

## PREVALENCE DU FACTEUR RHUMATOÏDE (FR) DANS LA DREPANOCYTOSE FREQUENCY OF RHEUMATOID FACTOR (RF) IN SICKLE CELL DISEASE

DASSE S R<sup>1\*</sup>, N'GUESSAN K<sup>1\*\*</sup>, AKRE D P<sup>2\*</sup>, YEBOAH O R<sup>1\*\*\*</sup>, SOMBO M F<sup>1\*\*\*\*</sup>

\* Maître Assistant

\*\* Assistant Chef de bioclinique

\*\*\* Interne des hôpitaux

\*\*\*\* Maître de conférences Agrégé

1 : Service d'Immunologie et Hématologie CHU de Cocody.

2 : Service d'Immunologie CHU de Bouaké.

**Correspondance:** DASSE SERY ROMUALD, B.P. V166 Abidjan UFR des Sciences Médicales de Cocody - République de Côte d'Ivoire. Tél : (225) 22486086/ E-mail : [serydasse@yahoo.fr](mailto:serydasse@yahoo.fr)

### RESUME

**Contexte :** Dans l'hémoglobinose S, les modifications conformationnelles des antigènes membranaires engendrées par la falciformation pourraient entraîner la production d'autoanticorps dont le facteur rhumatoïde. Sa fixation par réaction croisée pourrait influencer le résultat de tests immunologiques.

**Objectif:** C'est pourquoi dans le but d'asseoir un meilleur schéma d'interprétation des tests de diagnostic immunologique dans la population drépanocytaire, nous avons recherché la fréquence du facteur rhumatoïde dans cette population puis étudié l'influence de certains facteurs (âge, prise régulière de vasodilatateurs, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, transfusion sanguine, phénotype hémoglobinique) sur la sécrétion de facteur rhumatoïde.

**Matériel et méthodes:** Une étude prospective menée sur 6 mois a porté sur 145 patients drépanocytaires de tout phénotype hémoglobinique, des 2 sexes, âgés de 4 à 55 ans, indemnes de pathologies susceptibles d'influencer la sécrétion de facteur rhumatoïde. Nous avons dosé le facteur rhumatoïde sur le sérum des patients par le test de Waaler-Rose et estimé l'impact des facteurs associés.

**Résultats:** 13,8% des drépanocytaires sécrétaient le facteur rhumatoïde. La transfusion et la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens n'influençaient pas la sécrétion de facteur rhumatoïde. La prise de vasodilatateurs et le phénotype SC ne représentaient pas des facteurs de risque (OR=0,06 ; OR=0,2). Par contre, le phénotype SSFA2 et l'âge constituaient des facteurs de risque (OR=3,87 ; OR=2,98).

**Conclusion:** En raison du risque de réaction croisée de cet autoanticorps hétérologue, de sa prévalence élevée dans cette population et de l'impact de facteurs de risque associés, l'interprétation des résultats de certains tests immunologiques effectués dans cette population devrait tenir compte de ces données.

**Mots-clés:** Facteur rhumatoïde, Drépanocytose, Facteurs de risque, Prevalence

### ABSTRACT

**Background:** In sickle cell disease the conformational modifications generated by the falciformation could produce auto antibodies as Rheumatoid factor. Fixation by crossed reaction on an antigenic specificity or an immune complex can influence the result of an immunological reaction for diagnosis.

**Objective:** In the aim to show a better diagram of interpretation of some immunological assays in this population, we determined the frequency of this auto antibody in this population. Secondly we investigated the influence of age, treatment (Vasodilator, NSAIDs), blood transfusion and hemoglobin type on the secretion of Rheumatoid factor.

**Material and methods:** A prospective cross-sectional study over 6 months including 145 patients with sickle cell disease of any phenotype from the 2 sexes, aged from 4 to 55 years old whose medical records could eliminate any circumstances likely to influence the secretion of Rheumatoid factor, we have taken blood sample by venipuncture. The serum collected after centrifugation have allowed to search rheumatoid factor by the agglutination passive technique using (Waalser Rose test) and estimate the impact of some associated factors.

**Results:** 13.8% of patients suffering of sickle cell disease generate the Rheumatoid factor. Transfusion and NSAID don't influence the secretion of RF. SSFA2 phenotype and age are risk factors, respectively, with (OR=3,87; OR=2,98). As against vasodilators treatment was not a risk factor of Rheumatoid factor secretion along also SC phenotype respectively with (OR=0,06; OR=0,2).

**Conclusion:** Therefore, Because of the potential cross-reaction due to this heterologous autoantibody, his high prevalence in this population and the impact of some factors associated, interpretation of some immunological assays in this population must take care of this observation.

