



HAL
open science

Polyarthrite rhumatoïde ACPA-positive versus ACPA-négative : deux maladies érosives différentes en radiographie et en échographie

Julien Grosse

► **To cite this version:**

Julien Grosse. Polyarthrite rhumatoïde ACPA-positive versus ACPA-négative : deux maladies érosives différentes en radiographie et en échographie. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297715

HAL Id: hal-03297715

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297715>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Julien GROSSE

Le 24 mai 2019

Polyarthrite rhumatoïde ACPA-positive versus ACPA-négative : deux maladies érosives différentes en radiographie et en échographie

Membre du jury :

Présidente : Madame le Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE

Juges : Monsieur le Professeur Damien LOEUILLE (Directeur de thèse)

Monsieur le Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

Monsieur le Docteur Nicolas ROUX

Madame le Docteur Elodie BAUER



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne
Pr Laure JOLY**

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

===== **DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

===== **PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCÉ - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François
KOHLER

Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{er} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{er} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie
CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM
TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{er} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{er} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian
RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{er} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{er} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur
Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWÈGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4° sous-section : (Génétiq

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

**À notre Maître et Présidente de thèse,
Madame le Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE,
Professeur des Universités, Professeur de Rhumatologie,
Chef du service de Rhumatologie,**

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse et de juger notre travail.

Nous vous remercions pour vos qualités pédagogiques dont nous avons pu bénéficier au cours de nos années d'études. Vous nous avez appris à donner le meilleur de nous-même, en nous poussant toujours à l'excellence. Vous êtes restée disponible, que ce soit dans le service, ou pour nous aider à élaborer ce travail et d'autres travaux comme la rédaction du case report. Nous vous remercions de nous transmettre combien la rhumatologie est une discipline noble et passionnante. Nous espérons avoir l'honneur de pouvoir continuer à apprendre à vos côtés.

Veillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect et de notre sincère reconnaissance.

**À notre Maître, Directeur de thèse et Juge,
Monsieur le Professeur Damien LOEUILLE,
Professeur des Universités, Professeur de Rhumatologie,**

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury et de juger notre travail après l'avoir dirigé.

Vous avez été à l'origine de ce projet que vous avez partagé avec passion. Vous nous avez accompagné tout au long de ce travail, et êtes resté très disponible pour répondre à nos interrogations. Nous avons particulièrement apprécié travailler avec vous, que ce soit pour ce travail, dans le service, ou encore lors de notre formation en échographie ostéo-articulaire et en rhumatologie interventionnelle. Nous avons aimé partager ces bons moments avec vous, grâce notamment à votre sympathie et à votre bienveillance.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT,

Professeur des Universités, Professeur d'Immunologie,

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et de juger notre travail.

Nous vous remercions pour votre contribution à ce travail en nous ayant fourni une partie des données biologiques, à savoir les dosages des ACPA et des FR. Nous vous remercions de nous avoir accueilli au laboratoire d'Immunologie et de nous avoir permis de nous familiariser avec les différentes techniques de dosage des ACPA et des FR.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

À notre Juge,

Monsieur le Docteur Nicolas ROUX,

Docteur en Rhumatologie,

Je te suis très reconnaissant d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Tu resteras toujours mon Mentor, celui qui m'a appris les bases de la rhumatologie et qui m'a fait aimer cette discipline en me transmettant ta passion. J'ai énormément appris à tes côtés, aussi bien sur le plan humain que professionnel. Je te remercie pour tes conseils, ta patience, ton implication dans notre formation d'interne, et pour ton humour.

À notre Juge,

Madame le Docteur Elodie BAUER,

Docteur en Rhumatologie,

Je te suis très reconnaissant d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Je te remercie pour ta bonne humeur communicative, ta faculté à garder le sourire en toutes circonstances, ta simplicité, ta patience, et ta gentillesse infinie. J'ai pris énormément de plaisir à travailler avec toi.

À ma famille,

À mon grand-père, tu me manques tellement. Je te dédie cette thèse.

À mes parents, je me revois encore vous annoncer que je veux faire médecine... Vous avez toujours cru en moi et m'avez toujours soutenu pendant toutes ces années, les rendant plus faciles à vivre. Je ne pouvais pas rêver mieux comme modèles. Merci d'avoir créé une famille aussi formidable que la nôtre, et pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je vous aime.

À ma sœur et à mon frère, pour tous ces moments passés en famille, à rigoler sans s'arrêter, et à s'offrir des « cadeaux cons ». Vous êtes les meilleurs.

À mes grand-mères, pour tout le bonheur que vous m'apportez.

À Benita, pour m'avoir soutenu et supporté au quotidien. Tu es une femme extraordinaire. J'ai beaucoup de chance de t'avoir. On a déjà partagé tellement de choses, et ce n'est que le début... Le meilleur reste à venir. Tu es désormais « le rayon de soleil » de toute la famille. Je t'aime.

À toute ma grande famille, Christine, José, Marie, Rosine, Françoise, Romain, Alice, Jean-Guy, Céline, Camille, Sophie et mon filleul Antonin, merci pour vos encouragements et tous ces bons moments passés ensemble.

À Pierre-Alexandre, qui fait lui aussi partie de la famille ! (malgré ton humour parfois très noir)

À ma belle-famille, Agata, Christophe, David et Simon, merci pour votre joie de vivre et pour essayer de m'apprendre (désespérément) le polonais.

À mes amis,

À Tom, Alex et Thib, vous êtes la définition-même de l'amitié. Même à des centaines de kilomètres, je sais que je pourrai toujours compter sur vous, et qu'on pourra toujours se retrouver à l'autre bout du monde ensemble (comme par exemple chez El Rancho).

À Hugo, ou encore « Gugu », il me serait impossible de résumer en quelques lignes tous ces bons moments passés depuis la P1. Qu'est-ce qu'on a pu rire... Pourvu que ça continue, je ne demande que ça ! Merci d'avoir toujours été là pour moi depuis des années.

À Rodo, ou devrais-je dire « le Coach ! » Merci pour toutes ces soirées mémorables où tu es toujours le premier à mettre l'ambiance. J'espère qu'on va fêter cette « chthèse » dignement !

À Paul, le « Tentaculos », toujours dans les bons coups !

À Mathieu C., Pierre et Valentin, en souvenir notamment de nos aventures à Rozy / Jussy / Ste Ruf, et de votre soutien indéfectible au FCM (surtout toi Pierre hein !)

À Mathieu B., alias « Mathos », une belle rencontre, avec déjà de nombreux fous rires à notre actif grâce à ton sens de l'humour décalé et ton rire légendaire.

À Thibaut « Cornichon », **À Julian** « 'Comment tu vas ? (avec l'accent) », merci pour votre bonne humeur communicative.

À Constance, toi qui m'a pris mon Hugo (haha). De super moments passés tous les 4, et bientôt tous les 5. Je suis tellement heureux pour vous, et vous souhaite plein de bonheur. (En espérant toujours être le parrain... **Hugo**, à bon entendeur)

À Elodie, « Kiki », merci pour ton côté pétillant et pour les couvertures ramenées à Saint-Symph.

À mes potes de médecine, sans qui toutes ces années d'études n'auraient pas eu la même saveur, et plus particulièrement

Gautier, « Gotch », pour tous ces moments passés ensemble à faire les « trongz » puis à refaire le monde autour d'une assiette kébab le lendemain ! Je te souhaite le meilleur avec **Perrine**.

Julien, « Joul's », « Edinson », je pense surtout à notre 6^{ème} année où on a vécu des émotions indescriptibles. Sans toi, crois-moi, je n'aurais jamais aussi bien réussi. Merci infiniment. Je te souhaite que des bonnes choses avec **Charlotte F**.

Simon, « Moine », en souvenir des « dégustants », du ski, des parties de pétanque avec notre ami Paul, de nos soirées endiablées... Difficile à résumer ! Je te souhaite plein de bonheur avec **Charlotte D**.

Louis, « Loulou », pour ton sens de la fête, tes expressions improbables, ta générosité, toujours prêt à rendre service !

Charles, « Charb », **Alex**, « Le Drag », **Mehdi** « Dem' », et **Loïc** « Lolo », pour tous ces bons moments passés ensemble.

Daphné, « Dada » pour toutes ces heures passées à échanger nos histoires en tous genres.

Margaux, la niçoise, pour tous ces délires partagés ensemble !

À **Christophe**, « Stophe », notamment pour ce superbe plongeon à Sainte-Maxime !

À **Amande**, pour ta bonne humeur en toutes circonstances et ta générosité. Je te souhaite le meilleur avec Math, et beaucoup de bonheur à venir.

À **Axel, Lucie et Gogo**, pour votre soutien et ces moments passés à vos côtés.

À **la famille Toussaint**, malgré notre rivalité Metz/Nancy !

À **la famille Lambert**, pour tous ces fous rires depuis ma plus tendre enfance !

Sans oublier les « collègues » **Chaudoin**, et **J-E**, pour toutes ces bonnes soirées passées ensemble.

À Monsieur le Docteur Patrice PERE,

Je vous remercie pour ces moments passés en votre compagnie. Votre bonne humeur et votre humour nous manquent dans le service !

À Madame le Docteur Anne-Christine RAT,

Je vous remercie pour votre pédagogie et vos conseils notamment concernant les analyses statistiques.

À mes maîtres d'internat, qui ont contribué à ma formation tout au long de mon internat,

Messieurs les Docteurs Fabrice COLNOT, Pascal HENNEQUIN, Guillaume TISSERAND, et Mory CAMARA, du service de Médecine B du Centre Hospitalier Emile Durkheim à Epinal,

Madame le Docteur Annalisa CELANT, du service de Rhumatologie de l'Hôpital Belle-Isle à Metz,

Mesdames les Docteurs Caroline JEANSOLIN et Hélène ADAM, et Messieurs les Docteurs Olivier AUBERT et Philippe MEYER, du service de Rééducation du Centre Florentin à Nancy,

Mesdames les Docteurs Josiane TOUBA, Véronique CLEMENT-MARTIG et Marie-Charlotte GAUTIER, Monsieur le Docteur Philippe THOMAS, du cabinet libéral de Rhumatologie à Thionville,

Mesdames les Docteurs Isabelle THAON et Emmanuelle PENVEN, du service de Pathologies Professionnelles à Nancy.

Au Docteur François MAURIER,

Je tiens à vous remercier pour votre gentillesse et votre partage de savoir.

À mes aînés,

À Oriane, Julia et Marie, merci pour tous ces fous rires ! Que de bons moments passés à vos côtés. Longue vie à « la dream team » ! **À Rémy,** pour ta bonne humeur et tes blagues parfois (souvent) borderline ! **À Clémence,** pour ton sens de l'humour et ta gentillesse. **À Julian,** pour ton aide à mes débuts en Rhumatologie, et **à Marine.**

À mes co-internes de Rhumatologie,

À Edem pour ton aide et ton implication dans ce travail, et pour toutes ces heures partagées de « cockpitage » ! Cela a été un vrai plaisir de travailler avec toi. **À Alexandra,** alias « l'américaine », toujours prête pour rigoler ! **À Sarah,** qui a dû me supporter dès le premier semestre dans les Vosges ! **À Gaëlle** (alias « Gagou »), malgré tes autocollants sur ta voiture. **À Stéphane,** en souvenir d'une soirée mémorable « Cortex les pyramides ! ». **À Manon,** co-référente qui ne lâche rien, toujours prête à faire la fête ! **À Caroline,** pour tous ces fous rires et ton sens de l'humour. **À Benjamin,** que le peuple grenat a accueilli les bras ouverts (Préjant !). **À Pierre,** alias « Lord Groizard ». Mais aussi **à Marie, Jonas et Marion,** les petits nouveaux.

À tous mes autres co-internes rencontrés pendant mes différents stages, notamment **à Clémence et Louisa,** mes acolytes de Patho Pro. **À Joseph,** mon sparring partner dans les Vosges !

À toute l'équipe du service de Rhumatologie,

Infirmières, aides-soignantes, ASH, secrétaires (mention spéciale à Marie-Odile), qui contribuent à la bonne ambiance au quotidien dans notre travail.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

ABRÉVIATIONS

ACPA : Anticorps anti-peptides citrullinés / Anti-citrullinated protein antibodies

ACPA+ : ACPA-positive

ACPA- : ACPA-negative

ACR : American College of Rheumatology

bDMARDs : biological Disease Modifying Antirheumatic Drugs

sDMARDs : synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs

CRP : C-reactive protein

DAS 28 : Disease Activity Score 28

ESR : Erythrocyte Sedimentation Rate

EULAR : European League Against Rheumatism

FR : Facteurs Rhumatoïdes

MCP : Metacarpophalangeal joints

MTP : Metatarsophalangeal joints

NSAIDs : Non-steroidal anti-inflammatory drugs

OR : Odd Ratio

PIP : Proximal interphalangeal joints

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RA : Rheumatoid Arthritis

RF : Rheumatoid Factor

RX : Radiography

SD : Standard Deviation

SHSe : The modified Sharp/van der Heijde score for erosions

US : Ultrasonography / Ultrasound

USSe : The total US score for erosions

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	22
AVANT-PROPOS.....	25
1. GÉNÉRALITÉS.....	25
1.1 Définition des ACPA : Processus de citrullination	25
1.1.1 Facteurs de risque génétiques.....	26
1.1.2 Facteurs de risque environnementaux.....	26
2. RÔLE DES ACPA DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	27
2.1 Rôle dans la physiopathologie de la PR	27
2.1.1 ACPA et résorption osseuse	27
2.1.2 ACPA et nociception.....	28
2.2 Historique des tests utilisés pour la recherche des ACPA.....	28
2.2.1 Anticorps antifilagrine.....	28
2.2.2 Tests anti-CCP.....	28
2.3 Rôle diagnostique	30
2.4 Rôle pronostique	32
2.4.1 ACPA et atteinte érosive	32
2.4.2 ACPA et morbi-mortalité	34
2.5 Rôle thérapeutique.....	35
2.6 Schéma de synthèse.....	36
3. ACPA EN DEHORS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	37
Références.....	38
ARTICLE.....	42
1. INTRODUCTION	43
2. METHODS.....	44
Population	44
Biological assessment.....	44
Radiography assessment.....	45
Ultrasound assessment.....	45
Localization and grading of erosions.....	46
Definition of erosive RA on ultrasound.....	47

Statistical analysis	47
3. RESULTS	48
Demographic characteristics of the population.....	48
Radiographic evaluation	50
Reproducibility	50
Prevalence of erosive RA according to the 2013 EULAR definition	50
Localization of erosions according to unilateral or bilateral joint damage	50
Severity of erosions according to the SHSe.....	52
Ultrasound evaluation.....	53
Reproducibility	53
Prevalence of erosive RA according to two definitions	53
Localization of erosions according to unilateral or bilateral joint damage	53
Distribution of erosions according to joint facets and erosive grades	53
Severity of erosions using the USSe.....	55
Factors associated with erosive RA	56
On radiography	56
On ultrasonography	56
4. DISCUSSION	58
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	62
RÉFÉRENCES.....	68

AVANT-PROPOS

1. GÉNÉRALITÉS

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique qui touche typiquement les articulations de petite et de moyenne taille de manière symétrique. Il s'agit du rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent en France, avec une prévalence estimée entre 0.3 et 1.0% (1), touchant essentiellement les femmes entre 40 et 60 ans.

