



HAL
open science

Évaluation de l'intérêt clinique de la VE cadhérine soluble et des autoanticorps anti-VE cadhérine dans la polyarthrite rhumatoïde traitée par adalimumab et etanercept

Christopher Banse

► **To cite this version:**

Christopher Banse. Évaluation de l'intérêt clinique de la VE cadhérine soluble et des autoanticorps anti-VE cadhérine dans la polyarthrite rhumatoïde traitée par adalimumab et etanercept. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01112207

HAL Id: dumas-01112207

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01112207v1>

Submitted on 2 Feb 2015

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

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

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN
ANNEE 2014

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 23 octobre 2014

par

BANSE Christopher

né le 28 mai 1985 à Cambrai

**Evaluation de l'intérêt clinique de la VE
cadhérine soluble et des autoanticorps anti-VE
cadhérine dans la polyarthrite rhumatoïde
traitée par adalimumab et etanercept**

PRESIDENT DU JURY :

Monsieur le Pr Olivier Vittecoq

DIRECTEUR DE THESE :

Monsieur le Pr Olivier Vittecoq

CO-DIRECTEUR de THESE :

Madame le Dr Vilgrain Isabelle

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Pr Fardellone Patrice

Monsieur le Pr Lequerré Thierry

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014

U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES :

Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : **M-P. AUGUSTIN – J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO – J. BORDE – P. BRASSEUR – R. COLIN – E. COMOY – J. DALION – DESHAYES – C. FESSARD – J-P. FILLASTRE - P FRIGOT – J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMANT – G. HUMBERT – J-M. JOUANY – R. LAUMONIER – P. LAURET – M. LE FUR – J-P. LEMERCIER – J-P. LEMOINE – H. MAGARD – B. MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – A-M. ORECCHIONI – P. PASQUIS – H. PIGUET – M. SAMSON – D. SAMSON-DOLLFUS – J-C. SCHRUB – R. SOYER – B. TARDIF-J. TESTART – J-M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L-M. WOLF**

I – MEDECINE

PROFESSEURS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (surnombre)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (surnombre)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie

Mr Jean-François CAILLARD (surnombre)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (surnombre)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Jean DOUCET	HB	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE	HCN	Urologie
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mr Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques

Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie-Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
Mr Bruno MIHOUT (surnombre)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie-Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie-Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction

Mr Jean-Christophe RICHARD (mise en dispo)	HCN	Réanimation médicale-Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme. Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr François TRON (surnombre)	UFR	Immunologie
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire

Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre-Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mr Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
Mr Thierry WABLE	Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane EL MEOUCHE	Microbiologie
Mme Juliette GAUTIER	Pharmacie galénique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** Physiologie (ADEN)

Mme Su **RUAN** Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline **GAILDRAT** Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mme Isabelle **TOURNIER** Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle
CB - Centre Henri Becquerel
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME
CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Monsieur le Professeur Olivier Vittecoq,

Vous m'avez accueilli au sein de votre équipe,
Avoir pu vous rencontrer est une chance,
Vous m'avez permis de mener à bien cette thèse avec une grande réactivité ,
J'ai reçu votre enseignement comme un précieux cadeau,
Faire parti de vos élèves est un honneur,
J'espère pouvoir poursuivre longtemps mon chemin professionnel à vos côtés.

Monsieur le Professeur Thierry LEQUERRE,

Tu me fais l'honneur de juger ma thèse en tant que Professeur,
Je te serai à jamais reconnaissant de la confiance que tu m'as témoigné,
Travailler avec toi est un grand plaisir.

Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE,

Vous me faites l'honneur de prendre part au jury de cette thèse,
Je vous apprécie pour vos qualités professionnelles mais aussi pour votre grande sympathie, que j'ai apprise à découvrir lors de mon périple amiénois,
Veuillez recevoir ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Madame le Docteur Isabelle VILGRAIN,

Vous me faites l'honneur de prendre part au jury de cette thèse,
Je vous remercie de m'avoir fait confiance pour poursuivre l'étude de la VE Cadhérine et je vous remercie d'avoir orchestré l'analyse des biomarqueurs.

Un grand merci à **Estelle Houivet** pour sa rigueur et sa réactivité concernant les statistiques de cette thèse.

Helena Polena, Barry Stidder, Abir Mgharbel et toute l'équipe de l'unité INSERM 1036 de Grenoble qui ont mis au point les dosages biochimiques.

Aux patients qui ont été inclus dans la cohorte SATRAPE : sans vous ce travail n'aurait pu être réalisé.

Aux médecins du service de rhumatologie de Bois Guillaume pour votre accueil et votre gentillesse : Macha, Sophie, Anne-Priscille, Aurélia, Gilles et Monsieur Daragon. **Aux infirmières, aux aide-soignantes, aux ASH et aux secrétaires du service de rhumatologie de Bois Guillaume** avec qui j'ai beaucoup de plaisir à travailler.

Mes co-internes Sandra, Axelle et FX, j'ai été très heureux de vous cotoyer durant ces 4 ans. On a formé une belle équipe! A mes co-internes: Victor et son éloquence, Pascal et sa rigueur, Caroline, Agathe, Julien, Marie, Francois, Alexandra et la "relève".

Mes Maitres, qui m'ont appris et permis de devenir le médecin que je suis devenu: Mme Dufresnes, Mr Dubois, Jean Denis Corrion, Dr Auquier Frédéric, Dr Caparros Didier, Dr Alcaix Didier, Pr Vincent Goeb et Dr Julien Paccou.

Mes amis Charles, Nathan et Caroline, vous êtes mes plus vieux et meilleurs amis. Nous avons passer beaucoup de très bons moments ensemble.

Ma grand mère Raymonde qui m'a aidé pour bien mener mes études. Je ne l'oublierai jamais. Reste aussi dynamique, tu défies les lois de la nature! **Mon grand père Adolphe**, qui était si fier de mon inscription en médecine et qui aurait rêver d'être parmi nous pour la soutenance de cette thèse. Papy, je te dédie cette thèse.

Ma grand mère Jeanne et mon grand père Albert qui m'ont appris à ne pas m'écouter.

Mes parents Sylvie et Vincent, Bravo de m'avoir éduquer et supporter. Vous êtes en partie responsable de ce travail et de mon cursus. Je vous remercie d'avoir corrigé les nombreuses fautes d'orthographe. Merci pour tout, je ne me rendrai jamais assez compte de tout ce que vous avez fait pour moi.

Mon frère Aurélien, tu m'as tant aidé depuis mon enfance mais surtout pendant mes études. Tu es cher à mes yeux. Merci pour tous. BN.

Muriel, Alain, Déborah et Thomas, merci de m'avoir accepté dans votre famille. C'est toujours un plaisir de vous voir. Merci Déborah et Elvin pour votre aide précieuse lors des dernières minutes avant l'impression.

Laura, ta rencontre a été l'une des plus belles choses qui me soit jamais arrivée. Je te remercie pour ton soutien. Vivre avec toi est un perpétuel cadeau... ILU

« Choisissez un travail que vous aimez, et vous n'aurez jamais à travailler un seul jour dans votre vie. »

Confucius

**« Dans les ténèbres qui m'enserrent,
Noires comme un puits où l'on se noie,
Je rends grâce aux dieux quels qu'ils soient,
Pour mon âme invincible et fière,
Dans de cruelles circonstances,
Je n'ai ni gémi ni pleuré,
Meurtri par cette existence,
Je suis debout bien que blessé,
En ce lieu de colère et de pleurs,
Se profile l'ombre de la mort,
Et je ne sais ce que me réserve le sort,
Mais je suis et je resterai sans peur,
Aussi étroit soit le chemin,
Nombreux les châtiments infâmes,
Je suis le maître de mon destin,
Je suis le capitaine de mon âme. »**

William Ernest Henley

Table des matières :

I Préambule	17
A°) Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde et intrications médico-économiques.	17
B°) Nécessité de définir de nouveaux marqueurs pour évaluer l'activité de la maladie, l'évolution structurale et la réponse aux traitements.....	18
C°) Rappel physiologique de l'endothélium vasculaire et son rôle dans la polyarthrite rhumatoïde.....	21
a) Les cellules endothéliales dans la polyarthrite rhumatoïde.....	21
b) L'endothélium vasculaire.....	21
c) L'adhésion des cellules endothéliales.....	21
d) La constitution des cadhérines endothéliales.....	22
e) La VE cadhérine.....	22
f) Les anticorps anti-VE cadhérine soluble.....	24
D°) Le rôle du TNF α dans la perméabilité endothéliale.....	24
a) Modalité d'action du TNF sur l'endothélium.....	24
b) Induction de la sécrétion du TNF dans le poumon par les monocytes et les macrophages.....	25
c) Différents mécanismes pour l'augmentation de la perméabilité endothéliale.....	25
E°) De la dysfonction endothéliale à la survenue des pathologies cardio-vasculaires...	27
a) La dysfonction endothéliale dans la polyarthrite rhumatoïde.....	27
b) Dysfonction endothéliale améliorée par les traitements de la PR.....	28
F°) Objectifs de notre étude.....	29
II METHODES.....	31
A°) Méthodologie clinique.....	31
a) Patients issus de la cohorte SATRAPE.....	31
b) Modalités de sélection des patients.....	33
c) Recueil des données.....	34
d) Administration des anti-TNF.....	37
e) Prélèvements biologiques.....	38
f) Ethique.....	39
B°) Paramètres de jugement.....	39
C°) Analyse statistique.....	39
III RESULTATS.....	42
A°) Caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et d'imagerie de la population étudiée.....	42
B°) Evaluation de l'activité artictaire et systémique sous Anti-TNF.....	44
C°) Etude de la relation entre l'évolution des taux de sVE et celle de l'activité systémique et articulaire de la maladie, l'atteinte structurale et la réponse au traitement.....	45
a) Etude de la relation entre l'évolution des taux de sVE et celle des différents paramètres inflammatoires articulaires ou systémiques.....	45
b) Etude de l'évolution des taux de la sVE dans le groupe ayant une CRP normale ou élevée stable (groupe CRP figée).....	47
c) Etude entre la sVE et les érosions échographiques.....	49
d) Etude de la relation entre les fluctuations des taux de la sVE au cours des 6 premières semaines et de la réponse (EULAR ou rémission) au traitement anti TNF à 6 mois.....	50
D°) Etude de la relation entre les taux des AAVE et l'activité articulaire ou systémique de la maladie, l'atteinte structurale et la réponse au traitement.....	51

a) Etude de la relation entre les taux des AAVE et des différents paramètres reflétant l'inflammation articulaire ou systémique.	51
b) Etude de la relation entre les taux des AAVE et ceux des facteurs rhumatoïdes et des anti-CCP.....	53
c) Etude de l'impact des anti-TNF sur le taux des AAVE.....	53
d) Etude de la relation entre les taux d'AAVE et la progression de l'atteinte érosive mesurée en échographie.	54
e) Relation entre le taux initial d'AAVE ou sa fluctuation initiale et la réponse au traitement anti-TNF à 6 mois selon les critères de réponse de l'EULAR.	55
f) Relation entre le taux initial d'AAVE ou sa fluctuation initiale et la réponse au traitement_ anti-TNF à 6 mois selon les critères de rémission de l'EULAR.	56
E°) Etude de la relation entre les taux de la CRP et l'activité articulaire ou systémique de la maladie, l'atteinte structurale et la réponse au traitement anti-TNF	57
a) Etude de la relation entre le taux de la CRP et les différents paramètres inflammatoires articulaires ou systémiques.....	57
b) Etude de la relation entre les taux de la CRP et l'évolution de l'atteinte érosive échographique.	59
c) Relation entre le taux initial de la CRP ou sa fluctuation initiale et la réponse au traitement_anti-TNF α à 6 mois selon les critères de réponse de l'EULAR.....	60
d) Relation entre le taux initial de CRP ou sa fluctuation initiale et la réponse au traitement anti TNF à 6 mois selon les critères de rémission de l'EULAR.	61
IV DISCUSSION.....	63
A°) Principaux résultats.....	63
B°) Connaissances antérieures sur la sVE et les AAVE dans la PR.....	64
C°) Comparaison aux autres marqueurs pour évaluer l'activité de la PR.....	65
D°) Comparaison aux marqueurs pronostiques de la prédiction d'une progression de l'atteinte structurale.....	67
a) Prédiction de réponse aux traitements biologiques	69
b) Prédicibilité de réponse au traitement anti-TNF α	71
F°) Limites de l'étude	72
a) Population.....	72
b) Forces et limites de l'évaluation	72
G°) Perspectives	74
V Conclusion	76
Références bibliographiques.....	77
Résumé.....	87

