

INTERET DE LA FERRITINE GLYCOSYLE DANS LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE STILL

1^{er} Auteur : Zohra, SEDOUD, Maitre assistante hospitalo-universitaire, Laboratoire central, Hopital de Rouiba, Alger, ALGERIE.

Autres auteurs, équipe:

- sabrine, DEGHIMA, Maitre assistante hospitalo-universitaire, Laboratoire central, Hôpital de Rouiba, Alger, ALGERIE.
- kamel, DJENOUHAT, Professeur chef de service, Laboratoire central, Hôpital de Rouiba, Alger, ALGERIE.

Introduction

La maladie de Still a été décrite pour la première fois à la fin du XIX eme siècle par Georges Frederick Still, pédiatre anglais et concernait la pathologie infantile. Ce n'est qu'en 1971 que Bywaters, interniste anglais émet l'hypothèse d'une entité clinique similaire chez l'adulte. La maladie de Still de l'adulte (SMA) est une maladie inflammatoire systémique rare; caractérisée par une grande diversité de manifestations cliniques et biologiques, rendant son diagnostic complexe (1). Les quatre principaux symptômes : fièvre récurrente, éruption cutanée, arthralgie et/ou arthrite et niveaux élevés d'inflammation (2). Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, après avoir éliminé d'autres causes infectieuses , auto-immunes et hématologiques (1)

Les critères de Yamaguchi sont les plus sensibles et les plus spécifiques ; plusieurs auteurs ont suggéré qu'une augmentation du taux de ferritine sérique (VN: 10 à 250 µg/l) pourrait indiquer une MSA. Plusieurs isoformes de ferritine ont été décrites, dont la ferritine glycosylée (FG) qui présente un pourcentage faible au cours de cette pathologie (3). En 2002, Fautrel et al. ont proposé un ensemble révisé de classification qui incluait le pourcentage de la ferritine glycosylée (FG) (c'est-à-dire ≤ 20 %) ; comme critère majeur (4). Ces critères ont été validés par la même équipe en 2018 (5).

La présente étude visait à décrire la méthode de mesure du FG, adaptée par Worwood et al et développée par raynor et al en 2022 et d'interpréter les résultats en fonction de contexte clinique du malade.

Mots clés: maladie de still, ferritine glycosylée, concavoline A.

Matériels et méthodes

Principe de la méthode: La glycosylation de la ferritine peut être évaluée par l'affinité différentielle de ses glycoformes pour la concanavoline A (ConA). La ConA est une lectine qui se lie spécifiquement aux résidus mannosyle accessibles sur les glycoprotéines.

Le prélèvement :Le prélèvement est réalisé par ponction veineuse, sur un tube avec séparateur de gel. Le jeune n'est pas recommandé ; le prélèvement est ensuite séparé par centrifugation à 2000 tour /min pendant 15 min.

Réactifs nécessaires:

- Tampon tris-barbital 0,06 mmol/L à PH= 8 (75 ml avec 0,8 mmol/L+925 ml d'eau distillée)
- Le gel sepharose et concavoline A/sepharose (2 volume) dilué dans le tris-barbital (1 volume).
- Contrôle de qualité (Biorad Lymphocheck-Assayed Clinical Chemistry Control).

Méthode de dosage: Les échantillons ont été incubés soit avec ConA/Seph, soit avec Seph (témoin) dans un volume d'incubation final de 1 ml de tampon TRIS-barbital pendant deux heures à température ambiante sur un agitateur à rouleaux à 5 000 tr/min. Les échantillons ont ensuite été centrifugés à 3 000 tr/min à 20 °C pendant 10 minutes. Les volumes de sérum et de réactifs utilisés dans le test dépendent de la concentration de la ferritine totale et sont détaillés ultérieurement (tableau 1). La ferritine libre a été récupérée dans les surnageants des échantillons Seph et ConA/Seph et quantifiée par un dosage immunologique .

Calcul de pourcentage de la ferritine glycosylé (GF): Il est donné par la formule suivante:

GF = 100 * (1 – (ferritine non liée dans l'échantillon ConA/Seph) / (ferritine non liée dans l'échantillon Seph)).

La quantité de la ferritinémie dans l'échatillon conA/Seph représente la ferritinémie non glycosylée et la quantité de la ferritinémie dans l'échatillon Séph représente la ferritinémie totale.

