



Faculté de médecine

Année 2018

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

Guillaume SERVANT

Né le 08/04/1989 à PARIS 18^e (75)

Etude de la relation entre la concentration sérique de calprotectine chez des patients traités par adalimumab et la réponse thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde : résultats de l'étude CalAFORA.

Présentée et soutenue publiquement le 11 avril 2018 devant un jury composé de :

Président :

Professeur Philippe GOUPILLE, *Rhumatologie, Faculté de Médecine – Tours*

Membres :

Professeur Denis MULLEMAN, *Rhumatologie, Faculté de Médecine – Tours*

Professeur Thierry LEQUERRE, *Rhumatologie, Faculté de Médecine – Rouen*

Docteur Laurence PICON, *Hépto-Gastro-Entérologie, PH, CHRU – Tours*

Docteur Christophe PASSOT, *Pharmacologie-Toxicologie, AHU, CHRU – Tours*

Docteur Eric PIVER, *Biochimie et biologie moléculaire, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours*

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr. Henri MARRET

ASSESEURS
Pr. Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr. Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr. Hubert LARDY, Moyens – relations avec l'Université
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, Médecine générale
Pr. François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr. Patrick VOUREC'H, Recherche

SECRETAIRE GENERALE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr. Daniel ALISON
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELOD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie

LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BOREL Stéphanie	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS – INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930

LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons,
mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,
ma langue taira les secrets qui me seront confiés
et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs
ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Mesdames et Messieurs les membres du jury :

A Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici toute ma gratitude et mon plus profond respect. Je vous remercie pour la formation de qualité que j'ai reçue durant tout mon internat à vos côtés.

A Monsieur le Professeur Denis MULLEMAN

Merci de m'avoir permis de travailler sur ce sujet, et pour toute l'aide que vous m'avez apportée. Veuillez accepter ces remerciements pour tout l'enseignement que vous m'avez donné, c'est un plaisir de travailler à vos côtés et d'apprendre chaque jour.

A Monsieur le Professeur Thierry LEQUERRE

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie d'avoir accepté de faire une conférence avant la soutenance de ma thèse, veuillez trouver ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Laurence PICON

Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse, d'avoir accepté de juger ce travail et pour tout l'intérêt que vous y avez porté.

A Monsieur le Docteur Eric PIVER

Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse, d'avoir accepté de juger ce travail et de partager votre analyse critique.

A Monsieur le Docteur Christophe PASSOT

Merci pour ta précieuse aide, tes conseils et tes recommandations concernant ce travail. Je te remercie pour la richesse de ton enseignement au laboratoire, pour ta joie de vivre au quotidien.

À toute l'équipe médicale et paramédicale de rhumatologie de Tours et Dreux

À mes chefs

Isabelle, Delphine, Saloua, Julien, Sarah, merci pour votre joie de vivre et votre enseignement qui m'ont fait aimer encore plus la rhumatologie, et qui participent à cette ambiance formidable dans le service. J'aurai toujours une place dans mon cœur pour vous.

Moana, Fatiha, Houssam, Sid Ahmed, merci de m'avoir accompagné lors de mes premiers pas en rhumatologie, de m'avoir enseigné les bases (surtout les infiltrations, ce n'était pas gagné !) et de poursuivre avec moi l'aventure à Dreux.

Céline, merci pour tes précieux conseils et ton humour.

Frédéric, merci pour ton génie que tu partages au quotidien.

À mes co-internes

Sophie, Faustine, Elsa, Lucie, Frédéric, Marine, Romain, Guillaume : des co-internes en or, merci pour tous ces souvenirs inoubliables. Chloé, la petite nouvelle, on t'a adoptée !

Anne-Sophie, Jessica, Thomas, Caroline : à ces journées DES aux quatre coins du grand ouest.

Aux infirmières, aides-soignantes, agents des services hospitaliers et secrétaires des services de rhumatologie de Tours et Dreux

Micheline, Ophélie, Karine, Véronique, Pascale, Valérie, Valérie, Isabelle, Elsa, Laetitia, Vanessa, Corinne, Sophie, Françoise, Chrystelle, Virginie et toutes les autres, merci de rendre le service si accueillant pour les patients et aussi pour les internes.

Toute l'équipe du 6 et 7 sud et 7 nord de Dreux, merci pour votre gentillesse, fier de faire partie de l'équipe.

À toute l'équipe de pharmacologie-toxicologie de Tours

Gilles et François, merci pour votre enseignement et votre accueil au laboratoire.

David, merci pour ton humeur toujours aussi folle et pour la richesse de ton savoir transmis.

Yves, Christophe, Nathalie, Claudine, Céline, Anne-Claire, Caroline, merci pour votre pédagogie et enseignement (l'ELISA c'est vraiment pas facile), et pour ces supers moments passés en votre compagnie au laboratoire.

À ma famille et mes amis

À ma famille

Mes parents, pour tout l'amour que vous me donnez chaque jour, c'est en partie grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Je ne vous remercierai jamais assez.

Didier et Véronique, pour votre soutien et votre aide durant mes études. Nicolas, Alexandre, Justine, Anne et Coline.

Mes grands-parents, de m'avoir appris les bonnes valeurs dans la vie et tout l'amour que vous me portez.

Lydie et Nicolas, à tous ces moments ludiques partagés !

Toute ma belle-famille : Evelyne et Pascal, Hugo, Jordane, Marine, Orlane et Erza. Merci pour votre amour. Fier de faire bientôt partie de la famille.

À mes amis

Guillaume, Aurélie, Louise et Mélie : merci d'avoir toujours été là pour moi malgré la distance.

Pierre et Maelle, à tous ces moments de folie passés à vos côtés !

Romain et Sophie, à l'amitié qui perdure depuis le collège.

Alexandre, Jae-Cheul, Margaux, Romain, Camille, Mickael, Laura, Marie, Adrien, Lauriane, Kevin, Laure, Maxime, à l'externat d'Angers et Hossegor ! A notre amitié pour toujours.

À Lise

Merci pour toute l'aide que tu m'as donnée pour écrire cette thèse. Merci de partager ma vie et la rendre à ce point heureuse. Merci pour tout l'amour que tu me donnes au quotidien.

RESUME

Etude de la relation entre la concentration sérique de calprotectine chez des patients traités par adalimumab et la réponse thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde : résultats de l'étude CalAFORA.

Introduction : Les anti-TNF- α , dont l'adalimumab, permettent une nette diminution de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde (PR), mais il manque encore des marqueurs biologiques fiables pour prédire et évaluer la réponse thérapeutique. La calprotectine sérique est un pilier de l'activation endogène de la réponse inflammatoire à l'origine d'une hypersécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha et l'interleukine-6. Une association a été rapportée entre la calprotectine sérique et l'activité de la PR. L'objectif principal de ce travail était d'étudier l'évolution au cours du temps de la concentration sérique de calprotectine après initiation de l'adalimumab et de comparer celle-ci à l'évolution de l'activité de la PR. Les objectifs secondaires étaient 1) d'analyser la relation entre les concentrations sériques de calprotectine et d'adalimumab, et 2) d'étudier la valeur de la calprotectine sérique comme marqueur prédictif de la réponse clinique.

Patients et Méthodes : L'étude CalAFORA est une étude post-hoc de l'étude AFORA (Serum concentration of Adalimumab as a predictive Factor of clinical Outcomes in Rheumatoid Arthritis). Les patients ont été traités par l'adalimumab et l'activité de la maladie a été mesurée à l'aide du score d'activité DAS28. Les concentrations sériques de calprotectine, de CRP (C-Reactive Protein) et d'adalimumab ont été mesurées aux visites V1 (semaine 0), V2 (semaine 4), V3 (semaine 8), V4 (semaine 12) et V5 (semaine 26).

Résultats : Les données de 69 patients ont été analysées. La concentration sérique de calprotectine était plus basse à la V5 qu'à la V1 (2,74 $\mu\text{g/mL}$ [0 – 18,83] versus 3,76 $\mu\text{g/mL}$ [0 – 17,47] respectivement ; $p < 0,05$). Une corrélation positive a été observée entre la calprotectine sérique et le DAS28 (Spearman 0,244 ; $p < 0,01$), et une corrélation négative entre les concentrations sériques de calprotectine et d'adalimumab (Spearman -0,197 ; $p < 0,01$) pour toutes les visites confondues. Il existait une corrélation entre la calprotectine sérique et l'activité de la maladie évaluée par le DAS28 uniquement à 6 mois ($p < 0,05$). Pour chaque visite, il n'y avait pas de différence entre la calprotectine sérique et l'activité de la maladie mise en évidence en séparant les patients en deux groupes selon l'activité du DAS28 $\leq 3,2$ ou $> 3,2$. A l'inverse de la CRP, la calprotectine sérique à chaque visite et la variation de calprotectine sérique par rapport à la V1 n'étaient pas prédictives du DAS28 à V5.

Conclusion : La calprotectine sérique peut être considérée comme un marqueur d'activité de la maladie, à l'instar de la CRP. Cependant la calprotectine n'est pas supérieure à la CRP pour la prédiction de l'activité de la PR après traitement par l'adalimumab.

Mots clés : calprotectine sérique – protéine S100A8/A9 – polyarthrite rhumatoïde – concentration sérique d'adalimumab – activité de la maladie – réponse EULAR

ABSTRACT

Relationship between serum calprotectin in patients treated by adalimumab and therapeutic response in rheumatoid arthritis: results of CalAFORA study.

Introduction: Anti-TNF- α , including adalimumab, significantly reduce the activity of rheumatoid arthritis (RA), but reliable biomarkers are still lacking to predict and evaluate the therapeutic response. Serum calprotectin is a mainstay of endogenous activation of the inflammatory response leading to hypersecretion of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α and interleukin-6. An association has been reported between serum calprotectin and RA activity. The primary objective of this work was to study the evolution over time of serum calprotectin concentration after initiation of adalimumab and to compare it with the evolution of RA activity. Secondary objectives were 1) analyze the relationship between serum concentrations of calprotectin and adalimumab, and 2) to study the value of serum calprotectin as a predictive marker of the clinical response.

Patients and methods: The CalAFORA study is a post-hoc study of the AFORA study (Serum concentration of Adalimumab as a predictive Factor of clinical Outcomes in Rheumatoid Arthritis). Patients were treated with adalimumab and disease activity was measured using the DAS28 activity score. Serum concentrations of calprotectin, CRP (C-Reactive Protein) and adalimumab were measured at visits V1 (week 0), V2 (week 4), V3 (week 8), V4 (week 12) and V5 (week 26).

Results: Data from 69 patients were analyzed. Serum calprotectin concentration was lower at V5 than at V1 (respectively 2.74 $\mu\text{g/mL}$ [0 – 18.83] versus 3.76 $\mu\text{g/mL}$ [0 – 17.47]; $p < 0.05$). A positive correlation was observed between serum calprotectin and DAS28 (Spearman 0.244; $p < 0.01$), and a negative correlation between serum concentrations of calprotectin and adalimumab (Spearman -0.197; $p < 0.01$) for all visits combined. There was a correlation between serum calprotectin and disease activity assessed by DAS28 only at 6 months ($p < 0.05$). For each visit, there was no difference between serum calprotectin and the disease activity demonstrated by separating the patients into two groups according to the activity of $\text{DAS28} \leq 3.2$ or > 3.2 . In contrast to CRP, serum calprotectin at each visit and serum calprotectin variation from V1 were not predictive of DAS28 to V5.

Conclusion: Serum calprotectin may be considered as a marker of disease activity, similar to CRP. However, calprotectin is not superior to CRP in predicting RA activity after treatment with adalimumab.