La PR est une maladie auto-immune en la présence d'auto-anticorps comme les facteurs rhumatoïdes (FR), mais aussi et surtout les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA), qui peuvent être retrouvés de nombreuses années avant le début apparent de la PR (2).

Les ACPA, retrouvés chez 60 à 70% des patients ayant une PR, sont considérés comme étant le biomarqueur le plus spécifique de PR, plus spécifique que les FR (3). En effet, les FR peuvent être détectés dans d'autres situations pathologiques (autres rhumatismes inflammatoires, connectivites, syndrome de Gougerot-Sjögren (4)...), dans certaines infections, et même chez des sujets sains.

1.1 Définition des ACPA : Processus de citrullination

Les ACPA forment un groupe d'anticorps dirigés contre diverses protéines citrullinées. La citrullination d'une protéine est une modification post-traductionnelle correspondant à la déimination (perte d'un résidu NH₂) d'un ou plusieurs de ses

acides aminés arginine, transformés en acides aminés citrulline via la peptidylarginine déiminase (PAD). (Figure 1)

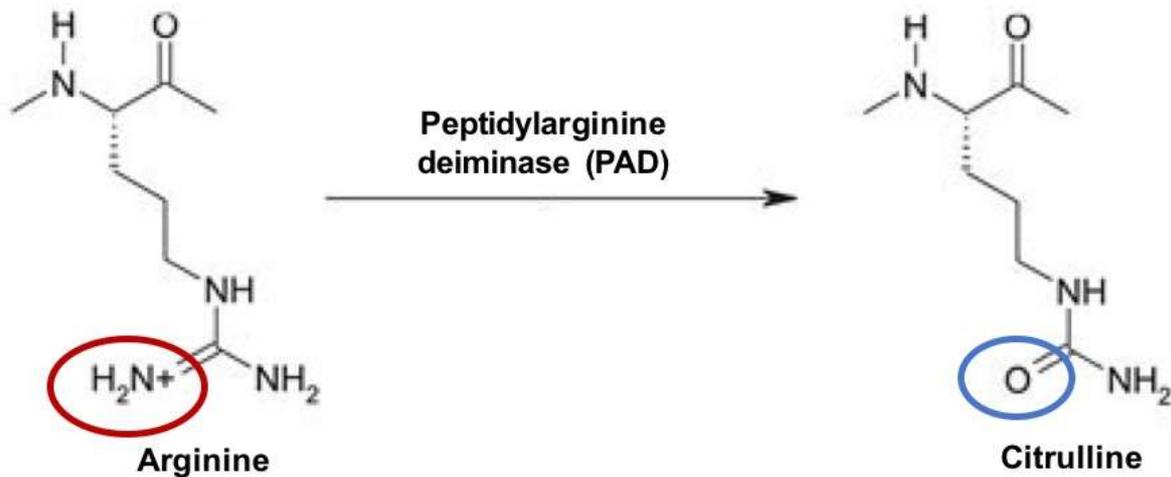


Figure 1 : Mécanisme de citrullination : modification enzymatique de l'arginine en citrulline par la peptidylarginine deiminase (PAD)

1.1.1 Facteurs de risque génétiques

Dans la PR ACPA-positive (ACPA+), le risque génétique est lié à la présence de l'épitope partagé porté par la chaîne β 1 des molécules HLA-DR (5). L'épitope partagé est une séquence commune d'acides aminés situés entre la position 70 à 74 de la chaîne HLA-DRB1. Il est présent chez environ 70% des PR ACPA+ avec un effet dose (6). Dans la PR ACPA-négative (ACPA-), l'association avec l'épitope partagé est également retrouvée mais de façon inconstante.

D'autres allèles de susceptibilité à la PR ACPA+ ont également été mis en évidence, comme le PTPN22.

1.1.2 Facteurs de risque environnementaux

Le tabac est le facteur de risque environnemental le plus important dans la PR. L'association d'une consommation tabagique et de facteurs génétiques (épitope

partagé et PTPN22) a été observée majoritairement chez les patients atteints de PR avec des ACPA (3). Il a par ailleurs été montré que les protéines citrullinées étaient présentes dans un pourcentage plus élevé de cellules issus de lavage broncho-alvéolaire de patients fumeurs par rapport à des patients non-fumeurs. Ces observations indiquent que le tabac favoriserait la citrullination de peptides, qui seraient reconnus par les molécules HLA contenant l'épitope partagé.

Certains agents infectieux comme Porphyromonas gingivalis et Actinobacillus actinomycetemcomitans, bactéries hautement pathogènes incriminées dans certaines formes de parodontites, sont également capables d'induire une citrullination des peptides (7).

2. RÔLE DES ACPA DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

2.1 Rôle dans la physiopathologie de la PR

2.1.1 ACPA et résorption osseuse

La destruction osseuse dans la PR est initiée par les deux mécanismes suivants : un mécanisme auto-immun et un mécanisme inflammatoire (8). Le mécanisme auto-immun est médié par les ACPA, qui altèrent le métabolisme osseux dès la phase « pré-PR ». Harre et al. (9) ont montré que l'injection intraveineuse à des souris d'ACPA était à l'origine d'une ostéopénie et un nombre augmenté d'ostéoclastes actifs était retrouvé sur les tibias des souris, témoignant d'un rôle spécifique des ACPA dans l'ostéoclastogénèse et l'activation des ostéoclastes.

2.1.2 ACPA et nociception

Wigerblad et al. (10) ont montré que l'injection d'ACPA de patients PR à des souris entraînait un comportement algique se traduisant notamment par une diminution des mouvements effectués et une augmentation de la sensibilité au froid et à la chaleur, sans inflammation associée. Ces résultats soulèvent l'hypothèse que les arthralgies qui précèdent le début de la PR pourraient être la conséquence directe de la présence d'ACPA.

2.2 Historique des tests utilisés pour la recherche des ACPA

2.2.1 Anticorps antifilagrine

La mise en évidence d'anticorps dirigés contre des protéines citrullinées remonte à 1964 avec la mise en évidence du facteur anti-périnucléaire (APN), puis ultérieurement des anticorps anti-kératine (AKA). (11,12) Il s'agit d'auto-anticorps de type IgG dirigés contre la filagrine, détectés par immunofluorescence indirecte. Leur spécificité est plutôt bonne (supérieure à 90% pour les AKA), mais leur utilité diagnostique est limitée en raison d'une faible sensibilité (40 à 60%) et de défauts de méthodologie (subjectivité de leur détection, absence de standardisation de l'antigène...).

2.2.2 Tests anti-CCP

En 1998, Schellekens et al. (13) ont montré que la citrulline est la cible antigénique reconnue par des anticorps spécifiques présents dans le sérum de patients atteints de PR. C'est sur ce principe que des techniques immunoenzymatiques pour la recherche des ACPA se sont développés.

Des tests anti-CCP1 (antipeptides cycliques citrullinés de première génération) ont alors fait leur apparition, détectant des anticorps d'isotype IgG dirigés contre des peptides cycliques citrullinés, avec une sensibilité estimée entre 45 et 68% selon les études.

Des tests anti-CCP de deuxième génération, appelés anti-CCP2, ont été commercialisés en 2002, utilisant un mix de peptides synthétiques choisis pour être les plus discriminants possibles. Ces coffrets, dont la composition exacte n'est pas connue, ont permis une augmentation de la sensibilité (67 à 82%) tout en maintenant une très forte spécificité (90 à 98%).

Des tests anti-CCP de troisième génération (anti-CCP3) ont également été commercialisés par la suite, utilisant des peptides synthétiques cycliques citrullinés qui seraient différents de ceux utilisés dans les coffrets anti-CCP2. Ces tests auraient des performances comparables à celles des tests anti-CCP2 (14–17) (Figure 2).

Les tests anti-CCP2 et anti-CCP3 sont les deux tests utilisés de nos jours en pratique clinique.

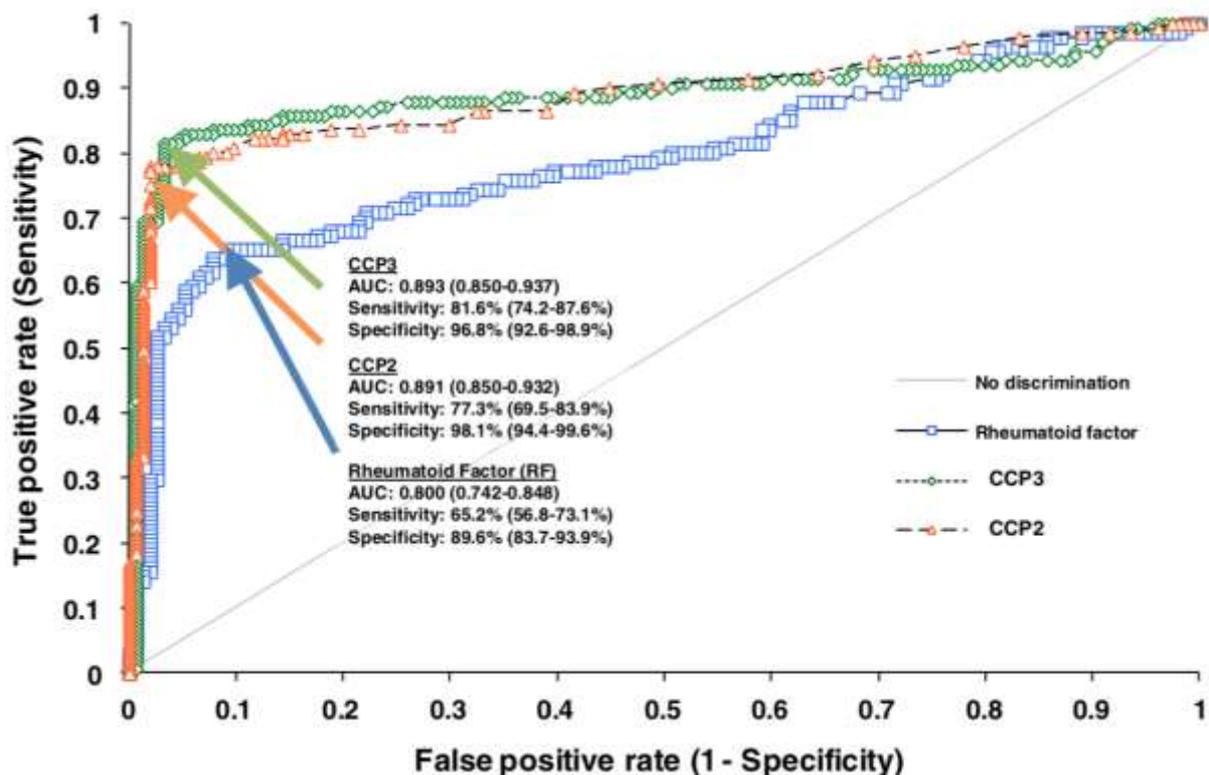


Figure 2 : Analyse des performances des tests anti-CCP2, anti-CCP3 et FR. Les valeurs de sensibilité, spécificité et d'aire sous la courbe (AUC) sont présentées dans la figure. Les deux tests d'ACPA ont montré des performances similaires, supérieures à celle du test recherchant les FR. (17)

D'autres protéines citrullinées ont été décrites comme étant des cibles de la réponse auto-immune de la PR comme le fibrinogène, la vimentine (18), l' α -enolase (19), et l'EBNA-1 par exemple, et ont été utilisées pour développer d'autres tests diagnostiques.

2.3 Rôle diagnostique

Les bonnes performances des tests recherchant les ACPA ont conduit à proposer de modifier en 2010 les *critères de classification ACR 1987*, en y ajoutant comme critère sérologique la présence et le taux des ACPA, pouvant rapporter 2 à 3 points sur les 6 points sur 10 nécessaires au diagnostic de PR, conférant ainsi aux ACPA un rôle majeur dans le diagnostic de PR. (Tableau 1 et Figure 3)

Tableau 1 : Critères ACR 1987 (20)

1. Raideur matinale	Raideur matinale articulaire ou péri-articulaire d'au moins une heure
2. Arthrite de ≥ 3 articulations	≥ 3 articulations ayant eu une synovite constatée par un médecin (les 14 régions concernées sont les IPPs, MCPs, poignets, coudes, genoux et chevilles)
3. Arthrite des articulations des mains	≥ 1 articulation tuméfiée au niveau des poignets, des IPPs ou MCPs
4. Arthrite symétriques	Atteinte simultanée des mêmes articulations de façon bilatérale
5. Nodules rhumatoïdes	Nodosités sous-cutanées sur des crêtes osseuses, des surfaces d'extension ou en situation péri-articulaire
6. Facteur rhumatoïde	Positivité du facteur rhumatoïde
7. Modifications radiographiques	Modifications typiques de la PR sur les clichés des mains et des poignets
4/7 critères nécessaires pour la polyarthrite rhumatoïde, avec critères 1 à 4 présents depuis ≥ 6 semaines.	