**KEY WORDS:** Rheumatoid factor, Sickle cell disease, Risk factor, Frequency

## INTRODUCTION

Le facteur rhumatoïde (FR) est un ensemble d'auto anticorps anti-IgG. Elles appartiennent à différentes classes d'immunoglobulines : IgM, IgG, IgA, IgD ou IgE<sup>1</sup>. L'isotype IgM anti IgG est le facteur rhumatoïde usuel. Cet auto anticorps réagit avec les immunoglobulines du soi. Si le facteur rhumatoïde caractérise spécifiquement la polyarthrite rhumatoïde et habituellement de nombreuses maladies d'expression rhumatologique, il est retrouvé dans bien d'autres circonstances, notamment dans certaines infections telles que le paludisme du sujet vivant en permanence en zone d'endémie palustre où le système immunitaire est constamment sollicité<sup>2</sup>. Dans le cas de l'hémoglobinoses, la désorganisation structurale de la membrane du globule rouge est de plus en plus incriminée dans la pathogénie de la drépanocytose<sup>3</sup>. La falciformation entraîne des remaniements membranaires qui modifient suffisamment les antigènes membranaires ; ce qui pourrait être responsable de sécrétion d'auto anticorps parmi lesquels on pourrait identifier le facteur rhumatoïde. La présence du facteur rhumatoïde est susceptible de modifier les valeurs des tests de diagnostic immunologique par réaction croisée ou par fixation à un complexe immun déjà formé. L'objectif de notre travail était donc de mettre en évidence cet auto anticorps dans la population drépanocytaire et d'évaluer l'influence de certains facteurs associés à la maladie sur la sécrétion de cet auto anticorps.

## I- MATERIEL ET METHODES

Une étude prospective a été menée sur 6 mois, de Mars à Août 2007 à l'unité de consultations externes du service d'Immunologie et d'Hématologie du CHU de Cocody, sur tous les patients drépanocytaires ayant consulté pendant cette période. Nous avons retenu 145 patients drépanocytaires de tout phénotype (SSFA2, SC, AS, SFA2, SAFA2) des 2 sexes âgés de 4 à 55 ans et dont le dossier médical nous permettait d'éliminer les éventuelles affections susceptibles d'influencer la sécrétion de facteur rhumatoïde notamment des maladies auto-immunes, des rhumatismes inflammatoires, des infections chroniques bactériennes, virales, et parasitaires, des hémopathies malignes et des états pathologiques divers comme la fibrose

pulmonaire et la cirrhose hépatique. Les patients sélectionnés ont bénéficié d'un prélèvement de sang par ponction veineuse sur tube sec. Le sérum recueilli après centrifugation a permis de rechercher et doser le facteur rhumatoïde par technique d'agglutination passive à l'aide du test de Waaler-Rose de bioMerieux®. Ensuite nous avons reparti notre échantillon en groupe par rapport à certains facteurs associés (âge, prise régulière de vasodilatateurs, prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, notion de transfusion sanguine, phénotype hémoglobinique) ; puis nous avons étudié la distribution du facteur rhumatoïde dans ces différents groupes à l'aide du test du Khi2 au seuil de signification p égal à 0,05 et estimé l'impact de ces facteurs par le calcul de l'odds ratio (OR).

## II- RESULTATS

La répartition globale des résultats de dépistage du facteur rhumatoïde donne comme résultats que les patients dont le FR est négatif représentaient 13,8% quand ceux dont le FR est positif étaient 87,2% de l'effectif.

Cette fréquence du facteur rhumatoïde au sein de la population drépanocytaire est de 13.8 %, ce qui est largement au delà des chiffres de 1% à 5% rapporté chez le sujet présumé sain dans la littérature.

Tableau I : Etude de la distribution du facteur rhumatoïde dans la drépanocytose par rapport aux différents facteurs

	Age		AINS		Vaso-dilatateur	
	>21ans	≤ 21ans	Oui	Non	Oui	Non
FR positif	13	7	11	9	1	19
FR négatif	48	77	50	75	60	65
p	< 0,05		> 0,05		< 0,001	

	Transfusion		SSFA2		SC	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
FR positif	12	8	14	6	3	17
FR négatif	49	76	47	78	58	67
p	> 0,05		< 0,01		< 0,02	

ddl=1

Seuil de signification  $\alpha = 0, 05$

La différence de la distribution du FR en fonction de l'âge, la prise régulière de vasodilatateurs et le phénotype hémoglobinique était significative au degré  $p < 0,05$ . Par contre la différence de distribution du facteur rhumatoïde en fonction de la consommation d'AINS et la transfusion sanguine était non significative au degré  $p < 0,05$ .