INTRODUCTION

I Préambule

A° Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde et intrications médico-économiques

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est **le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent** puisque la prévalence oscille entre à 0,3% et 1% au sein de la population générale (1). En l'absence de traitement approprié, cette affection peut être sévère puisqu'elle **altère la qualité de vie des patients, est responsable d'un handicap fonctionnel** et engendre une **réduction de l'espérance de vie**, estimée en moyenne à 10 ans (2). **La première cause de décès est d'origine cardio-vasculaire (CV)**. Le risque de survenue d'événements CV (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) dans la PR est comparable à celui du diabète de type 2. C'est un facteur de risque CV indépendant pour les patients atteints d'une PR (3). L'atteinte cardiovasculaire est liée à plusieurs facteurs dont l'activité de la maladie, la dysfonction endothéliale et les facteurs de risque CV associés. Aujourd'hui, la physiopathologie de la PR pourrait être comparée à un puzzle dont certaines pièces sont identifiées mais dont l'agencement final reste encore mal connu. Malgré cette part d'incompréhension, de nombreuses avancées thérapeutiques ont eu lieu, notamment l'avènement de nouveaux traitements de type biologique. Outre leurs puissants effets sur l'atteinte inflammatoire, ces agents biologiques sont capables de freiner voire de stopper l'atteinte structurale, de façon plus marquée que les traitements de fond classiques (4). On estime qu'environ 10 à 15 % des PR nécessitent le recours à ce type de traitement. En ne considérant que le seul prix du produit, cela revient à environ 15 000 euros par an par patient (5). Parmi les agents biologiques, **les anti-TNF α exposent à plusieurs types de complications** dont les plus graves sont des infections sévères à pyogènes ainsi que des infections à germes intracellulaires, notamment le bacille de Koch. A long terme, faute d'un recul suffisant, l'hypothèse de l'émergence de tumeurs solides et de lymphomes n'est pas encore totalement levée (6).

B°) Nécessité de définir de nouveaux marqueurs pour évaluer l'activité de la maladie, l'évolution structurale et la réponse aux traitements.

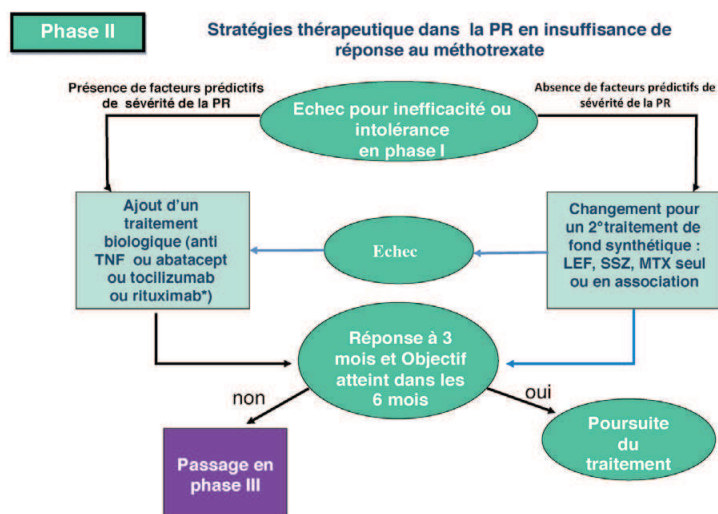
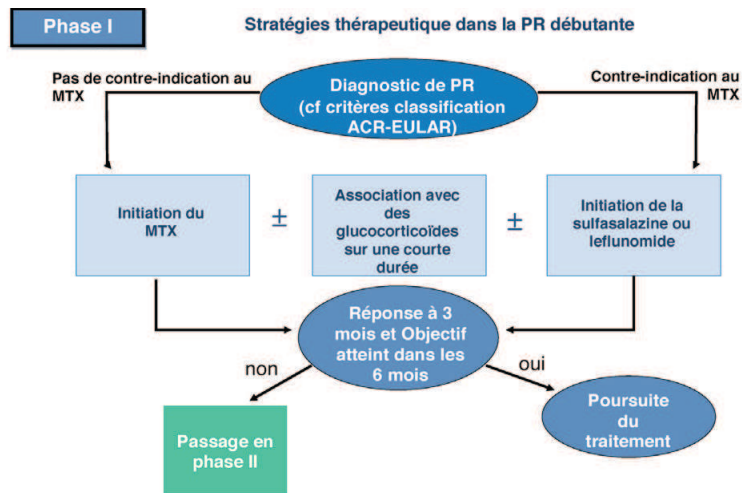
Actuellement, l'activité systémique de la maladie est évaluée par la Vitesse de Sédimentation (VS) et/ou la C-Reactive-Protein (CRP). Or, **une proportion non négligeable de PR n'est pas associée à un décalage des paramètres classiques de l'inflammation**. La VE cadhérine soluble (sVE), dont la production est influencée par le TNF-alpha (Cf infra), n'a jamais été comparée aux marqueurs inflammatoires cliniques (nombre d'articulations douloureuses ou gonflées), biologiques (vitesse de sédimentation ou CRP) ou échographiques (score d'hypertrophie synoviale ou d'activité au doppler) sous un traitement anti-TNF dans la PR.

S'agissant du **pronostic**, défini en règle par le degré de progression de l'atteinte structurale sur les radiographies standard des poignets, des mains et des avants pieds, celui-ci est prédit à l'échelon d'un groupe, à partir d'un certain nombre de paramètres, à savoir le nombre d'articulations gonflées, les valeurs de la VS et de la CRP, l'existence d'une atteinte érosive initiale, les taux de facteur rhumatoïde et/ou d'anti-CCP et pour certains auteurs le port de l'épitope partagé (7). Certains de ces paramètres ont été intégrés dans des matrices de prédiction de la progression radiologique rapide, notamment à partir de la cohorte ESPOIR (8). Mais elles n'ont pas été validées et pourraient être enrichies de nouveaux marqueurs, notamment biologiques, afin de prédire l'évolution à l'échelon individuel et de définir des seuils d'intervention thérapeutique via l'élaboration d'algorithmes (figure 1).

Quant à l'**approche théranostique** (de prédiction de réponse), aucun biomarqueur, ni set de biomarqueurs, n'a été validé pour prédire la réponse à un traitement biologique. Certains marqueurs biochimiques comme les protéines de la famille S100 pourraient être d'un intérêt clinique dans ce cadre, alors que d'autres biomarqueurs se sont révélés sans valeur (9)(10). Des études utilisant des approches pangénomiques, pangéniques et protéomiques, sont en cours, avec des premières données encourageantes (11). Récemment, l'équipe d'I. Vilgrain (unité INSERM 1036, Grenoble) a mis au point le dosage de la sVE. Celle-ci pourrait revêtir un intérêt clinique dans la mesure où elle est le reflet de l'activité de la PR récente et naïve de biothérapie si l'on se réfère aux résultats préliminaires issus de la cohorte VErA. En effet, elle apparaît corélée à l'activité de la maladie définie par le DAS 44 (12). En revanche, à partir de cette analyse, elle ne semble pas être le reflet de l'atteinte systémique de la PR comme c'est le cas de la VS et de la CRP.

D'après les dernières recommandations de la Société Française de Rhumatologie, les PR résistantes à au moins un traitement de fond dont le methotrexate (MTX) et avec des facteurs de mauvais pronostic (atteinte ou progression structurale, activité clinique et/ou biologique élevée, taux élevé des auto-anticorps facteurs rhumatoïdes/ACPA), requièrent un traitement par un agent biologique (anti-TNF alpha, abatacept ou tocilizumab) (8), (13-15) (figure 1). **Or environ 30% des patients traités par un anti-TNF alpha ne seront pas cliniquement répondeurs** selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR 20) (16).

Devant l'ensemble de ces constatations, il est licite de définir des marqueurs biologiques qui puissent être pertinents dans **l'évaluation de l'activité et de la sévérité du rhumatisme** sous antagonistes du TNF, ainsi que pour **prédire la réponse aux traitements biologiques**.



Facteurs prédictifs de sévérité : atteinte ou progression structurale, activité clinique et /ou biologique élevée, taux élevé des auto-anticorps FR/ACPA.

Rituximab* : antécédent personnel de lymphome, tuberculose latente avec impossibilité de chimioprophylaxie, risque élevé de tuberculose, antécédent personnel de sclérose en plaque, antécédent personnel de cancer de moins de 5 ans

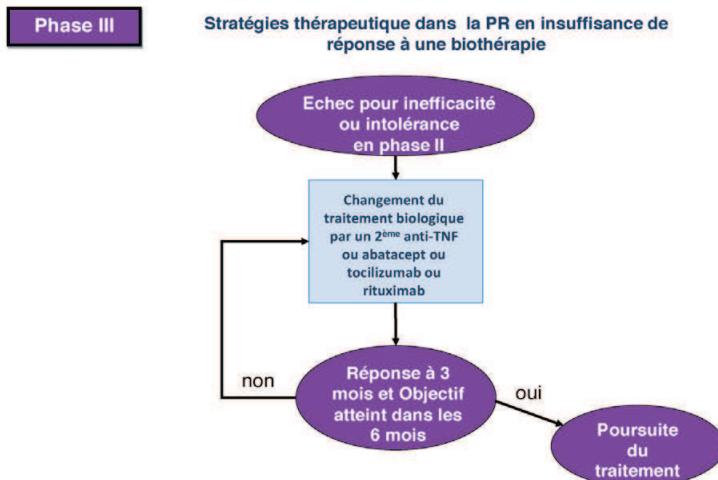


Figure1: Algorithme pour la prise en charge de la PR en 2014, d'après C. Gaujoux-Viala et al. (17)

C°) Rappel physiologique de l'endothélium vasculaire et son rôle dans la polyarthrite rhumatoïde.

a) Les cellules endothéliales dans la polyarthrite rhumatoïde.

Les cellules endothéliales sont quiescentes chez l'adulte. Leur renouvellement peut excéder 1 000 jours (18). Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, il y a une angiogénèse pathologique caractérisée par une **activation prolongée dans le temps** qui est le résultat d'une perturbation de l'équilibre entre les facteurs angiogéniques et angio-inhibiteurs (12). Or la cellule endothéliale dans la PR a la particularité d'être **une cellule présentatrice d'antigène** participant à la diapédèse des cellules inflammatoires avec pour corollaire une production de médiateurs pro-inflammatoires. De plus, l'augmentation de la surface du lit vasculaire permet **un recrutement accru de cellules lymphocytaires et macrophagiques**, qui vont produire des médiateurs angiogéniques et être responsables de dommages et d'occlusions microvasculaires favorisant à leur tour l'angiogénèse.

b) L'endothélium vasculaire.