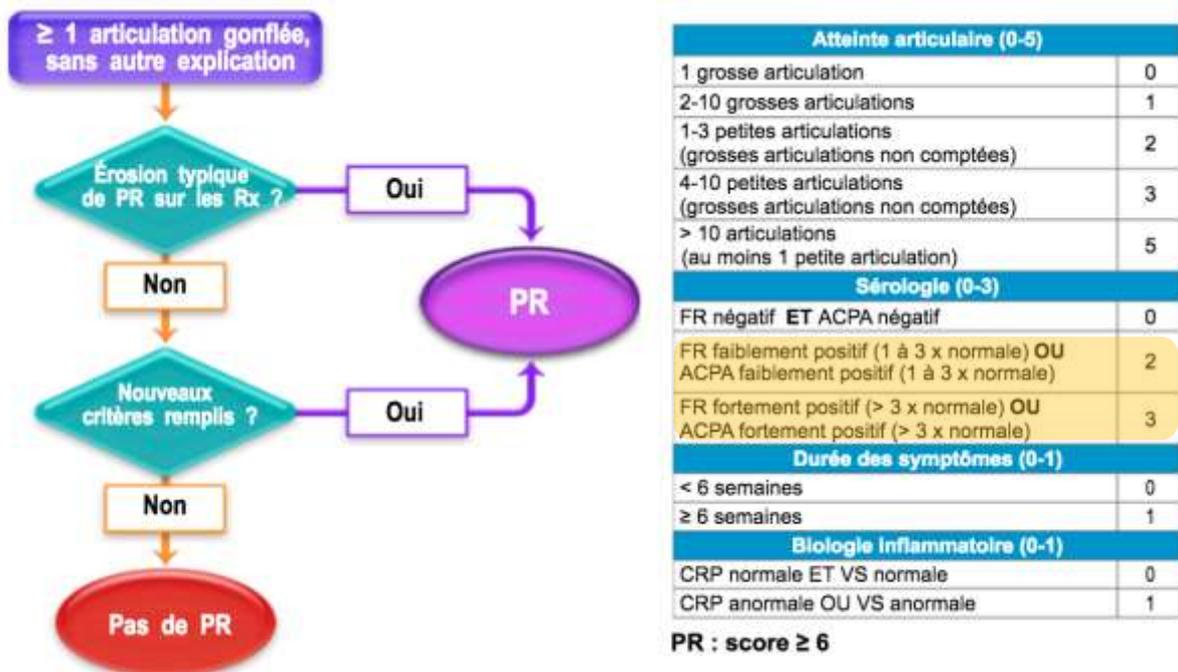


Figure 3 : Critères ACR/EULAR 2010 (21)

2.4 Rôle pronostique

Les ACPA font partie des facteurs de mauvais pronostic de la polyarthrite rhumatoïde, définis par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2019 (22). (Tableau 2)

Tableau 2 : Facteurs de mauvais pronostic selon les recommandations de la Société Française de Rhumatologie (22)

Facteurs de mauvais pronostic : recommandations SFR 2019
Érosions osseuses précoces
Niveau élevé de syndrome inflammatoire biologique (VS et CRP)
Nombre élevé d'articulations gonflées
Présence de FR et d'ACPA, particulièrement en cas de taux élevés ($\geq 3N$)
Activité de la maladie modérée à forte malgré un traitement par csDMARD
Échec de ≥ 2 csDMARDs

2.4.1 ACPA et atteinte érosive

Les ACPA constituent un facteur prédictif majeur de survenue d'érosions en radiographie, au même titre que la présence d'érosions au préalable et que la présence de paramètres inflammatoires biologiques élevés (21).

La présence d'ACPA est associée à un risque élevé de progression radiographique rapide (RRP) chez les PR récentes dans la matrice ESPOIR, tout comme la présence d'une CRP élevée, la présence d'érosions au préalable et la présence de nombreuses articulations gonflées (23). (Figure 4)

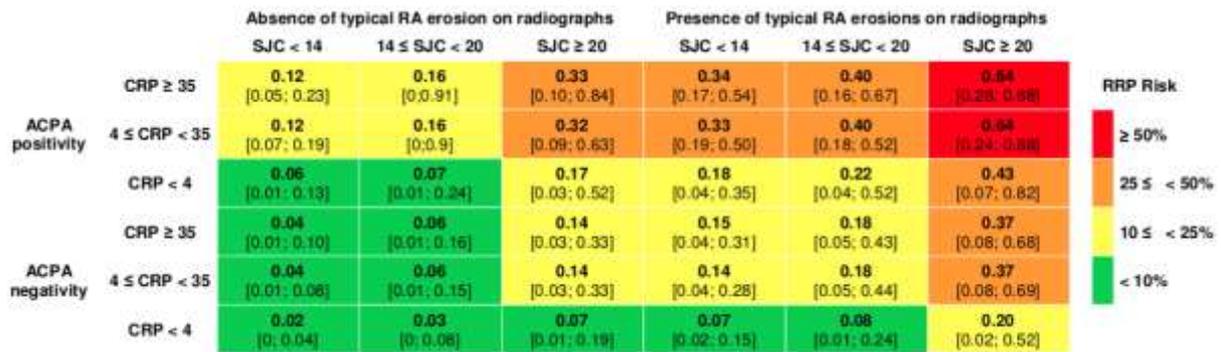


Figure 4 : Matrice ESPOIR de prédiction du risque de progression radiographique rapide (RRP) chez des patients avec une PR récente (23)

Plusieurs études ont montré que les PR ACPA+ présentait une atteinte érosive plus sévère en radiographie par rapport aux PR ACPA-. Jilani et al. (24) ont réalisé en 2015 une méta-analyse afin d'étudier les ACPA comme facteur prédictif d'érosions dans la PR, montrant que les PR ACPA+ étaient plus sévèrement érosives en radiographie par rapport aux PR ACPA- avec un OR à 4.38 (95% CI : 3.59 - 5.34). (Figure 5)

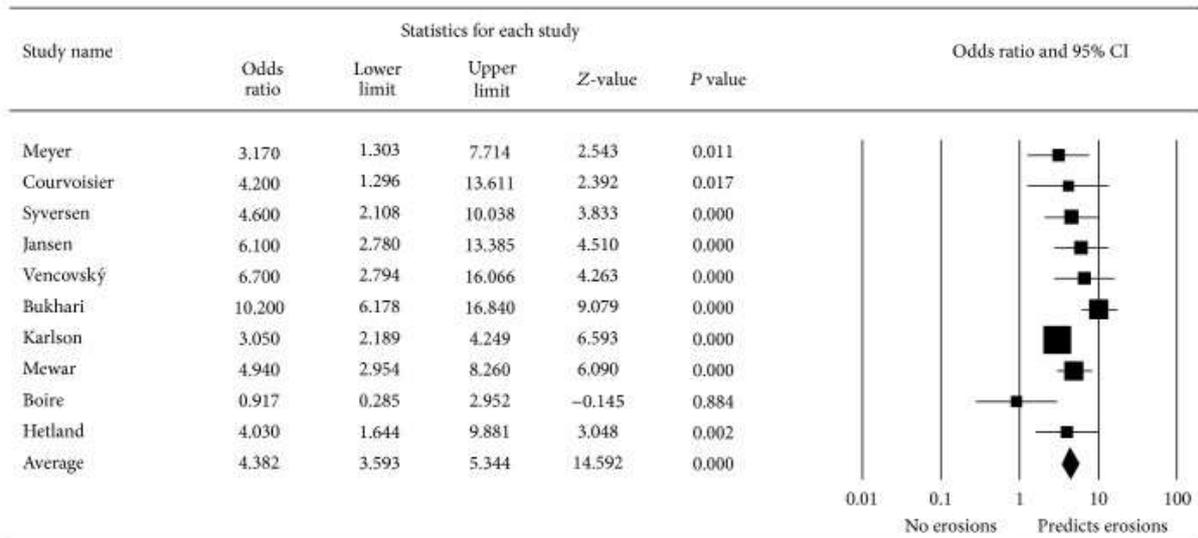


Figure 5 : Méta-analyse des ACPA comme facteur prédictif d'érosions dans la PR (24)

Gadeholt et al. (25) ont montré que les PR séropositives ACPA+/FR+ étaient plus érosives par comparaison aux PR séronégatives ACPA-/FR-, notamment sur les MCP2 et MTP5. Le poignet était le site le plus érodé dans les PR séronégatives, suggérant des processus physiopathologiques différents selon les 2 formes sérologiques de la maladie. (Figure 6)

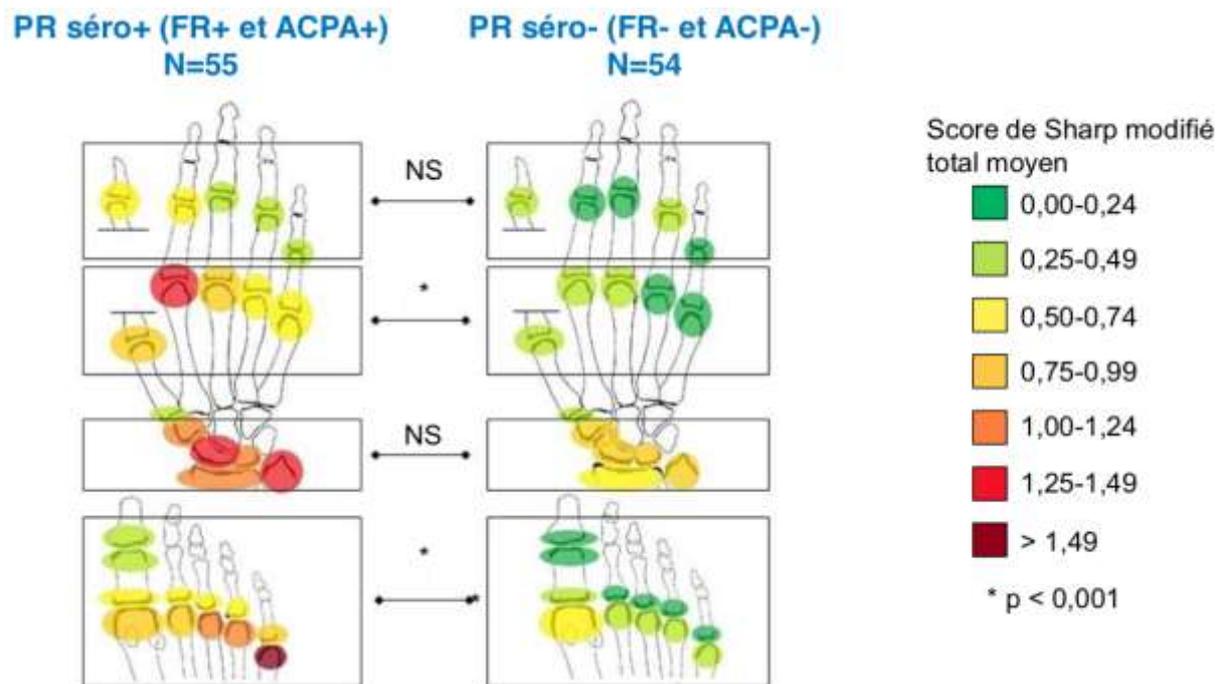


Figure 6 : Distribution des érosions entre les différents compartiments (IPPs, MCPs, poignets et pieds) chez les PR séropositives et séronégatives (25)

2.4.2 ACPA et morbi-mortalité

Les PR ACPA+ sont des maladies globalement plus sévères que les PR ACPA-. En effet, la présence d'ACPA est associée à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues (26,27), en particulier de pathologies cardiovasculaires (28).

Des taux élevés d'ACPA sont également associés à une baisse de la densité minérale osseuse (29), favorisant ainsi la survenue d'une ostéoporose. Les ACPA

sont aussi pourvoyeurs d'anomalies pulmonaires parenchymateuses (nodules pulmonaires, opacités, fibrose, emphysème... (30)).

Enfin, la positivité des ACPA combinée à la présence d'érosions est associée à un risque plus élevé d'être sans emploi, ainsi qu'à une baisse de la productivité au travail (31).

2.5 Rôle thérapeutique

Le statut ACPA est à prendre en considération lors du choix du traitement de la PR, puisque l'on a mis en évidence une meilleure réponse à certains traitements comme le RITUXIMAB ou l'ABATACEPT en cas de positivité des ACPA. La réponse à d'autres traitements comme les DMARDs conventionnels (csDMARDs), les ANTI-TNF α , le TOCILIZUMAB, ou encore les ANTI-JAK n'est, au contraire, pas influencée par le statut sérologique ACPA. (Tableau 3) (32)

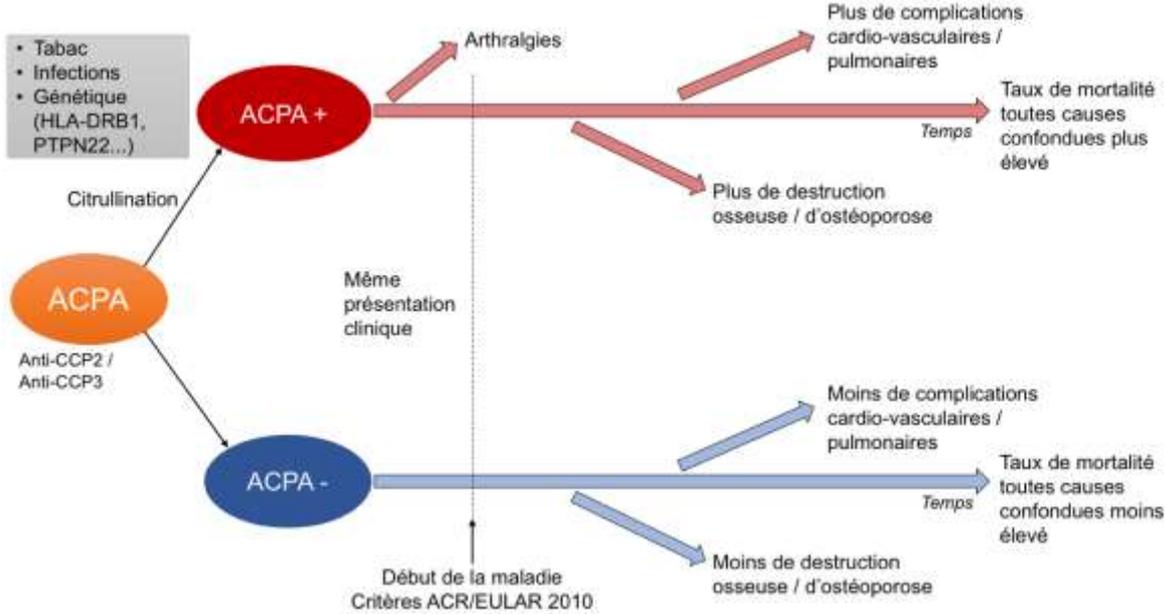
Tableau 3 : Influence des ACPA sur la réponse aux traitements

Meilleure réponse au traitement si ACPA+	Pas d'influence du statut ACPA sur la réponse au traitement
RITUXIMAB	csDMARDs
ABATACEPT	ANTI-TNF α
	TOCILIZUMAB
	ANTI-JAK

L'impact du traitement sur les ACPA a également été évalué. Il a ainsi été récemment montré que les ACPA pouvaient se négativer lors de certains traitements, surtout sous RITUXIMAB ou sous ABATACEPT (5 à 10% des PR voient leur taux d'ACPA devenir indétectable). Cette négativation était corrélée à une

réduction de l'activité de la maladie et était un facteur pronostique de rémission prolongée (32,33).