Key words: serum calprotectin – S100A8/A9 protein – rheumatoid arthritis – serum adalimumab – disease activity – EULAR response

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR	American college of rheumatology
AFORA	Serum concentration of adalimumab as predictive factor of clinical outcomes in rheumatoid arthritis
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AUC	Area Under the Curve (Surface sous la courbe)
bDMARDs	Biological disease-modifying anti-rheumatic drugs
Ca ²⁺	Ion calcium
CCP	Cyclic citrullinated peptide
CD	Clusters de différenciation
CDAI	Clinical disease activity index
CePiBAc	Centre pilote de suivi biologique des traitements par anticorps
CPP	Comité de protection des personnes
CRB	Centre de ressources biologiques
CRP	C-reactive protein
DAMPs	Damage-associated molecular patterns
DAS28	Disease activity score 28
DMARDs	Disease-modifying anti-rheumatic drugs
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EULAR	European league against rheumatism
EVA	Echelle visuelle analogique
FGF	Fibroblast growth factor
FR	Facteur rhumatoïde
HMGB	High mobility group box
HSPs	Heat-shock proteins
IgG	Immunoglobuline G
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
IPP	Interphalangienne proximale
IV	Intra-veineuse
LPS	Lipopolysaccharide
MCP	Métacarpo-phalangienne
MMP	Métalloprotéinases matricielles

MRP	Myeloid-related protein
MTP	Métatarso-phalangienne
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit
NETs	Neutrophil extracellular traps
NF- κ B	Nuclear factor-kappa B
NYHA	New York heart association
PAMPs	Pathogens-associated molecular patterns
PKC	Protéine kinase C
PHRC	Programme hospitalier de recherche clinique
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PRRs	Patterns recognition receptors
RAGE	Receptor for advanced glycation end-products
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROS	Reactive-oxygen species
SDAI	Simplified disease activity index
TLRs	Toll like receptors
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha
V1, V2, V3, V4, V5	Visite 1, visite 2, visite 3, visite 4, visite 5
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VS	Vitesse de sédimentation

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	16
MATERIEL ET METHODES	22
1. <i>Schéma de l'étude</i>	22
1.1. Etude AFORA et CalAFORA	22
1.2. Type et période d'étude	22
1.3. Présentation schématique de l'étude	23
1.4. Aspects réglementaires	23
2. <i>Population de l'étude</i>	23
2.1. Critères d'inclusion	23
2.2. Critères de non inclusion	24
2.3. Modalités de recrutement	24
2.4. Modalités d'arrêt prématuré de traitement	24
2.5. Suivi des patients	25
3. <i>Critères clinico-biologiques</i>	26
3.1. Variables biologiques standards (VS et CRP)	26
3.2. Calprotectine sérique	26
3.3. Concentration sérique d'adalimumab (HUMIRA®)	26
3.4. L'activité de la maladie	27
3.5. Evaluation de la réponse thérapeutique	27
4. <i>Analyse statistique</i>	27
RESULTATS	28
5. <i>Caractéristiques initiales de la population de l'étude</i>	28
6. <i>Variables étudiées à chaque visite</i>	29
7. <i>Relation entre les différentes variables étudiées</i>	31
8. <i>Relation entre la calprotectine et l'activité de la maladie</i>	31
9. <i>Les variables étudiées et la réponse thérapeutique</i>	33
10. <i>Valeur prédictive de la calprotectine sérique et de la CRP pour la réponse à l'adalimumab</i>	35
11. <i>Calprotectine et influence des DMARDs</i>	37
DISCUSSION	38
CONCLUSION	43
BIBLIOGRAPHIE	44
ANNEXES	48

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) touche 0,5 à 1% de la population[1]. Elle se traduit par une inflammation et une hyperplasie synoviale, une destruction cartilagineuse et des érosions osseuses. La PR est une maladie hétérogène avec de multiples mécanismes pathogéniques impliqués. Parmi eux, le rôle primordial des cytokines pro-inflammatoires dans le développement de la maladie, dont le *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), comme pilier de la réponse inflammatoire[2]. Le TNF- α est une cytokine produite par les macrophages actifs principalement, les polynucléaires, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les lymphocytes B et T. Le TNF- α active les macrophages, les neutrophiles et les lymphocytes T, et induit la synthèse d'autres cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, IL-6, IL-8 et IL-15 à l'origine des mécanismes de l'inflammation et de la destruction articulaire dans la PR. Le TNF- α joue un rôle clé dans l'inflammation aiguë et chronique comme puissant inducteur des voies de signalisation impliquées dans la synthèse d'agents pro-inflammatoires comme le *fibroblast growth factor* (FGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), chimiokines et molécules d'adhésion favorisant l'angiogenèse et le recrutement des cellules dans la synoviale dans la PR, à l'origine de la création d'un pannus synovial et de la sécrétion par les cellules activées d'enzymes protéolytiques capables d'induire la destruction du cartilage et de l'os. L'action biologique du TNF- α et l'activation de la cellule cible nécessitent la liaison avec ses récepteurs membranaires p55 ou p75. Ces récepteurs membranaires existent également à l'état soluble et sont des inhibiteurs naturels du TNF- α . Les précédentes recherches dans le traitement de la PR ont permis de développer des biomédicaments, les premiers développés étant les anti-TNF- α . Les anti-TNF- α agissent en fixant le TNF- α dans la circulation sanguine, l'empêchant de se lier à son récepteur membranaire p55 ou p75, et d'entraîner une cascade d'activation pro-inflammatoire. L'adalimumab (HUMIRA[®]), un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1 appartient aux anti-TNF- α (AMM septembre 2003 dans la PR). Ce traitement a montré la preuve de son efficacité clinique, biologique et radiographique dans la PR.[3]

La PR est une maladie complexe et l'évaluation de son activité est indispensable pour adapter au mieux la prise en charge. Il existe des marqueurs biologiques simples d'activité de la maladie qui sont la Protéine C-réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation (VS). Ces marqueurs sont corrélés à l'activité clinique de la maladie, cependant ils sont imprécis et de nombreuses

circonstances faussent leur interprétation. Par la suite, des marqueurs plus complexes composites ont vu le jour dans l'évaluation de l'activité de la maladie comme le DAS28-VS[4], le SDAI[5] et le CDAI[6]. Ces marqueurs composites d'activité de la maladie sont des critères d'évaluation de la maladie utilisés pour évaluer la réponse thérapeutique après un laps de temps défini, après 3 mois de la mise sous traitement par exemple. Ces marqueurs de réponse, bien qu'imparfaits, sont relativement fiables pour l'évaluation de la réponse thérapeutique, mais il n'existe pas, à ce jour, de marqueur fiable et puissant pouvant prédire la réponse thérapeutique dans la PR.

Alors que la physiopathologie à la phase d'inflammation de la membrane synoviale faisant appel à l'immunité adaptative, avec entre autre le TNF- α , est bien connue dans la PR, la phase de déclenchement de la maladie est moins bien comprise. Plusieurs facteurs (génétiques, environnementaux et hormonaux) sont impliqués dans la phase de déclenchement de la maladie. Plus particulièrement, parmi les facteurs environnementaux, le tabac et certains agents infectieux comme la bactérie *Porphyromonas gingivalis*, possédant une enzyme impliquée dans la glycolyse (énolase), peuvent induire une citrullination des peptides, et ainsi les peptides citrullinés agissent comme antigènes responsables de la maladie en faisant intervenir différents mécanismes de l'immunité adaptative par mise en action des lymphocytes T et B[7]. Mais certains agents infectieux interviennent dans la physiopathologie de la PR en déclenchant une réponse immunitaire innée suggérée par la mise en évidence de *Toll Like Receptors* (TLRs) dans la synoviale des patients atteints de PR[8]. Ces TLRs, appartenant à un groupe de récepteurs appelés *Patterns Recognition Receptors* (PRRs), reconnaissent des molécules (antigènes) exprimées par certains organismes infectieux appelées *Pathogens-Associated Molecular Patterns* (PAMPs).

La réponse immunitaire innée fait appel à différentes cellules d'origine myéloïde (monocytes, macrophages, cellules dendritiques), les polynucléaires neutrophiles, les cellules endothéliales et les lymphocytes « natural killer ». Les mécanismes immunitaires innés jouent un rôle clé dans la prévention de l'invasion du corps par les micro-organismes mais contribuent aussi à la genèse pathologique des maladies auto-immunes et inflammatoires par leur capacité à activer rapidement une réponse pro-inflammatoire. Les réponses immunitaires innées sont stimulées par les PRRs après reconnaissance des PAMPs. Les TLRs, appartenant aux PRRs, se lient à des ligands incluant des molécules microbiennes mais également des auto-molécules endogènes appelées *Damage-Associated Molecular Pattern* (DAMPs)[9]. D'autres nouveaux récepteurs désignés PRRs, comme le *Receptor for Advanced Glycation End-products* (RAGE), un

récepteur multiligand, est capable de lier ces ligands endogènes. Ces auto-molécules ou ligands endogènes sont des cytokines pro-inflammatoires non classiques dérivées des cellules d'origine myéloïde principalement. Ces molécules interviennent dans la réponse inflammatoire après avoir été libérées par les cellules activées ou nécrotiques, et recrutent des cellules inflammatoires vers les sites de lésions tissulaires. Les DAMPs endogènes peuvent s'apparenter aux PAMPs exogènes en partageant la propriété d'être dangereuses pour l'hôte, cependant les PAMPs n'impliquent pas nécessairement de lésion tissulaire. Les DAMPs endogènes comme les PAMPs exogènes sont donc impliquées dans la reconnaissance des récepteurs RAGE et TLRs. Les DAMPs se définissent comme des signaux endogènes de danger – alarmines – et comprennent plusieurs groupes de molécules : protéines *High Mobility Group Box-1* (HMGB-1), *Heat-Shock Proteins* (HSPs), l'acide urique cristallisé, les protéines altérées de la matrice et les protéines S100. Les DAMPs présentent une double vie. Elles ont un rôle dans l'homéostasie cellulaire en tant que molécules intracellulaires. Après leur libération dans le compartiment extra-cellulaire à la suite de dommages cellulaires (infection ou inflammation), elles deviennent des signaux de danger qui activent les cellules immunitaires et l'endothélium vasculaire.

La calprotectine, hétérodimère formé de deux protéines S100A8 et S100A9 (protéine S100A8/A9 ou anciennement *Myeloid-Related Protein* MRP 8/14[10], ou encore respectivement les calgranulines A et B), appartient aux DAMPs et son implication dans le processus inflammatoire a été démontrée il y a plus de 20 ans. Elle représente la moitié de la teneur en protéines cytosoliques des monocytes et polynucléaires neutrophiles. Ses fonctions intracellulaires et extracellulaires, ainsi que ses modes de sécrétion sont représentés dans la **Figure 1**.

Plusieurs fonctions intracellulaires de la calprotectine ont été décrites dans les polynucléaires et les monocytes. La calprotectine est impliquée dans le réarrangement rapide du cytosquelette dépendant de la tubuline ce qui permet la migration des cellules[11]. En présence de calcium, S100A8 et S100A9 forment des hétérotétramères et migrent vers la membrane cellulaire permettant la polymérisation de la tubuline. La calprotectine est impliquée dans l'activation du métabolisme oxydatif. En présence de calcium, la calprotectine se lie à l'acide arachidonique dans le cytosol et le transporte dans le complexe nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase dans la membrane plasmique des polynucléaires neutrophiles par un mécanisme dépendant de la protéine kinase C (PKC). L'activation de la NADPH entraîne la production de dérivés réactifs de l'oxygène ou *Reactive-Oxygen Species* (ROS), nécessaires à l'activité des granulocytes[12].

La calprotectine est sécrétée principalement par les granulocytes, monocytes et macrophages après leur activation suite à un signal de danger. Dans des conditions spécifiques, d'autres lignées cellulaires peuvent exprimer et sécréter la calprotectine comme les cellules endothéliales, les kératinocytes, les ostéoclastes, les chondrocytes et les synoviocytes fibroblastiques. La calprotectine est principalement libérée par une voie non associée à l'appareil de Golgi (voie de sécrétion alternative active) nécessitant également la PKC[13]. Un autre mécanisme dépendant des lipopolysaccharides permet la sécrétion de la calprotectine par sa libération liée à la chromatine dans les pièges extracellulaires des neutrophiles ou *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs)[14]. Les pièges extracellulaires des neutrophiles agissent comme un filet dans lequel les micro-organismes sont capturés et tués par la forte concentration des composants antimicrobiens. La calprotectine est également sécrétée passivement à partir de cellules nécrotiques après une agression ou lésion tissulaire[13].

Une fois libérée dans le secteur extracellulaire, la calprotectine présente plusieurs fonctions. Elle se lie aux récepteurs TLR4 et RAGE, et aux glycanes carboxylés, situés dans la membrane plasmique des polynucléaires et monocytes, entraînant une cascade d'activation faisant intervenir NF- κ B qui se transloque dans le noyau des cellules activées[15]. Cette translocation favorise l'expression de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6. De même, l'expression des protéines S100A8 et S100A9 augmente après l'activation de la voie NF- κ B, les protéines S100A8 et S100A9 se dimérisent pour former la calprotectine, générant ainsi une boucle de rétroaction positive qui amplifie l'inflammation via une stimulation autocrine et paracrine des cellules impliquées dans la production de la calprotectine[15]. Une autre fonction majeure de la calprotectine est la régulation de la chimiotaxie leucocytaire et l'infiltration tissulaire[16]. Elle induit l'expression des récepteurs intégrines des leucocytes provoquant une réponse pro-inflammatoire et thrombogène dans l'endothélium. La calprotectine se lie aux cellules endothéliales via le récepteur TLR4 et des glycanes carboxylés, conduisant à l'activation des cellules endothéliales, et entraînant un gradient chimiotactique qui attire les polynucléaires et favorise leur liaison à l'endothélium. La libération de la calprotectine entraîne une perte de contact entre les cellules, et modifie la perméabilité de l'endothélium avec extravasation des leucocytes[17]. La calprotectine déclenche également l'apoptose et la nécrose des cellules endothéliales responsables de lésions vasculaires et tissulaires[18].

En plus de son rôle classique d'activateur endogène de la réponse immunitaire faisant appel à l'immunité innée, la calprotectine représente un lien entre l'inflammation et la réponse immunitaire adaptative. La calprotectine contribue à l'induction de lymphocytes T CD8⁺ auto-

réactifs au cours du processus d'activation par les cellules présentatrices d'antigènes, conduisant à la perte de tolérance des cellules T envers différents épitopes du soi, à l'origine de la production d'auto-anticorps[19].

