente par rapport aux non-répondeurs, 4,8 % versus 2,5 % (p < 0,01). Ce déficit en T reg1 est spécifique de la PR puisqu'il n'est pas observé dans d'autres rhumatismes inflammatoires comme les spondylarthropathies. Les T reg1 extraits du sang périphérique des patients répondeurs aux anti-TNF récupèrent leur capacité à réprimer la prolifération des lymphocytes T CD4+ et la production d'IFNγ in vitro.

Les érosions télomériques : un nouveau concept de l'association HLA et PR

Les érosions télomériques représentent un nouveau concept pour expliquer l'association génétique HLA avec la PR. Elles correspondent au raccourcissement des bras courts des chromosomes sous l'action des télomérases et constituent un phénomène physiologique normalement observé au cours de la réplication cellulaire (mitose), mais habituellement compensé par des mécanismes de réparation. Les télomères sont de plus en plus courts à mesure du vieillissement, mais aussi en cas de réplication cellulaire excessive et incontrôlée comme dans le cancer. Ces érosions télomériques résultent de la réplication cellulaire et/ou d'une défaillance des mécanismes de réparation, en particulier de l'activité des télomérases. Dans la PR, les érosions télomériques sont observées dans les lymphocytes T. L'emballlement du système immunitaire avec une prolifération excessive des lymphocytes T sous l'effet de cytokines pro-inflammatoires induit ces érosions télomériques. **Weyand (1072)** a envisagé une hypothèse génétique liée au gène HLA DRB1*04 pour expliquer les érosions télomériques observées dans la PR. Le gène HLA DRB1*04 accélérerait le vieillissement des cellules impliquées dans la réponse immunitaire, avec en particulier des lymphocytes T sénescents et qui perdraient leur propriété de tolérance aux antigènes du soi. Les télomères sont plus courts chez les malades et les sujets sains HLA DRB1*04 que chez les sujets non HLA DRB1*04 (figure 3). Les érosions télomériques sont plus importantes dans la PR que chez les sujets sains et sont observées dès l'âge de 20 ans (figure 4). Les érosions télomériques ne sont pas observées dans les cellules du sang de cordon, démontrant ainsi qu'elles apparaissent entre 0 et 20 ans. Les mécanismes de réparation des télomères évalués sur l'activité des télomérases sont normaux chez les sujets sains et les PR HLA DRB1*04, démontrant que l'origine des érosions télomériques n'est pas secondaire à une défaillance des mécanismes de réparation des télomères et, par conséquent, qu'elle impliquerait une réplication cellulaire excessive.

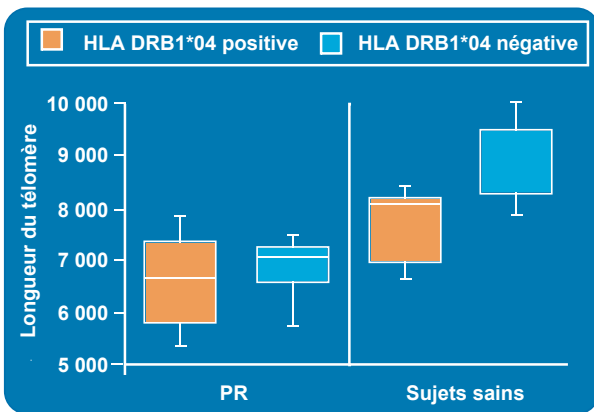


Figure 3. Érosions télomériques chez les sujets sains et les PR HLA DRB1*04. La présence de HLA DRB1*04 détermine un raccourcissement des télomères dans les lymphocytes T.

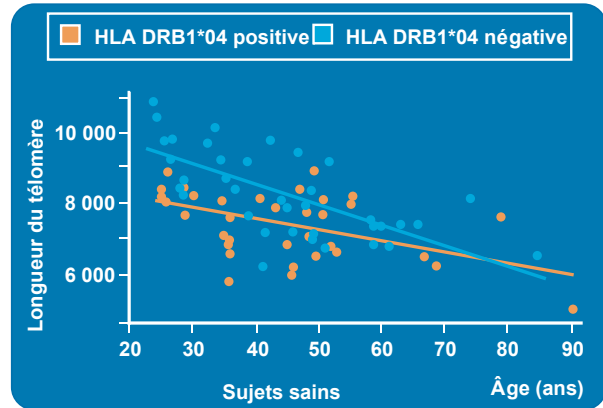


Figure 4. Érosions télomériques chez les sujets sains et les PR HLA DRB1*04 en fonction de l'âge. À 20 ans, les sujets HLA DRB1*04 ont déjà des télomères plus courts que les non-HLA DRB1*04.