2.6 Schéma de synthèse



3. ACPA EN DEHORS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Les ACPA peuvent être retrouvés dans :

- 5 à 7% des lupus (34) ;
- 2 à 15% des rhumatismes psoriasiques (35,36) ;
- 7 à 10% des Sjögren primitifs (37,38) ;
- 10 à 14% des sclérodermies systémiques (39) ;
- 6% des cirrhoses biliaires primitives (39) ;
- 9% des hépatites auto-immunes de type 1 (40) ;
- 32% des tuberculoses actives pulmonaires (41) (ceci semble s'expliquer par une réactivité non spécifique de la citrulline).

Références

1. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* oct 2005;64(10):1427-30.
2. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* févr 2004;50(2):380-6.
3. Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:651-75.
4. Goëb V, Salle V, Duhaut P, Jouen F, Smail A, Ducroix J-P, et al. Clinical significance of autoantibodies recognizing Sjögren's syndrome A (SSA), SSB, calpastatin and alpha-fodrin in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* mai 2007;148(2):281-7.
5. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* nov 1987;30(11):1205-13.
6. Balandraud N, Picard C, Reviron D, Landais C, Toussirot E, Lambert N, et al. HLA-DRB1 genotypes and the risk of developing anti citrullinated protein antibody (ACPA) positive rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2013;8(5):e64108.
7. Cheng Z, Meade J, Mankia K, Emery P, Devine DA. Periodontal disease and periodontal bacteria as triggers for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(1):19-30.
8. Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* nov 2012;8(11):656-64.
9. 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.* 1 mai 2012;122(5):1791-802.
10. Wigerblad G, Bas DB, Fernades-Cerqueira C, Krishnamurthy A, Nandakumar KS, Rogoz K, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism. *Ann Rheum Dis.* avr 2016;75(4):730-8.
11. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J.* 14 juill 1979;2(6182):97-9.

12. Youinou P, Le Goff P, Dumay A, Lelong A, Fauquert P, Jouquan J. The antiperinuclear factor. I. Clinical and serologic associations. *Clin Exp Rheumatol*. juin 1990;8(3):259-64.
13. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*. janv 2000;43(1):155-63.
14. Shidara K, Inoue E, Tanaka E, Hoshi D, Seto Y, Nakajima A, et al. Comparison of the second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays in the diagnosis of Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. mai 2011;31(5):617-22.
15. Vos I, Van Mol C, Trouw LA, Mahler M, Bakker JA, Van Offel J, et al. Anti-citrullinated protein antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA): diagnostic performance of automated anti-CCP-2 and anti-CCP-3 antibodies assays. *Clin Rheumatol*. juill 2017;36(7):1487-92.
16. Zhang W-C, Wu H, Chen W-X. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide 2 antibody and anti-cyclic citrullinated peptide 3 antibody in rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 1 janv 2014;52(6).
17. Swart A, Burlingame RW, Gürtler I, Mahler M. Third generation anti-citrullinated peptide antibody assay is a sensitive marker in rheumatoid factor negative rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 24 déc 2012;414:266-72.
18. Vossenaar ER, Després N, Lapointe E, Lora M, Senshu T, van Venrooij WJ, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res*. 6(2):9.
19. Kinloch A, Tatzer V, Wait R, Peston D, Lundberg K, Donatien P, et al. Identification of citrullinated α -enolase as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 7(6):9.
20. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. mars 1988;31(3):315-24.
21. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. sept 2010;69(9):1580-8.
22. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Update of French Society for Rheumatology Recommendations for Managing Rheumatoid Arthritis. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme* 86, no. 2, March 2019:135–50.

23. 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.* 19 nov 2012;14(6):R249.
24. Jilani AA, Mackworth-Young CG. The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Int J Rheumatol.* 2015;2015:728610.
25. Gadeholt O, Hausotter K, Eberle H, et al. Erosion patterns in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a joint-by-joint approach. *ACR Meeting Abstracts.* <http://acrabstracts.org/abstract/erosion-patterns-in-seropositive-and-seronegative-rheumatoid-arthritis-a-joint-by-joint-approach/> (accessed 22 Oct 2017)
26. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, Silman AJ, Thomson W, Symmons D, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* févr 2008;58(2):359-69.
27. Kuller LH, Mackey RH, Walitt BT, Deane KD, Holers VM, Robinson WH, et al. Determinants of Mortality Among Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative Who Report Rheumatoid Arthritis: Rheumatoid Arthritis and Mortality. *Arthritis Rheumatol.* mars 2014;66(3):497-507.
28. Hermans MPJ, van der Velden D, Montero Cabezas JM, Putter H, Huizinga TWJ, Kuiper J, et al. Long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction is associated with anti-citrullinated protein antibodies. *Int J Cardiol.* août 2017;240:20-4.
29. Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* déc 2016;18(1).
30. Reynisdottir G, Karimi R, Joshua V, Olsen H, Hensvold AH, Harju A, et al. Structural Changes and Antibody Enrichment in the Lungs Are Early Features of Anti-Citrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis: Structural and Immunologic Lung Changes in ACPA-Positive RA. *Arthritis Rheumatol.* janv 2014;66(1):31-9.
31. Alemao E, Guo Z, Frits ML, Iannaccone CK, Shadick NA, Weinblatt ME. Association of anti-cyclic citrullinated protein antibodies, erosions, and rheumatoid factor with disease activity and work productivity: A patient registry study. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2018;47(5):630-8.
32. Balandraud N, Matta B, Roudier J. La polyarthrite rhumatoïde "ACPA négative" existe-t-elle? *L'actualité rhumatologique* 2018. 2018;45-62.

33. Jansen DTSL, Emery P, Smolen JS, Westhovens R, Le Bars M, Connolly SE, et al. Conversion to seronegative status after abatacept treatment in patients with early and poor prognostic rheumatoid arthritis is associated with better radiographic outcomes and sustained remission: post hoc analysis of the AGREE study. *RMD Open*. 2018;4(1):e000564.
34. Damián-Abrego G, Cabiedes J, Cabral A. Anti-citrullinated peptide antibodies in lupus patients with or without deforming arthropathy. *Lupus*. avr 2008;17(4):300-4.
35. Vander Cruyssen B. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1 août 2005;64(8):1145-9.
36. Behrens F, Koehm M, Thaçi D, Gnann H, Greger G, Maria Wittig B, et al. Anti-citrullinated protein antibodies are linked to erosive disease in an observational study of patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology*. oct 2016;55(10):1791-5.
37. Gottenberg J-E. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1 janv 2005;64(1):114-7.
38. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Lama N, Bonacci E, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in primary Sjogren's syndrome may be associated with non-erosive synovitis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R51.
39. Santiago M, Baron M, Miyachi K, Fritzler MJ, Abu-Hakima M, Leclercq S, et al. A comparison of the frequency of antibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation anti-CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 21 nov 2007;27(1):77-83.
40. Fusconi M, Vannini A, Dall'Aglio AC, Pappas G, Cassani F, Ballardini G, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. nov 2005;22(10):951-5.
41. Elkayam O. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. *Ann Rheum Dis*. 13 janv 2006;65(8):1110-2.

ARTICLE

ACPA-POSITIVE VERSUS ACPA-NEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS: TWO DISTINCT EROSIVE DISEASE ENTITIES ON RADIOGRAPHY AND ULTRASONOGRAPHY

Julien GROSSE¹, Edem ALLADO¹, Camille ROUX¹, Audrey PIERREISNARD²,
Marion COUDERC³, Isabelle CLERC-URMES⁴, Thomas REMEN⁴, Éliane
ALBUISSON⁴, Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT⁵, Isabelle CHARY-
VALCKENAERE^{1,6}, Damien LOEUILLE^{1,6}

¹Department of Rheumatology, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy,
France

²Department of Rheumatology, Academic Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

³Department of Rheumatology, University Hospital of Clermont- Ferrand, Clermont-
Ferrand, France

⁴Platform of Clinical Research Support PARC (MDS unity), University Hospital of
Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

⁵Biology and Immunology Laboratory, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre-lès-
Nancy, France

⁶INSERM, CIC-EC CIE6, Nancy, France University Hospital of Nancy, Epidemiology
and Clinical Evaluation, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

1. INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is the most prevalent chronic inflammatory joint disease (1,2), and it is responsible for structural damage (erosion and joint space narrowing).

Anti-citrullinated protein antibody (ACPA) occurs in the context of protein citrullination observed in specific sites promoted by environmental factors (smoking, infection) and genetic predisposition (HLA-DRB1, PTPN22...) (3). More specific than rheumatoid factor (RF) (4), ACPA positivity is useful for establishing a diagnosis of RA according to the 2010 ACR-EULAR classification criteria and is considered a poor prognostic factor for systemic extra-articular complications and for joint damage (5). Several studies have shown that ACPA+ patients were more likely than ACPA- patients to develop erosive disease on radiography (RX) (6,7).

Currently, RX is considered as the gold standard for visualizing and quantifying bone lesions in patients with RA in clinical practice (8). The modified Sharp/van der Heijde score (9) demonstrated good intra- and inter-reader reliabilities and good sensitivity to change (10,11) and is considered as the standard scoring method for assessing structural damage in RA patients.

Musculoskeletal ultrasound (US) examination is often used in clinical practice to assess inflammatory lesions and bone erosions in musculoskeletal disorders (12–14). In RA, many studies have shown that US can detect more erosions than RX can at the joint level, with higher sensitivity and specificity than RX (15,16).

To the best of our knowledge, no study has evaluated the prevalence of erosive RA on US, the localization of erosions and their severity according to ACPA status.

The primary objective of this study was to analyse bone erosion characteristics on RX and on US according to ACPA status in a routine RA patient population. The secondary objective was to identify factors associated with erosive RA.

2. METHODS

Population

All consecutive patients hospitalized in the Department of Rheumatology in the Hospital of Nancy since 2005 for suspected RA were screened. Only patients fulfilling the ACR 1987 and/or ACR/EULAR 2010 criteria for RA were selected for this study. US and RX examinations of the hands and feet were performed within 6 months. The only two exclusion criteria for this study were the presence of severe joint deformities that could prevent complete US, RX and clinical evaluations and the lack of ACPA/RF titres measured in the twelve months before or after the two imaging tests. A complete assessment of the disease was performed (clinical, biological, RX, and US evaluations). The data collected included the Disease Activity Score 28 (DAS 28) and treatments at the time of evaluation (bDMARDs, sDMARDs, corticosteroids, and NSAIDs).

Biological assessment

ACPA was analysed by a second-generation anti-CCP ELISA assay before July 2011 (normal value < 25 UI) and by a third-generation anti-CCP ELISA assay (normal value <20 UI) after 2011. RF was measured by nephelometry (normal value <22 UI). The following other measures were assessed: C-reactive protein level (CRP:

normal value <5 mg/L) and erythrocyte sedimentation rate at the first hour (ESR: normal value <5 mm).

Radiography assessment

Postero-anterior views of hands and antero-posterior views of feet were obtained according to the usual clinical practice recommendations for patients receiving follow-up for RA. RX analyses were performed blindly with clinical and US information. Two independent readers (AP, MC) determined the modified Sharp/van der Heijde score for erosions (SHSe) with sub-scores for the hands and feet (17). Based on this RX evaluation, patients were classified as having erosive RA according to the 2013 EULAR definition (18); briefly, an erosive disease is defined when an erosion (defined as a cortical break) is observed in at least three separate joints at any of the following sites: proximal interphalangeal joints (PIP), metacarpophalangeal joints (MCP), wrists (counted as one joint), and metatarsophalangeal joints (MTP) on radiographs of both hands and feet. In the case of discordance between the two readers for a number of eroded joints less than or equal to three (corresponding to the threshold of EULAR 2013 Definition of erosive RA), a third reader (ICV) served as an adjudicator. For each patient, the SHSe corresponded to the mean of the scores from the two or three readers.

Ultrasound assessment

Standardized US examinations were performed by senior US analysts (ICV, DL) after several sessions conducted to calibrate the erosion scores. The equipment used throughout the study was the same: a Philips HD11 machine with a multi-frequency linear array transducer (5-12 MHz) with the focal length adjusted to the

joint depth. US information was acquired under optimal technical conditions at 12 MHz (spatial resolution 0.1 mm) by technicians blinded to the clinical, biological, and radiological findings. The following twelve pre-selected targeted joints were systematically examined in B mode: metacarpophalangeal joints (MCPs) 2, 3, and 5 and metatarsophalangeal joints (MTPs) 2, 3, and 5. The MCP4 and MTP4 joints, which are less commonly affected by erosion in RA (15,19,20), were not included. The MCP1, PIP and MTP1 joints, which are frequently damaged by degenerative changes or metabolic diseases (21), were not included. Wrists were also excluded because of the lack of precise anatomic localization of the erosions when both the axial and longitudinal planes were required.