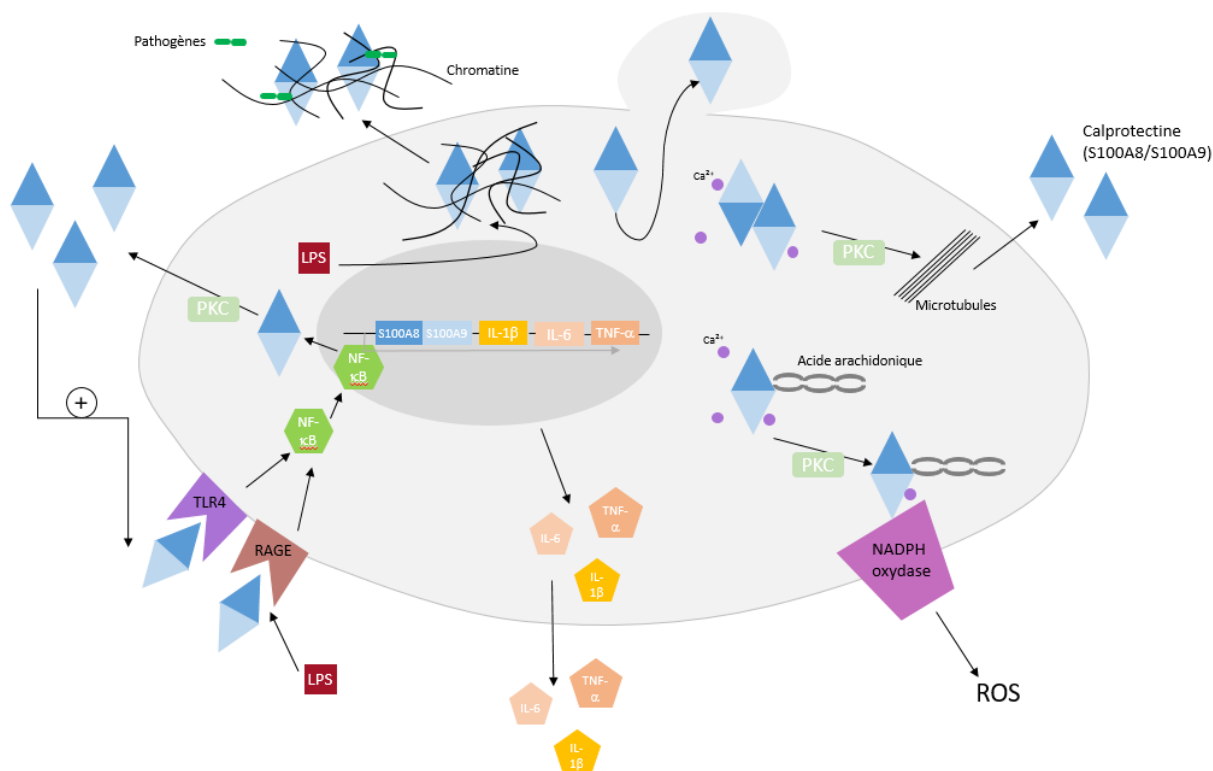


Figure 1 : Physiopathologie de la calprotectine à l'origine de l'exacerbation de la réponse inflammatoire[20].

Dans la physiopathologie de la PR, les phagocytes activés et les macrophages, exprimant les protéines S100 dont la calprotectine, sont les premières cellules infiltrant les lésions inflammatoires dans la synoviale. L'expression de la calprotectine est la plus forte à la jonction cartilage-pannus (principal site de destruction du cartilage et d'érosion osseuse dans l'arthrite)[21]. L'interaction du récepteur TLR4 avec ses ligands, dont la calprotectine, induit la prolifération des fibroblastes synoviaux et la production de métalloprotéinases-1 matricielles (MMP-1), d'IL-6 et de calprotectine[22]. Les chondrocytes activés expriment également la calprotectine qui induit un effet catabolique sur les cellules via la voie de signalisation TLR4 et l'activation de NF-κB. Cette activation conduit à l'apoptose des chondrocytes et empêche la formation de cartilage nouveau[23]. La calprotectine induit la dégranulation des polynucléaires et entraîne la libération des MMP et collagénases contribuant à la dégradation du cartilage[24].

La concentration sérique de calprotectine est généralement inférieure à 1 µg/mL chez des sujets sains ou atteints d'arthrose, et est plus élevée chez les patients présentant une PR[25]. Certains auteurs ont rapporté une association entre la concentration de calprotectine sérique et l'activité de la maladie dans la PR[26] [27] [28] [29] [30]. La concentration sérique de calprotectine paraît plus élevée chez les patients FR et/ou anti-CCP positifs comparés aux patients séronégatifs[31] [32]. Plusieurs études ont montré que la concentration sérique de calprotectine était corrélée avec les indices inflammatoires de la maladie comme la CRP et la VS, et également avec les indices composites d'activité de la maladie comme le DAS28 et le SDAI[33] [32] [34] [35] [36]. Une diminution de la concentration sérique de calprotectine a été montrée après mise sous certains traitements conventionnels ou biomédicaments dans la PR[32] [34] [37] [38]. Une seule étude transversale a montré une corrélation inverse entre la concentration sérique de calprotectine et la concentration sérique en infliximab ou étanercept dans la PR[35]. Certaines études ont montré que les concentrations sériques initiales de calprotectine étaient plus élevées chez les répondeurs que chez les non-répondeurs[32] [36] [37] [38]. Et la diminution de la concentration sérique de calprotectine pourrait être prédictive de la réponse au traitement dans la PR[32] [36] [37] [38].

La corrélation entre la concentration de calprotectine sérique, la concentration d'adalimumab et la réponse thérapeutique dans la PR n'a jamais été étudiée de façon prospective longitudinale. L'objectif principal de notre étude était de comparer l'évolution de la concentration sérique de calprotectine au cours du temps par rapport à l'activité de la maladie après initiation d'adalimumab dans la PR. Les objectifs secondaires étaient d'analyser la relation entre la concentration sérique de calprotectine et la concentration sérique d'adalimumab, et d'étudier la valeur de la calprotectine sérique comme marqueur prédictif de la réponse clinique.

MATERIEL ET METHODES

1. Schéma de l'étude

1.1. Etude AFORA et CalAFORA

L'étude CalAFORA est une étude post-hoc de l'étude AFORA (Serum concentration of Adalimumab (Humira®) as a predictive Factor of clinical Outcomes in Rheumatoid Arthritis) provenant d'un PHRC interrégional de 2010.

L'étude AFORA avait comme objectif principal d'estimer les paramètres pharmacodynamiques de la relation concentration-effet de l'adalimumab au cours de la PR. Les résultats de cette étude sont en cours de rédaction.

1.2. Type et période d'étude

L'étude a été réalisée de façon prospective, longitudinale et multicentrique (7 centres) dans le grand ouest français (Tours, Brest, Le Mans, Nantes, Orléans, Poitiers et Rennes).

L'inclusion a été réalisée entre le 31/01/2011 et le 31/01/2013.

Les patients ont été suivis pendant 26 semaines.

1.3. Présentation schématique de l'étude

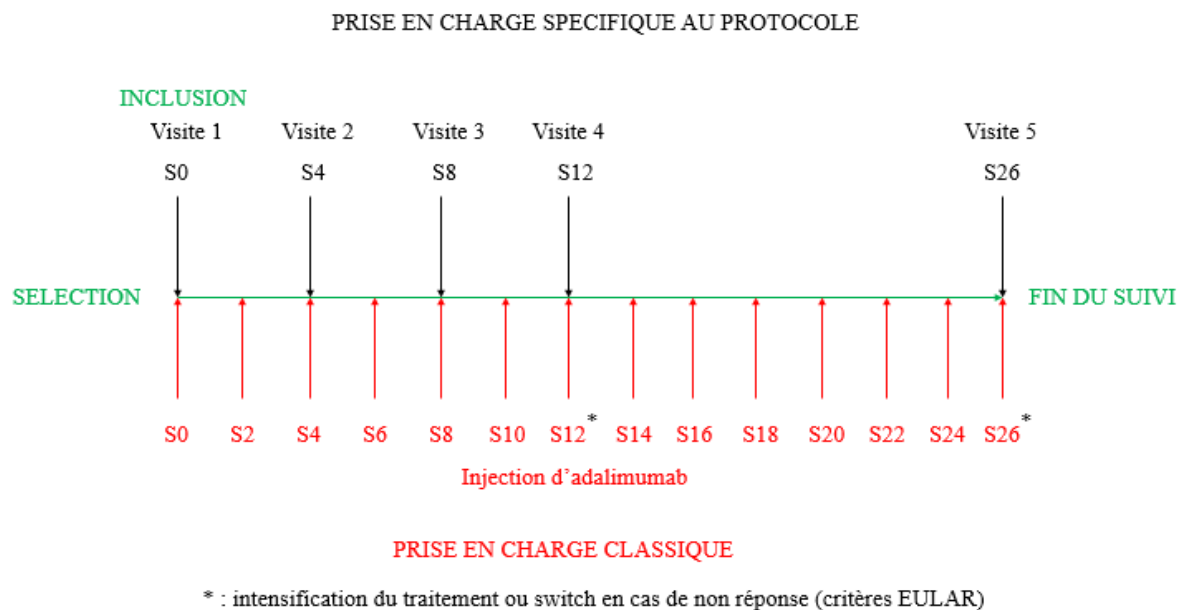


Figure 2 : Schéma de l'étude

1.4. Aspects réglementaires

L'étude AFORA a été approuvée par le comité d'éthique régional (CPP Ouest 1, France) et a été enregistrée dans ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT01382160.

2. Population de l'étude

2.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Un homme ou une femme dont l'âge est supérieur ou égal à 18 ans.
- Atteint d'une PR définie selon les critères ACR (1987) ([Annexe 1](#))
- Justifiant d'un traitement par adalimumab (Humira®) en accord avec l'AMM.
- La stabilité du traitement de fond par méthotrexate et/ou de la corticothérapie 4 semaines avant l'inclusion et au moins pendant les 12 premières semaines de l'étude.
- Le malade acceptant de participer à l'étude et ayant donné son consentement éclairé
- Le malade étant affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

2.2. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient :

- La contre-indication à l'adalimumab ([Annexe 2](#))
- L'échec de plus d'un traitement par anti-TNF- α
- Une intervention chirurgicale programmée pendant la durée de l'étude
- Une situation qui, au regard de l'évaluateur, pouvait interférer avec l'interprétation de l'influence de l'adalimumab sur la PR : malade souffrant d'une maladie ostéo-articulaire concomitante autre (arthrose, spondylarthropathie, rhumatisme microcristallin, autre connectivite)

2.3. Modalités de recrutement

Les patients recrutés étaient des malades régulièrement suivis dans le service de rhumatologie de chaque centre (Tours, Brest, Le Mans, Nantes, Orléans, Poitiers et Rennes) et traités par adalimumab, prescrit en conformité avec les recommandations de l'AMM et de la Société Française de Rhumatologie[39].

2.4. Modalités d'arrêt prématuré de traitement

Le traitement par adalimumab a été interrompu en cas de survenu d'un des critères suivant :

- Réaction, aiguë ou retardée, d'hypersensibilité grave liée à l'injection
- Infection sévère, tuberculose
- Atteinte hépatobiliaire, neurologique, cardiaque et auto-immune induite par l'adalimumab
- Tumeur maligne, syndrome lymphoprolifératif
- Grossesse

2.5. Suivi des patients

2.5.1. Sélection

Les patients ont reçu une information orale ainsi qu'une lettre d'information leur exposant le but de la recherche et le déroulement pratique de l'étude (durée, contraintes, risques possibles, période d'exclusion, montant de l'indemnisation).

2.5.2. Inclusion

La visite d'inclusion a permis de vérifier les critères d'inclusion et de non inclusion grâce aux résultats du bilan pré-thérapeutique. L'investigateur a recueilli le consentement à cette première visite. Les caractéristiques démographiques, les antécédents, l'historique des traitements et les données de l'examen clinique général ont également été recueillis.

2.5.3. Injections d'adalimumab

Lors de la visite d'inclusion (initiation du traitement) et avant chaque injection d'adalimumab lors des visites aux semaines 4, 8, 12 et 26, les signes vitaux et l'examen clinique ont permis d'évaluer l'état de santé du patient. Les patients ont été également interrogés pour écarter tout problème contre-indiquant l'adalimumab. L'injection a été réalisée par l'infirmière, un médecin à proximité pouvant intervenir en cas d'événement indésirable. Les injections en dehors des visites prévues dans l'étude ont été réalisées par le malade.

2.5.4. Prélèvements

Les prélèvements sanguins ont été réalisés juste avant les injections lors des visites S0, S4, S8, S12 et S26. Ces prélèvements (4 tubes secs) ont ensuite été centrifugés, aliquotés (4 cryotubes), étiquetés et stockés au CRB de Touraine à -80°C.

2.5.5. Examens cliniques

A chaque visite ont été réalisés les examens suivants :

- Un examen clinique.
- L'indice articulaire et des synovites ([Annexe 3](#)) pour le calcul du DAS28 ([Annexe 4](#)).
- Un questionnaire EVA de l'activité de la maladie ([Annexe 5](#)).

3. Critères clinico-biologiques

Les critères clinico-biologiques ont été réalisés à chaque visite

3.1. Variables biologiques standards (VS et CRP)

Pour le centre de Tours, la VS a été mesurée au laboratoire d'Hématologie du CHRU de Tours. Pour les autres centres, la VS a été analysée dans chaque laboratoire d'Hématologie correspondant. La CRP a été mesurée au laboratoire de Biochimie du CHRU de Tours.