La monocouche de cellules endothéliales qui tapisse l'intérieur des vaisseaux sanguins constitue l'endothélium vasculaire. Ses différents rôles sont : la formation de nouveaux vaisseaux, le transport de macromolécules et la constitution d'une barrière entre le sang et le tissu environnant au travers duquel peuvent s'effectuer des échanges de nutriments, de biomolécules et de cellules immunitaires (13).

c) L'adhésion des cellules endothéliales

Une perméabilité sélective de l'endothélium est maintenue par une régulation précise au niveau de l'écartement des cellules endothéliales. Ces dernières sont **liées par des molécules d'adhérence** avec comme principal composant les cadhérines. La cadhérine spécifique du tissu endothélial est appelée **la Vascular Endothelial-Cadherin** (VE cadhérine).

La fonction adhésive de la VE cadhérine est régulée par différentes modifications de sa structure, notamment par une phosphorylation au niveau de la tyrosine au sein de son domaine cytoplasmique. Cette phosphorylation peut être induite par **le TNF α** (Tumor Necrosis Factor alpha), le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), l'histamine, ou le PAF (Platelet-Activating Factor) avec pour corollaire **une libération du domaine**

extracellulaire de la VE cadhérine qui deviendra soluble (sVE) et une augmentation de la perméabilité cellulaire (21-25). D'autres travaux indiquent que la phosphorylation de la VE cadhérine sur la tyrosine n'est pas un mécanisme suffisant pour provoquer la dissociation des jonctions intercellulaires au point d'induire une augmentation de la perméabilité (26).

d) La constitution des cadhérines endothéliales

Les cadhérines endothéliales sont des glycoprotéines transmembranaires de poids moléculaire d'environ 130 kDa et dont la structure comporte trois parties (27):

- **Un domaine extracellulaire** commun formé de 5 domaines. Ces domaines sont numérotés, à partir de l'extrémité N-terminale, d'EC1 à EC5. Chaque domaine a son site de fixation de calcium, nécessaire pour leur interaction homophile (28). Le modèle d'interaction le plus répandu pour expliquer la fonction des cadhérines est celui de la « fermeture éclair » constituée par des dimères de cadhérines (29). D'autres modèles d'interactions ont été proposés comme le modèle hexamérique (30).

- **Une partie transmembranaire** qui est constituée d'un seul domaine pour la majorité des cadhérines.

- **Une partie cytoplasmique** qui peut se lier à de nombreux complexes cytoplasmiques dont les caténines qui assurent la liaison avec le cytosquelette d'actine (figure 2).

e) La VE cadhérine

La VE cadhérine a été découverte en 1991 par Suziki et al (31). Il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire de 125 kDa et constituée de 784 acides aminés chez l'Homme. Elle a pour particularité d'avoir une **rigidité du domaine extracellulaire** qui est probablement liée à la saturation des sites de fixation du calcium au niveau du domaine extracellulaire, formant ainsi des multimères de VE cadhérine. Les cellules endothéliales sont en contact homotypique par des interactions homophiles en « cis » avec d'autres molécules de VE cadhérine de la même cellule et en « trans » avec des molécules de VE cadhérine de la cellule adjacente (32). D'autre part, la VE cadhérine a une **liaison entre son domaine cytoplasmique et l'actine** par l'intermédiaire de la caténine p120, la β -caténine et la plakoglobine, qui elles-mêmes se lient à l' α -caténine (figure 2) (33).

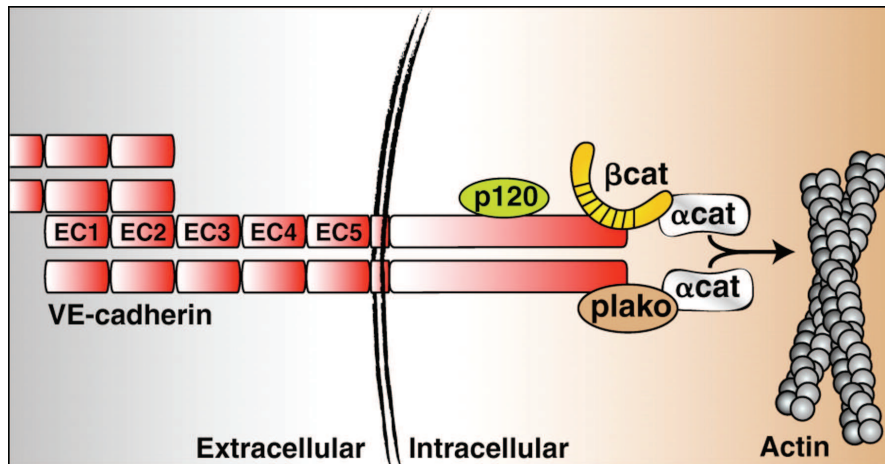


figure 2: L'organisation moléculaire de la VE cadhérine d'après Dejana. A et al (20)

Elle joue un rôle primordial dans le **développement vasculaire**. L'invalidation génique de la VE cadhérine est létale au bout de 11,5 jours de gestation par défaut d'angiogenèse embryonnaire chez la souris (34). Il semblerait que l'administration d'anticorps spécifiques du domaine extracellulaire de la VE-cadherine soit responsable d'une forte augmentation de la **perméabilité vasculaire** et d'**hémorragies** dues à une fragilisation des vaisseaux (35). Elle participe aussi à la **signalisation intracellulaire** par l'intermédiaire de ses partenaires cytoplasmiques tels que la β -caténine ou encore les kinases de la famille Src. Elle est impliquée dans la **régulation de la transmigration des leucocytes** et dans la **migration, la survie et la prolifération des cellules endothéliales** (36). Elle a aussi un rôle dans la **force hémodynamique** puisque les cellules endothéliales sont exposées et répondent aux contraintes de cisaillement résultant du flux sanguin en mouvement, dont la force hémodynamique est variable le long de l'arbre vasculaire. Sur le plan moléculaire, il a été démontré une contribution majeure de la plakoglobine en association avec la VE cadhérine, dans la stabilisation des jonctions adhérentes face aux contraintes de cisaillement (37). Une autre étude permettait de constater que la contrainte de cisaillement induisait une association rapide de VEGFR-2 aux molécules des jonctions adhérentes (VE cadhérine et β -caténine) et au cytosquelette (38).

f) Les anticorps anti-VE cadhérine soluble.

Ils apparaissent lors de la présence de sVE et au cours de la réponse immunitaire. Les titres des auto-anticorps anti-VE cadhérine soluble (AAVE) sont augmentés de façon significative au **stade précoce de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux systémique, de la maladie de Behçet et de la sclérodermie systémique**. Des épitopes différents de la sVE sont **spécifiques d'une maladie dysimmunitaire**, à titre d'exemple, les AAVE sont spécifiques des épitopes EC3 et EC4 dans la maladie de Behçet alors qu'ils reconnaissent plutôt le domaine EC1 dans la sclérodermie systémique (39).

De plus, les AAVE issus de patients atteints de la maladie de Behçet induisent une rétraction endothéliale, suggérant **un effet pathogène** des AAVE (39).

D°) Le rôle du TNF α dans la perméabilité endothéliale.

Le TNF α est une des cytokines pro-inflammatoire les plus impliquées dans la genèse de l'inflammation synoviale rhumatoïde (6). L'activité biologique du TNF est médiée par sa liaison à des récepteurs membranaires. Son excès et l'insuffisance des récepteurs solubles pour le neutraliser, se traduit par une exacerbation de ses effets aboutissant à **une inflammation du tissu synovial et à la destruction ostéocartilagineuse** (40). Le TNF α a aussi un rôle dans la modulation des défenses immunitaires, l'apoptose, la survie cellulaire et l'angiogenèse. Il est synthétisé essentiellement par les macrophages, mais aussi par les cellules endothéliales.

a) Modalité d'action du TNF sur l'endothélium.

Après fixation du TNF α trimérique, le récepteur TNFR-1 forme des homo-trimères afin de **recruter la protéine cytoplasmique TRADD** (TNFR-Associated Death Domain) (figure 3). Cette dernière a un rôle de « plateforme » pour le recrutement d'autres protéines adaptatrices afin d'orienter vers une ou plusieurs voies de signalisation (41,42).

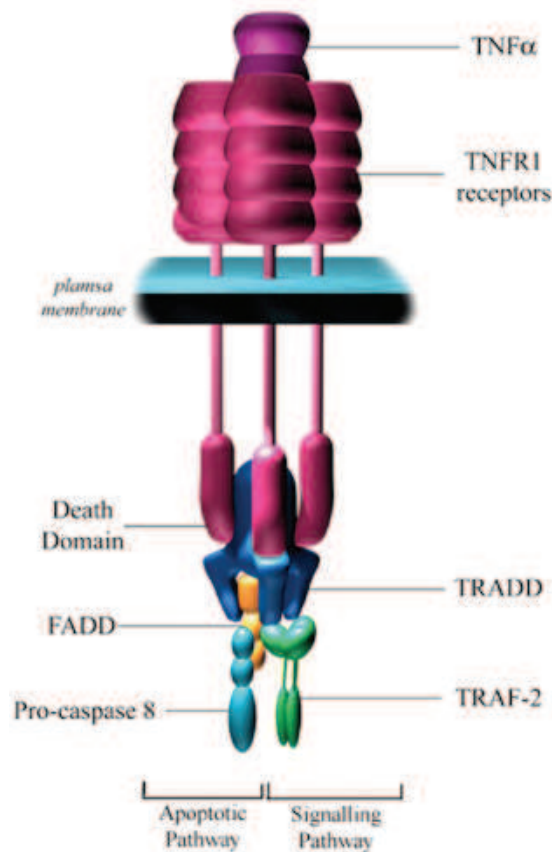


Figure 3 : Fixation du TNF α sur son récepteur pour l'activation de **la protéine TRADD**
d'après le site internet : <http://www.reading.ac.uk/nitricoxide/intro/apoptosis/receptor.htm>

b) Induction de la sécrétion du TNF dans le poumon par les monocytes et les macrophages.

Un premier travail permettait de constater que dans des poumons isolés « in vivo » et sur des cellules endothéliales en culture « in vitro », **le TNF augmentait la perméabilité endothéliale** (41),(43).

c) Différents mécanismes pour l'augmentation de la perméabilité endothéliale

Le TNF α induit **l'expression de protéines d'adhérence comme ICAM-1** (Intercellular Adhesion Molecule 1) et **E-selectine**, qui entraînent une adhérence des cellules neutrophiles aux cellules endothéliales (44). Le TNF α induit **une production d'espèces réactives de l'oxygène appelé ROS** (Reactive Oxygen Species) et de **PKC α** qui augmentent la perméabilité endothéliale (45, 46).

D'autres chercheurs s'intéressent à l'effet du TNF α sur la perméabilité endothéliale par **l'activation de la MAPK p38** qui entraîne un réarrangement des microtubules et la rupture des jonctions intercellulaires (47). Le TNF α peut provoquer **l'activation des métalloprotéases** de la matrice extracellulaire avec comme conséquence **une dégradation des protéines d'adhérence inter-cellulaires et cellule-matrice** (48). Enfin, le TNF α peut induire **une phosphorylation de la VE cadhérine**, par des kinases de la famille Src (figure 4) avec pour conséquence, une libération du domaine extra cellulaire de la VE cadhérine (sVE), un affaiblissement des jonctions et une augmentation de la perméabilité endothéliale (24) (figure 5).