Localization and grading of erosions

Erosions were searched for on the dorsal (D) and palmar or plantar (P) facets of each joint and on the lateral (L) facet when accessible (MCP2, MCP5 and MTP5). On each facet, an erosion was defined as a cortical defect with an irregular bone surface observed in two perpendicular planes (axial and longitudinal). Erosions were scored semi-quantitatively according to the following 4 grades: grade 0 = no erosion; grade 1 = a single erosion <2 mm in its largest dimension; grade 2 = a single erosion ≥ 2 mm and < 3 mm in its largest dimension or no more than two erosions < 2 mm; and grade 3 = a single erosion \geq to 3 mm in its largest dimension or multiple erosions (>n=2). The total US score for erosions (USSe) was the sum of the erosion grades for all eroded joints and ranged from 0 to 90.

Definition of erosive RA on ultrasound

For the diagnosis of erosive RA, we recently showed that the presence of at least two eroded joint facets presented a better compromise in terms of sensitivity and specificity (68.0% and 100.0%, respectively) in comparison to a population of patients with hand and feet osteoarthritis. Considering the severity of the erosion at the joint facet level, regardless of its localization, the presence of at least one erosion of grade 2 resulted in the best sensitivity (72.1%) and specificity (89.1%) (22).

Statistical analysis

The characteristics of the patients are presented as numbers and percentages for categorical variables and as means and standard deviations for continuous variables. For comparisons, Chi-square test or Fisher's exact test was used for qualitative variables and Student's t-test or Mann-Whitney test was used for quantitative variables. Inter-reader reliabilities for radiography and ultrasonography were tested using Gwet's AC1 statistic for binary variables and intra-class correlation coefficient (ICC) for continuous variables. The variables related to erosive disease with a p-value ≤ 0.20 in the univariate analysis were entered into a multivariate logistic regression model in which the "presence of erosive RA" was the dependent variable. The results are expressed as the ORs and 95% CIs. The significance level was set at 0.05 for the entire study. These statistical analyses were performed with SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, N.C.) and SPSS version 23.0 (IBM Corp.).

The ethical committee of Nancy approved the study in June 2017 (number: R2017-17). This study was performed according to the Helsinki Declaration

concerning medical research in humans. The consents of the patients were given orally.

3. RESULTS

Demographic characteristics of the population

During the study period, 108 RA patients were included. Among them, 78 patients (72,2%) belonged to the ACPA+ group, and 30 patients (27,8%) belonged to the ACPA- group. Compared to the ACPA- subjects, the ACPA+ subjects were more frequently males (33.3% versus 13.3%, $p=0.04$) and were more often positive for RF (71.8% versus 23.3%, $p<0.001$). The other parameters did not reach a significant difference between the two groups. The demographic characteristics are detailed in Table 1.

Table 1. Characteristics of patients.

	Total		ACPA -		ACPA +		p**
	N= 108		N=30 (27.8%)		N=78 (72.2%)		
	N(%)	Mean(SD*)	N(%)	Mean(SD*)	N(%)	Mean(SD*)	
Age	108	54.5(13.5)	30	51.8(12.8)	78	55.6(13.7)	0.19
Gender							0.04
Male	30(27.8)		4(13.3)		26(33.3)		
Female	78(72.2)		26(86.7)		52(66.7)		
Disease duration (years)	108	6.8(6.7)	30	4.8(5.2)	78	7.6(7.1)	0.07
RA < 2 years	31(28.7)		10(33.3)		21(26.9)		0.51
RA >= 2 years	77(71.3)		20(66.7)		57(73.1)		
Delay between RX and US (days)	108	1.8(6.1)	30	1.0(4.1)	78	2.0(6.7)	0.52
NSAIDs	16(14.3)		4(13.3)		12(15.4)		1.00
Corticosteroids	56(51.9)		13(43.3)		43(55.1)		0.27
sDMARDs	84(77.8)		23(76.7)		61(78.2)		0.86
bDMARDs	32(29.6)		5(16.7)		27(34.6)		0.07
ESR	107	22.3(20.4)	30	18.8(18.8)	77	23.7(21.0)	0.15
CRP (mg/l)	108	9.4(20.3)	30	10.1(22.9)	78	9.2(19.4)	0.86
ACPA >3 N	71(65.7)		0		71(91.0)		<0.001
RF+	63(58.3)		7(23.3)		56(71.8)		<0.001
DAS 28	103	3.6(1.4)	29	3.7(1.3)	74	3.6(1.4)	0.61

N: number; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, sDMARDs: synthetic DMARDs, bDMARDs: biologic DMARDs, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, ACPA: anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, ACPA >3N: ACPA greater than three times normal, RF: rheumatoid factor, DAS 28: Disease Activity Score 28-joint count.

* Standard deviation

** Chi-square test or Fisher's exact test for qualitative variables, Student's t-test or Mann-Whitney test for quantitative variables

Radiographic evaluation

Reproducibility

The ICC between the two readers was 0.81 (95% CI 0.75–0.86). Among the 108 exams, 60 (55.6%) matched between the two readers. A third reading was necessary for 48 patients (44.4%).

Prevalence of erosive RA according to the 2013 EULAR definition

Among the 108 patients, 33 ACPA+ (42.3%) and 4 ACPA- (13.3%) patients presented with erosive RA according to the 2013 EULAR definition.

Localization of erosions according to unilateral or bilateral joint damage

A difference in erosion distribution in the MTP5 joints was observed between ACPA+ and ACPA- patients ($p < 0.01$), all patients with bilateral MTP5 joint erosion on RX being ACPA+ (details in Table 2).

Table 2. Distribution of bone erosions on radiography and ultrasonography according to ACPA status stratified by the unilateral or bilateral damage of each studied joint.

	Erosion (N)	Radiography			Ultrasonography		
		ACPA- N= 30	ACPA+ N= 78	p*	ACPA- N= 30	ACPA+ N= 78	p*
WRIST	Absence	23 (76.7%)	55 (70.5%)	0.84			
	Unilateral	4 (13.3%)	11 (14.1%)				
	Bilateral	3 (10.0%)	12 (15.4%)				
MCP1	Absence	29 (96.7%)	67 (85.9%)	0.25			
	Unilateral	1 (3.3%)	8 (10.3%)				
	Bilateral	0 (0.0%)	3 (3.8%)				
MCP2	Absence	28 (93.3%)	63 (80.8%)	0.28	20 (66.7%)	34 (43.6%)	0.10
	Unilateral	2 (6.7%)	12 (15.4%)		5 (16.7%)	19 (24.4%)	
	Bilateral	0 (0.0%)	3 (3.8%)		5 (16.7%)	25 (32.1%)	
MCP3	Absence	29 (96.7%)	68 (87.2%)	0.48	27 (90.0%)	66 (84.6%)	0.52
	Unilateral	1 (3.3%)	9 (11.5%)		3 (10.0%)	8 (10.3%)	
	Bilateral	0 (0.0%)	1 (1.3%)		0 (0.0%)	4 (5.1%)	
MCP4	Absence	30 (100%)	76 (97.4%)	0.60			
	Unilateral	0 (0.0%)	2 (2.6%)				
	Bilateral	0 (0.0%)	0 (0.0%)				
MCP5	Absence	29 (96.7%)	76 (97.4%)	1.00	24 (80.0%)	50 (64.1%)	0.13
	Unilateral	1 (3.3%)	1 (1.3%)		5 (16.7%)	14 (17.9%)	
	Bilateral	0 (0.0%)	1 (1.3%)		1 (3.3%)	14 (17.9%)	
PIP1	Absence	30 (100%)	78 (100%)	-			
	Unilateral	0 (0.0%)	0 (0.0%)				
	Bilateral	0 (0.0%)	0 (0.0%)				
PIP2	Absence	30 (100%)	76 (97.4%)	0.60			
	Unilateral	0 (0.0%)	2 (2.6%)				
	Bilateral	0 (0.0%)	0 (0.0%)				
PIP3	Absence	30 (100%)	75 (96.2%)	0.71			
	Unilateral	0 (0.0%)	2 (2.6%)				
	Bilateral	0 (0.0%)	1 (1.3%)				
PIP4	Absence	30 (100%)	76 (97.4%)	0.60			
	Unilateral	0 (0.0%)	2 (2.6%)				
	Bilateral	0 (0.0%)	0 (0.0%)				
PIP5	Absence	30 (100%)	77 (98.7%)	1.00			
	Unilateral	0 (0.0%)	1 (1.3%)				
	Bilateral	0 (0.0%)	0 (0.0%)				
MTP1	Absence	26 (86.7%)	67 (85.9%)	1.00			
	Unilateral	4 (13.3%)	10 (12.8%)				
	Bilateral	0 (0.0%)	1 (1.3%)				
MTP2	Absence	30 (100%)	66 (84.6%)	0.06	30 (100.0%)	65 (83.3%)	0.02
	Unilateral	0 (0.0%)	6 (7.7%)		0 (0.0%)	13 (16.7%)	
	Bilateral	0 (0.0%)	6 (7.7%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
MTP3	Absence	29 (96.7%)	62 (79.5%)	0.09	30 (100.0%)	68 (87.2%)	0.13
	Unilateral	1 (3.3%)	12 (15.4%)		0 (0.0%)	7 (9.0%)	
	Bilateral	0 (0.0%)	4 (5.1%)		0 (0.0%)	3 (3.8%)	
MTP4	Absence	30 (100%)	65 (83.3%)	0.08			
	Unilateral	0 (0.0%)	11 (14.1%)				
	Bilateral	0 (0.0%)	2 (2.6%)				
MTP5	Absence	26 (86.7%)	43 (55.1%)	<0.01	16 (53.3%)	17 (21.8%)	<0.001
	Unilateral	4 (13.3%)	18 (23.1%)		13 (43.3%)	16 (20.5%)	
	Bilateral	0 (0.0%)	17 (21.8%)		1 (3.3%)	45 (57.7%)	
IP1	Absence	29 (96.7%)	73 (93.6%)	1.00			
	Unilateral	1 (3.3%)	4 (5.1%)				
	Bilateral	0 (0.0%)	1 (1.3%)				

* Chi-square test

Percentages may not add up to 100% due to rounding

Severity of erosions according to the SHSe

At the joint level, the highest values of the mean SHSe were observed in the wrist compartment in the ACPA- group; whereas in the ACPA+ group, the highest values of the mean SHSe were observed in the MTP joints, specifically MTP5 (Table 3). Compared to ACPA- RA group, higher values in mean SHSe were observed for all the studied joints in the ACPA+ RA group, these differences being significant for MCP2, PIP3, MTP2, MTP3, MTP4, MTP5 and IP1 joints (Table 3).

The mean total SHSe were 15.3 ± 22.1 and 4.1 ± 8.3 in the ACPA+ and ACPA- groups, respectively ($p < 0.001$). (Table 3)

Table 3. Mean SHSe and USSe according to ACPA status.

		Mean SHSe** \pm SD*			Mean USSe*** \pm SD*		
		ACPA- N= 30	ACPA+ N= 78	p°	ACPA- N= 30	ACPA+ N= 78	p°
WRIST	RADIUS	0.5 \pm 1.6	1.1 \pm 2.5	0.29			
	ULNA	0.6 \pm 1.6	1.0 \pm 2.2	0.31			
	LUNATUM	0.4 \pm 1.4	0.9 \pm 2.4	0.62			
	SCAPHOIDE	0.5 \pm 1.1	1.3 \pm 2.3	0.12			
	TRAPEZE	0.1 \pm 0.2	0.4 \pm 0.9	0.15			
	BASE M1	0.1 \pm 0.5	0.4 \pm 1.1	0.45			
HAND	MCP1	0.1 \pm 0.3	0.6 \pm 1.2	0.11			
	MCP2	0.3 \pm 1.0	0.8 \pm 1.8	0.04	1.1 \pm 2.1	3.0 \pm 4.2	0.02
	MCP3	0.1 \pm 0.3	0.4 \pm 1.0	0.06	0.1 \pm 0.4	0.5 \pm 1.5	0.41
	MCP4	0.0 \pm 0.1	0.2 \pm 0.5	0.12			
	MCP5	0.1 \pm 0.3	0.3 \pm 1.1	0.31	0.3 \pm 0.7	1.3 \pm 2.8	0.05
	PIP1	0.0 \pm 0.1	0.1 \pm 0.2	0.33			
	PIP2	0.0 \pm 0.0	0.1 \pm 0.4	0.10			
	PIP3	0.0 \pm 0.2	0.4 \pm 1.2	0.04			
	PIP4	0.0 \pm 0.1	0.2 \pm 0.5	0.08			
	PIP5	0.0 \pm 0.1	0.1 \pm 0.5	0.38			
FOOT	MTP1	0.3 \pm 0.7	0.8 \pm 1.4	0.07			
	MTP2	0.1 \pm 0.3	1.1 \pm 2.4	0.04	0	0.4 \pm 1.0	0.02
	MTP3	0.1 \pm 0.4	1.3 \pm 2.8	<0.001	0	0.4 \pm 1.3	0.04
	MTP4	0.1 \pm 0.2	0.8 \pm 1.6	<0.001			
	MTP5	0.3 \pm 0.9	2.7 \pm 3.3	<0.001	1.2 \pm 2.4	6.5 \pm 5.3	<0.001
	IP1	0.1 \pm 0.4	0.4 \pm 0.7	<0.01			
TOTAL		4.1 \pm 8.3	15.3 \pm 22.1	<0.001	2.8 \pm 4.4	12.2 \pm 11.7	<0.001

* Standard deviation

** Mean of modified Sharp/van der Heijde score for erosion

*** Mean of total erosive score US (USSe)

° Mann-Whitney test

Ultrasound evaluation

Reproducibility

USSe presented excellent intra- and inter-examiner US reproducibility (the intra-class correlation coefficient values were ≥ 0.96). The inter-reader reliability for the diagnosis of erosion was excellent (Gwet's AC1: 0.80).