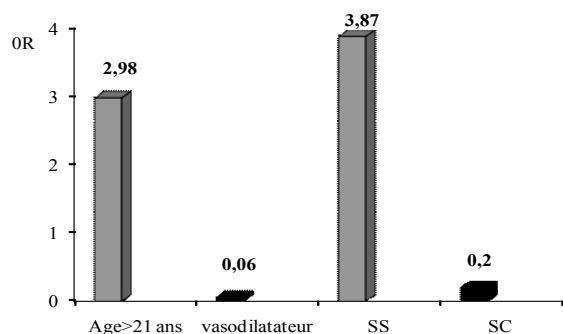


Figure 1 : Impact sur la sécrétion de FR de certains facteurs associés à la drépanocytose

L'âge de plus de 21 ans et le phénotype SSFA2 constituaient des facteurs de risque de sécrétion de FR contrairement au phénotype SC et à la prise de vasodilatateurs.

## DISCUSSION

Les résultats de notre étude ont montré que la prévalence du facteur rhumatoïde dans la population drépanocytaire était élevée. 13,8 % de cette population portaient cet auto anticorps. Ces taux sont largement au delà des chiffres de 1% à 5% rapporté chez le sujet présumé sain dans la littérature<sup>4</sup>.

Par ailleurs nos résultats ont révélé l'existence de facteurs influençant la synthèse du facteur rhumatoïde dans cette population. En effet la propension à sécréter cet auto anticorps a été significativement plus élevée chez les drépanocytaires d'âge supérieur à 21ans (OR=2,98) et de phénotype drépanocytaires SSFA2 (OR=3,87).

Cette production d'auto anticorps pourrait être liée à la désorganisation structurale au niveau de la membrane des globules rouges de sujets drépanocytaires<sup>5,6</sup>. Elle correspondrait à la perte de l'asymétrie interlamellaire et aux modifications conformationnelles des phospholipides anioniques<sup>3</sup>. Les propriétés immunogènes des phospholipides anioniques, rapportées par divers auteurs, sont à la base de la pathogénie des remaniements structuraux de la membrane du globule rouge porteur de

l'hémoglobine S<sup>6,7</sup>. À l'état normal, les hématies n'expriment pas à leurs surfaces certains épitopes. Mais au cours de l'évolution de la drépanocytose, les remaniements de la structure membranaire conduisent à l'extériorisation d'épitopes masqués ou à la génération de nouveaux épitopes. Cette séroprévalence serait le résultat d'une réponse immunologique liée à la désorganisation de la membrane érythrocytaire au cours de la drépanocytose.

Aussi la prévalence plus élevée chez le drépanocytaire SSFA2 que SC pourrait incriminer par ailleurs le gène de l'hémoglobine S. Des études familiales ont permis de démontrer l'association entre certaines maladies auto-immunes et des gènes, notamment ceux du complexe majeur d'histocompatibilité, du récepteur pour le fragment cristallisable (Fc) des immunoglobulines, du TNF, des molécules du complément<sup>8, 9,10</sup>.

L'analyse de l'influence de certains facteurs sur la sécrétion de facteur rhumatoïde dans cette population a montré l'impact de certains facteurs sur sa production. En effet le risque de sécréter cet auto anticorps chez les sujets de plus de 21 ans augmentait (OR=2,98). En effet les études épidémiologiques rapportent l'incrimination de l'âge dans la sécrétion de facteur rhumatoïde. La fréquence des facteurs rhumatoïdes dans la population générale augmente avec l'âge, moins de 5% avant 65 ans, entre 5% et 10% après 65 ans selon Carson<sup>11</sup> ou de 2% avant 70 ans à 23 % après 90 ans selon Meyer<sup>12</sup>.

Par contre quant à la prise de vasodilatateur, elle aura un effet protecteur (OR = 0,06). Elle a pour effet d'inhiber la falciformation et donc les modifications conformationnelles pouvant initier la sécrétion d'auto anticorps. En effet la polymérisation de l'hémoglobine S induit une déshydratation cellulaire par perte d'ions et d'eau qui augmente la densité cellulaire, la concentration de l'hémoglobine et accélère la formation des polymères en cas de désoxygénation des globules rouges drépanocytaires<sup>13</sup>. Cette déshydratation est due à la perte de potassium par le drépanocyte principalement par le canal potassium activé par le calcium, connu sous le nom de canal Gardos<sup>14</sup>. Des expériences incluant un supplément alimentaire en L-arginine, précurseur du NO puissant vasodilatateur, chez des souris transgéniques drépanocytaires induit une inhibition du canal Gardos et réduit la déshydratation cellulaire<sup>15</sup>. Cet effet bénéfique des vasodilatateurs est bien montré dans notre étude à travers son effet protecteur dans la production de FR (OR=0,06).

L'étude statistique a montré par ailleurs que la distribution du facteur rhumatoïde dans la population drépanocytaire n'était pas liée à la prise d'anti-inflammatoires et à la transfusion sanguine. Elles n'ont pas d'effet sur la sécrétion du FR. Bien que certains médicaments peuvent induire une réaction immuno-allergique avec présence d'auto anticorps, pour ce qui est de la prise d'anti-inflammatoires, la littérature ne révèle pas d'induction de facteur rhumatoïde en rapport avec sa prise. Quant à la transfusion, elle est en règle générale responsable d'allo-immunisation. Toutefois la présence d'auto anticorps dans le cadre de transfusion sanguine a été décrite par Ahrens et collaborateurs<sup>16</sup>. Ils ont observé des situations de coexistence d'auto anticorps et allo anticorps dans le cadre de la transfusion sanguine dans une étude déroulée entre août 1998 et juin 2006 chez des patients de la Charité University Hospital de Berlin. Le mécanisme de cette coexistence demeure encore obscur.

Ces données s'avèrent utiles dans l'élaboration d'un schéma pour l'interprétation des tests immunologiques dans cette population. Ces résultats présentés constituent des données préliminaires qui pourront être complétées ultérieurement par des études portant sur l'identification des épitopes incriminés dans cette auto-immunisation pour prouver l'effectivité de la perturbation de la réaction antigène-anticorps par le FR dans cette population et le mécanisme de l'impact des facteurs associés dans la sécrétion de cet auto anticorps.

## CONCLUSION

Notre étude qui a porté sur 145 sujets drépanocytaire indemnes de toute affection susceptible de sécréter le FR nous a permis de noter que 13.8% des drépanocytaires sécrétaient le FR. Cette sécrétion était d'autant plus importante que le sujet était âgé de plus de 21 ans et de phénotype SSFA2. L'interprétation des tests immunologiques dans cette population devrait tenir compte de ces données en raison de l'interférence de cet auto-anticorps hétérologue.

## REFERENCES

Dorner R W, Alexander R L, Moore T L. Rheumatoid factors. Clin Chim Acta 1987, 167, n°1, 1-21.  
Sombo M F, Dassé S R, Akéré D P, N'guessan K, Sangaré M A. Fréquence du facteur rhumatoïde chez les sujets sains vivant en zone d'endémie palustre. Rev int.Sc.Med 2006, 8, n°2, 13-17.

Diatta A, Toure-Fall A-O, Sarr N-G, Diallo F, Diagne I et al. Prévalence des anticorps antiphospholipides au cours de la drépanocytose homozygote. Annales de Biologie Clinique 2004, 62, n° 3, 291-294.  
Sany J, Clot J. Immuno-rhumatologie à l'usage du praticien, éd. Médicales Spécia, Paris, 1982, 174p.  
Lubin B, Chiu D, Bastacky J, Roelofsen B, Van Deenen L L. Abnormalities in membrane phospholipid organization in sickled erythrocytes. J Clin Invest 1981, 67, 1643-1649.  
Chiu D, Lubin B, Shohet S B. Erythrocyte membrane lipid reorganization during the sickling process, Br J Haematol 1979, 41, 223-234.  
Rauch J, Janoff AS. Phospholipid in hexagonal II phase is immunogenic: evidence for immunorecognition of non-bilayer lipid phases in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 1990, 87, 4112-4114.  
Gutierrez-Roelens I, Lauwerys B R. Genetic susceptibility to autoimmune disorders: clues from gene association and gene expression studies. Curr Mol Med 2008, 8, n°6, 551-561.  
COLLEGE FRANÇAIS DES ENSEIGNANTS EN RHUMATOLOGIE. Rhumatologie [Maladies auto-immunes. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement], Masson, Paris, 2008, 458p.  
Perdriger A, Werner-Leyval S, Rollot-Elamrani K. Génétique du lupus érythémateux systémique. Revue du rhumatisme 2003, 70, n°3, 210-226.  
Carson D A. Rheumatoid factor. In: Kelley W N, Harris E D, Ruddy S, Sledge C B, eds. Textbook of Rheumatology. 3rd ed, Philadelphia, WB Saunders, 1989, pp.198-207.  
Meyer O - Comment interpréter les résultats des examens immuno-rhumatologiques? Feuilles de Biologie 1989, 30, n° 171, 57-64.  
Eaton W A, Hofrichter J. Sick cell hemoglobin polymerization. Adv Protein Chem 1990, 40, 63-279.  
Carlo B, De Franceschi L. Essais cliniques de nouvelles thérapeutiques pharmacologiques de la drépanocytose. Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé 2006, 16, n°4, 263-268.  
De Franceschi L, Corroche R. Established and experimental treatments for sickle cell disease. Haematologica 2004, 89, 348-356.  
Ahrens N, Pruss A, Kähne A, Kiesewetter H, Salama A. Coexistence of autoantibodies and alloantibodies to red blood cells due to blood transfusion. Transfusion 2007, 47, n° 5, 813-816.