Les érosions télomériques ne sont pas observées dans toutes les populations cellulaires : les cellules du sperme sont indemnes alors que les granulocytes (polynucléaires) ont des télomères raccourcis. Le fait que les lymphocytes T et les granulocytes qui sont issus de la même cellule souche hématopoïétique (CSH) aient des érosions télomériques suggère que ces CSH soient la clé de l'explication à l'apparition du raccourcissement télomérique. En effet, le nombre des CSH chez les sujets sains et les malades HLA DRB1*04 est nettement diminué par rapport aux sujets non DRB1*04 ($p < 0,01$). Pour pallier ce déficit en CSH, une augmentation de la réplication cellulaire pourrait être activée. Cette réplication cellulaire excessive entraînerait le vieillissement prématuré des lymphocytes T. Weyand propose le mécanisme suivant pour expliquer l'association génétique HLA DRB1*04 et PR : le gène HLA DRB1*04 provoquerait, pour une raison encore inconnue, une réduction du pool des cellules souches hématopoïétiques. Ce déficit en CSH serait compensé par une augmentation de leur réplication cellulaire avec un vieillissement prématuré des cellules issues des CSH avec raccourcissement télomérique. Le vieillissement prématuré des lymphocytes T issus de ces CSH pourrait leur faire perdre leur capacité de tolérance du soi dans la PR (figure 5).

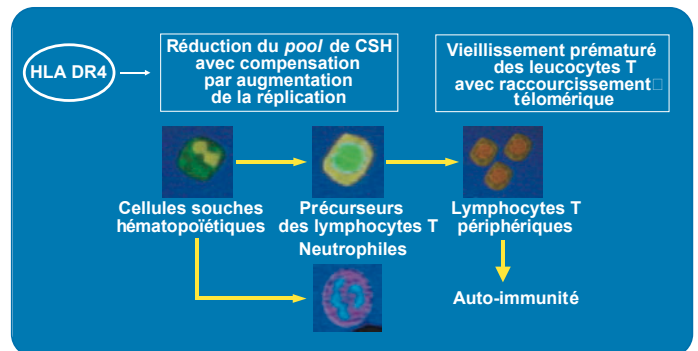


Figure 5. Mécanisme de rupture de la tolérance induite par le gène HLA DRB1*04.

Qu'en est-il des autres maladies auto-immunes ? La question reste entière. On peut s'étonner que ces patients n'aient pas d'autres maladies auto-immunes.

Les statines et l'inflammation

Le rôle du tissu adipeux et des adipocytes qui constituent ce tissu ne se limite pas au métabolisme des lipides. Les adipocytes produisent des protéines ou adipocytokines, comme l'adiponectine, capables d'induire la production de médiateurs de l'inflammation. **Ehling (1197)** montre que l'adiponectine pourrait jouer un rôle dans l'inflammation observée dans la PR (**figure 6**). L'adiponectine est en effet présente dans le liquide synovial des patients atteints de PR à des taux supérieurs à ceux mesurés chez des patients arthrosiques. Elle agit sur les synoviocytes fibroblastiques extraits de patients atteints de PR et induit la production de la cytokine pro-inflammatoire IL-6.

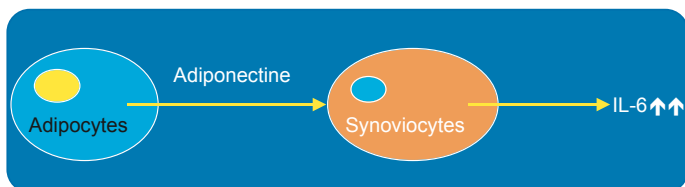


Figure 6. Rôle pro-inflammatoire de l'adiponectine.

Les statines sont des hypolipémiants qui possèdent également une activité anti-inflammatoire. Le mode d'action anti-inflammatoire des statines n'est pas encore bien connu. **Kinderlerer (1805)** montre que l'atorvastatine a une action anti-inflammatoire directe dans un modèle in vitro. Des cellules endothéliales soumises à une hypoxie expriment des protéines inhibitrices du complément CD59 pour protéger la cellule de l'action lytique du complément. Le traitement de ces cellules par atorvastatine augmente l'expression des protéines inhibitrices du complément CD59 et du *decoy activating factor* (DAF), empêchant ainsi l'action lytique du complément.