Prevalence of erosive RA according to two definitions

Among the 108 patients, 61 ACPA+ (78.2%) and 14 ACPA- (46.7%) RA patients met the criteria for erosive RA based on US with at least two eroded joint facets. According to the definition of grade 2 erosion of at least one joint facet, 63 ACPA+ (80.8%) versus 10 ACPA- (33.3%) RA patients were classified as having erosive disease.

Localization of erosions according to unilateral or bilateral joint damage

Similar to RX, a difference in erosion distribution in the MTP5 joints was observed between ACPA+ and ACPA- patients ($p < 0.001$), 97.8% of patients with bilateral MTP5 joint erosion on US being ACPA+ (details in Table 2). A significant difference in the distribution of erosion in the MTP2 joint was also observed between the ACPA+ and ACPA- groups. (Table 2)

Distribution of erosions according to joint facets and erosive grades

At the joint facet level, 3240 joint facets were analysed in the 108 patients (2340 in the ACPA+ group and 900 in the ACPA- group). There were 453 eroded joint facets (14.0%), with 403 (17.2%) in the ACPA+ group and 50 (5.6%) in the

ACPA- group. The MTP5 joints were the most frequently eroded joints in both groups, followed by MCP2 and MCP5 (details in Figure 1 and Figure 2). The erosions were most commonly found in the lateral facets in both groups (Figure 1).

In the ACPA+ group, the most severe erosions occurred in MTP5 and MCP2 joints (details in Figure 2). Erosions were less severe in the ACPA- group than in the ACPA+ group, and most of the erosions in the ACPA- group were grade 1 (Figure 2).

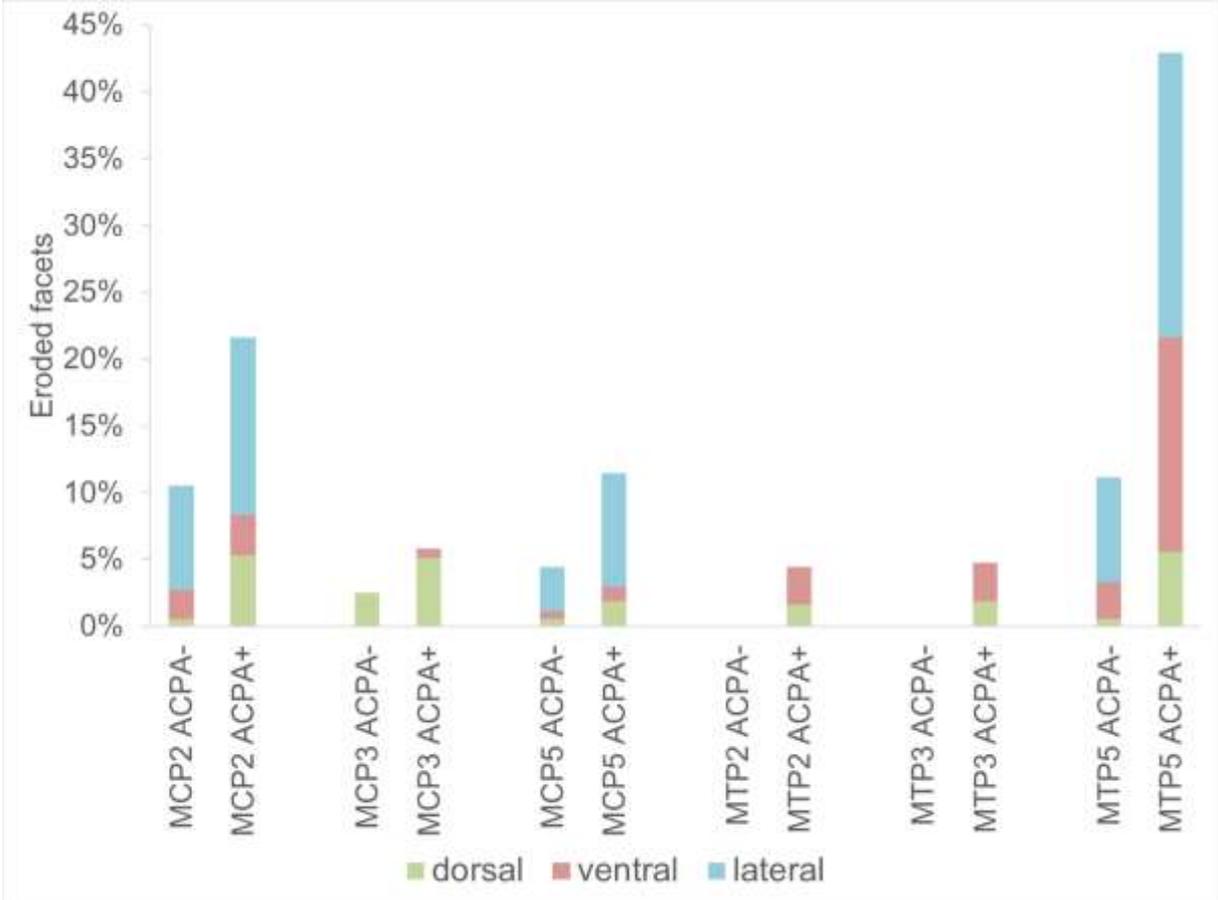


Figure 1. Spatial localization of US erosions for each joint according to dorsal (green), ventral (pink) and lateral (blue) facets of metacarpophalangeal (MCP) and metatarsophalangeal (MTP) joints in ACPA+ RA (n=78) and ACPA- RA (n=30).

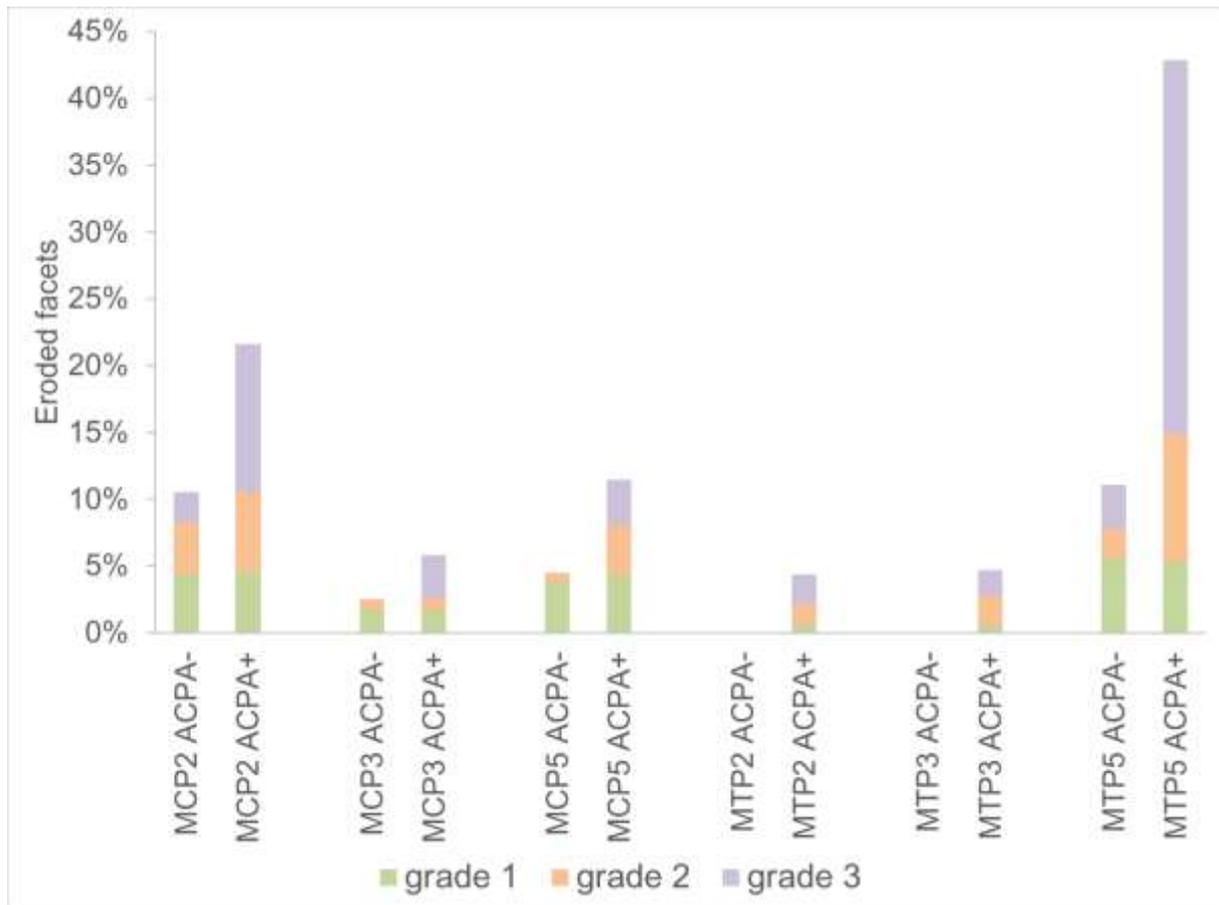


Figure 2. Severity of US erosions for each joint in ACPA+ RA (n=78) and ACPA- RA (n=30) : grade 1 (green) = single erosion <2 mm in its largest dimension, grade 2 (orange) = single erosion ≥ 2 mm and <3 mm in its largest dimension or one more than two erosions <2mm ; and grade 3 (purple) = single erosion ≥ 3 mm in its largest dimension or multiple erosions (n>2).

Severity of erosions using the USSe

At the joint level, the mean USSe was higher for all the studied joints in the ACPA+ group than in the ACPA- group, with significant differences for the MCP2, MTP2, MTP3 and MTP5 joints (Table 3).

The mean total USSe were 12.2 ± 11.7 and 2.8 ± 4.4 in the ACPA+ and ACPA- groups, respectively ($p < 0.001$). (Table 3)

Factors associated with erosive RA

On radiography

In the multivariate analysis, ACPA positivity increased the risk of erosive disease to 4.4 (95% CI 1.2–16.4). Year of disease duration and ESR \geq 23 mm/h were significant predictors of erosion (OR 1.2, 95% CI 1.1–1.3 and OR 4.3, 95% CI 1.1–17.1, respectively). (Details in Table 4)

On ultrasonography

According to the definition of erosive RA based on the presence of at least two eroded joint facets (def 1), ACPA positivity and bDMARDs treatment were associated with erosive disease (OR 3.7, 95% CI 1.4–9.9 and OR 19.4, 95% CI 2.5–152.5, respectively) in the multivariate analysis (Table 4).

According to the definition of erosive RA based on the presence of grade 2 erosion in at least one joint facet (def 2), ACPA positivity and bDMARDs were also predictors of erosive disease (OR 9.0, 95% CI 2.8–28.4 and OR 22.0, 95% CI 2.5–208.2, respectively) in the multivariate analysis. Year of disease duration was a significant predictor of erosions too (OR 1.1, 95% CI 1.0–1.3). (Table 4)

Table 4. Association of the main baseline characteristics of patients with the presence of erosive RA on RX according to the 2013 EULAR definition and on US according to the following two definitions: the presence of at least two eroded joint facets (def 1) and the presence of at least one grade 2 joint facet erosion (def 2) (univariate and multivariate logistic regression analyses).

Variable	Radiography		Ultrasonography			
	EULAR 2013 definition		Def 1: ≥ 2 erosions of grade 1		Def 2: ≥ 1 erosion of grade 2	
	Univariate analysis OR (95% CI)	Multivariate analysis ** OR (95% CI)	Univariate analysis OR (95% CI)	Multivariate analysis ** OR (95% CI)	Univariate analysis OR (95% CI)	Multivariate analysis ** OR (95% CI)
Age (years)	1.0 (1.0-1.1)		1.0 (1.0-1.1)		1.0 (1.0-1.1)	
Gender, female	0.6 (0.2-1.4)		0.5 (0.2-1.3)		0.3 (0.1-0.9) *	
Disease duration (years) [°]	1.1 (1.1-1.2) *	1.2 (1.1-1.3) *	1.1 (1.0-1.2) *		1.2 (1.1-1.3) *	1.1 (1.0-1.3) *
DAS 28	0.9 (0.7-1.2)		0.9 (0.7-1.3)		0.8 (0.6-1.1)	
ACPA+	4.8 (1.5-15.0) *	4.4 (1.2-16.4) *	4.1 (1.7-10.0) *	3.7 (1.4-9.9) *	8.4 (3.3-21.6) *	9.0 (2.8-28.4) *
RF+	1.8 (0.8-4.2)		2.6 (1.1 – 5.9) *		3.7 (1.6-8.6) *	
ESR (mm/h)						
	0-9	1	1	1	1	1
	10-15	0.5 (0.2-1.6) *	0.4 (0.1-1.6) *	1.4 (0.5-4.3)		1.4 (0.5-4.3)
	16-22	0.3 (0.1-0.9) *	0.1 (0.0-0.5) *	2.0 (0.6-6.5)		2.9 (0.9-9.6)
	≥ 23	2.2 (0.7-6.6) *	4.3 (1.1-17.1) *	1.9 (0.6-6.2)		1.9 (0.6-5.9)
CRP ≥ 35 mg/L	0.5 (0.1-4.3)		1.8 (0.2-16.8)		0.7 (0.1-4.4)	
NSAIDs	1.6 (0.5-4.7)		1.4 (0.4-4.6)		3.9 (0.5-3.5)	
Corticosteroids	1.1 (0.5-2.5)		2.1 (0.9-4.8)		2.4 (1.1-5.6) *	
sDMARDs	1.1 (0.4-2.8)		1.9 (0.7-4.9)		1.3 (0.5-3.5)	
bDMARDs	3.2 (1.3-7.5) *		22.5 (2.9-173.9) *	19.4 (2.5-152.5) *	25.1 (3.3-193.4) *	22.8 (2.5-208.2) *

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, sDMARDs: synthetic DMARDs, bDMARDs: biologic DMARDs, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, ACPA: anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, RF: rheumatoid factor, DAS 28: Disease Activity Score 28-joint count.