Résultats

Tableau 1 : les conditions analytiques optimales pour la réalisation du dosage de la ferritine glycosylée selon raynor et al.

	Taux de ferritine sérique (µg/l)				
	30-300	300-500	500-1000	1000-2500	> 2500
Sérum (ml)	0,25	0,2	0,1	0,1	pré-dilution nécessaire
ConA/Seph et Seph (ml)	0,4	0,4	0,4	0,5	
Tampon TRIS- barbital PH 8 (ml)	0,35	0,4	0,5	0,4	
Volume final (ml)	1				
Incubation (min)	15				

Tableau 2 : Valeur diagnostique de la ferritine glycosylée en fonction des critères de classification dans la maladie de Still à début adulte selon A. Guerber et al .

Critère de diagnostic	spécificité	sensibilité	VPN	VPP
GF < 20 %	83.6%	63.2%	95.6%	28.6%
GF < 16 %	88.5%	63.2%	95.9%	36.4%
GF < 10 %	95.6%	52.6%	95.1%	55.6%
Fautrel	96.7%	68.4%	96.7%	68.4%
Fautrel-16	97.3%	68.4%	96.7%	72.2%
Yamaguchi	99.4%	68.4%	96.8%	92.9%
GF < 50 %	23.0%	100.0%	100.0%	11.9%

Tableau 3 : Interprétation des résultats de la ferritine glycosylée.

Pourcentage de ferritine glycosylée (%)	Interprétation
< 20	maladie de still
20-40	syndrome inflammatoire aigu ou
50-80	sujet sain

Tableau 4 : Variation des taux de la ferritine totale et glycosylée en fonction

	Taux de ferritine totale	Pourcentage de ferritine ferritine glycosylée
MSA en poussée	Très élevées	faible
MSA en rémission	normale	faible

Tableau 5: Diagnostic différentiel entre la maladie de still et les autres pathologies en

La pathologie	le taux de ferritine glycosylée
Maladie de still	15 %
hépatite aigue	18 %
maladies infectieuses	32 %
maladies inflammatoires	42 %
hémopathies malignes	35 %
cancers solides	49 %
autres	50 %

Discussion

- ✓ un faible taux de ferritine glycosylée (FG) est utilisé pour poser le diagnostic de la maladie de still; ce processus a été décrit par Worwood et al. en 1979 et développé par raynor et al en 2022, elle est utilisée aussi pour le suivi du traitement et pour le diagnostic différentiel avec les autres pathologies comme: les maladies infectieuses; les hémopathies malignes; les cancers solides; les hépatites aiguës et d'autres.
- ✓ La technique de raynor et al. a décrit les conditions analytiques optimales utilisées pour le dosage de la ferritine glycosylée tel que: le temps d'incubation; le PH optimal et les volumes de concavoline A et sépharose a fin de garantir une meilleure liaison entre la FG et la concavoline A (6). Pour des concentrations de ferritine totale <1000 mg/L ; un volume de concavoline A de 0,4ml est suffisant (7) alors que pour la technique de Worwood et al., un volume de concavoline minimum de 0,5 ml est recommandé quelque soit la concentration de la ferritine totale (7).
- ✓ Le volume final proposé par worwood et al est 2 ml alors que pour la technique de raynor et al. un volume de 1 ml est suffisant pour obtenir une liaison maximale avec un PH optimale de 8 pour les deux techniques. Le groupe de travail de raynor et al a démontré qu'un PH< 8 sous estime la liaison de la FG avec la concavoline A (6). En fin; un temps d'incubation de 15 minutes est suffisant pour lier la totalité de la ferritine (6) au lieu de 2 heures proposés par worwood et al.(tableau 1) (7).
- ✓ La ferritine glycosylée trouve son intérêt dans le diagnostic de la maladie de still alors que la ferritine totale est non spécifique; plus on diminue le pourcentage de la ferritine glycosylée; on augmente la spécificité; la VPN avec perte de la sensibilité et de la VPP mais si on associe cet examen biologique avec les critères cliniques de Fautrel et al. On améliore la sensibilité; la spécificité; la VPP et la VPN et encore mieux avec les critères de Yamaguchi (tableau 2) (8).
- ✓ Il a été proposé un score diagnostique modifié pour la MSA, basé sur les critères de Fautrel, avec un seuil de FG de 16 %, qui réduit le nombre de faux positifs, augmente la spécificité sans perte de sensibilité et augmente la VPP. Il est à noter que le seuil de FG de 20 % retenu dans les critères de Fautrel provient de l'étude préliminaire de Van Reeth et al. (9).
- ✓ De plus, le FG conservait ses performances diagnostiques même en l'absence d'hyperferritinémie élevée. Nous avons montré que le GF restait significativement plus faible dans la MSA en rémission alors que la ferritinémie totale est basse a ce stade . Ceci plaide en faveur de l'utilisation du GF même après la fin de la poussée de MSA. Vigknes et al. ont déjà montré que, contrairement a la ferritine totale sérique (qui se normalisait rapidement avec le traitement et la rémission), la FG restait faible à trois ans (tableau 4) (10). Un taux faible de FG est associé a un pronostic sombre avec un risque de mortalité précoce (8).