3.2. Calprotectine sérique

La concentration sérique de calprotectine a été mesurée au laboratoire de Biochimie du CHRU de Tours sous la responsabilité du Dr Eric Piver, à l'aide du kit fourni par BÜHLMANN Laboratories AG, Switzerland, de référence EK-MRP8/14. La gamme de calibration variait de 0,4 à 24 µg/mL, avec une sensibilité < 0,4 µg/mL.

3.3. Concentration sérique d'adalimumab (HUMIRA®)

La concentration sérique d'adalimumab a été analysée au CePiBAC (Centre Pilote de suivi biologique par anticorps, sous la responsabilité du Pr Gilles Paintaud) du CHRU de Tours. Les concentrations d'adalimumab ont été mesurées à l'aide d'un test ELISA[40]. Les limites de détection du test étaient 0.022 µg/mL et les limites inférieure et supérieure de quantification étaient de 0.073 µg/mL et de 9.0 µg/mL.

3.4. L'activité de la maladie

L'activité de la maladie a été définie grâce au DAS28 à chaque visite. La rémission a été définie par un DAS28 < 2,6. Une activité légère ou faible a été définie par un DAS28 $\geq 2,6$ et $\leq 3,2$. Une activité modérée a été définie par un DAS28 > 3,2 et $\leq 5,1$. Une activité élevée ou forte a été définie par un DAS28 > 5,1.

3.5. Evaluation de la réponse thérapeutique

Les critères qui permettaient de juger d'une bonne ou mauvaise réponse thérapeutique étaient les critères de réponse EULAR se basant sur le DAS28 et la variation du DAS28 entre 2 mesures ([Annexe 4](#)). Les patients participant à l'étude ont été classés en fonction de l'activité de la PR. Deux groupes ont été distingués : le groupe répondeurs (réponse EULAR bonne ou modérée) et le groupe non-répondeurs (non réponse EULAR).

4. Analyse statistique

Les statistiques descriptives et les analyses univariées ont été réalisées avec le logiciel XLSTAT. Les résultats ont été exprimés en moyennes, médianes (min – max) pour les variables quantitatives et en nombre de patients (%) pour les variables qualitatives.

Les comparaisons entre répondeurs et non-répondeurs pour les variables étudiées ont été réalisées à l'aide du test de Mann-Whitney (données indépendantes). De même, les comparaisons selon l'activité de la maladie pour la calprotectine sérique ont été réalisées par le test de Mann-Whitney.

Les comparaisons entre la visite 1 et les autres visites pour les différentes variables étudiées ont été réalisées à l'aide du test de Wilcoxon (données appariées).

Un test de corrélation de Spearman a été utilisé pour calculer le coefficient de corrélation entre chaque variable.

Chaque test statistique était bilatéral, le risque alpha de première espèce a été fixé à 5%, et le degré de signification à 0,05.

RESULTATS

5. Caractéristiques initiales de la population de l'étude

Au total 69 patients ont été inclus dans l'étude. Les résultats de 3 patients n'ont pu être étudiés, 2 patients sont sortis de l'étude à S4 pour cause de non réponse et 1 patient a été inclus à tort.

Les caractéristiques initiales cliniques et démographiques des patients de l'étude sont résumées dans le **Tableau 1**.

Caractéristiques	Patients (n = 66)		
	moyenne	médiane	minimale - maximale
Femmes (%)	50 (76%)	-	-
Age (année)	54,9	55	(24 - 80)
IMC (kg/m ²)	25,3	24	(17,1 - 37,1)
Calprotectine (µg/mL)	4,8	3,8	(0 - 17,5)
CRP (mg/mL)	12,2	7,3	(0,4 - 58,6)
DAS28 VS	4,9	4,9	(2,4 - 7,7)
Adalimumab (µg/mL)	0,1	0,01	(0 - 3)*
Glucocorticoïdes, n (%)	32 (49%)	-	-
Méthotrexate, n (%)	43 (65%)	-	-
Glucocorticoïdes + Méthotrexate, n (%)	21 (32%)	-	-

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients à la V1

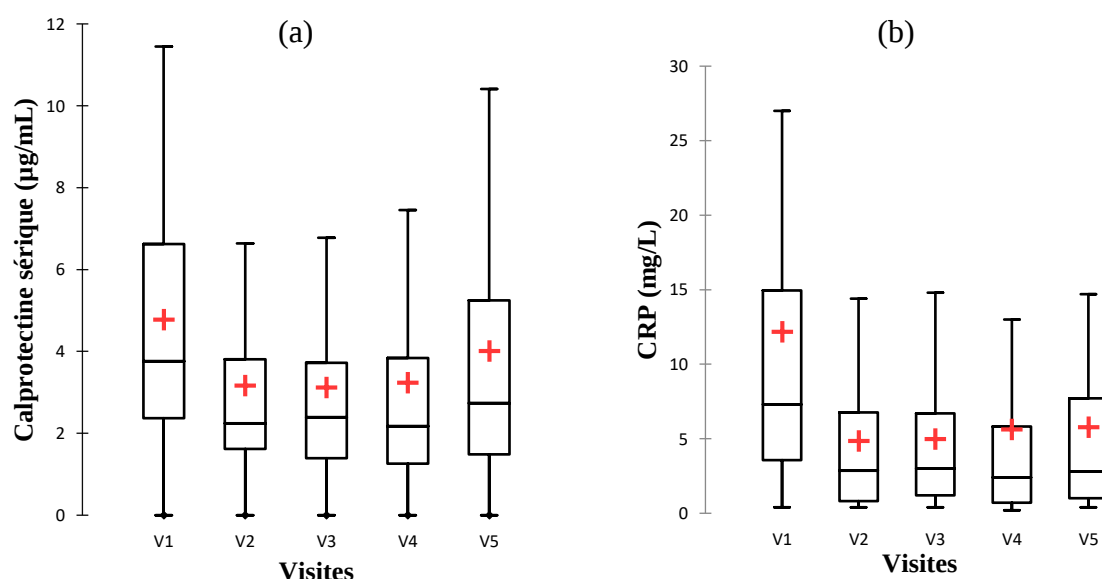
* Cinq patients avaient initialement une valeur de concentration d'adalimumab supérieure à la limite inférieure de quantification fixée à 0,1 µg/mL. Et un seul patient avait une concentration initiale d'adalimumab supérieure à 1 µg/mL.

Parmi les 66 patients inclus dans l'étude, 55 patients (83%) étaient traités par un DMARDs (méthotrexate et/ou glucocorticoïdes), dont 43 patients (65%) traités par méthotrexate seul, 32 patients (49%) traités par glucocorticoïdes seuls, et 21 patients (32%) traités par méthotrexate + glucocorticoïdes.

Il n'y avait pas de différence significative pour la calprotectine sérique initiale entre les hommes et les femmes (respectivement 5,23 µg/mL [1,30 – 10,92] contre 4,62 µg/mL [0 – 17,47] ; $p = 0,327$). De même, aucune différence significative n'était retrouvée pour la calprotectine sérique initiale entre les patients présentant un IMC < 25 kg/m² et ceux avec un IMC > 25 kg/m² (respectivement 4,70 µg/mL [0 – 17,47] contre 4,88 µg/mL [1,30 – 11,45] ; $p = 0,588$). Concernant les DMARDs, aucune différence significative n'était retrouvée pour la calprotectine sérique chez les patients traités par méthotrexate ou non (respectivement 5,05 µg/mL [0 – 17,47] contre 4,26 µg/mL [0,98 – 13,92] ; $p = 0,523$), par glucocorticoïdes ou non (respectivement 5,30 µg/mL [1,30 – 17,47] contre 4,28 µg/mL [0 – 13,92] ; $p = 0,156$), et par méthotrexate + glucocorticoïdes ou non (respectivement 4,95 µg/mL [0 – 17,47] contre 4,05 µg/mL [0,98 – 13,92] ; $p = 0,206$).

6. Variables étudiées à chaque visite

Les différentes variables étudiées (calprotectine sérique, CRP, DAS28 et concentration sérique d'adalimumab) ont été représentées à chaque visite et pour tous les patients par des boîtes à moustaches illustrées dans la [Figure 3](#).



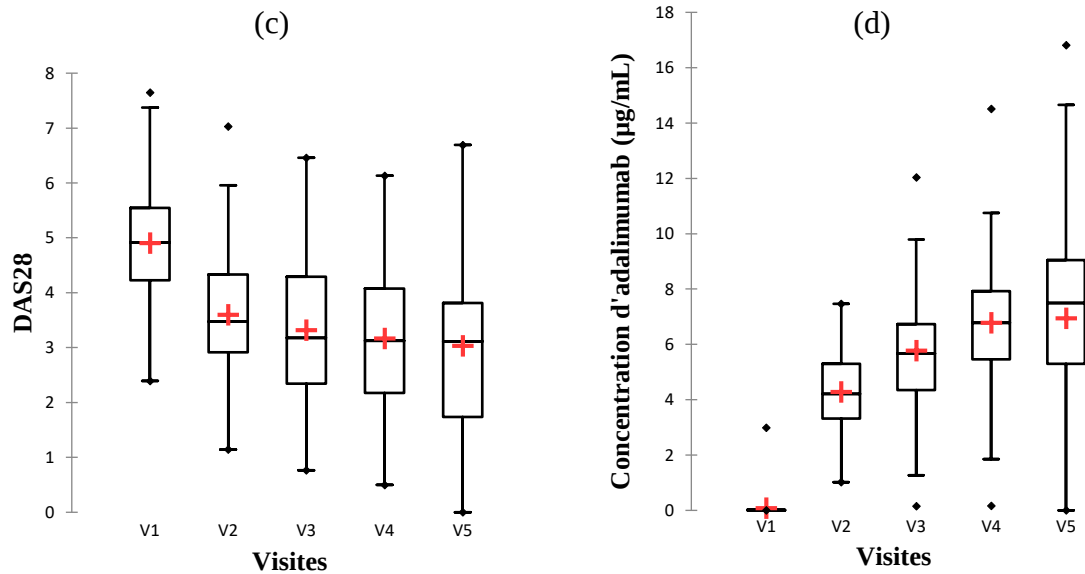


Figure 3 : Evolution des différentes variables à chaque visite. Calprotectine (a), CRP (b), DAS28 (c), concentration d'adalimumab (d)

Une différence significative a été trouvée pour chaque variable (calprotectine sérique, CRP, DAS28 et adalimumab sérique) entre la visite 1 et les autres visites indépendamment. Ces différences ont été représentées dans le **Tableau 2**.

Variables	V1	V2	V3	V4	V5
Calprotectine (µg/mL)	3,76 (0 - 17,47)	2,24 (0 - 19,20)**	2,40 (0 - 15,71)**	2,18 (0 - 18,32)**	2,74 (0 - 18,83)*
CRP (mg/L)	7,3 (0,4 - 58,6)	2,9 (0,4 - 33,2)**	3,0 (0,4 - 25,9)**	2,4 (0,2 - 65,1)**	2,8 (0,4 - 47,6)**
DAS28	4,91 (2,39 - 7,65)	3,48 (1,14 - 7,03)**	3,18 (0,77 - 6,45)**	3,13 (0,50 - 6,13)**	3,11 (0 - 6,69)**
Adalimumab (µg/mL)	0,01 (0 - 2,99)	4,21 (1,02 - 7,47)**	5,67 (0,15 - 12,04)**	6,78 (0,16 - 14,51)**	7,49 (0 - 16,82)**

Tableau 2 : Variables étudiées à chaque visite pour tous les patients. Chaque variable des visites 2, 3, 4 et 5 est comparée par le test de Wilcoxon à la même valeur mesurée à la visite 1.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,0001$.

Plus particulièrement, entre la visite 1 et la visite 5, il existait une différence significative pour chaque variable : calprotectine sérique, CRP, DAS28 et adalimumab.

7. Relation entre les différentes variables étudiées

Les tests de corrélation entre les différentes variables étaient significatifs entre la concentration de calprotectine sérique et la CRP, et la calprotectine sérique et le DAS28. Il existait une corrélation inverse entre la calprotectine sérique et la concentration d'adalimumab sérique.

La CRP était également significativement corrélée au DAS28.

La concentration d'adalimumab sérique était inversement corrélée de façon significative avec la CRP et le DAS28. Ces résultats ont été présentés dans le **Tableau 3**.

Variables	CRP	DAS28	Adalimumab
Calprotectine	0,471*	0,244*	-0,197*
CRP		0,512*	-0,266*
DAS28			-0,433*

Tableau 3 : Coefficient de corrélation de Spearman entre les différentes variables étudiées toutes visites confondues (calprotectine sérique, CRP, DAS28 et concentration d'adalimumab sérique). * $p < 0,01$.

8. Relation entre la calprotectine et l'activité de la maladie

La relation entre la calprotectine sérique et l'activité de la maladie a été étudiée à chaque visite. Pour les visites V1, V2, V3 et V4, il n'y avait pas de différence significative pour la calprotectine sérique entre les patients ayant une activité élevée ($\text{DAS28} > 5,1$) et ceux ayant une activité faible, modérée ou en rémission ($\text{DAS28} \leq 5,1$), respectivement pour chaque visite $p = 0,393$ (V1), $p = 0,328$ (V2), $p = 0,103$ (V3) et $p = 0,140$ (V4). De même pour les visites V1, V2, V3 et V4, il n'y avait pas de différence significative pour la calprotectine sérique entre les

patients ayant une activité élevée ($\text{DAS28} > 5,1$) et chaque autre groupe de patients ayant une activité de la maladie soit en rémission, soit en faible activité, soit en activité modérée.