* Significant difference ($p < 0.05$)

** Only factors with a significant association at 0.2 in bivariate model were entered into the multivariate model ($n = 79$). Stepwise variable selection with significance level for entry into the model at 0.2 and with significance level for staying in the model at 0.05 were used. So, variables that do not appear in multivariate model did not meet these selection criteria

[°] Quantitative variables have no reference level. The odds ratio expresses the risk variation for a unit increase of the variable.

4. DISCUSSION

This study was performed to identify differences in bone erosion with regard to the prevalence, topography and severity between ACPA+ RA and ACPA- RA patients on both RX and US.

This study confirms that ACPA+ RA patients have a more erosive disease course than ACPA- RA patients on RX, as shown by other authors (6,7) but also on US, which has never been demonstrated, to the best of our knowledge. We demonstrated through a multivariate analysis that ACPA positivity was strongly associated with the presence of erosive RA on both RX and US. The other factors associated with erosive RA were disease duration and ESR, which are commonly reported in the literature, and bDMARDs treatment. This association with bDMARDs was only found on US and reflects the severity of the disease. Indeed, the presence of severe erosive disease is a negative prognostic factor and is an indication for therapeutic escalation with a “treat to target” strategy to control disease activity and to limit bone erosion development. It has been demonstrated that bDMARDs are among the most efficient drugs to control structural damage, which can indirectly explain the association found between bDMARDs and the presence of erosive RA and the fact that the proportion of patients treated by bDMARDs tended to be higher in the ACPA+ group than in the ACPA- group, given that the ACPA+ group had the highest RX and US erosion scores.

The topography of the erosions differed on RX and US. On RX, erosions were preferentially observed in MTP joints in the ACPA+ group and in wrists in the ACPA- group. Similar patterns were previously reported by Gadeholt et al. (23). On US, erosions were preferentially found in MTP5 joints, followed by MCP2 and MCP5 joints in both groups, which is comparable to the results of previous reports (24,25).

As previously noted (26), bone erosions were most frequently found in the lateral facets when accessible.

We adopted a new approach to evaluate erosions according to unilateral or bilateral damage of each joint on both RX and US. The most discriminative joint between ACPA+ and ACPA- RA patients was MTP5, especially in cases of bilateral erosion. In fact, 17 and 45 ACPA+ subjects had bilateral erosion in the MTP5 joint on RX and US, respectively, whereas only one patient had bilateral erosion in the MTP5 joint in the ACPA- group, detected only by US (grade 3 bilateral erosions in the ventral and lateral facets). This patient was a 60-year-old man with late-stage RA (disease duration of 20 years) with low disease activity (DAS 28 at 2.9, ESR and CRP within normal ranges) treated with bDMARD as a monotherapy and with negative RF. A unilateral erosion was observed on the right MTP5 joint on his RX exam. Both erosion scores were high, with a mean total SHSe and USSe of 32.7 and 21, respectively. In this patient, the severe structural damage could be explained either by the long disease duration or by the presence of another biomarker not yet identified or measured in our clinical practice, such as anti-carbamylated protein antibodies, for example (27).

MTP5 is one of the preferred targets for erosion in RA. Our observation suggests the hypothesis that bilateral erosive damage in the MTP5 joint is linked to ACPA positivity. We performed a multivariate analysis to investigate the factors associated with bilateral MTP5 erosive damage on both RX and US (results not shown). On RX, ACPA positivity was associated with the presence of bilateral erosion in the MTP5 joint, but the result was not statistically significant (OR 14.3, 95% CI 0.7 – 267.9). On US, however, ACPA positivity was independently associated with the presence of bilateral erosion in the MTP5 joints (OR 319.8, 95%

CI 10.7 – 9605) as well as disease duration (OR 1.4, 95% CI 1.1 – 1.6). These results highlight the specificity of ACPA for the occurrence of bilateral erosion on the MTP5 joint, especially as observed on US, and should be confirmed in a larger population to increase the statistical power and to validate the results on RX.

Bone destruction in RA is initiated by the following two mechanisms: autoimmunity and inflammation (28). ACPA positivity predates the onset of RA by several years (29) and alters bone metabolism in preclinical RA (30). Harre et al. (31) have shown that ACPA is associated with bone loss, inducing osteoclast precursor differentiation into bone-resorbing osteoclasts in mice *in vivo*. ACPA causes local and systemic bone loss, leading to the development of bone erosions, osteopenia and even secondary osteoporosis and altering bone microarchitecture (32,33). In our study, the association between ACPA positivity and the presence of bilateral erosion in the MTP5 joint could reflect a systemic effect of ACPA on bone damage.

The limitations of this study include the change in the ACPA assay during the study; ACPA was analysed by a second-generation anti-CCP ELISA assay before July 2011 and then by a third-generation anti-CCP ELISA assay thereafter. Several studies have compared the diagnostic performance of the anti-CCP2 and anti-CCP3 assays and have obtained conflicting results. However, the majority of these studies have found comparable performances between the two CCP assays (34–36).

We chose to exclude patients who did not have ACPA/RF titres measured in the twelve months before or after the 2 imaging tests because these antibodies have the potential to convert and revert during the course of disease (37). However, seroconversion is rare and was only found in 5% to 11% of patients (37,38).

In conclusion, our results support the idea that ACPA+ RA is a distinct entity from ACPA- RA and that ACPA+ RA is independently associated with more severe

erosive disease on RX and US, especially in the MTP5 joints, in which bilateral damage is almost exclusively observed in ACPA+ RA patients, possibly reflecting a systemic effect of ACPA on bone damage.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Dans notre étude,

- Nous avons étudié pour la première fois, à notre connaissance, les caractéristiques des érosions osseuses à la fois en radiographie et en échographie en fonction du statut ACPA dans une large population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR récentes et anciennes).
- Sur la base d'analyses multivariées, nous avons montré pour la première fois, à notre connaissance, que la PR ACPA+ est associée indépendamment à une maladie érosive plus sévère par comparaison à la PR ACPA- à la fois en radiographie et en échographie.
- Nous avons adopté une nouvelle approche pour évaluer les érosions, en étudiant leur caractère unilatéral ou bilatéral sur chaque articulation en radiographie et en échographie.
- Nous avons alors montré pour la première fois, à notre connaissance, que la présence d'une érosion bilatérale de la MTP5 était quasiment exclusivement retrouvée chez les patients ACPA+ (dans 97.8% des cas en échographie, et 100% en radiographie).

- Notre travail suggère que la présence d'érosions bilatérales de la MTP5 serait liée à la positivité du statut ACPA dans la PR, reflétant un possible effet systémique des ACPA sur les lésions osseuses.
- En pratique clinique, cela pourrait permettre, en cas d'érosion bilatérale de la MTP5 retrouvée en radiographie et/ou en échographie chez un patient ayant une PR avec un statut ACPA inconnu, d'affirmer de manière quasiment certaine que le patient est ACPA+. Étant donné que la positivité des ACPA est associée à un phénotype de PR sévère et érosive, il en découlerait une prise en charge thérapeutique plus précoce et plus adaptée, afin de contrôler au plus vite la maladie.
- Par ailleurs, nous avons montré que les PR ACPA+ et les PR ACPA- sont deux entités différentes avec des patterns d'érosions différents. En effet, nous avons vu qu'en radiographie les érosions étaient préférentiellement observées schématiquement au niveau des MTPs et plus particulièrement au niveau des MTP5 dans le groupe ACPA+, alors qu'elles étaient préférentiellement retrouvées sur les poignets dans le groupe ACPA-. Nous pouvons observer ces résultats sur les schémas suivants (Figure 1), qui illustrent les résultats du tableau 3 dans l'article.

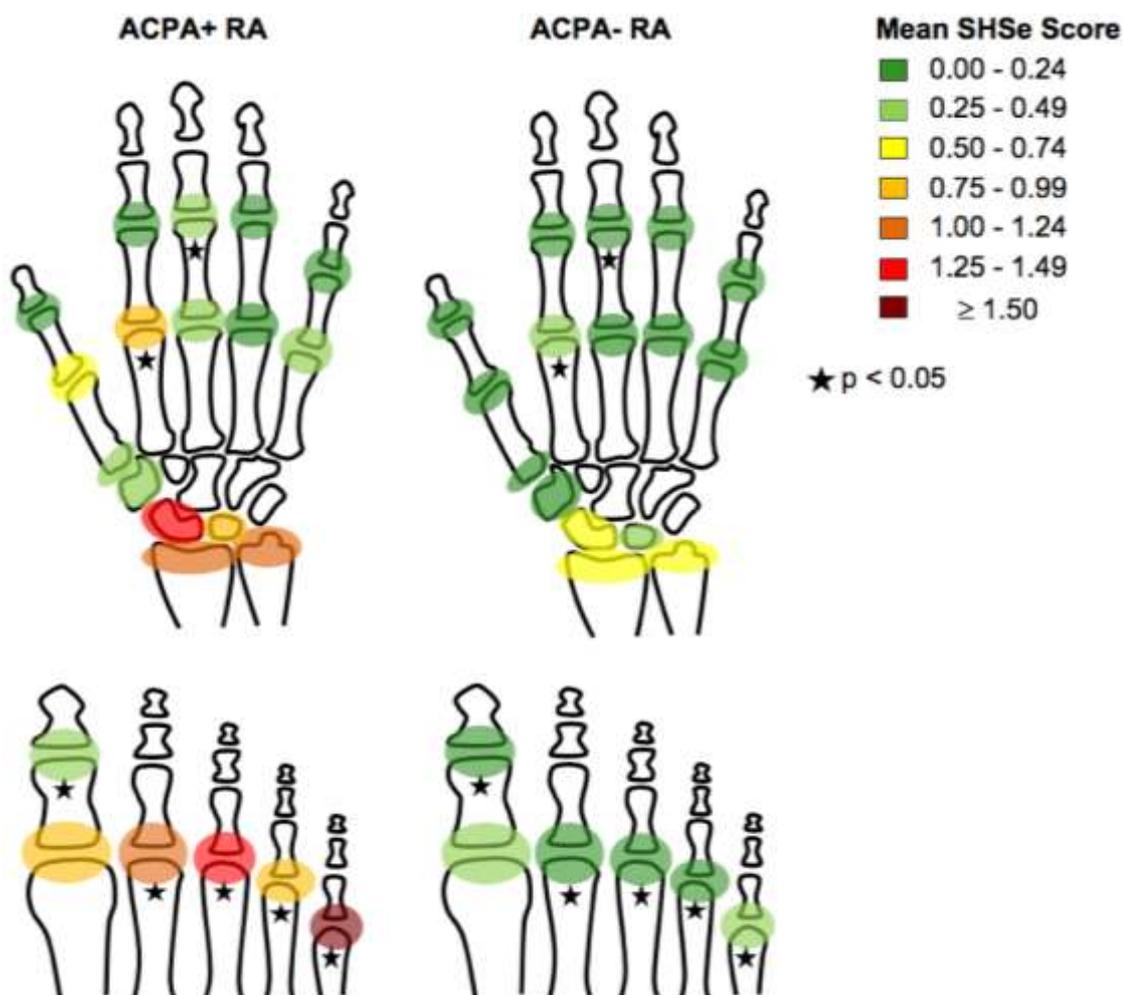


Figure 1 : Moyenne du score SHSe par articulation pour les PR ACPA+ versus ACPA-.

- En échographie, parmi les articulations étudiées (MCP 2,3,5 et MTP 2,3,5), les érosions étaient observées préférentiellement sur les mêmes articulations dans les deux groupes ACPA+ versus ACPA-, à savoir le plus souvent sur les MTP5, suivi des MCP2 et MCP5. L'atteinte érosive y était plus sévère dans le groupe ACPA+, comme l'illustrent les schémas ci-dessous (Figure 2) qui reprennent les résultats du tableau 3 dans l'article.

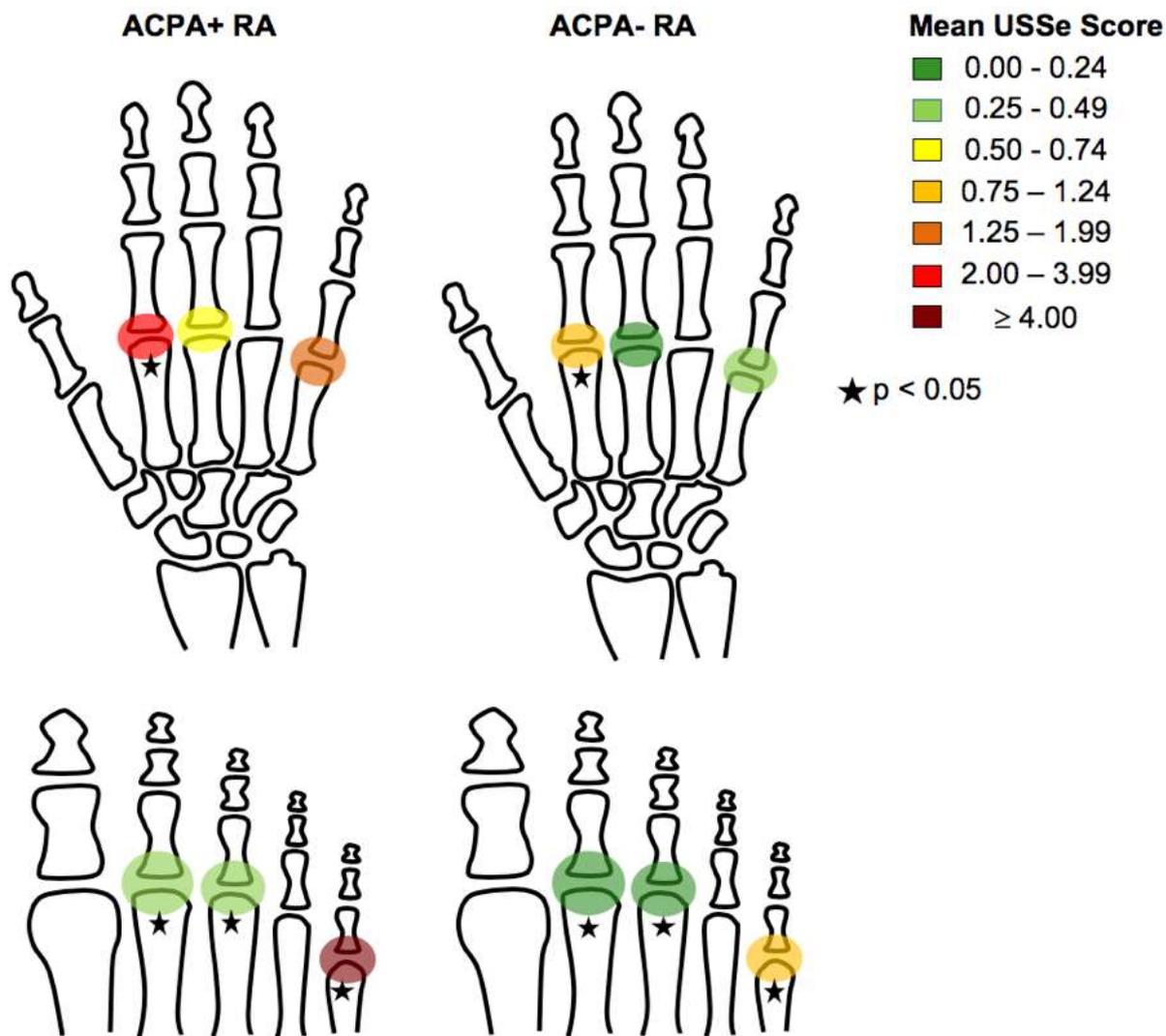


Figure 2 : Moyenne du score USSe par articulation pour les PR ACPA+ versus ACPA-.