Cette action anti-inflammatoire des statines est démontrée pour la première fois dans la PR dans l'essai TARA (**McCa-rey, 1742**). Dans cette étude randomisée double aveugle contre placebo, 116 patients ayant une PR active ont été traités pendant 6 mois avec de l'atorvastatine 40 mg/j ou du placebo. L'activité de la PR évaluée sur le DAS 28 était le principal critère d'évaluation. La CRP et le bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, LDL-cholestérol) étaient des critères secondaires. Les deux groupes à l'inclusion étaient comparables pour les paramètres cliniques biologiques, mais aussi pour la prise de corticoïdes. Quarante-vingt-dix-huit patients ont terminé l'étude, 53 dans le groupe traité par atorvastatine et 45 dans le groupe traité par placebo. L'atorvastatine a apporté une amélioration modeste mais significative avec une réduction du DAS 28 de -0,5. Sur le plan

biologique, l'amélioration était encore plus nette avec une réduction de la CRP de -5 mg/l, du LDL-cholestérol de -1,5 mmol/l et des triglycérides de -0,2 mmol/l (**tableau I**).

Tableau I. Étude TARA : effet anti-inflammatoire des statines dans la PR.

	Placebo		Artovastatine		p
	0 mois	6 mois	0 mois	6 mois	
	OR		OR		
DAS 28	6,02	5,93	5,93	5,34	< 0,001
CRP (mg/l)	19,5	24,5	14,5	9,6	< 0,05
LDL (mmol/l)	3,36	3,16	3,11	1,62	< 0,01
TG (mmol/l)	1,39	1,55	1,34	1,10	< 0,01

Dans la PR, l'atorvastatine a donc un effet anti-inflammatoire et exerce efficacement son action hypolipémiante. Les statines pourraient ainsi représenter une thérapeutique intéressante dans la PR pour leurs actions à la fois anti-inflammatoires et hypolipémiantes afin de prévenir le risque cardiovasculaire. Des études prospectives supplémentaires devront être réalisées pour évaluer le véritable effet des statines sur la prévention d'événements cardiovasculaires. Il faudrait obtenir des groupes homogènes également sur le plan des traitements de fond, ce qui n'était pas précisé dans l'étude TARA.

Les mécanismes d'action des anti-TNF

Les anti-TNF ont une action anti-inflammatoire qui peut être très rapide, en 24 heures. Les mécanismes d'action expliquant les effets anti-inflammatoires des anti-TNF restent encore imprécis. Dans une étude randomisée en double aveugle, **Smeets et al. (237 et 631)** ont traité 24 PR soit par infliximab selon le protocole classique 3 mg/kg à S0, S2, S6, soit par placebo. Les synoviales rhumatoïdes de ces patients ont été prélevées avant instauration de l'infliximab, puis aux 2^e et 28^e jours après la première perfusion. Les différentes populations composant l'infiltrat inflammatoire (macrophages CD68, lymphocytes T, plasmocytes) mais aussi l'expression des molécules d'adhésion et des facteurs proangiogéniques ont été analysées. Dès la 48^e heure après la première perfusion d'infliximab, une nette réduction de l'infiltrat inflammatoire est observée (**figure 7**). Dans ce groupe, le nombre de macrophages a diminué significativement avec une réduction de -142 cellules/mm² versus -67 dans le groupe placebo. Pour les lymphocytes T et les plasmocytes, leur nombre tend également à diminuer, mais sans atteindre la significativité statistique. L'expression des molécules d'adhésion E-sélectine est également diminuée 48 heures après la première perfusion d'infliximab (**figure 8**).

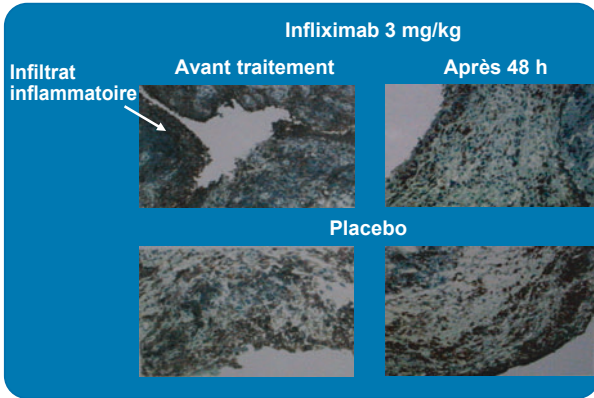


Figure 7. Effet de l'infliximab sur l'infiltrat inflammatoire présent dans la synoviale rhumatoïde.