Pour la visite 5, il existait une différence significative pour la calprotectine sérique entre les patients ayant une activité élevée ($\text{DAS28} > 5,1$) et ceux ayant une activité faible, modérée ou en rémission ($\text{DAS28} \leq 5,1$), $p < 0,05$. En distinguant parmi les patients ayant un $\text{DAS28} < 5,1$ à la visite 5, ceux en rémission ($\text{DAS28} < 2,6$), ceux ayant une activité faible ($\text{DAS28} \geq 2,6$ et $\leq 3,2$) et ceux ayant une activité modérée ($\text{DAS28} > 3,2$ et $\leq 5,1$), il existait une différence significative entre les patients ayant une activité élevée ($\text{DAS28} > 5,1$) et les patients en rémission ($\text{DAS28} < 2,6$), $p < 0,05$; de même entre ceux ayant une activité élevée ($\text{DAS28} > 5,1$) et ceux ayant une activité modérée ($\text{DAS28} > 3,2$ et $\leq 5,1$), $p < 0,05$. Il n'y avait pas de différence significative pour la calprotectine sérique à la visite 5 entre ceux ayant une activité élevée ($\text{DAS28} > 5,1$) et ceux ayant une activité faible ($\text{DAS28} \geq 2,6$ et $\leq 3,2$), $p = 0,247$. Ces résultats ont été présentés dans la **figure 4**.

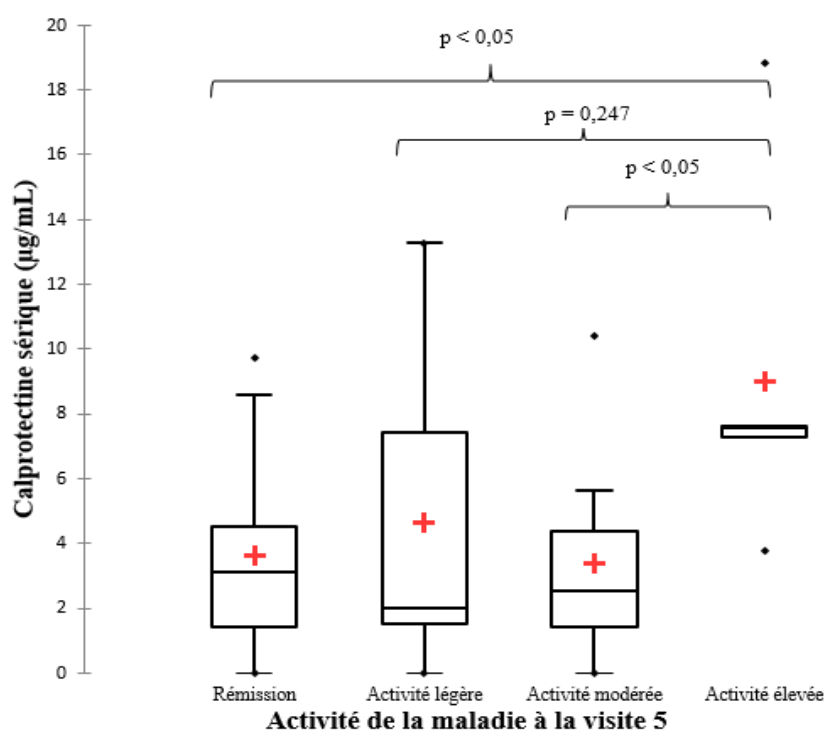


Figure 4 : Relation entre la calprotectine sérique et l'activité de la maladie à la visite 5. Rémission ($\text{DAS28} < 2,6$), activité légère ($\text{DAS28} \geq 2,6$ et $\leq 3,2$), activité modérée ($\text{DAS28} \geq 3,2$ et $\leq 5,1$), activité élevée ($\text{DAS28} > 5,1$).

En séparant les patients en deux groupes à chaque visite, le groupe en rémission ou ayant une activité faible ($\text{DAS28} \leq 3,2$) et le groupe ayant une activité modérée ou forte ($\text{DAS28} > 3,2$) ne présentaient aucune différence significative pour la concentration sérique de calprotectine pour chaque visite :

- à V1 : respectivement 3,75 µg/mL contre 3,76 µg/mL ; $p = 0,989$
- à V2 : respectivement 2,08 µg/mL contre 2,26 µg/mL ; $p = 0,620$
- à V3 : respectivement 1,77 µg/mL contre 2,46 µg/mL ; $p = 0,143$
- à V4 : respectivement 1,94 µg/mL contre 2,53 µg/mL ; $p = 0,619$
- à V5 : respectivement 2,79 µg/mL contre 2,80 µg/mL ; $p = 0,719$

9. Les variables étudiées et la réponse thérapeutique

Les différentes variables (calprotectine sérique, CRP, concentration sérique d'adalimumab et DAS28) ont été étudiées aux visites V2, V3, V4 et V5 en comparaison avec la visite initiale V1, et séparées en deux groupes : répondeurs EULAR et non-répondeurs EULAR ([Annexe 4](#)).

Aux visites V2, V3 et V4, il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes (répondeurs EULAR contre non-répondeurs EULAR) pour la calprotectine sérique, la CRP et la concentration sérique d'adalimumab. Il existait une différence significative entre les deux groupes pour le DAS28 aux visites V2, V3 et V4, $p < 0,01$.

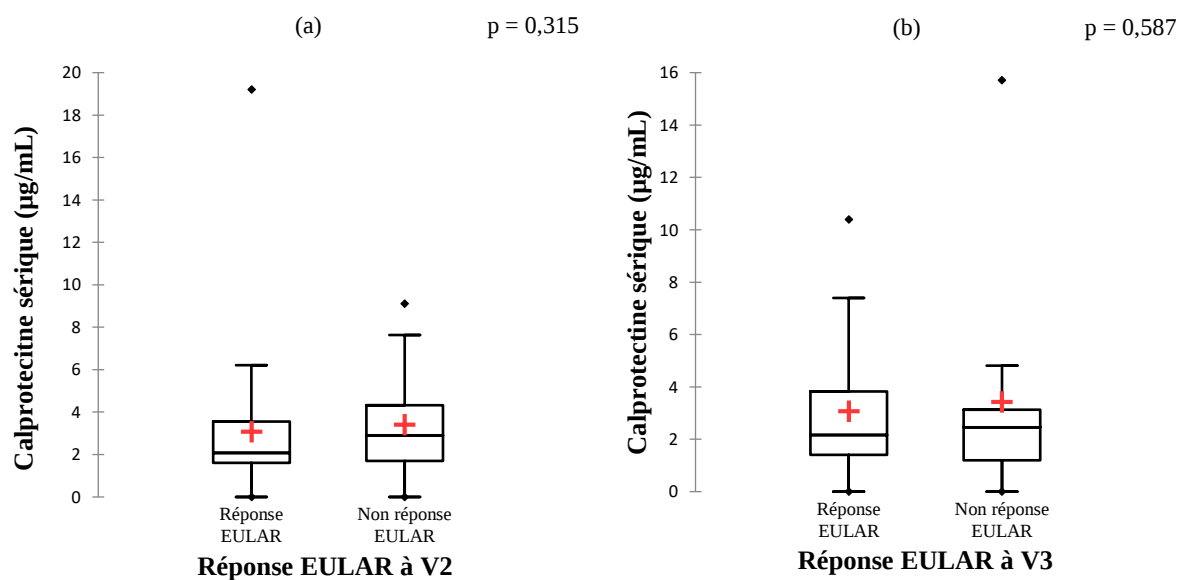
Pour la visite 5, les résultats de 9 patients n'étaient pas disponibles.

Il existait à la visite 5 une différence significative entre répondeurs EULAR et non-répondeurs EULAR pour la CRP ($p = 0,044$) et pour le DAS28 ($p < 0,05$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour la calprotectine sérique ($p = 0,224$) et pour la concentration sérique d'adalimumab ($p = 0,407$). Ces résultats ont été présentés dans le [Tableau 4](#).

n = 57	Répondeurs à V5 (n = 47)	Non répondeurs à V5 (n = 10)	p-value
Calprotectine (µg/mL)	2,59	4,66	0,224
CRP (mg/mL)	2,3	10	0,044
DAS28	2,7	5,03	< 0,01
Adalimumab (µg/mL)	7,51	5,19	0,407

Tableau 4 : Comparaison des différentes variables étudiées en fonction de la réponse EULAR (répondeurs contre non-répondeurs) entre la visite 1 et la visite 5.

Les résultats de la calprotectine sérique entre répondeurs EULAR et non-répondeurs EULAR pour les visites V2, V3, V4 et V5 ont été représentés dans la **Figure 5**.



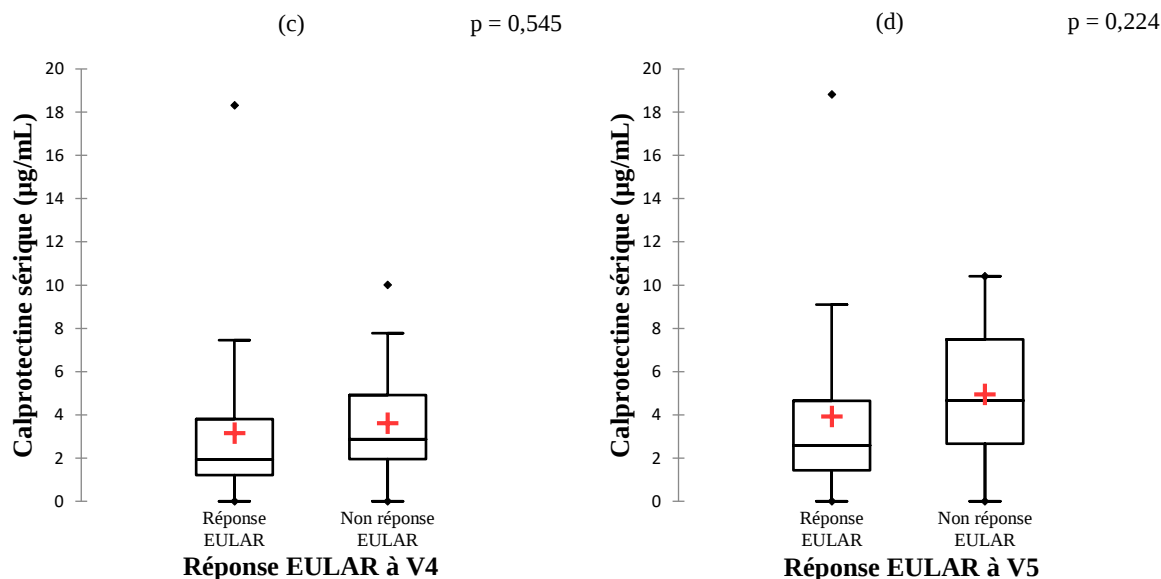


Figure 5 : Boîtes à moustaches représentant la concentration de calprotectine sérique séparée en deux groupes (répondeurs EULAR contre non-répondeurs EULAR) aux visites 2 (a), 3 (b), 4 (c) et 5 (d).

10. Valeur prédictive de la calprotectine sérique et de la CRP pour la réponse à l'adalimumab

Il n'existait pas de différence significative pour la calprotectine sérique à la visite 1 avant le début du traitement entre les deux groupes répondeurs et non-répondeurs à la visite 5 (respectivement 3,56 $\mu\text{g/mL}$ [0,98 – 17,47] contre 5,84 $\mu\text{g/mL}$ [0 – 10,917] ; $p = 0,495$). Il en était de même pour la CRP. Ces résultats sont présentés dans la **Figure 6**.

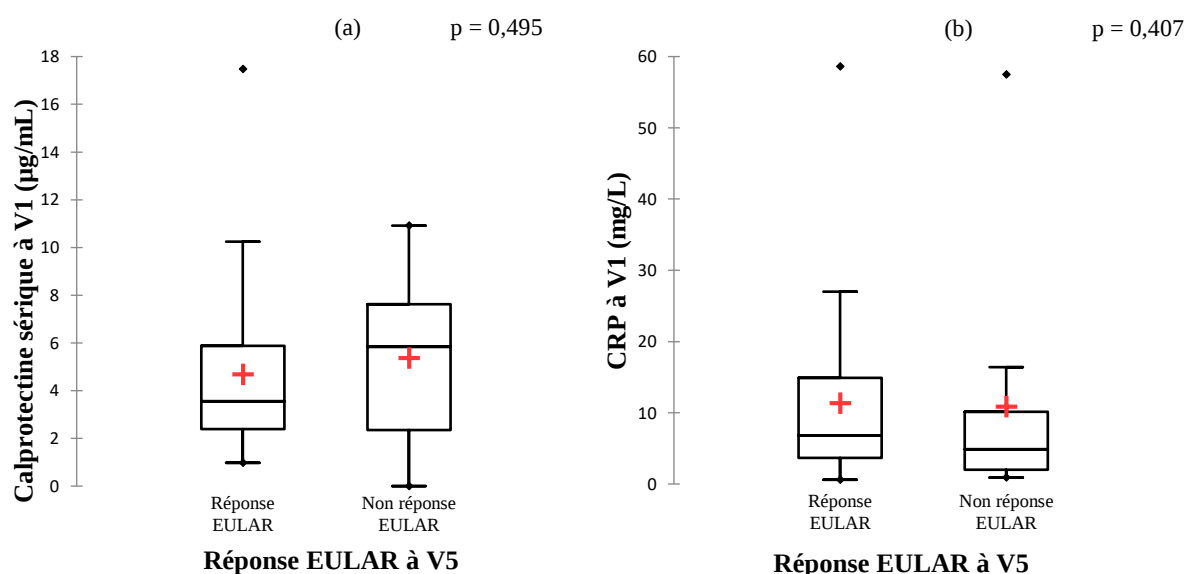


Figure 6 : Boîtes à moustaches représentant la concentration sérique de calprotectine (a) ou la concentration sérique de CRP (b) à la visite 1 séparée en deux groupes (répondeurs et non-répondeurs) en fonction de la réponse EULAR à la visite 5.