Ces différences de patterns suggèrent que le processus physiopathologique diffère entre les deux formes ACPA+ et ACPA- de la maladie.

Nous avons démontré par ce travail que les PR ACPA+ et les PR ACPA- peuvent être considérées comme deux maladies érosives différentes. Dans la littérature, les PR ACPA- sont remarquablement différentes des PR ACPA+ par leur terrain génétique, leur évolution clinico-radiologique, leur pronostic et leur réponse aux traitements (39).

Les ACPA occupent ainsi une place prépondérante dans la prise en charge de la PR, et nous font même poser la question suivante :

Faut-il considérer les ACPA comme étant le moteur de la prise en charge de la PR ?

Tableau 1 : Les « pour » et les « contre » concernant l'utilisation des ACPA comme moteur de la prise en charge de la PR (40)

	POUR	CONTRE
Pré-clinique et diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> • Les ACPA sont présents chez deux tiers des patients PR • Les ACPA peuvent être détectés plusieurs années avant le début de la maladie • Les ACPA subissent des modifications de glycosylation des fragments Fc, renforçant l'activité inflammatoire des IgG dès les premières phases de la PR 	<ul style="list-style-type: none"> • Les ACPA ne sont pas détectés dans tous les cas de PR, et ils ne sont ni nécessaires ni suffisants pour développer une PR • La PR ne peut être induite expérimentalement par immunisation avec des antigènes citrullinés • La PR n'est pas transférable par les ACPA.
Pronostic	<ul style="list-style-type: none"> • ACPA+ est associée à un phénotype de PR sévère et érosive • ACPA+ est un facteur indépendant de rechute de la maladie après diminution progressive / arrêt du traitement chez des patients ayant une PR en rémission • ACPA+ est associé à un taux de mortalité toutes causes confondues plus élevé, principalement d'origine cardio-vasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients séronégatives ACPA- / FR- ont un nombre d'articulations douloureuses et gonflées plus élevé par rapport aux patients séropositifs ACPA+ / FR+, tout comme le score DAS28 • FR+ est associé à un taux de mortalité toutes causes confondues plus élevé, principalement d'origine néoplasique
Choix du traitement	<ul style="list-style-type: none"> • ACPA+ est associé à une meilleure réponse au RITUXIMAB dans les études randomisées et les registres • ACPA+ est également associé à une meilleure réponse à l'ABATACEPT dans la PR 	<ul style="list-style-type: none"> • Le statut ACPA n'influence pas la réponse des traitements par ANTI-TNFα • Malgré des données limitées, la réponse au TOCILIZUMAB ne semble pas être influencée par le statut ACPA dans la PR

Cette étude pourrait conduire à la réalisation d'autres travaux de recherche.

- Elle souligne notamment l'intérêt du score USSe qui doit être développé à l'avenir afin de pouvoir standardiser l'évaluation de la sévérité des érosions en échographie et de valider la définition d'une PR érosive en échographie. Il pourrait être intéressant dans ce contexte d'étudier la corrélation entre le SHSe et l'USSe.
- La relation entre érosion osseuse et inflammation à l'échelon articulaire devrait être étudiée, en sachant que les PR séronégatives sont plus inflammatoires que les PR séropositives (41).
- Les caractéristiques des érosions devraient être également analysées dans d'autres rhumatismes, comme le rhumatisme psoriasique où la présence d'ACPA est également associé à une destruction osseuse (42).

RÉFÉRENCES

- 1 Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* 2005 ;64:1427–30.
- 2 Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:182–8.
- 3 Vossenaar ER, Zendman AJW, van Venrooij WJ, Pruijn GJM. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol.* 2003;25:1106–18.
- 4 Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:651–75.
- 5 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580–8.
- 6 Jilani AA, Mackworth-Young CG. The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Int J Rheumatol.* 2015;2015:728610.
- 7 Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B, BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1090–5.
- 8 Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Pham T, Tebib J, Saraux A, et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2011;50:1137–47.
- 9 van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, van de Putte LB. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol.* 1995;22:1792–6.
- 10 van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 1999;38:941–7.

- 11 Guillemin F, Billot L, Boini S, Gerard N, Ødegaard S, Kvien TK. Reproducibility and sensitivity to change of 5 methods for scoring hand radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:778–86.
- 12 Usón J, Fernández-Espartero C, Villaverde V, Condés E, Godo J, Martínez-Blasco MJ, et al. Symptomatic and asymptomatic interphalageal osteoarthritis: An ultrasonographic study. *Reumatol Clin*. 2014;10:278–82.
- 13 Gutierrez M, Schmidt WA, Thiele RG, Keen HI, Kaeley GS, Naredo E, et al. International Consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise. *Rheumatol Oxf Engl*. 2015;54:1797–805.
- 14 Weiner SM, Jurenz S, Uhl M, Lange-Nolde A, Warnatz K, Peter HH, et al. Ultrasonography in the assessment of peripheral joint involvement in psoriatic arthritis: a comparison with radiography, MRI and scintigraphy. *Clin Rheumatol*. 2008;27:983–9.
- 15 Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2762–70.
- 16 Bajaj S, Lopez-Ben R, Oster R, Alarcón GS. Ultrasound detects rapid progression of erosive disease in early rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study. *Skeletal Radiol*. 2006;36:123–8.
- 17 van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*. 2000;27:261–3.
- 18 van der Heijde D, van der Helm-van Mil AHM, 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;72:479–81.
- 19 Scheel AK. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:595–600.
- 20 Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, Court-Payen M, Strandberg C, Jensen KE, et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R52.
- 21 Iagnocco A, Coari G. Usefulness of high resolution US in the evaluation of effusion in osteoarthritic first carpometacarpal joint. *Scand J Rheumatol*. 2000;29:170–3.

- 22 Roux C, Gandjbakhch F, Pierreisnard A, Couderc M, Lukas C, Masri R, et al. Ultrasonographic criteria for the diagnosis of erosive rheumatoid arthritis using osteoarthritic patients as controls compared to validated radiographic criteria. *Joint Bone Spine*. 2019; S1297-319X(18)30164-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.011.
- 23 Gadeholt O, Hausotter K, Eberle H, Tony H, Schmalzing M, Klink T. Erosion patterns in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a joint-by-joint approach. *ACR Meeting Abstracts*. <http://acrabstracts.org/abstract/erosion-patterns-in-seropositive-and-seronegative-rheumatoid-arthritis-a-joint-by-joint-approach/> (accessed 22 Oct 2017)
- 24 Szkudlarek M, Terslev L, Wakefield RJ, Backhaus M, Balint PV, Bruyn GAW, et al. Summary Findings of a Systematic Literature Review of the Ultrasound Assessment of Bone Erosions in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2016 ;43:12–21.
- 25 Zayat AS, Ellegaard K, Conaghan PG, Terslev L, Hensor EMA, Freeston JE, et al. The specificity of ultrasound-detected bone erosions for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:897–903.
- 26 Tamas MM, Filippucci E, Becciolini A, Gutierrez M, Di Geso L, Bonfiglioli K, et al. Bone erosions in rheumatoid arthritis: ultrasound findings in the early stage of the disease. *Rheumatology*. 2014;53:1100–7.
- 27 Ajeganova S, van Steenbergen HW, Verheul MK, Forslind K, Hafström I, Toes REM, et al. The association between anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies and radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a study exploring replication and the added value to ACPA and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:112–8.
- 28 Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:656–64.
- 29 Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004;50:380–6.
- 30 van Schaardenburg D, Nielen MMJ, Lems WF, Twisk JWR, Reesink HW, van de Stadt RJ, et al. Bone metabolism is altered in preclinical rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1173–4.
- 31 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;122:1791–802.
- 32 Kocijan R, Harre U, Schett G. ACPA and bone loss in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:366.

- 33 Guler H, Turhanoglu AD, Ozer B, Ozer C, Balci A. The relationship between anti-cyclic citrullinated peptide and bone mineral density and radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2008;37:337–42.
- 34 Shidara K, Inoue E, Tanaka E, Hoshi D, Seto Y, Nakajima A, et al. Comparison of the second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays in the diagnosis of Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;31:617–22.
- 35 Vos I, Van Mol C, Trouw LA, Mahler M, Bakker JA, Van Offel J, et al. Anti-citrullinated protein antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA): diagnostic performance of automated anti-CCP-2 and anti-CCP-3 antibodies assays. *Clin Rheumatol*. 2017;36:1487–92.
- 36 Zhang W-C, Wu H, Chen W-X. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide 2 antibody and anti-cyclic citrullinated peptide 3 antibody in rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:779–90.
- 37 Barra L, Bykerk V, Pope JE, Haraoui BP, Hitchon CA, Thorne JC, et al. Anticitrullinated Protein Antibodies and Rheumatoid Factor Fluctuate in Early Inflammatory Arthritis and Do Not Predict Clinical Outcomes. *J Rheumatol*. 2013;40:1259–67.
- 38 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;63:1085–9.
- 39 Balandraud N, Matta B, Roudier J. La polyarthrite rhumatoïde "ACPA négative" existe-t-elle? *L'actualité rhumatologique* 2018. 2018;45-62.
- 40 Alivernini S, Galeazzi M, Peleg H, Toluoso B, Gremese E, Ferraccioli G, et al. Is ACPA positivity the main driver for rheumatoid arthritis treatment? Pros and cons. *Autoimmun Rev*. 2017 Nov;16(11):1096–102.
- 41 Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E, Aga A-B, Olsen IC, Hammer HB, et al. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):341–5.
- 42 Behrens F, Koehm M, Thaçi D, Gnann H, Greger G, Maria Wittig B, et al. Anti-citrullinated protein antibodies are linked to erosive disease in an observational study of patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2016 Oct;55(10):1791–5.

VU

NANCY, le **27 mars 2019**

Le Président de Thèse

Professeur Isabelle CHARY-VALKENAERE

NANCY, le **28 mars 2019**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10653**

NANCY, le **1^{er} avril 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ

Objectif : Évaluer la prévalence, la localisation et la sévérité des érosions osseuses en radiographie (RX) et échographie (US) selon le statut ACPA chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde (PR).

Méthodes : 78 patients avec une PR ACPA-positif (ACPA+) et 30 patients avec une PR ACPA-négative (ACPA-), remplissant les critères ACR 1987 et/ou ACR/EULAR 2010, ont été inclus consécutivement. En RX, un score modifié de Sharp érosion a été évalué par deux lecteurs en aveugle du diagnostic, avec une adjudication par un troisième lecteur en cas de discordance (pour un nombre d'articulations érodées inférieur ou égal à 3). En US, les érosions étaient classées en 4 grades sur 6 articulations bilatérales (MCP 2, 3, 5 et MTP 2, 3, 5) permettant de calculer le score total US érosif (USSe).

Résultats : Les scores moyens totaux SHSe et USSe étaient 3.7 et 4.4 fois plus élevés dans le groupe ACPA+ que dans le groupe ACPA-, respectivement ($p < 0.001$). En RX et US, l'articulation la plus discriminante entre les deux groupes était la MTP5, surtout en cas d'érosion bilatérale (17 PR ACPA+ versus 0 PR ACPA- en RX, 45 PR ACPA+ versus 1 PR ACPA- en US ; $p < 0.001$). Sur la base d'analyses multivariées, le statut ACPA+ était associé au risque d'avoir une PR érosive en RX selon la définition EULAR 2013 (OR 4.4 (95% CI 1.2-16.4), et en US selon les deux définitions suivantes : la présence d'au moins deux facettes articulaires érodées (OR 3.7 (95% CI 1.4-9.9) ou la présence d'au moins une érosion de grade 2 sur une facette articulaire (OR 9.0 (95% CI 2.8-28.4).

Conclusion : Comparativement à la PR ACPA-, la PR ACPA+ est associée indépendamment à une maladie érosive plus sévère en RX et en US, surtout sur la MTP5 où les atteintes érosives bilatérales sont quasiment exclusivement retrouvées chez les patients ACPA+ (97.8% en US, 100% en RX).

TITRE EN ANGLAIS : ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis: two distinct erosive disease entities on radiography and ultrasonography

THÈSE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE EN RHUMATOLOGIE – ANNÉE 2019

Mots-clés : Rheumatoid arthritis, ACPA, Bone erosion, Erosive disease, Radiography, Ultrasonography.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY