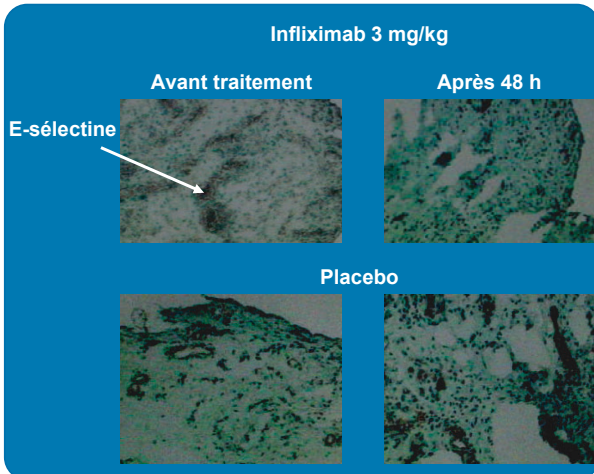


Figure 8. Effet de l'infliximab sur l'expression des molécules d'adhésion E-sélectine dans la synoviale rhumatoïde.

Une réduction de l'expression des molécules d'adhésion ICAM-1 était observée plus tardivement, au 28^e jour. En revanche, le nombre de cellules en apoptose ne varie pas du tout. La bonne réponse à l'infliximab évaluée sur une variation du DAS 28 > 1,2, est corrélée au degré d'infiltration en macrophages CD68+ et à la réduction de l'expression des molécules d'adhésion ICAM-1, VCAM-1 et E-sélectine. L'effet de l'infliximab sur l'infiltration cellulaire dans la synoviale mais aussi l'expression des molécules d'adhésion n'est pas spécifique à la PR. Tak et al. (605) ont réalisé en effet une étude en ouvert sur 12 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par infliximab 3 mg/kg à S0, S2, S6 et S14 avec des biopsies synoviales et cutanées avant traitement et au 28^e jour. Dans la synoviale, ils observent une nette réduction des lymphocytes T, des macrophages et de ICAM-1, mais aussi des facteurs proangiogéniques α V β 3 (86 %, p < 0,05), VEGF (62 %, ns). Dans la peau, les observations sont similaires avec une nette réduction des lymphocytes T et des molécules d'adhésion E-sélectine et ICAM-1.

Des résultats comparables étaient observés par un autre groupe (Veale, 341) sur 9 hommes et 3 femmes atteints de rhumatisme psoriasique traités par infliximab à S0, S2 et S6. L'expression des marqueurs cellulaires et des facteurs angiogéniques a été comparée sur des biopsies cutanées réalisées à l'inclusion et à S8, sur des lésions psoriasiques et sur peau saine. Une réduction significative du nombre de lymphocytes CD3+, CD4+ et des facteurs angiogéniques VEGF et angiopoïétine 2, mais aussi des récepteurs (I et II) au VEGF, était notée (figure 9). La similitude des résultats entre deux différentes pathologies (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique) et aussi entre deux localisations différentes (peau, synoviale) démontre que l'infliximab inhibe le recrutement des cellules pro-inflammatoires du sang périphérique vers le compartiment synovial. La neutralisation du TNF α réduirait l'adhésion des cellules circulantes en inhibant l'expression des molécules d'adhésion, mais réduirait aussi les possibilités de contact avec les cellules endothéliales en inhibant l'angiogénèse (figure 10).