En séparant les patients en deux groupes : rémission ou faible activité ($\text{DAS28} \leq 3,2$) d'une part, et activité modérée à sévère ($\text{DAS28} > 3,2$) d'autre part à la V5 (semaine 26), la calprotectine sérique n'était pas prédictive, pour chaque visite, du DAS28 à la V5. La variation de calprotectine sérique entre la V1 et chaque autre visite n'était pas prédictive du DAS28 selon les groupes : $\text{DAS28} \leq 3,2$ et $\text{DAS28} > 3,2$. La valeur prédictive de la CRP était différente : pour les visites V2, V4 et V5, la CRP était prédictive du DAS28 à V5 en séparant les patients en deux groupes ($\text{DAS28} \leq 3,2$ et $\text{DAS28} > 3,2$). La variation de CRP entre la V1 et chaque autre visite était prédictive du DAS28 selon les groupes ($\text{DAS28} \leq 3,2$ et $\text{DAS28} > 3,2$) pour les visites V2, V4 et V5.

Ces résultats d'analyse en courbes ROC pour étudier la valeur prédictive de la calprotectine sérique et de la CRP pour la réponse à 6 mois de traitement par adalimumab sont présentés dans les **Tableau 5** et **Tableau 6**.

	V1	V2	V3	V4	V5
AUC calprotectine sérique	0,5869	0,5143	0,5869	0,5792	0,5167
AUC CRP	0,5554	0,6940*	0,5530	0,7101*	0,7363*

Tableau 5 : Analyse en courbes ROC pour la prédiction de la réponse à la V5 ($\text{DAS28} \leq 3,2$) selon la calprotectine sérique et la CRP à chaque visite. AUC : Area Under the Curve. * $p < 0,05$.

	V2	V3	V4	V5
AUC variation calprotectine sérique (chaque visite par rapport à V1)	0,5806	0,5079	0,5134	0,5131
AUC variation CRP (chaque visite par rapport à V1)	0,6559*	0,6157	0,6733*	0,6839*

Tableau 6 : Analyse en courbes ROC pour la prédiction de la réponse à la V5 ($\text{DAS28} \leq 3,2$) selon la variation de la calprotectine sérique et la CRP à chaque visite par rapport à la V1. AUC : Area Under the Curve. * $p < 0,05$.

11. Calprotectine et influence des DMARDs

Dans notre étude, chaque patient était traité par méthotrexate ou par corticothérapie ou les deux. Il n'existait aucune différence significative de calprotectine sérique entre les groupes avec ou sans méthotrexate tant à la visite 1 (respectivement 3,89 $\mu\text{g/mL}$ [0 – 17,47] contre 3,38 $\mu\text{g/mL}$ [0,98 – 13,92] ; $p = 0,523$) qu'à la visite 5 (respectivement 2,64 $\mu\text{g/mL}$ [0 – 13,27] contre 3,06 $\mu\text{g/mL}$ [0 – 18,83] ; $p = 0,562$). Il en était de même avec ou sans corticothérapie aux visites 1 (respectivement 4,08 $\mu\text{g/mL}$ [1,30 – 17,47] contre 3,33 $\mu\text{g/mL}$ [0 – 13,92] ; $p = 0,156$) et 5 (respectivement 3,00 $\mu\text{g/mL}$ [0 – 13,27] contre 2,69 $\mu\text{g/mL}$ [0 – 18,83] ; $p = 0,481$).

DISCUSSION

Dans notre étude, l'évolution de la concentration de la calprotectine sérique au cours du temps dans la PR a montré une diminution significative de la calprotectine sérique pour chaque visite (jusqu'à 6 mois après la mise sous traitement par adalimumab) en comparaison à la visite initiale. Il était intéressant de remarquer que la concentration sérique de calprotectine a chuté très rapidement entre la visite 1 et la visite 2, soit en quatre semaines. Par la suite, la concentration sérique de calprotectine était stable entre les visites 2, 3, 4 et 5. Le même profil d'évolution a été observé pour la concentration sérique de la CRP. Concernant l'activité de la maladie représentée par le DAS28 à chaque visite, il existait une différence significative entre la visite 1 et chaque autre visite indépendamment, liée à la mise sous traitement par adalimumab. Contrairement à l'évolution de la concentration sérique de calprotectine ou de CRP, il existait une diminution du DAS28 plus progressive, même si le DAS28 entre les visites 2, 3, 4 et 5 n'était pas significativement différent. Ces résultats sont en accord avec deux études où la calprotectine sérique a diminué de façon significative en 4 semaines après instauration d'un DMARDs ou d'adalimumab dans la PR[41] [42].

Concernant l'objectif principal de notre étude, il existait une relation significative entre la calprotectine sérique et l'activité de la maladie à 6 mois (visite 5 uniquement), en séparant les patients ayant une activité forte ($\text{DAS28} > 5,1$) et ceux ayant une activité faible, modérée ou en rémission ($\text{DAS28} \leq 5,1$). Pour les visites 2, 3 et 4, il n'y avait pas de relation significative entre l'activité de la maladie et la calprotectine sérique, expliquée en partie par le DAS28 qui avait un profil d'évolution décroissant plus lent jusqu'à 6 mois. Après séparation des patients en deux groupes selon le $\text{DAS28} \leq 3,2$ (rémission ou faible activité) ou $\text{DAS28} > 3,2$ (activité modérée à forte), il n'y avait pas de différence significative pour chaque visite. Cette corrélation entre la calprotectine sérique et l'activité de la maladie évaluée par le DAS28 dans la PR après initiation d'un traitement a déjà été montrée dans de nombreuses études [30] [31] [32] [33] [34] [35] [37] [41]. Pour certaines études, cette corrélation existait dès 3 mois après la mise sous traitement dans la PR[30] [31] [32]. Plusieurs études ont également rapporté une corrélation significative entre la concentration sérique de calprotectine et les autres marqueurs d'activité de la maladie que sont le CDAI et le SDAI dans la PR [34] [35] [36] [41].

Dans notre étude nous avons montré que la calprotectine sérique pouvait être un marqueur d'activité de la maladie dans la PR. Il existait une forte corrélation entre la calprotectine sérique

et la CRP. Mais la calprotectine sérique était moins bien corrélée à l'activité de la maladie, évaluée par le DAS28, que ne l'était la CRP. Ces résultats sont en accord avec la plupart des études antérieures[30] [36] [41] [43]. Dans une seule étude, une corrélation similaire entre la calprotectine sérique et l'activité de la maladie ainsi que la CRP et l'activité de la maladie ont été mises en évidence[31].

Comme ce qui était attendu après la mise sous traitement, la concentration sérique d'adalimumab a augmenté de façon croissante et progressive à chaque visite jusqu'à la visite 5. Dans le même temps, la concentration sérique de calprotectine a diminué entre la visite 1 et les autres visites. Il existait une corrélation inverse entre la calprotectine sérique et la concentration sérique d'adalimumab. Mais là encore, la CRP était inversement corrélée à la concentration sérique d'adalimumab de façon plus importante que ne l'était la calprotectine sérique. Cette corrélation inverse entre la concentration sérique de calprotectine et d'adalimumab n'a jamais été montrée dans une précédente étude dans la PR sur un nombre conséquent de patients. Dans une précédente étude, où 32 patients présentant une PR ont été traités par adalimumab, il a été trouvé une tendance à cette corrélation inverse[35]. Dans une autre étude, il a été observé une corrélation inverse entre la concentration sérique de calprotectine et d'adalimumab dans la PR mais sur un nombre limité de patients (14 patients)[44]. Dans ces deux études, il existait également une corrélation inverse pour la concentration sérique de calprotectine et d'infliximab d'une part[35], et pour la concentration sérique de calprotectine et d'éta nercept d'autre part[35] [44]. Dans une seule autre étude dans la PR, la corrélation entre la concentration sérique de calprotectine et celle d'un biomédicament a été étudiée[34]. Les patients étaient traités par tocilizumab mais il n'existait aucune corrélation entre la concentration sérique de calprotectine et la concentration sérique de tocilizumab[34].

Dans notre étude, après séparation des patients répondeurs et non-répondeurs selon la réponse EULAR, il n'y avait pas de relation significative entre la réponse EULAR et la calprotectine sérique. Il existait tout de même une tendance à une concentration sérique plus basse de calprotectine chez les répondeurs comparés aux non-répondeurs EULAR à la visite 5. Par opposition, il existait une relation à la limite de la significativité entre la CRP et la réponse EULAR à la visite 5. Quatre études antérieures se sont intéressées à cette corrélation dans la PR. La première a montré que la calprotectine sérique était significativement plus élevée initialement dans le groupe réponse EULAR[37]. Et la calprotectine sérique à 1 et 4 mois avait nettement diminué chez les répondeurs alors qu'elle était similaire initialement, à 1 et à 4 mois chez les non-répondeurs[37]. Les résultats de la deuxième étude de Patro *et al.* rejoignaient

ceux de la première où la calprotectine sérique initiale était plus élevée chez les patients répondeurs[38]. Les résultats de la troisième étude et de la quatrième étude n'étaient pas en accord avec ceux des deux premières. Dans la troisième étude, Smith *et al.* ne trouvaient pas de différence significative de la calprotectine sérique initiale entre les répondeurs et les non-répondeurs EULAR[45], à l'instar de notre étude. Dans la quatrième étude, Garcia-Arias *et al.* ne trouvaient également pas de différence de la calprotectine sérique initiale entre les répondeurs et les non-répondeurs EULAR[30]. Mais à 3 et 6 mois après le début du traitement par infliximab, la calprotectine sérique était plus basse dans le groupe des répondeurs EULAR par rapport aux non-répondeurs[30]. Il apparaît difficile de dire, au vu de ces résultats divergents, que la calprotectine puisse être un marqueur de réponse au traitement dans la PR, qu'il soit conventionnel (DMARDs) ou biologique (bDMARDs).

Quant à la question si la calprotectine pourrait être un marqueur prédictif de réponse thérapeutique dans la PR, Choi *et al.*[37] ont montré que la calprotectine sérique dosée avant la mise sous traitement par adalimumab ou infliximab pouvait être prédictive de la réponse EULAR à 16 semaines. Dans cette étude, la concentration sérique initiale de calprotectine était plus élevée dans le groupe répondeurs que dans le groupe non-répondeurs EULAR. Ceci contraste fortement avec les résultats de notre étude. Garcia-Arias *et al.*[30] ont trouvé des résultats similaires à notre étude, à savoir que la calprotectine sérique n'était pas un bon marqueur prédictif de réponse au traitement par infliximab. Les résultats de ces différentes études sont contradictoires, il n'est pas possible à l'heure actuelle de considérer la calprotectine comme un marqueur prédictif de la réponse thérapeutique dans la PR. Il n'existe pas de biomarqueur fiable et puissant qui soit prédictif de la réponse thérapeutique dans la PR. Cependant quelques études récentes suggèrent l'étude des facteurs transcriptomiques et protéomiques comme prometteurs.

La calprotectine sérique pourrait être un marqueur prédictif de l'atteinte radiographique, ou du moins corrélée à l'atteinte radiographique dans la PR. Notre étude ne peut répondre à cette question puisque nous ne disposons pas d'évaluation par imagerie. Cependant les résultats de plusieurs études ont montré qu'il existait une association entre la concentration sérique de calprotectine et l'atteinte radiographique évaluée par le score de Sharp/Van der Heijde modifié dans la PR[33] [46] [43]. Il a même été montré que la calprotectine sérique pouvait être un marqueur indépendant prédictif des dommages radiographiques articulaires à 2 ans[41] et 10 ans[46] dans la PR. Il a également été montré dans plusieurs études que la calprotectine sérique

était associée significativement et de façon indépendante avec des scores d'évaluation échographique de l'activité de la maladie dans la PR[36] [41] [44] [42] [47].