CONCLUSION

Le ferritine glycosylée proposé par Fautrel et al. est un test diagnostique précis pour la MSA, même chez les patients en rémission ou sans hyperferritinémie élevée. Le seuil de 20 % précédemment rapporté pourrait manquer de spécificité et pourrait être amélioré en l'abaissant à 16 %.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Djilbil, M. A., Mossi, K. E., Nemi, K. D., Djalogue, L., Balaka, A., Tchamdia, T.,Moukaila, A. R. (2018), Maladie de Still de l'adulte: à propos d'un cas diagnostiqué au CHU Sylvanus Olympio de Lomé et revue de la littérature. *Journal de la Recherche Scientifique de l'Université de Lomé*, 20(3), 479–484.
- (2) Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, Bindoli S, Antón J, Belot A, Braccaglia C, Constantin T., Dagna L, Di Bartolo A, Feist E, Foell D., EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2024 Nov 14;83(12):1614–1627. doi: 10.1136/ard-2024-225851. PMID: 39317417; PMCID: PMC11672000.
- (3) Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, Koeger AC, Meyer O, Guillemin L, Piette JC, Bourgeois P. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2001 Feb;28(2):322–9. PMID: 11246670.
- (4) Fautrel, B.; Zing, E.; Golmard, J.-L.; Le Moel, G.; Bissery, A.; Rioux, C.; Rozenberg, S.; Piette, J.-C.; Bourgeois, P. Proposal for a New Set of Classification Criteria for Adult-Onset Still Disease. *Medicine* 2002, 81, 194–200.
- (5) Lebrun, D.; Mestrallet, S.; Dehoux, M.; Golmard, J.L.; Granger, B.; Georgin-Lavialle, S.; Arnaud, L.; Grateau, G.; Pouchot, J.; Fautrel, B. Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease. *Semin. Arthritis Rheum*. 2018, 47, 578–585.
- (6) Raynor A, Peoc'h K, Boutten A. Measurement of glycosylated ferritin with Concanavalin A: Assay design, optimization and validation. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2022 Apr 1;1194:123184. doi: 10.1016/j.jchromb.2022.123184. Epub 2022 Feb 26. PMID: 35240430.
- (7) M. Worwood, S.J. Cragg, M. Wagstaff, A. Jacobs, Binding of Human Serum Ferritin to Concanavalin A. *Clin. Sci*. 56 (1) (1979) 83–87.
- (8) Guerber A, Garneret E, El Jammal T, Zaepef S, Gerfaud-Valentin M, Sève P, Jamilloux Y. Evaluation of Glycosylated Ferritin in Adult-Onset Still's Disease and Differential Diagnoses. *J Clin Med*. 2022 Aug 26;11(17):5012. doi: 10.3390/jcm11175012. PMID: 36078942; PMCID: PMC9456550.
- (9) Van Reeth, C.; Le Moel, G.; Lasne, Y.; Revenant, M.C.; Agnerey, J.; Kahn, M.F.; Bourgeois, P. Serum ferritin and isoforms are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J. Rheumatol*. 1994, 21, 890–895.
- (10) Vignes, S. Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. *Ann. Rheum.Dis*. 2000, 59, 347–350.