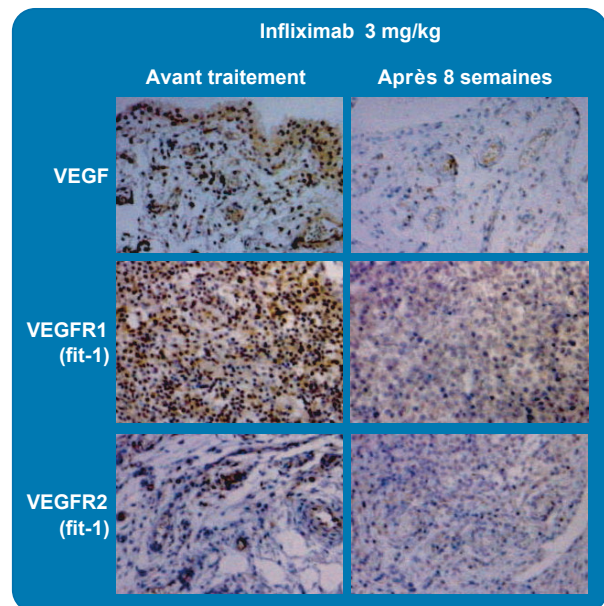


Figure 9. Effet de l'infliximab sur l'expression des facteurs proangiogéniques présents dans la synoviale rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique.

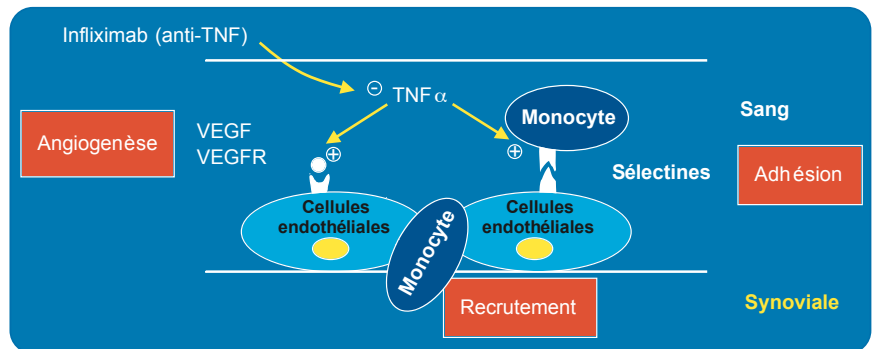


Figure 10. Mécanismes physiopathologiques de l'action des anti-TNF α .

CLINIQUE

Le SDAI, un index simplifié pour évaluer l'activité de la PR

L'activité de la PR et la réponse à un traitement peuvent être actuellement évaluées soit par les critères ACR, soit par le DAS 28 (*disease activity score* calculé à partir de 28 articulations). Le premier est difficile à utiliser en pratique clinique en raison des nombreux paramètres à prendre en compte (7 paramètres). Le DAS 28 est un indice composite plus simple, avec seulement quatre paramètres évalués : le nombre d'articulations douloureuses à la pression (NAD), le nombre d'articulations gonflées (NAG), l'activité de la maladie évaluée par le patient sur l'échelle visuelle analogique (EVA) et la VS. Le handicap du DAS 28 réside dans son calcul qui nécessite l'utilisation soit d'une calculatrice, soit d'abaques.

Smolen (166) propose un nouvel index : le SDAI (*simplified disease activity index*), dont le calcul est plus facile à réaliser (figure 11). En effet, le SDAI représente la somme de cinq paramètres : le nombre d'articulations gonflées d'une part, douloureuses d'autre part, sur 28 articulations examinées, l'activité de la maladie évaluée par le patient et par le médecin sur l'EVA (0 et 10 cm) et la CRP (mg/dl). Un SDAI < 5 correspond à une PR en rémission, un SDAI entre 5 et 20 à une PR peu active, un SDAI entre 20 et 40 à une PR modérément active et un SDAI > 40 à une PR très active. Les variations du SDAI entre deux visites permettent d'évaluer la réponse à un traitement : une variation du SDAI > 20 points correspond à une bonne réponse, une variation entre 10 et 20 points à une réponse partielle et une variation < 10 à une mauvaise réponse. À partir des études pivots évaluant l'adalimumab dans la PR, Smolen montre une très bonne corrélation entre le SDAI et le DAS 28 avec un indice

de corrélation de 0,91 ($p < 0,0001$). Le SDAI pourrait représenter un index plus simple à utiliser en pratique clinique par tous les rhumatologues pour évaluer la réponse à un traitement et l'adapter en fonction des variations de cet index.