Dans notre étude, chaque patient avait un traitement de fond stable par méthotrexate ou corticothérapie ou les deux depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion. Il n'a pas été montré de différence de concentration sérique de calprotectine entre ceux ayant ou non un traitement par méthotrexate à l'inclusion ni après 6 mois de traitement par adalimumab. Il en était de même pour la corticothérapie. Une autre étude antérieure a également rapporté qu'il n'y avait pas de différence de concentration sérique de calprotectine initiale chez des patients traités ou non par méthotrexate et/ou corticothérapie dans la PR[31]. Dans une autre étude, la concentration sérique de calprotectine était plus élevée initialement chez les patients ayant un traitement par DMARDs que ceux n'en ayant pas[33]. Ceci pouvait être expliqué par le fait que les patients nécessitant un DMARDs avaient une activité de la maladie plus élevée. Comme dans notre étude, il a été observé une diminution de la concentration sérique de calprotectine après instauration d'un traitement par DMARDs dont le méthotrexate[32] [38] [41] [48].

Dans notre étude, il existait une tendance à une concentration sérique de calprotectine plus élevée à l'inclusion chez les patients ayant un traitement par corticothérapie. A 6 mois, cette tendance avait disparue, pouvant être expliquée par plusieurs facteurs comme le fait que certains patients aient pu arrêter la corticothérapie, ou encore l'instauration de l'adalimumab. Dans une autre étude, il a également été rapporté une concentration sérique de calprotectine plus élevée initialement chez les patients traités par corticothérapie comparés à ceux n'étant pas traités par corticothérapie[33]. Ces résultats pouvaient être expliqués en partie par le fait que les patients nécessitant une corticothérapie avaient une activité de la maladie plus importante. Mais, lorsque l'on s'intéresse à la physiopathologie de la calprotectine, une étude a montré que la corticothérapie avait pour conséquence d'augmenter l'expression de calprotectine dans les monocytes humains[49]. De plus la membrane synoviale des patients présentant une PR, traités par des fortes doses IV de méthylprednisolone, contenait un plus grand nombre de macrophages S100A8/A9 positifs que sur des échantillons pré- ou post-traitement[49].

Notre étude présente certaines limites. L'étude CalAFORA est une étude post-hoc de l'étude AFORA dont l'objectif principal n'était pas construit autour de la mesure de calprotectine sérique. Certaines données cliniques et paracliniques de notre étude n'avaient pas été collectées. Par exemple, le statut du tabagisme, ou encore le statut du facteur rhumatoïde et des anti-CCP n'étaient pas connus. De même, les scores SDAI et CDAI n'ont pu être calculés. Il n'y avait aucune information sur la cause de sortie d'étude des 9 patients entre les visites 4 et 5. Par

ailleurs le maintien thérapeutique des traitements de fond pour chaque patient après 12 semaines de traitement par adalimumab n'était pas renseigné. La posologie du traitement de fond était également inconnue pour chaque patient. Cinq patients avaient une concentration sérique d'adalimumab au-dessus du seuil d'identification à la visite 1 avant le début du traitement par adalimumab, ce qui peut être expliqué, soit par le fait que ces 5 patients avaient probablement déjà été traités auparavant par un anti-TNF- α donnant un résultat faussement positif par interférence, soit l'examen biologique initial a été réalisé par erreur après la première injection d'adalimumab. Il en résulte un profil différent d'évolution des variables étudiées pour ces cinq patients pouvant participer à un biais dans l'interprétation des résultats.

Une autre limite était la différence d'effectif entre les groupes réponse EULAR et non réponse EULAR. A 6 mois, la proportion habituelle de patients en non réponse EULAR est d'environ 1/3 dans de précédentes études. Dans notre étude, seulement 18% soit 10 patients sur 57 étaient non-répondeurs EULAR. Il existait alors un écart important entre les effectifs des deux groupes (répondeurs et non-répondeurs), pouvant être à l'origine d'un biais de sélection des patients.

Notre étude a également plusieurs forces. Le schéma de l'étude AFORA (par extension celui de CalAFORA) a été réalisé de façon prospective. CalAFORA est la première étude à notre connaissance qui étudie de façon prospective la corrélation entre la concentration sérique de calprotectine et d'adalimumab de façon longitudinale sur un nombre important de patients. Notre étude est également la première à analyser la concentration sérique de calprotectine très tôt après la mise sous traitement par adalimumab dans la PR (dès la 4^{ème} semaine). Cela a permis de montrer que la concentration sérique de calprotectine diminue très rapidement après la mise sous traitement par adalimumab, comme le fait la CRP. Notre étude présente plusieurs forces méthodologiques. Un seul technicien expérimenté a réalisé les différents dosages de calprotectine et d'adalimumab sérique par des méthodes validées. L'évaluation clinique, l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique ont été réalisées à chaque visite à l'aide de critères validés et reconnus dans la PR.

CONCLUSION

Nous avons observé que l'évolution de la calprotectine sérique après instauration d'un traitement par adalimumab dans la PR était assez similaire à celle de la CRP. La calprotectine sérique était corrélée à l'activité de la maladie à 6 mois. Cependant, la CRP paraît mieux être corrélée à l'activité de la maladie que ne l'est la calprotectine sérique.

Par cette étude nous avons mis en évidence une corrélation inverse entre la concentration sérique de calprotectine et d'adalimumab.

La calprotectine sérique ne peut être considérée comme un marqueur prédictif de la réponse thérapeutique dans la PR après instauration d'un traitement par adalimumab.

Il n'existe pas de biomarqueur fiable assez puissant pour prédire la réponse thérapeutique dans la PR.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. J. Silman and J. E. Pearson, "Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis," *Arthritis Res.*, vol. 4 Suppl 3, pp. S265–272, 2002.
- [2] E. Masson, "Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde," *EM-Consulte*. [Online]. Available: <http://www.em-consulte.com/article/26338/immunopathologie-de-la-polyarthrite-rhumatoide>. [Accessed: 08-Dec-2017].
- [3] R. Rau, "Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 61 Suppl 2, pp. ii70–73, Nov. 2002.
- [4] D. M. van der Heijde, M. van 't Hof, P. L. van Riel, and L. B. van de Putte, "Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists," *J. Rheumatol.*, vol. 20, no. 3, pp. 579–581, Mar. 1993.
- [5] J. S. Smolen *et al.*, "A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice," *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 42, no. 2, pp. 244–257, Feb. 2003.
- [6] D. Aletaha *et al.*, "Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score," *Arthritis Res. Ther.*, vol. 7, no. 4, pp. R796–806, 2005.
- [7] K. Lundberg *et al.*, "Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase," *Arthritis Rheum.*, vol. 58, no. 10, pp. 3009–3019, Oct. 2008.
- [8] C. Ospelt, M. Neidhart, R. E. Gay, and S. Gay, "Synovial activation in rheumatoid arthritis," *Front. Biosci. J. Virtual Libr.*, vol. 9, pp. 2323–2334, Sep. 2004.
- [9] D. Foell, H. Wittkowski, and J. Roth, "Mechanisms of disease: a 'DAMP' view of inflammatory arthritis," *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, vol. 3, no. 7, pp. 382–390, Jul. 2007.
- [10] M. Goebeler, J. Roth, C. van den Bos, G. Ader, and C. Sorg, "Increase of calcium levels in epithelial cells induces translocation of calcium-binding proteins migration inhibitory factor-related protein 8 (MRP8) and MRP14 to keratin intermediate filaments," *Biochem. J.*, vol. 309, no. Pt 2, pp. 419–424, Jul. 1995.
- [11] T. Vogl *et al.*, "MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes," *Blood*, vol. 104, no. 13, pp. 4260–4268, Dec. 2004.
- [12] C. Kerkhoff, W. Nacken, M. Benedyk, M. C. Dagher, C. Sopalla, and J. Doussiere, "The arachidonic acid-binding protein S100A8/A9 promotes NADPH oxidase activation by interaction with p67phox and Rac-2," *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, vol. 19, no. 3, pp. 467–469, Mar. 2005.
- [13] A. Rammes, J. Roth, M. Goebeler, M. Klempt, M. Hartmann, and C. Sorg, "Myeloid-related protein (MRP) 8 and MRP14, calcium-binding proteins of the S100 family, are secreted by activated monocytes via a novel, tubulin-dependent pathway," *J. Biol. Chem.*, vol. 272, no. 14, pp. 9496–9502, Apr. 1997.
- [14] A. McCormick *et al.*, "NETs formed by human neutrophils inhibit growth of the pathogenic mold *Aspergillus fumigatus*," *Microbes Infect.*, vol. 12, no. 12–13, pp. 928–936, Nov. 2010.
- [15] T. Vogl *et al.*, "Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock," *Nat. Med.*, vol. 13, no. 9, pp. 1042–1049, Sep. 2007.

- [16] K. Sunahori *et al.*, “The S100A8/A9 heterodimer amplifies proinflammatory cytokine production by macrophages via activation of nuclear factor kappa B and p38 mitogen-activated protein kinase in rheumatoid arthritis,” *Arthritis Res. Ther.*, vol. 8, no. 3, p. R69, 2006.
- [17] D. Viemann *et al.*, “Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells,” *Blood*, vol. 105, no. 7, pp. 2955–2962, Apr. 2005.
- [18] D. Viemann *et al.*, “MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and -independent cell death program,” *Blood*, vol. 109, no. 6, pp. 2453–2460, Mar. 2007.
- [19] K. Loser *et al.*, “The Toll-like receptor 4 ligands Mrp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8⁺ T cells,” *Nat. Med.*, vol. 16, no. 6, pp. 713–717, Jun. 2010.
- [20] F. Ometto *et al.*, “Calprotectin in rheumatic diseases,” *Exp. Biol. Med. Maywood NJ*, vol. 242, no. 8, pp. 859–873, Apr. 2017.
- [21] T. Pap, U. Müller-Ladner, R. E. Gay, and S. Gay, “Fibroblast biology: Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis,” *Arthritis Res.*, vol. 2, no. 5, pp. 361–367, 2000.
- [22] E. Neumann, S. Lefèvre, B. Zimmermann, S. Gay, and U. Müller-Ladner, “Rheumatoid arthritis progression mediated by activated synovial fibroblasts,” *Trends Mol. Med.*, vol. 16, no. 10, pp. 458–468, Oct. 2010.
- [23] P. L. E. M. van Lent *et al.*, “Stimulation of chondrocyte-mediated cartilage destruction by S100A8 in experimental murine arthritis,” *Arthritis Rheum.*, vol. 58, no. 12, pp. 3776–3787, Dec. 2008.
- [24] J.-C. Simard, M.-M. Simon, P. A. Tessier, and D. Girard, “Damage-associated molecular pattern S100A9 increases bactericidal activity of human neutrophils by enhancing phagocytosis,” *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 186, no. 6, pp. 3622–3631, Mar. 2011.
- [25] A. Baillet *et al.*, “Synovial fluid proteomic fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint diseases,” *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 49, no. 4, pp. 671–682, Apr. 2010.
- [26] J. G. Brun, R. Jonsson, and H. J. Haga, “Measurement of plasma calprotectin as an indicator of arthritis and disease activity in patients with inflammatory rheumatic diseases,” *J. Rheumatol.*, vol. 21, no. 4, pp. 733–738, Apr. 1994.
- [27] H. B. Berntzen, E. Munthe, and M. K. Fagerhol, “A longitudinal study of the leukocyte protein L1 as an indicator of disease activity in patients with rheumatoid arthritis,” *J. Rheumatol.*, vol. 16, no. 11, pp. 1416–1420, Nov. 1989.
- [28] J. G. Brun *et al.*, “Calprotectin in patients with rheumatoid arthritis: relation to clinical and laboratory variables of disease activity,” *J. Rheumatol.*, vol. 19, no. 6, pp. 859–862, Jun. 1992.
- [29] T. M. Madland, M. Hordvik, H.-J. Haga, R. Jonsson, and J. G. Brun, “Leukocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. A longitudinal study,” *Scand. J. Rheumatol.*, vol. 31, no. 6, pp. 351–354, 2002.
- [30] M. García-Arias *et al.*, “Calprotectin in rheumatoid arthritis : association with disease activity in a cross-sectional and a longitudinal cohort,” *Mol. Diagn. Ther.*, vol. 17, no. 1, pp. 49–56, Feb. 2013.
- [31] H. B. Hammer, E. A. Haavardsholm, and T. K. Kvien, “Calprotectin (a major leucocyte protein) is associated with the levels of anti-CCP and rheumatoid factor in a longitudinal study of patients with very early rheumatoid arthritis,” *Scand. J. Rheumatol.*, vol. 37, no. 3, pp. 179–182, Jun. 2008.

- [32] L. Andrés Cerezo *et al.*, “Decreases in serum levels of S100A8/9 (calprotectin) correlate with improvements in total swollen joint count in patients with recent-onset rheumatoid arthritis,” *Arthritis Res. Ther.*, vol. 13, no. 4, p. R122, Jul. 2011.
- [33] H. B. Hammer *et al.*, “Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66, no. 8, pp. 1093–1097, Aug. 2007.
- [34] J. Inciarte-Mundo *et al.*, “Calprotectin more accurately discriminates the disease status of rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab than acute phase reactants,” *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 54, no. 12, pp. 2239–2243, Dec. 2015.
- [35] J. Inciarte-Mundo *et al.*, “Serum Calprotectin Versus Acute-Phase Reactants in the Discrimination of Inflammatory Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors,” *Arthritis Care Res.*, vol. 68, no. 7, pp. 899–906, Jul. 2016.
- [36] J. Hurnakova *et al.*, “Relationship between serum calprotectin (S100A8/9) and clinical, laboratory and ultrasound parameters of disease activity in rheumatoid arthritis: A large cohort study,” *PloS One*, vol. 12, no. 8, p. e0183420, 2017.
- [37] I. Y. Choi *et al.*, “MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 74, no. 3, pp. 499–505, Mar. 2015.
- [38] P. S. Patro, A. Singh, R. Misra, and A. Aggarwal, “Myeloid-related Protein 8/14 Levels in Rheumatoid Arthritis: Marker of Disease Activity and Response to Methotrexate,” *J. Rheumatol.*, vol. 43, no. 4, pp. 731–737, Apr. 2016.
- [39] T. Pham *et al.*, “Anti-TNF alpha therapy and safety monitoring. Clinical tool guide elaborated by the Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), section of the French Society of Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR),” *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.*, vol. 72 Suppl 1, pp. S1–58, Jun. 2005.
- [40] C. Desvignes *et al.*, “Development and validation of an enzyme-linked immunosorbent assay to measure adalimumab concentration,” *Bioanalysis*, vol. 7, no. 10, pp. 1253–1260, 2015.
- [41] M. K. Jonsson *et al.*, “Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis,” *Ann. Rheum. Dis.*, Aug. 2017.
- [42] H. B. Hammer, M. K. Fagerhol, T. N. Wien, and T. K. Kvien, “The soluble biomarker calprotectin (an S100 protein) is associated to ultrasonographic synovitis scores and is sensitive to change in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab,” *Arthritis Res. Ther.*, vol. 13, no. 5, p. R178, 2011.
- [43] H. H. Nordal, J. G. Brun, M. Hordvik, M. Eidsheim, R. Jonsson, and A.-K. Halse, “Calprotectin (S100A8/A9) and S100A12 are associated with measures of disease activity in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab,” *Scand. J. Rheumatol.*, vol. 45, no. 4, pp. 274–281, Jul. 2016.
- [44] J. Inciarte-Mundo *et al.*, “Calprotectin and TNF trough serum levels identify power Doppler ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients in remission or with low disease activity,” *Arthritis Res. Ther.*, vol. 18, no. 1, p. 160, Jul. 2016.
- [45] S. L. Smith *et al.*, “The predictive value of serum S100A9 and response to etanercept is not confirmed in a large UK rheumatoid arthritis cohort,” *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 56, no. 6, pp. 1019–1024, Jun. 2017.
- [46] H. B. Hammer *et al.*, “Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, no. 1, pp. 150–154, Jan. 2010.

- [47] J. Hurnakova *et al.*, “Serum calprotectin (S100A8/9): an independent predictor of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis,” *Arthritis Res. Ther.*, vol. 17, p. 252, Sep. 2015.
- [48] J. Hurnakova *et al.*, “Serum Calprotectin Discriminates Subclinical Disease Activity from Ultrasound-Defined Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission,” *PloS One*, vol. 11, no. 11, p. e0165498, 2016.
- [49] K. Hsu *et al.*, “Regulation of S100A8 by glucocorticoids,” *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 174, no. 4, pp. 2318–2326, Feb. 2005.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères ACR 1987

Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde par l'American College of Rheumatology (ACR)

Critères	Définition
Dérouillage matinal	Dérouillage matinal péri articulaire et articulaire durant au moins une heure avant l'amélioration maximale.
Arthrite d'au moins trois régions articulaires	Au moins 3 régions doivent avoir présenté simultanément une tuméfaction des tissus mous ou la présence de liquide (pas uniquement d'excroissance osseuse) observée par un médecin. Les 14 régions concernées sont les IPP, MCP, MTP, poignets, coudes, genoux, chevilles gauche et droite.
Arthrite des articulations de la main	Au moins une région tuméfiée (définie ci-dessus) au niveau des IPP, MCP ou poignets.
Arthrite symétrique	Atteinte simultanée de la même région articulaire (voir ci-dessus) bilatérale (l'atteinte bilatérale des IPP, MCP ou MTP est acceptable sans symétrie absolue).
Nodules rhumatoïdes	Nodules sous-cutanés sur excroissance osseuse ou sur de larges surfaces ou juxta-articulaires, observés par un médecin.
Facteur rhumatoïde sérique	Démonstration du taux sérique de facteur rhumatoïde anormal par toute méthode dont les résultats se sont avérés positifs chez moins de 5% de témoins normaux.
Signes radiographiques	Signes radiographiques caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde (en postéro-antérieure de la main et du poignet) qui doivent révéler des érosions ou une décalcification osseuse non équivoque au niveau ou au voisinage des articulations atteintes (les seuls signes d'arthrose ne sont pas pris en compte).

Un malade est considéré comme souffrant de polyarthrite rhumatoïde s'il répond à 4 des 7 critères. Les critères 2, 3 et 4 doivent être présents depuis au moins six semaines pour être retenus.

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 1988; 31: 315-24.

Annexe 2 : Liste des contre-indications à l'adalimumab

- Femme enceinte, allaitante ou en âge de procréer sans contraception efficace
- Antécédent de statut VIH positif
- Tuberculose évolutive ou latente, histoplasmosse ou listériose
- Infection ayant nécessité une hospitalisation ou des antibiotiques en intraveineux dans le mois précédant la perfusion
- Infection sévère ou sepsis ayant nécessité un traitement antibiotique per os dans les 15 jours précédant la perfusion
- Infection chronique respiratoire haute (sinusite), pulmonaire (dilatation des bronches), urinaire ou cutanée (ulcère)
- Cytolyse ou cholestase hépatique
- Pathologie cardiaque, pulmonaire, métabolique, rénale qui dans l'esprit de l'investigateur rend la perfusion dangereuse pour le malade (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire chronique, dilatation des bronches, diabète mal équilibré, insuffisance rénale chronique)
- Antécédent de maladie lymphoproliférative incluant les lymphomes ou symptômes suggérant une maladie lymphoproliférative telle que des adénopathies de taille ou de localisation suspectes ou splénomégalie
- Antécédent dans les 5 dernières années de cancer ou de maladie lymphoproliférative autre qu'un cancer cutané à cellules squameuses ou baso-cellulaire réséqué complètement avec succès
- Antécédent de maladie démyélinisante du système nerveux central ou maladie démyélinisante évolutive
- Présence d'une pathologie auto-immune induite par l'adalimumab
- Existence d'une hypersensibilité à l'adalimumab
- Présence de maladie cardiaque ischémique instable ou d'insuffisance cardiaque congestive (NYHA III-IV)

Annexe 3 : Indice articulaire et des synovites

Indice articulaire

Pour chacun des sites articulaires, l'intensité de la douleur est recueillie soit par pression soit par mobilisation passive à l'examen clinique et est évaluée sur une échelle binaire (articulation douloureuse Oui / Non) : 0 = aucune douleur, 1 = douleur, 9 = inévaluable (arthrodèse, arthroplastie, infiltration).

Droite						Gauche				
					Epaule					
					Coude					
					Poignet					
					MCP					
V	IV	III	II	I		I	II	III	IV	V
					IPP					
V	IV	III	II	I		I	II	III	IV	V
					Genou					

Score /28 :

Indice de synovites

Les sites articulaires à examiner sont identiques à ceux de l'indice articulaire, à l'exception des hanches qui ne sont pas incluses. La synovite est évaluée sur une échelle binaire (synovite Oui / Non) : 0 = synovite absente, 1 = synovite présente, 9 = articulation inévaluable (arthrodèse, arthroplastie, infiltration).

Droite						Gauche				
					Epaule					
					Coude					
					Poignet					
					MCP					
V	IV	III	II	I		I	II	III	IV	V
					IPP					
V	IV	III	II	I		I	II	III	IV	V
					Genou					

Score /28 :

Annexe 4 : Indice DAS28 et réponse EULAR

Le DAS28 prend en compte différents paramètres : l'indice articulaire et l'indice des synovites des 28 articulations de l'EULAR, la vitesse de sédimentation, l'évaluation de l'état global du malade sur une échelle visuelle analogique.

Le DAS est calculé de la manière suivante :

$$\text{DAS} = 0,55 \times \sqrt{\text{Indice articulaire}} + 0,284 \times \sqrt{\text{indice synovites}} + 0,37 \log \text{VS} + 0,0142 \times \text{Appréciation globale du malade (en mm)}.$$

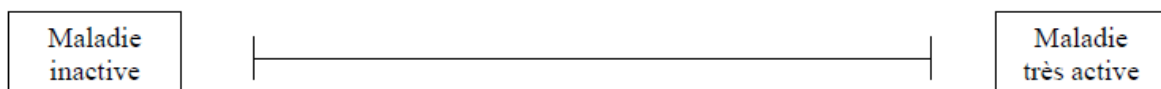
Critères de réponse :

- Malade bon répondeur : DAS28 à la mesure finale < 3,2 et amélioration du DAS28 > 1,2 par rapport à la valeur de base.
- Malade répondeur modéré : DAS28 à la mesure finale > 3,2 et < 5,1 et amélioration du DAS28 > 0,6 et < 1,2 par rapport à la valeur de base.
- Malade non répondeur : DAS28 à la mesure finale > 5,1 et amélioration du DAS28 < 0,6 par rapport à la valeur de base.

Van Gestel AM, Prevoo MLL, Van't Hof MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LBA, Van Riel PLCM. Development and validation of the european league against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39: 34-40.

Annexe 5 : Evaluation de l'activité de la maladie par le malade

En tenant compte du tout, non seulement de votre douleur, mais également des conséquences de votre rhumatisme sur votre vie quotidienne, conjugale, familiale et sociale, comment évalueriez-vous l'activité de votre rhumatisme **durant la semaine précédente** sur cette échelle :



Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, looped initial followed by a long horizontal line.

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

SERVANT Guillaume

54 pages – 6 tableaux – 6 figures

Résumé :

Introduction : Les anti-TNF- α , dont l'adalimumab, permettent une nette diminution de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde (PR), mais il manque encore des marqueurs biologiques fiables pour prédire et évaluer la réponse thérapeutique. La calprotectine sérique est un pilier de l'activation endogène de la réponse inflammatoire à l'origine d'une hypersécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha et l'interleukine-6. Une association a été rapportée entre la calprotectine sérique et l'activité de la PR. L'objectif principal de ce travail était d'étudier l'évolution au cours du temps de la concentration sérique de calprotectine après initiation de l'adalimumab et de comparer celle-ci à l'évolution de l'activité de la PR. Les objectifs secondaires étaient 1) d'analyser la relation entre les concentrations sériques de calprotectine et d'adalimumab, et 2) d'étudier la valeur de la calprotectine sérique comme marqueur prédictif de la réponse clinique.

Patients et Méthodes : L'étude CalAFORA est une étude post-hoc de l'étude AFORA (Serum concentration of Adalimumab as a predictive Factor of clinical Outcomes in Rheumatoid Arthritis). Les patients ont été traités par l'adalimumab et l'activité de la maladie a été mesurée à l'aide du score d'activité DAS28. Les concentrations sériques de calprotectine, de CRP (C-Reactive Protein) et d'adalimumab ont été mesurées aux visites V1 (semaine 0), V2 (semaine 4), V3 (semaine 8), V4 (semaine 12) et V5 (semaine 26).

Résultats : Les données de 69 patients ont été analysées. La concentration sérique de calprotectine était plus basse à la V5 qu'à la V1 (2,74 $\mu\text{g/mL}$ [0 – 18,83] versus 3,76 $\mu\text{g/mL}$ [0 – 17,47] respectivement ; $p < 0,05$). Une corrélation positive a été observée entre la calprotectine sérique et le DAS28 (Spearman 0,244 ; $p < 0,01$), et une corrélation négative entre les concentrations sériques de calprotectine et d'adalimumab (Spearman -0,197 ; $p < 0,01$) pour toutes les visites confondues. Il existait une corrélation entre la calprotectine sérique et l'activité de la maladie évaluée par le DAS28 uniquement à 6 mois ($p < 0,05$). Pour chaque visite, il n'y avait pas de différence entre la calprotectine sérique et l'activité de la maladie mise en évidence en séparant les patients en deux groupes selon l'activité du DAS28 $\leq 3,2$ ou $> 3,2$. A l'inverse de la CRP, la calprotectine sérique à chaque visite et la variation de calprotectine sérique par rapport à la V1 n'étaient pas prédictives du DAS28 à V5.

Conclusion : La calprotectine sérique peut être considérée comme un marqueur d'activité de la maladie, à l'instar de la CRP. Cependant la calprotectine n'est pas supérieure à la CRP pour la prédiction de l'activité de la PR après traitement par l'adalimumab.

Mots clés : calprotectine sérique – protéine S100A8/A9 – polyarthrite rhumatoïde – concentration sérique d'adalimumab – activité de la maladie – réponse EULAR

JURY

Président : Professeur Philippe GOUPILLE, *Rhumatologie, Faculté de Médecine – Tours*

Membres : Professeur Denis MULLEMAN, *Rhumatologie, Faculté de Médecine – Tours*

Professeur Thierry LEQUERRE, *Rhumatologie, Faculté de Médecine – Rouen*

Docteur Laurence PICON, *Hépto-Gastro-Entérologie, PH, CHRU – Tours*

Docteur Christophe PASSOT, *Pharmacologie-Toxicologie, AHU, CHRU – Tours*

Docteur Eric PIVER, *Biochimie et biologie moléculaire, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours*

Date de la soutenance : Mercredi 11 avril 2018