Le ratio RANKL/OPG, un nouveau facteur prédictif d'une PR érosive

Le système RANK/RANKL/OPG a été impliqué dans la destruction articulaire observée dans la polyarthrite rhumatoïde. RANKL (*receptor activator of NFκB ligand*) est une cytokine capable d'induire la différenciation des précurseurs des ostéoclastes et de les activer. OPG (ostéoprotégérine) représente le récepteur soluble de RANKL et empêche la liaison de RANKL avec son récepteur RANK, s'opposant ainsi à l'ostéolyse. Le rôle de ces molécules dans la destruction articulaire a logiquement incité à rechercher si les concentrations de RANKL et OPG au début de la PR pouvaient représenter un facteur prédictif d'évolution vers une PR érosive.

Geusens et al. (1145) ont mesuré en ELISA les concentrations de RANKL et OPG dans le sérum des patients qui avaient été inclus dans l'étude COBRA. Cette étude randomisée en double aveugle avait évalué dans les PR récentes l'efficacité d'un traitement intensif associant méthotrexate, salazopyrine, prednisone pendant 6 mois puis salazopyrine seule versus salazopyrine seule d'emblée. Un suivi radiologique annuel a été réalisé sur une durée moyenne de 5 ans et la progression des dégâts radiologiques a été évaluée à l'aide du score de Sharp modifié par van der Heijde. Un score de Sharp > 2 unités par an distinguait les PR qui évoluaient sur le plan radiographique de celles qui n'évoluaient pas ou peu. Après analyse multivariée, les patients avec un taux de RANKL élevé ont un risque plus élevé de développer une PR érosive (odds-ratio 4,4 [IC₉₅ : 1,5-13]). Inverse-

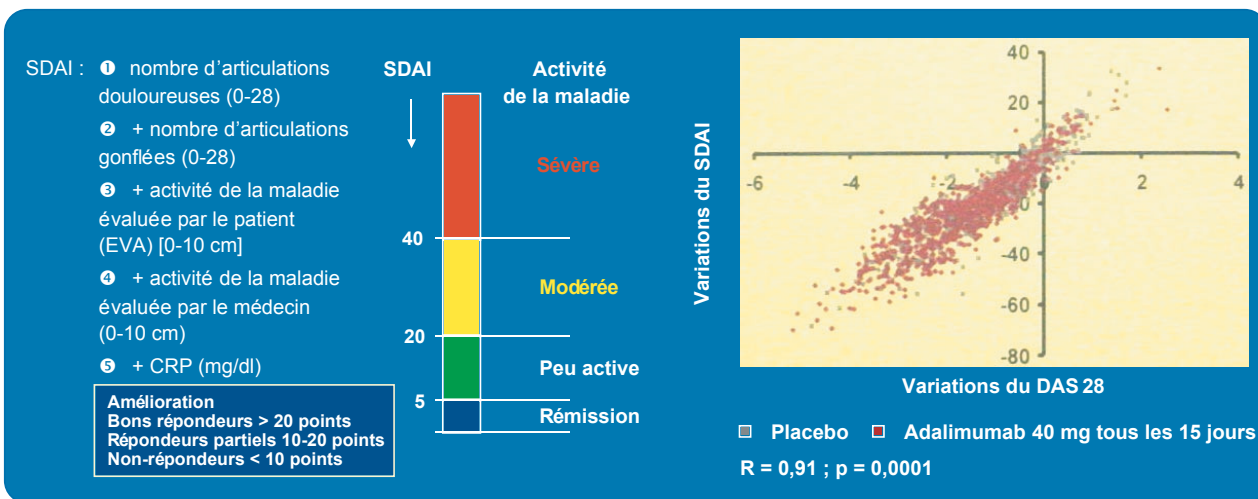


Figure 11. Le SDAI, un nouvel index d'activité de la PR.

ment, les PR ayant un taux d'OPG bas au bilan initial ont un risque faible de développer une PR érosive (odds-ratio 0,29 [IC₉₅ : 0,1-0,85]). Lorsque le ratio RANKL/OPG est analysé, les patients avec un ratio RANKL/OPG élevé ont une évolution radiologique sévère avec un score de Sharp > 6 unités par an, tandis que ceux ayant un ratio RANKL/OPG bas ont une PR peu érosive (figure 12). Le ratio RANKL/OPG, associé au DAS 28, prédit la dégradation radiologique la plus sévère avec une variation du score de Sharp > 10 unités par an. Au total, le ratio RANKL/OPG analysé à l'état initial est prédictif d'une évolution radiologique sévère lorsqu'il est élevé. L'analyse combinée du ratio RANKL/OPG et du DAS 28 est prédictive de l'évolution radiologique la plus sévère. Il est regrettable de ne pas avoir les valeurs permettant de différencier un ratio élevé d'un

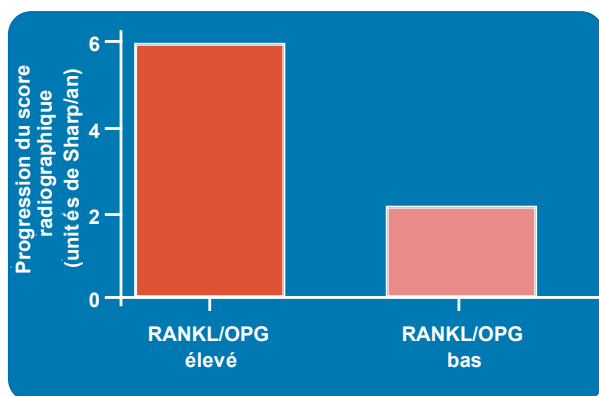


Figure 12. Le ratio RANKL/OPG, un facteur prédictif d'évolution vers une PR érosive.

ratio bas.

Les anticorps anti-CCP, un facteur de diagnostic précoce de PR

Les anti-CCP sont des anticorps qui reconnaissent des peptides citrullinés. Leur sensibilité est d'environ 50 % et leur spécificité proche de 100 %. Plusieurs études montrent maintenant que ces anti-CCP ont une valeur de diagnostic précoce dans la PR. Van Gaalen et al. (168) ont suivi prospectivement 318 polyarthrites indifférenciées. Au bilan initial, 69 patients avaient des anti-CCP positifs et 249 des

anti-CCP négatifs. Après 3 ans d'évolution, 127 patients ont développé une PR définie selon les critères ACR 1987. Sur ces 127 PR, 63 avaient des anti-CCP négatifs au bilan initial et 64 des anti-CCP positifs. En conclusion, 93 % (64/69) des patients qui avaient des anti-CCP positifs au bilan initial ont développé une PR, soit un risque relatif de 37,8 (IC₉₅ : 13,8-119,9). Cinquante pour cent (63/127) des patients qui avaient des anti-CCP négatifs au bilan initial ont développé une PR. La présence d'anti-CCP dans une polyarthrite indifférenciée débutante est fortement prédictive d'une évolution vers une PR. Il aurait été intéressant de connaître les PR qui avaient au bilan initial des anti-CCP négatifs et qui se sont ensuite positivées après les 3 ans de suivi. Ces résultats sont confirmés par l'étude française VerA (*very early diagnosis of rheumatoid arthritis*) (Vittecoq, 178, 743). Dans cette étude, 314 patients qui avaient plus de deux articulations gonflées persistantes depuis 4 semaines et évoluant en moyenne depuis 4,2 mois ont été suivis régulièrement pendant un an. Sur ces 314 patients, 176 ont développé une PR définie selon les critères ACR 1987. L'analyse par régression logistique définit les anti-CCP comme le meilleur facteur prédictif d'évolution vers une PR avec un RR de 11.

L'association anti-CCP-épitope partagé prédit le diagnostic de PR avant tout symptôme clinique

À l'ACR 2002, Dahlqvist avait montré, à partir d'une banque de sang prélevé avant que le diagnostic de PR soit posé, que les anti-CCP étaient présents avant l'apparition des premiers symptômes articulaires. Berglin (177) a repris cette étude pour évaluer la valeur prédictive des anti-CCP, des facteurs rhumatoïdes (FR) et de l'épitope partagé pour le diagnostic de PR. À partir d'une banque de sang prélevé pendant 15 ans chez 190 000 sujets normaux, 59 personnes qui ont développé une PR ont été identifiées. Une population de 118 témoins a été sélectionnée à partir de la même population de donneurs de sang. Les porteurs de l'épitope partagé n'avaient pas plus d'anti-CCP que les non-porteurs. L'association épitope partagé/anti-CCP a la valeur prédictive la plus élevée, avec un risque relatif de développer une PR de 66,8 (8,3-539). Les patients ayant des anti-CCP positifs mais pas d'épitope partagé avaient un RR de développer une PR de 25,1 (28-222,9). On peut regretter que la valeur prédictive n'ait pas été recherchée pour les personnes possédant à