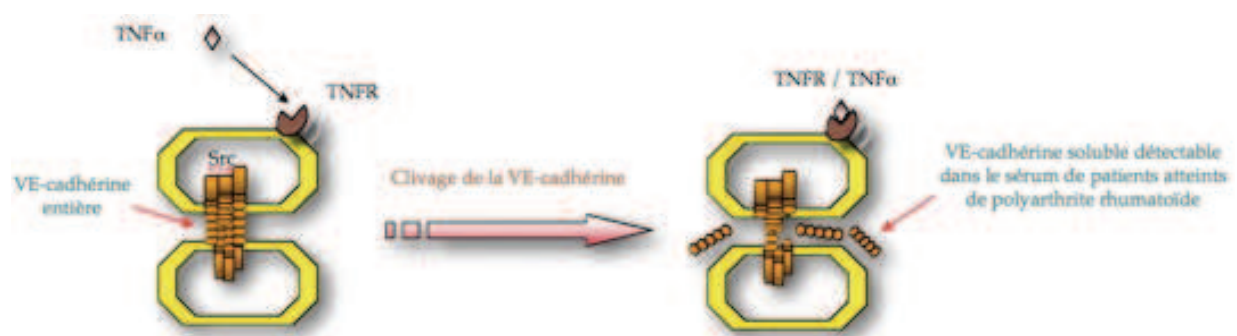


Figure 4 : Clivage de la VE cadhérine après la fixation du TNF sur son récepteur et l'activation de la kinase Src, d'après Adama Sidivé sur le site internet <http://www-dsv.cea.fr>.

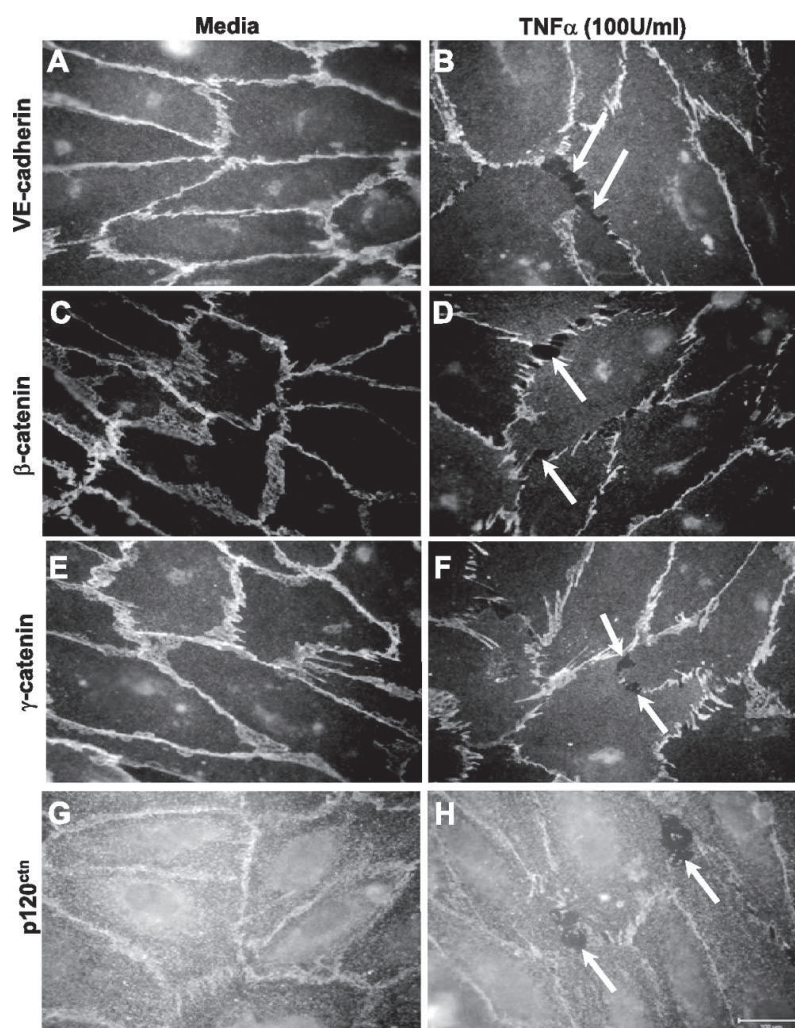


Figure 5: Immunolocalisation des protéines de la zonula adherens après exposition au $TNF\alpha$ sur les cellules endothéliales (images B, D, F et G). Les flèches mettent en évidence les zones où l'immunofluorescence est plus faible, d'après Daniel J. Angelini (24).

E°) De la dysfonction endothéliale à la survenue des pathologies cardio-vasculaires.

a) La dysfonction endothéliale dans la polyarthrite rhumatoïde

Le lien initial entre l'inflammation chronique et les pathologies cardio-vasculaires est secondaire à une dysfonction de la cellule endothéliale favorisée par les cytokines pro-inflammatoires ($TNF\alpha$) qui engendrent **une perte de la barrière endothéliale et de ses propriétés anticoagulantes**. Il y a ainsi une infiltration de la paroi artérielle par les monocytes, puis la formation et la progression de la plaque athéromateuse au cours du temps (49-51).

Le stress oxydatif chronique lié à l'inflammation inhibe les systèmes anti-oxydants des cellules endothéliales et induit **un dysfonctionnement de la cellule endothéliale avec pour conséquence son apoptose et son détachement**. Cela a été confirmé par des taux élevés de cellules endothéliales circulantes chez des patients atteints de PR (52). Il existe des arguments en faveur **d'une insuffisance de régénération vasculaire** qui pourrait être impliquée dans l'augmentation du risque CV dans la PR (53). De plus, il y a une **hyperhomocystéinémie** dans la PR qui est un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant (54).

b) Dysfonction endothéliale améliorée par les traitements de la PR

Les antagonistes du TNF α permettent d'améliorer la dysfonction endothéliale dans la PR, notamment lorsque l'activité de la PR est contrôlée (51), (55-56). Hurlimann et al. ont constaté de façon non invasive qu'il y avait une amélioration de la fonction endothéliale lors du traitement par anti-TNF alpha car onze PR actives traitées par infliximab pendant 12 semaines avaient **une amélioration de la dilatation artérielle** dépendante de l'endothélium (56).

Par ailleurs, les progéniteurs circulants des cellules endothéliales (EPC) peuvent se différencier en cellules endothéliales et favoriser la réparation vasculaire, d'autant plus qu'ils sont impliqués dans la formation de vaisseaux collatéraux. Ces cellules sont mobilisées à partir de la moelle osseuse par le VEGF, selon un mécanisme qui est dépendant d'eNOS (endothelial Nitric Oxide Synthase) (57). Or cette dernière est inhibée au cours de l'inflammation chronique. **Les EPC présents dans le sang périphérique sont diminués chez les patients ayant une PR active**, avec un taux corrélé au niveau d'activité de la polyarthrite, alors qu'ils sont présents en quantité normale chez les patients avec une maladie inactive ou chez ceux traités par un anti-TNF α . En revanche, les DMARDs conventionnels ou les glucocorticoïdes ne sont pas capables de restaurer le nombre d'EPC circulants (58).

F°) Objectifs de notre étude.

Jusqu'à présent, les taux sériques de sVE et des AAVE n'ont été dosés que dans un sous groupe de malades issus de la cohorte VErA. Il n'y a pas de données dans la littérature concernant son intérêt clinique dans la PR traitée par anti-TNF α . Du fait de l'impact du TNF α sur le mécanisme d'expression de la sVE, nous avons proposé d'évaluer sa valeur clinique dans une file active de malades traités par 2 anti-TNF α ayant des mécanismes d'actions différents, inclus dans l'étude SATRAPE.

L'objectif principal était de déterminer **la capacité de ces deux biomarqueurs à évaluer l'activité articulaire et systémique de la maladie sous traitement anti-TNF α** lorsque les paramètres habituels de l'inflammation (CRP) ne sont pas contributifs. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer leurs capacités à **prédire l'évolution structurale mesurée en échographie ostéo-articulaire et à prédire la réponse au traitement**, en prenant en compte leur taux avant l'initiation des traitements puis leurs cinétiques au cours des premiers mois de traitement.

METHODES

II METHODES

A°) Méthodologie clinique

a) Patients issus de la cohorte SATRAPE

Il s'agissait d'**une étude prospective et longitudinale** incluant des malades issus de la **cohorte SATRAPE**. L'objectif initial de la mise en place de cette cohorte était d'évaluer la relation entre l'inflammation du tissu synovial et l'atteinte du tissu osseux, et d'identifier des marqueurs d'activité ou des marqueurs prédictifs de la réponse aux traitements dans la polyarthrite rhumatoïde. Les patients étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde, vierge de toute biothérapie et requéraient un traitement de fond par un anti-TNF (etanercept ou adalimumab). L'indication de ces traitements reposait sur les recommandations en vigueur définies à partir des Autorisations de Mise sur le Marché de l'époque (2005 à 2007). Ainsi les patients étaient inclus s'ils avaient une PR définie selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) (Tableau 1), quelle que soit son ancienneté, si elle était active (Disease Activity Score 28>5.1), et si la réponse aux traitements de fond, incluant le méthotrexate, était inappropriée.

Tableau 1: Critères diagnostiques ACR de la polyarthrite rhumatoïde en 1987
d'après Arnett FC, et al (59).

**Tableau I : Critères de la polyarthrite rhumatoïde proposés par
l'ACR (1987)**

1. Raideur matinale (articulaire ou périarticulaire) d'au moins une heure.
 2. Arthrite d'au moins trois articulations (atteinte simultanée constatée par un médecin et due à une tuméfaction des tissus mous ou à un épanchement articulaire. Les 14 régions concernées sont les IPP, MCP, poignets, coudes, genoux et chevilles).
 3. Arthrite des articulations de la main (au moins une région tuméfiée au niveau des IPP, MCP ou poignets).
 4. Arthrite symétrique (atteinte simultanée et bilatérale des articulations ou groupes d'articulations définis en 2. L'atteinte simultanée des IPP, MCP, et MTP est acceptable même en l'absence de symétrie parfaite).
 5. Nodules rhumatoïdes (nodosités sous-cutanées constatées par un médecin sur des crêtes osseuses ou des surfaces d'extension ou en situation périarticulaire).
 6. présence du facteur rhumatoïde
 7. Lésions radiologiques typiques sur les clichés des mains et des poignets (déméralisation en bande évidente ou érosions osseuses).
-

b) Modalités de sélection des patients

Le recrutement des malades était réalisé dans les services de Rhumatologie des CHU d'Amiens, Caen, Lille et Rouen. La période d'inclusion était de 18 mois à partir de la fin de l'année 2005.

Les critères d'inclusion étaient : (i) PR satisfaisant les critères ACR (Tableau 1); (ii) PR active définie par un DAS 28 VS $> 5,1$; (iii) PR résistante à au moins un traitement de fond ; (iv) PR vierge de toute biothérapie préalable ; (v) l'administration de l'etanercept ou de l'adalimumab en association au méthotrexate à la dose de 7,5 à 20 mg/semaine ; (vi) un traitement de fond par MTX depuis au moins 3 mois et avec une dose stable depuis 4 semaines ; une corticothérapie ≤ 10 mg/j d'équivalent prednisone à dose stable depuis 14 jours ; (vii) un consentement éclairé du malade pour les prélèvements sanguins et la réalisation des examens d'imagerie.

Les critères d'exclusion étaient les critères réglementaires d'utilisation des agents biologiques : malade âgé de moins de 18 ans, femme en âge de procréer sans contraception efficace, femme enceinte ou allaitante, processus infectieux en cours, processus néoplasique de moins de cinq ans, tuberculose active ou latente, allergie à l'etanercept ou à l'adalimumab (60). Les autres critères d'exclusion étaient liés aux modalités de l'étude, à savoir: une anémie avec une hémoglobine < 11 g/100ml (justifié par le volume de sang prélevé), une contre-indication à la réalisation d'une IRM articulaire, toute autre pathologie rhumatismale (polyarthrose, fibromyalgie,...) susceptible d'interférer avec l'analyse des résultats. Les contre-indications et précautions d'emploi du méthotrexate étaient également respectées (insuffisance hépatique, rénale et respiratoire sévère, association à certains traitements, grossesse, allaitement et vaccin vivant). Enfin, les patients ayant reçu au préalable un traitement prophylactique contre une tuberculose latente, suspectée à la lecture des résultats de l'intradermoréaction à la tuberculine (induration > 5 mm à 72 heures au Tubertest[®] selon les recommandations de l'AFSSAPS de juillet 2005) n'étaient pas exclus de l'étude.

La randomisation des groupes s'effectuait après la vérification des critères d'inclusion et d'exclusion. Les patients étaient tirés au sort entre le groupe qui recevait de l'etanercept ou de l'adalimumab, selon une stratification par centre. Le tirage au sort était justifié parce que le choix de l'anti-TNF α aurait été dépendant des convictions et de

l'expérience de l'investigateur alors que ces molécules avaient une efficacité comparable, même s'il existe des profils de tolérance sensiblement différents.

c) Recueil des données

Le recueil des informations nécessaires à l'analyse de cette étude était effectué à 5 temps : à l'inclusion (visite **V0**), à la 6^{ème} semaine (visite **V1**), à la 12^{ème} semaine (visite **V2**), à la 24^{ème} semaine (visite **V3**) et à la 52^{ème} semaine (visite **V4**). Le recueil des données était réalisé par un médecin chargé de cette fonction pour chacun des 4 centres.

Les caractéristiques démographiques initiales recherchées étaient : l'âge, le sexe, l'ancienneté du rhumatisme, le statut immunologique initial avec la recherche des anticorps anti-CCP (seuil de positivité à 7 UA/mL) et du facteur rhumatoïde selon la technique au Latex et la réaction au Waaler Rose, le statut inflammatoire initial avec la valeur quantitative de la VS et de la CRP, l'atteinte structurale (présence d'érosions ou de pincements) sur les radiographies standard, l'activité initiale du rhumatisme avec le calcul du DAS 28 CRP (Disease Activity Score sur 28 articulations) et du DAS 28 VS, l'évaluation fonctionnelle par l'intermédiaire du calcul du score HAQ (Health Assessment Questionnaire) et la présence d'un traitement corticoïde ou anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Les paramètres qui reflétaient l'activité articulaire du rhumatisme correspondaient à la recherche à V0, V1, V2, V3 et V4: du nombre d'articulations douloureuses sur 28 articulations (**NAD/28**) et sur 68 articulations (**NAD/68**), du nombre d'articulations gonflées sur 28 articulations (**NAG/28**) et sur 66 articulations (**NAG/66**), et des **paramètres échographiques**. La synovite échographique correspondait à un épaissement hypoéchogène, peu ou pas compressible, non mobilisable et pouvant être ou non hypervascularisé au Doppler puissance, d'après la définition du groupe de recherche de l'OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) (61). Nous avons recherché la présence d'un épanchement intra-articulaire et/ou d'une synovite selon les scores semi-quantitatifs de Szkudlarek (Tableau 2) et nous avons effectué la somme des scores pour les dix articulations métacarpo-phalangiennes à chaque temps d'analyse afin de présenter les résultats sous la forme d'un **score synovite total** à V0, V2, V3 et V4. Alors que le mode Doppler Puissance (DP) évaluait la micro-vascularisation synoviale, qui était d'ailleurs

quantifiée par les scores doppler semi-quantitatifs de Szkudlarek pour les dix articulations métacarpo-phalangiennes (Tableau 3), et de la même manière que précédemment, nous avons calculé un **score doppler total** à V0, V2, V3 et V4.

Les paramètres qui reflétaient l'activité systémique du rhumatisme correspondaient aux dosages des paramètres biologiques tels que la **VS** et **CRP** ($N < 5$ mg/l) à V0, V1, V2, V3 et V4. Un sous-groupe de patients était constitué par les malades ayant un dosage de la CRP inférieur ou égal à 10 mg/l à V0 ou alors un dosage de la CRP supérieur à 10 mg/l à V0, mais avec une diminution de moins de 50% de leur valeur initiale au cours du suivi (V1, V2, V3 et V4). Ce groupe était dénommé « CRP figée ».

Les paramètres qui reflétaient à la fois l'activité articulaire et l'activité systémique du rhumatisme correspondaient au calcul du **DAS 28 VS** et du **DAS 28 CRP**, ainsi qu'à l'évaluation de l'échelle visuelle analogique d'activité par le malade (**EVA mal**) et par le médecin (**EVA med**), à V0, V1, V2, V3 et V4.

Tableau 2: Score semi-quantitatif de Szkudlarek **pour les synovites**

Grade 0 : pas d'épaississement synovial,

Grade 1 : minime épaississement synovial comblant l'angle entre les os périarticulaires, mais ne dépassant pas la ligne passant par les sommets des os,

Grade 2 : épaississement synovial dépassant la ligne passant par les sommets des os mais sans extension le long des diaphyses,

Grade 3 : épaississement synovial dépassant la ligne passant par les sommets des os avec extension le long d'au moins une des diaphyses.

Tableau 3: Score semi-quantitatif de Szkudlarek **pour les signaux doppler**

Grade 0 : pas de signal doppler

Grade 1 : quelques points d'activité

Grade 2 : signaux confluents < 50% de la surface synoviale

Grade 3 : signaux confluents > 50% de la surface synoviale

Les paramètres qui reflétaient l'évolution structurale correspondaient à la recherche du nombre d'érosions échographiques. La définition d'une érosion échographique selon l'OMERACT (61), correspond à une interruption intra-articulaire de la corticale osseuse visible dans 2 plans orthogonaux. La mesure échographique de cette atteinte était réalisée par l'intermédiaire du score semi-quantitatif de Szkudlarek à V0, V2, V3 et V4 (Tableau 4). Ces résultats étaient présentés sous forme d'**un score érosions échographiques**, c'est à dire, la somme des érosions échographiques mises en évidence sur les dix articulations métacarpophalangiennes à V0, V2, V3 et V4.

Tableau 4: Score semi-quantitatif de Szkudlarek **pour les érosions**

Grade 0 : surface corticale normale

Grade 1 : irrégularité de la surface osseuse sans défaut cortical visible dans 2 plans

Grade 2 : défaut de la surface osseuse visible dans 2 plans perpendiculaires

Grade 3 : défaut osseux créant des destructions osseuses étendues

Pour analyser **la réponse aux traitements anti TNF**, nous avons recours aux **critères de réponse de l'EULAR** (tableau 5) et aux **critères de rémission de l'EULAR** (DAS 28 CRP < 2.6) (62-63). Concernant les critères de réponse de l'EULAR, nous avons regroupé les groupes moyens répondeurs et non répondeurs afin d'homogénéiser les groupes, car l'ensemble de la population devait être sensible aux anti-TNF.

Tableau 5: Tableau pour définir la réponse aux traitements anti-TNF à partir du DAS 28 initial et de sa diminution, selon les critères de réponses EULAR.

DAS 28 initial	Augmentation du DAS 28 par rapport au DAS 28 initial		
	>1,2	>0,6 et ≤1,2	≤0,6
≤3,2	Bonne	Moyen	Non répondeur
>3.2 et ≤5,1			
>5,1			

d) Administration des anti-TNF

L'etanercept (Enbrel[®]) et l'adalimumab (Humira[®]) étaient administrés en ambulatoire. La prescription initiale était hospitalière et était valable pour une durée de 6 mois. Les renouvellements dans cet intervalle étaient assurés par le rhumatologue traitant. Ces molécules étaient administrées par voie sous-cutanée, à raison d'une injection de 50 mg/semaine pour l'etanercept et de 1 injection de 40 mg toutes les deux semaines pour l'adalimumab. Le suivi clinique et les analyses biologiques standard étaient effectués régulièrement selon les recommandations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et donc, indépendamment du protocole SATRAPE. Le méthotrexate était administré dans tous les cas, selon les modalités et la posologie qui figuraient dans les RCP.

e) Prélèvements biologiques

Après avoir obtenu le consentement du malade, un prélèvement sanguin d'un volume allant de 44 ml à 160 ml selon la visite (144 ml à V0; 64 ml à V1; 160 ml à V2; 44 ml à V3 et V4) était réalisé pour chaque patient par une infirmière du service de Rhumatologie correspondant et servait à la constitution d'une sérothèque.

Les dosages de la sVE et des AAVE ont été effectués dans l'unité INSERM UMR1036 à Grenoble dirigée par Madame Isabelle Vilgrain à partir de la sérothèque SATRAPE.

Les deux tests ont été mis au point par l'équipe d'Isabelle Vilgrain. **Les taux de la sVE étaient mesurés par la technique « dot-blot ».** La technique du Western Blot aurait été trop fastidieuse car l'analyse portait sur 215 sérums (145 issus des patients sous adalimumab et 70 issus des patients sous etanercept). La technique « dot blot » consiste à déposer les sérums des patients sur une membrane de nitrocellulose puis à exposer ces derniers successivement à des anticorps anti-VE cadhérine BV9 et à des anticorps α -MHRP. En mesurant l'électrochemiluminescence par le logiciel « ChemiDoc and Image Lab », **les résultats quantitatifs étaient présentés sous forme de variation de la sVE d'un temps par rapport au temps initial V0**, car un dosage quantitatif exact ne pouvait pas être obtenu par le logiciel ChemiDoc. Les dosages de la sVE étaient reproductibles, puisque les coefficients de variation étaient de 6,5% pour l'adalimumab et de 7,3% pour l'etanercept.

Les titres des AAVE étaient mesurés par une méthode immuno-enzymatique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Pour chaque patient de V0 à V4, les sérums étaient mis en doublet sur la même plaque et étaient dilués au 1/100. Dans chaque plaque, un sérum considéré ultra positif était déposé comme témoin positif ainsi qu'une gamme BV9 (test positif sur toutes les plaques). Pour chaque dosage, l'erreur relative sur la valeur moyenne des densités optiques était donnée par : $(\text{écart type/moyenne des deux valeurs des densités optiques obtenues}) \times 100$. Cette dernière valeur représentait l'erreur intra-plaque. L'erreur inter-plaquette était calculée à partir des densités optiques moyennes corrigées du témoin, considéré comme ultra positif sur toutes les plaques. Les faibles valeurs obtenues pour les erreurs inter et intra-plaquettaires permettaient de conclure à un dosage répétable et reproductible. Les résultats de chaque densité optique des AAVE étaient présentés sous forme de **dosages moyens corrigés**.

f) Ethique

Ce projet d'étude avait été soumis au Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale et **les patients avaient signé un consentement écrit** après avoir bénéficié d'une information claire, loyale et appropriée. Une fiche d'informations écrite leur avait été remise.

B°) Paramètres de jugement

Les anti TNF alpha ont la capacité de contrôler à la fois l'inflammation articulaire, à l'origine, entre autres, des signes cliniques (douleur, raideur, gonflement articulaire) et les mécanismes impliqués dans l'atteinte structurale. Par conséquent, 3 critères de jugement permettent d'évaluer le potentiel clinique de la sVE et des AAVE :

-**l'activité de la maladie** définie par plusieurs paramètres : soit des paramètres articulaires (NAG, score doppler en échographie), soit des paramètres d'inflammation systémique (VS,CRP).

- **l'évolution de l'atteinte structurale** définie par la progression de l'atteinte érosive en échographie.

- **la réponse au traitement** définie de deux façons, soit satisfaction des critères de réponse de l'EULAR, soit l'obtention d'une rémission.

C°) Analyse statistique

Pour rappel, l'objectif primaire de l'étude était de savoir si la sVE et les AAVE pouvaient être des marqueurs d'activité, notamment chez les patients dont le dosage de la CRP n'était pas contributif. Les objectifs secondaires étaient de déterminer si les taux de sVE et des AAVE pouvaient être des facteurs pronostiques et prédictifs d'une évolution structurale (apparition d'érosions échographiques). Par ailleurs, il était intéressant de savoir si les taux de sVE ou des AAVE pouvaient être des marqueurs prédictifs d'une réponse au traitement anti-TNF. Pour définir la place de ces deux biomarqueurs par rapport à la CRP, nous avons effectué les mêmes analyses avec la CRP en terme d'activité, d'atteinte structurale et de réponse au traitement.

Les caractéristiques démographiques cliniques et biologiques de la population SATRAPE étaient exprimées en valeurs moyennes avec leurs écart-types, et en médianes avec leurs valeurs extrêmes.

Nous avons eu recours au calcul du **coefficient de corrélation de rang de Spearman** (estimation ponctuelle et intervalle de confiance) pour comparer la CRP, la sVE et les AAVE aux différents paramètres d'activité articulaire ou systémique, recherchés à l'examen physique et en échographie ; et pour savoir s'ils étaient corrélés à la progression du score érosions échographiques. Les taux initiaux des AAVE étaient comparés aux facteurs rhumatoïdes et aux anti-CCP à V0, à l'aide du calcul du coefficient de corrélation de rang de Spearman.

Quant au **test de Mann et Whitney**, celui-ci nous a permis d'analyser si le taux de la CRP, de la sVE et des AAVE pouvaient être des marqueurs prédictifs d'une réponse au traitement par anti-TNF au 6^{ème} mois de traitement. Ce dernier test, nous a permis de rechercher s'il y avait une fluctuation différente de la sVE dans le groupe avec une CRP figée ($CRP \leq 10$ mg/l à V0 ou $CRP > 10$ mg/l à V0 avec une variation de moins de 50% lors des 6 premières semaines, des 3 premiers mois, des 6 premiers mois et lors de la première année) par rapport au groupe avec une CRP anormale ($CRP > 10$ mg/l à V0 avec une variation de plus de 50% lors des 6 premières semaines, des 3 premiers mois, des 6 premiers mois et lors de la première année).

Etant donné que l'évolution d'un paramètre donné à un seul temps, peut s'avérer insuffisant pour avoir un reflet des processus étudiés (articulaire, systémique, ...etc), l'exploitation statistique a également pris en compte les valeurs cumulées des différents paramètres grâce à des mesures séquentielles des différents biomarqueurs, notamment au cours des trois premiers mois (V0, V1 et V2). Les analyses ayant un $p < 0,05$ étaient considérées comme significatives.

RESULTATS

III RESULTATS

A°) Caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et d'imagerie de la population étudiée

Elle sont résumées dans le tableau 6. L'étude a porté sur **48 patients** atteints de PR traitée par anti TNF α . Trente patients ont reçu de l'adalimumab à la dose de 40 mg sous forme sous cutanée tous les 14 jours et 18 patients ont reçu de l'etanercept à la dose de 50 mg sous forme sous cutanée tous les 7 jours. **L'âge moyen des malades était de 54,1** (41,2-67) ans. Le sex ratio H/F était de 35/13. **La polyarthrite rhumatoïde évoluait depuis en moyenne 10,1** (1,6-18,6) ans. Les patients avaient en moyenne 8,9 (2,3-15,5) articulations douloureuses et 7,85 (3,1-12,6) articulations gonflées. Les échelles visuelles analogiques (EVA) de la douleur, de l'activité de la maladie selon le médecin ou le malade, étaient respectivement à 58,3 (37,1-79,5), 59,35 (42,4-76,3) et 59,9 (40,45-79,4). Le HAQ moyen était à 1,3 (0,7-1,95). Le **DAS 28 CRP était à 5,1** (4,1-6,1) et le DAS 28 VS était à 5,52 (4,5-6,5).

La VS de la première heure était en moyenne à 36,8 (14,4-59,1) mm et **la CRP moyenne était à 27,3** (-1,2-55,78) mg/l. Trente-sept patients avaient des anti-CCP positifs avec un taux moyen à 122,9 (1,6-244,2) UA/mL. Par ailleurs, **77,3% des patients avaient des facteurs rhumatoïdes** avec un taux moyen selon la technique du latex à 187,3 (-161,2-535,9) UI/mL.

Plus des trois-quart des patients (78,7%) avaient une atteinte structurale caractérisée par la présence d'érosions et/ou de pincements évocateurs d'une atteinte rhumatoïde sur les radiographies standard des poignets, des mains et des avants pieds.

Lors de l'évaluation échographique initiale, **le score synovite total était en moyenne à 7,98** (1,3-14,6) alors que **le score doppler total était en moyenne à 3,89** (-0,25-8,25). Quant au score érosions échographiques, il était en moyenne à 3,11 (-0,4-6,6).

En ce qui concerne l'évaluation initiale de la prise de traitements rhumatologiques, **66% des patients prenaient quotidiennement de la prednisone**, avec une posologie moyenne à 4,41 mg/j. Le recours aux AINS existait pour 46,8% des patients. A l'inclusion, tous les patients étaient sous **methotrexate avec une posologie hebdomadaire moyenne de 15,1 (10-20,2) mg**.

Tableau 6: Caractéristiques de la population étudiée

	Proportion (%)	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Extrêmes
Age (ans)		54,1	41,2-67	55	22-77
Sexe (H/F)	35/13				
Ancienneté PR (années)		10,1	1,6-18,6	5,5	0,5-31
NAD sur 28		8,9	2,3-15,5	7	1-28
NAG sur 28		7,85	3,1-12,6	7	0-17
EVA malade (/100)		59,9	40,45-79,4	62	17-99
EVA médecin (/100)		59,3	42,4-76,3	60	20-100
EVA douleur (/100)		58,3	37,1-79,5	60	10-94
HAQ (0-3)		1,3	0,7-1,95	1,25	0-2,75
DAS 28 CRP		5,1	4,1-6,1	5	2,8-8
Anti CCP (UA/mL)		122,9	1,6-244,2	82,5	0-400
Waalser Rose (+) en %	58,5				
Latex (+) en %	77,3	348,5	-161,2-535,9	79,5	0-1850
VS la première heure		36,8	14,4-59,1	30	4-91
CRP en mg/L		27,3	-1,2-55,58	21	0-139
Atteinte structurale radiographique (%)	78,7				
Score synovite total		7,98	1,3-14,6	7,5	0-24
Score doppler total		3,89	-0,25-8,25	2	0-20
Score érosions total		3,11	-0,4-6,6	2	0-13
Corticoïdes (%)	66				
posologie de prednisone (mg/j)		4,4	0,5-8,3	5	0-10
AINS (%)	46,8				
MTX en mg/semaine		15,1	10-20,2	15	5-25

B°) Evaluation de l'activité articulaire et systémique sous Anti-TNF

Après l'instauration du traitements anti-TNF, il y avait une diminution des paramètres inflammatoires de la polyarthrite rhumatoïde (Tableau 7). Quant aux AAVE, ils fluctuaient entre 0,51 et 0,56, soit des titres stables sous traitement. La sVE diminuait sous traitement entre 8,1% et 13,3 % d'une visite à l'autre.

Tableau 7: Evaluation des paramètres inflammatoires de la PR, des taux de la sVE et de l'AAVE au cours du traitement par anti-TNF (expression en moyenne avec les écart-types)

	NAD/28	NAG/28	DAS 28 CRP	CRP (mg/l)	VS (mm/h)	Echo syn total	Echo dop total	Variation de sVE par rapport à V0 (%)	AAVE
V0	8,9 (2,3-15,5)	7,85 (3,1-12,7)	5,1 (4,1-6,1)	27,3 (-1,2-55,8)	36,8 (14,4-59,1)	7,98 (1,3-14,6)	3,89 (-0,5-8,25)	-	0,52
V1	4,6 (-0,2-9,5)	3,9 (0,6-7,3)	3,7 (2,8-4,7)	12,2 (-3,4-27,85)	24 (7,55-40,5)	-	-	-8,1	0,51 (-0,1-1,2)
V2	3,8 (-2,2-9,8)	3,3 (0-6,75)	3,15 (1,8-4,5)	9 (-5,03-23)	19,4 (7,3-31,5)	5,3 (0,4-10,3)	2,17	-12,11	0,49 (-0,11 -1,09)
V3	3,2 (-1,5-7,9)	3 (0-6,25)	2,9 (1,8-4,2)	10,3 (-2,5-23,1)	20,8 (6,6-35)	4,27 (0-8,6)	1 (-1,7-3,8)	-8,2	0,54 (-0,15 -1,2)
V4	2,77 (-2,1-7,6)	1,89 (-0,9-4,7)	2,7 (1,5-3,9)	10,2 (-2,6-23,1)	21,06 (6,35-35,8)	3,73 (0-8,26)	0,97 (-1,3-3,2)	-13,3	0,56 (-0,1-1,25)

	tendance à une diminution à chaque temps
	tendance à une unique diminution par rapport à V0
	tendance à une augmentation par rapport à V0

Le taux de bonne réponse selon les critères EULAR à 6 mois et à 1 an était respectivement de 66,6% (32/48) et de 50% (24/48). A 6 mois et 1 an, les taux de rémission (DAS 28 CRP<2.6) étaient respectivement à 37,5% (18/48) et 37,5% (18/48).

C°) Etude de la relation entre l'évolution des taux de sVE et celle de l'activité systémique et articulaire de la maladie, l'atteinte structurale et la réponse au traitement.

a) Etude de la relation entre l'évolution des taux de sVE et celle des différents paramètres inflammatoires articulaires ou systémiques..

Les variations du **NAD 28** et du **NAG 28**, du **DAS 28 CRP**, du **score synovite total** et du **score doppler total** n'étaient pas corrélées avec les variations de la sVE (tableau 8) .

De la même façon, il n'y avait pas de corrélation avec l'**EVA maladie** (p=0,8952 à V1-V0, p=0,6043 à V2-V0, p=0,3434 à V3-V0, p=0,5603 à V4-V0), l'**EVA médecin** (p=0,4554 à V1-V0, p=0,9143 à V2-V0, p=0,3098 à V3-V0, p=0,1412 à V4-V0), le **DAS 28 VS** (p=0,1499 à V1-V0, p=0,5732 à V2-V0, p=0,3300 à V3-V0 et p=0,9202 à V4-V0), le **NAD 68** (p=0,9715 à V1-V0, p=0,5017 à V2-V0, p=0,2695 à V3-V0, p=0,4627 à V4-V0) et le **NAG 66** (p=0,2844 à V1-V0, p=0,8002 à V2-V0, p=0,1350 à V3-V0 et p=0,1942 à V4-V0).

Les variations de la sVE étaient corrélées de façon significative avec la variation de la **CRP** aux différents temps et avec celles de la **VS** lors des 6 premières semaines (p=0,034) et lors de la 1^{er} année du traitement anti-TNF (p=0,0006).

Tableau 8: Corrélation entre les variations de la sVE et celles des différents paramètres d'activité à des temps définis

		Δ NAD 28	Δ NAG 28	Δ VS (mm/h)	Δ CRP (mg/l)	Δ DAS 28 CRP	Δ Score synovite total	Δ Score doppler total
Δ sVE	n	44	44	44	44	44	-	-
	Spearman ¹	0,0913	-0,1911	0,4324	0,4869	0,2011	-	-
	IC à 95%	-0,2113;0,3780	-0,4618;0,1121	0,1555;0,6463	0,2222;0,6848	-0,1018;0,4699	-	-
	P	0,5555	0,214	0,0034*	0,0008*	0,1905	-	-
Δ sVE	n	43	43	43	44	43	43	44
	Spearman ¹	-0,198	0,081	0,272	0,3909	0,1433	-0,0197	0,0432
	IC à 95%	-0,4703;0,1088	-0,2249;0,3722	-0,0308;0,5291	0,1064;0,6163	-0,1641;0,4253	-0,3181;0,2823	-0,2569;0,3358
	P	0,2031	0,6062	0,0776	0,0087*	0,3594	0,9003	0,7805
Δ sVE	n	41	41	41	41	41	39	41
	Spearman ¹	-0,2716	-0,1544	0,043	0,3148	-0,1773	-0,0517	-0,2367
	IC à 95%	-0,5346;0,0394	-0,4411;0,1609	-0,2682;0,3461	0,0079;0,5675	-0,4599;0,1379	-0,3614;0,2682	-0,5074;0,0765
	P	0,0859	0,3351	0,7896	0,0450*	0,2675	0,7544	0,1362
Δ sVE	n	31	31	31	31	31	30	30
	Spearman ¹	-0,2765	-0,2627	0,5818	0,5477	-0,0656	-0,2724	-0,1859
	IC à 95%	-0,5745;0,0863	-0,5645;0,1011	0,2865;0,7761	0,2399;0,7554	-0,4104;0,2957	-0,5761;0,0974	0,5119;0,1869
	P	0,1322	0,1534	0,0006*	0,0014*	0,726	0,1453	0,3254

	Δ V1-V0
	Δ V2-V0
	Δ V3-V0
	Δ V4-V0

¹ : Coefficient de corrélation de Spearman.
 *: résultats avec un p<0,05.
 IC à 95% : intervalle de confiance à 95%.
 -: données non évaluées.

b) Etude de l'évolution des taux de la sVE dans le groupe ayant une CRP normale ou élevée stable (groupe CRP figée).

Il existait une diminution significative des taux de la sVE dans le groupe ayant un dosage de la CRP contributif (CRP initiale > 10 mg/l avec une variation de plus de 50% entre les temps d'analyses) par rapport au groupe avec une CRP figée (CRP initiale ≤ 10 mg/l ou CRP initiale > 10 mg/l avec une variation de moins de 50% entre les temps d'analyses) pour les fluctuations des 6 premières semaines, des 3 premiers mois, des 6 premiers mois et de la première année de traitement (tableau 9, 10, 11 et 12).

Tableau 9: Comparaison des taux de la sVE entre le groupe avec une CRP anormale (CRP à V0 > 10 et variation de plus de 50 % de la CRP entre V0 et V1) et le groupe avec une CRP figée (CRP à V0 ≤ à 10 ou > à 10 à V0 mais avec une variation de moins de 50 % de la CRP entre V0 et V1)

	CRP Anormale	CRP figée	p-value
Nombre	22	22	0,0194*
Moyenne	-13,54	-2,64	
Ecart-type	15,6	16,42	
Médiane	-15,5	-4,5	
Minimum	-40	-23	
Maximum	24	55	

*: p-value<0.05 avec le test de Mann et Whitney

Tableau 10: Comparaison des taux de la sVE entre le groupe avec une CRP anormale (CRP à V0 > 10 et variation de plus de 50 % de la CRP entre V0 et V2) et le groupe avec une CRP figée (CRP à V0 ≤ à 10 ou > à 10 à V0 mais avec une variation de moins de 50 % de la CRP entre V0 et V2)

	CRP Anormale	CRP figée	p-value
Nombre	27	18	0,0369*
Moyenne	-15,85	-6,5	
Ecart-type	17,87	15,98	
Médiane	-15	-6	
Minimum	-48	-37	
Maximum	37	28	

*: p-value<0.05 avec le test de Mann et Whitney

Tableau 11: Comparaison des taux de la sVE entre le groupe avec une CRP anormale (CRP à V0 > 10 et variation de plus de 50 % de la CRP entre V0 et V3) et le groupe avec une CRP figée (CRP à V0 ≤ à 10 ou > à 10 à V0 mais avec une variation de moins de 50 % de la CRP entre V0 et V3)

	CRP Anormale	CRP figée	p-value
Nombre	27	15	0,0323*
Moyenne	-12,74	0	
Ecart-type	30,13	25,01	
Médiane	-19	-6	
Minimum	-52	-29	
Maximum	87	54	

*: p-value<0.05 avec le test de Mann et Whitney

Tableau 12: Comparaison des taux de la sVE entre le groupe avec une CRP anormale (CRP à V0 > 10 et variation de plus de 50 % de la CRP entre V0 et V4) et le groupe avec une CRP figée (CRP à V0 ≤ à 10 ou > à 10 à V0 mais avec une variation de moins de 50 % de la CRP entre V0 et V4)

	CRP Anormale	CRP figée	p-value
Nombre	20	13	0,0373*
Moyenne	-19,1	-4,31	
Ecart-type	24,52	24,58	
Médiane	-21	-11	
Minimum	-56	-44	
Maximum	51	52	

*: p-value < 0.05 avec le test de Mann et Whitney

c) Etude entre la sVE et les érosions échographiques.

La variation des taux de la sVE des 6 premières semaines n'était pas corrélée à l'aggravation du score érosions échographiques à 1 an du traitement anti-TNF puisque le degré de significativité était à 0,473 (Tableau 13). Concernant la relation entre la variation des taux de la sVE des 6 premiers mois et l'aggravation du score érosions échographiques à 1 an, la corrélation était à la limite de la significativité avec un p à 0,0597.

Tableau 13: Relation entre la variation des 6^{èmes} semaines et des 6^{ers} mois de la sVE avec la progression du score érosions échographiques à 1 an de traitement anti-TNF.

sVE les 6^{er} semaines	
Score érosions échographiques	$\Delta V0-V4$
n	30
Spearman¹	0,1362
IC 95 %	(-0,2356;0,4732)
P	0,473
sVE les 6^{er} mois	
Score érosions échographiques	$\Delta V0-V4$
n	31
Spearman¹	0,342
IC 95 %	(-0,0141;0,6211)
P	0,0597

¹ : Coefficient de corrélation de Spearman.
IC à 95% : intervalle de confiance à 95%.

d) Etude de la relation entre les fluctuations des taux de la sVE au cours des 6 premières semaines et de la réponse (EULAR ou rémission) au traitement anti TNF à 6 mois

La variation des 6 premières semaines des taux de la sVE n'était pas corrélée de façon significative avec la réponse au traitement anti-TNF au 6^{ème} mois, selon les critères de réponse EULAR ou de rémission de l'EULAR (Tableau 14).

Tableau 14: Relation entre la fluctuation au cours des 6^{ères} semaines des taux de la sVE et la réponse au traitement anti-TNF au 6^{ème} mois selon le critères de réponse et les critères de rémission de l'EULAR.

Réponse EULAR à 6 mois			
	Répondeur moyen et nul	Bon Répondeur	p-value
Nombre	8	31	0,9584
Moyenne	-5,75	-10,39	
Ecart-type	26,57	14,16	
Médiane	-9	-13	
Minimum	-34	-40	
Maximum	55	24	
Rémission EULAR à 6 mois			
	DAS 28>2,6	DAS 28<2,6	p-value
Nombre	22	17	0,766
Moyenne	-9,77	-9	
Ecart-type	20,38	12,17	
Médiane	-11,5	-12	
Minimum	-40	-26	
Maximum	55	18	

*: p-value<0.05 avec le test de Mann et Whitney

Finalement, les fluctuations des taux de la sVE sont corrélées avec les paramètres systémiques de la polyarthrite rhumatoïde (CRP, VS). Elles ne sont pas corrélées avec la progression du score érosions échographiques ou avec la réponse au traitement.

D°) Etude de la relation entre les taux des AAVE et l'activité articulaire ou systémique de la maladie, l'atteinte structurale et la réponse au traitement

a) Etude de la relation entre les taux des AAVE et des différents paramètres reflétant l'inflammation articulaire ou systémique.

Le **NAD 28**, le **DAS 28 CRP**, le **score synovite total** n'étaient pas significativement corrélés aux taux des AAVE (tableau 15). Il en était de même avec **l'EVA maladie** (p=0,7982 à V0, p=0,7396 à V1, p=0,8078 à V2, p=0,8426 à V3, p=0,1458 à V4) et **l'EVA médecin** (p=0,9877 à V0, p=0,4015 à V1, p=0,2818 à V2, p=0,4371 à V3, p=0,6436 à V4). Les coefficients de corrélation entre le **NAD 68** et les taux des AAVE à V0, V1, V2, V3 et V4 étaient respectivement de 0,2899 (-0,1145;0,5430 (p=0,0593), 0,1545 (-0,1422;0,4257) (p=0,3054), 0,3102 (0,0069;0,5612) (p=0,0456), 0,2341 (-0,0792;0,5054) (p=0,1407) et de 0,1677 (-0,1922;0,4879) (p=0,3589). Il n'y avait pas de corrélation significative entre le **NAG 66** et le taux des AAVE à V0 (p=0,0667), V1 (p=0,1332), V2 (p=0,0780), V3 (p=0,2259) et V4 (p=0,5323). Les coefficients de corrélation entre le **DAS 28 VS** et les taux de AAVE étaient de 0,2050 (-0,1016;0,4760) avec p=0,1872 à V0, de 0,1776 (-0,1189;0,4449) avec p=0,2378 à V1, de 0,2958 (-0,0089;0,5503) avec p= 0,0571 à V2, de 0,0970 (-0,2171;0,3930) avec p=0,5461 à V3 et de 0,1349 (-0,2243;0,4619) avec p=0,4616 à V4.

La **VS** et le **NAG 28** étaient corrélés significativement avec les AAVE à V2. Quant à la **CRP**, elle était inversement corrélée aux taux des AAVE à V3 et le **score doppler total** était significativement corrélé aux taux des AAVE à V3.

Tableau 15: Etude des corrélations entre les taux des AAVE et les différents paramètres d'activité cliniques, biologiques et échographiques.

	NAD 28	NAG 28	VS (mm/h)	CRP (mg/l)	DAS 28 CRP	Score synovite total	Score doppler total
n	43	43	43	43	43	42	42
Spearman	0,126	0,2899	0,0889	0,0214	0,2678	0,0595	0,2112
IC à 95%	-0,1812;0,4108	-0,1145;0,5430	-0,2172;0,3792	-0,2808;0,3196	-0,0354;0,5259	-0,2489;0,3570	-0,0991;0,4841
P	0,4208	0,0593	0,5706	0,8919	0,0825	0,708	0,1794
n	46	46	46	46	46	-	-
Spearman¹	0,0171	0,1545	0,1899	0,0574	0,0704	-	-
IC à 95%	-0,2746;0,3058	-0,1422;0,4257	-0,106;0,455	-0,2668;0,3420	-0,2245;0,3534	-	-
P	0,9104	0,3054	0,2061	0,7047	0,6422	-	-
n	42	42	42	43	42	42	43
Spearman¹	0,1634	0,3102	0,381	0,0942	0,1837	0,2704	0,232
IC à 95%	-0,1478;0,4453	0,0069;0,5612	0,0871;0,6138	-0,2121;0,3837	-0,1273;0,4618	-0,0365;0,5307	-0,0734;0,4977
P	0,301	0,0456*	0,0128	0,5479	0,2442	0,0833	0,1344
n	41	41	41	41	41	39	41
Spearman¹	0,038	0,2341	0,0823	-0,3361	0,0218	0,1975	0,3841
IC à 95%	-0,2728;0,3417	-0,0792;0,5054	-0,2312;0,3803	-0,583;-0,031	-0,2878;0,3272	-0,1259;0,4829	0,0867;0,6186
P	0,8133	0,1407	0,6089	0,0317*	0,8925	0,2282	0,0132*
n	32	32	32	32	32	31	31
Spearman¹	0,0864	0,1677	0,0809	0,0528	0,1789	0,0049	0,3438
IC à 95%	-0,2704;0,4224	-0,1922;0,4879	-0,2756;0,4178	-0,3015;0,3942	-0,1811;0,4966	-0,3501;0,3586	-0,0120;0,6223
P	0,6381	0,3589	0,66	0,7743	0,3272	0,9793	0,0582

	V0
	V1
	V2
	V3
	V4

¹ : Coefficient de corrélation de Spearman.

*: résultats avec un p<0,05.

IC à 95% : intervalle de confiance à 95%.

-: données non évaluées.

b) Etude de la relation entre les taux des AAVE et ceux des facteurs rhumatoïdes et des anti-CCP

Les taux initiaux des AAVE étaient corrélés significativement avec les facteurs rhumatoïdes selon la technique du latex, alors que la corrélation avec les anti-CCP était à la limite de la significativité (tableau 16).

Tableau 16: Etude de corrélation entre les taux initiaux des AAVE avec les facteurs rhumatoïdes détectés selon la technique de fixation du latex et avec les anti CCP à V0

	Latex V0	Anti-CCP V0
n	40	42
Spearman¹	0,5801	0,3021
IC à 95%	0,3278;0,7551	-0,0020;0,5551
P	< 0,0001*	0,0518

¹ : Coefficient de corrélation de Spearman.

*: résultats avec un p<0,05.

IC à 95% : intervalle de confiance à 95%

c) Etude de l'impact des anti-TNF sur le taux des AAVE.

La fluctuation des taux d'AAVE sous traitement anti-TNF n'était pas corrélée de façon significative aux fluctuations du DAS 28 CRP (Tableau 17).

Tableau 17: Relation entre les fluctuations du taux des AAVE et du DAS28 CRP sur les mêmes périodes d'observation.

	$\Delta V1-V0$	$\Delta V2-V0$	$\Delta V3-V0$	$\Delta V4-V0$
n	42	40	37	29
Spearman¹	0,1432	0,1332	-0,2866	-0,1434
IC à 95%	(-0,1680;0,4285)	(-0,1860;0,4270)	(-0,5587;0,0412)	(-0,4836;0,2364)
P	0,3657	0,4125	0,0854	0,4613

¹ : Coefficient de corrélation de Spearman.

IC à 95% : intervalle de confiance à 95%.

Les taux d'AAVE n'étaient pas corrélés au groupe répondeur (bonne réponse) par rapport au groupe non répondeur (réponse moyenne et sans réponse) selon les critères de réponse de l'EULAR à des temps respectifs (V2, V3 et V4), en utilisant le score de Mann Whitney.

d) Etude de la relation entre les taux d'AAVE et la progression de l'atteinte érosive mesurée en échographie.

Qu'il s'agisse du taux initial ou du taux moyen sur les 6 premiers mois de l'AAVE, ceux-ci n'étaient pas en relation significative avec l'évolution du score érosions échographiques mesurée au cours des 6 premiers mois ou pendant la première année de traitement (Tableau 18).

Tableau 18: Relation entre le taux initial ou le taux moyen sur les 6 premiers mois de l'AAVE et la progression du score érosions échographiques au cours des 6 premiers mois ou pendant la première année de traitement anti-TNF.

Taux initial de l'AAVE		
Score érosions échographiques	V0-V3	V0-V4
n	36	28
Spearman¹	0,2241	0,1771
IC 95 %	-0,1128;0,5147	-0,2098;0,5161
P	0,1889	0,3672
Taux moyen des 6^{er} mois de l'AAVE		
Score érosions échographiques	V0-V3	V0-V4
n	40	31
Spearman¹	0,1986	0,1245
IC 95 %	-0,1204;0,4804	-0,2405;0,4586
P	0,2193	0,5047

¹ : Coefficient de corrélation de Spearman.
IC à 95% : intervalle de confiance à 95%.

e) Relation entre le taux initial d'AAVE ou sa fluctuation initiale et la réponse au traitement anti-TNF à 6 mois selon les critères de réponse de l'EULAR.

Le taux initial et la fluctuation des taux d'AAVE durant les six premières semaines n'étaient pas corrélés de façon significative à la réponse thérapeutique au 6^{ème} mois (Tableau 19).

Tableau 19: Relation entre le taux initial ou la fluctuation des taux au cours des 6 premières semaines de l'AAVE et la réponse au 6^{ème} mois de traitements anti-TNF, selon les critères de réponse EULAR.

Taux initial d'AAVE			
	Non répondeur	Répondeur	p-value
Nombre	7	30	0,6006
Moyenne	0,37	0,56	
Ecart-type	0,4	0,74	
Médiane	0,22	0,32	
Minimum	0,11	0,01	
Maximum	1,25	3,06	
Δ V1-V0 d'AAVE			
	Non répondeur	Répondeur	p-value
Nombre	7	30	0,6279
Moyenne	0,018	0,005	
Ecart-type	0,046	0,078	
Médiane	0,016	0,003	
Minimum	-0,02	-0,147	
Maximum	0,112	0,264	

*: p-value<0.05 avec le test de Mann et Whitney

f) Relation entre le taux initial d'AAVE ou sa fluctuation initiale et la réponse au traitement anti-TNF à 6 mois selon les critères de rémission de l'EULAR.

Le taux initial de l'AAVE n'était pas corrélé à la réponse au traitement anti-TNF selon les critères de rémission de l'EULAR alors que la fluctuation au cours des 6 premières semaines des taux de l'AAVE était à la limite de la significativité puisque p était à 0,0532 (Tableau 20).

Tableau 20: Relation entre le taux initial ou sa fluctuation au cours des 6 premières semaines de l'AAVE et la réponse au 6^{ème} mois de traitement anti-TNF, selon les critères de rémission de l'EULAR.

Taux initial d'AAVE			
	Non répondeur	Répondeur	p-value
Nombre	22	15	0,2276
Moyenne	0,43	0,65	
Ecart-type	0,64	0,76	
Médiane	0,23	0,44	
Minimum	0,07	0,01	
Maximum	3,06	2,89	
Δ V1-V0 des taux d'AAVE			
	Non répondeur	Répondeur	p-value
Nombre	22	15	0,0532
Moyenne	-0,009	0,032	
Ecart-type	0,053	0,091	
Médiane	-0,008	0,036	
Minimum	-0,147	-0,142	
Maximum	0,112	0,264	

*: p-value<0.05 avec le test de Mann et Whitney

Enfin, les taux des AAVE sont stables sous traitement anti-TNF bien qu'ils soient le reflet partiel de l'atteinte articulaire de la polyarthrite rhumatoïde. Leurs taux sont corrélés à ceux des FR mais leur cinétique est différente puisque les taux des FR diminuent habituellement sous traitement, ce qui ne semble pas être le cas des AAVE. Ils ne sont pas corrélés à la progression du score érosions échographiques et ils ne sont pas un marqueur de prédiction ou de prédictibilité de la réponse au traitement anti-TNF.

E°) Etude de la relation entre les taux de la CRP et l'activité articulaire ou systémique de la maladie, l'atteinte structurale et la réponse au traitement anti-TNF

a) Etude de la relation entre le taux de la CRP et les différents paramètres inflammatoires articulaires ou systémiques.

Le taux de la CRP n'était pas corrélé significativement au **NAD 28**, au **NAG 28**, au **score synovite total** et au **score doppler total** (Tableau 21). Il en était de même avec le **NAD 68** et la CRP à V0 (p=0,9088), V1 (p=0,4774), V2 (p=0,8472), V3 (p=0,8739) et V4 (p=0,8244). Les coefficients de corrélation entre le **NAG 66** et la CRP étaient respectivement à V0, V1, V2, V3 et V4 : 0,2452 (-0,0485;0,4999) (p=0,1004), -0,0091 (-0,3122;0,2956) (p=0,9542), 0,1628 (-0,1446;0,4416) (p=0,2969), 0,2975 (-0,0111;0,5544) (p=0,0589), -0,0476 (-0,3846;0,3006) (p=0,7925). Entre **l'EVA médecin** et la CRP, les coefficients de corrélation étaient respectivement à V0, V1, V2, V3 et V4 de : 0,2970 (0,0074;0,5407) (p=0,0450), 0,1143 (-0,1965;0,4042) (p=0,4711), 0,2816 (-0,0205;0,5365) (p=0,0674), 0,0949 (-0,2191;0,3912) (p=0,5549) et à 0,0712 (-0,2735;0,3998) (p=0,6889). Alors que les coefficients de corrélation entre **l'EVA maladie** et la CRP étaient non significatifs à V0 (p=0,9042), V1 (p=0,3411), V2 (p=0,6437), V3 (p=0,7823) et V4 (p=0,2428).

La CRP était corrélée de façon significative aux 4 temps avec la **VS**. Elle était logiquement corrélée à tous les temps au **DAS 28 CRP** et elle était corrélée de façon significative au **DAS 28 VS** à V0 et V4.

Tableau 21: Corrélation entre les taux de la CRP et les différents paramètres d'activité pour les mêmes périodes.

	NAD 28	NAG 28	VS (mm/h)	DAS 28 VS	DAS 28 CRP	Score synovite total	Score doppler total
n	47	47	47	47	47	46	46
Spearman¹	0,0485	0,2326	0,6866	0,4411	0,5394	0,1201	0,032
IC à 95%	-0,2421;0,3310	-0,0585;0,4872	0,4975;0,8134	0,1763;0,6464	0,2984;0,7157	-0,1763;0,3966	-0,2608;0,3193
P	0,7464	0,1157	< 0,0001*	0,0019*	< 0,0001*	0,4266	0,833
n	46	46	46	46	46	-	-
Spearman¹	-0,1945	0,0689	0,466	0,1657	0,2995	-	-
IC à 95%	-0,4589;-0,1015	-0,2259;0,3522	0,2032;0,6617	-0,1309;0,4350	-0,0100;0,5426	-	-
P	0,1952	0,6491	0,0011*	0,2712	0,0432*	-	-
n	45	45	45	45	45	45	46
Spearman¹	0,1476	0,2222	0,5854	0,351	0,4355	0,1075	0,2461
IC à 95%	-0,1526;0,4228	-0,0763;0,4841	0,3524;0,7500	0,0641;0,5844	0,1628;0,6464	-0,1921;0,3888	-0,0476;0,5006
P	0,3334	0,1424	< 0,0001*	0,0181*	0,0028*	0,482	0,0992
n	41	41	41	41	41	39	40
Spearman¹	0,0254	0,2757	0,329	0,2312	0,3929	-0,0255	0,0193
IC à 95%	-0,2845;0,3304	-0,0349;0,5377	0,0237;0,5781	-0,0824;0,5030	0,0970;0,6250	-0,3383;0,2924	-0,2939;0,3289
P	0,875	0,0811	0,0357*	0,1459	0,0110*	0,8777	0,9057
n	35	35	35	35	35	33	32
Spearman¹	0,1221	0,0242	0,6171	0,3521	0,388	0,2709	0,3019
IC à 95%	-0,22201;0,4376	-0,3115;0,3546	-0,3573;0,7882	0,0213;0,6133	0,0629;0,6387	-0,0798;0,5620	-0,0523;0,5886
P	0,4846	0,8901	< 0,0001*	0,0381*	0,0213*	0,1273	0,0931

	V0
	V1
	V2
	V3
	V4

¹ : Coefficient de corrélation de Spearman.

*: résultats avec un p<0,05.

IC à 95% : intervalle de confiance à 95%.

-: données non évaluées.

b) Etude de la relation entre les taux de la CRP et l'évolution de l'atteinte érosive échographique.

Le taux initial de la CRP ou le taux moyen au cours des 6 premiers mois n'étaient pas corrélés avec la progression du score érosions échographiques sur les 6 premiers mois ou lors de la première année de traitement anti-TNF (Tableau 22).

Tableau 22: Relation entre le taux initial ou le taux moyen des 6 premiers mois de la CRP, et la progression du score érosions échographiques les 6 premiers mois et lors de la 1^{er} année de traitement anti-TNF.

Taux initial de CRP		
Score érosions échographiques	V0-V3	V0-V4
n	40	31
Spearman¹	-0,1012	-0,0772
IC à 95%	-0,4001;0,2171	-0,4201;0,2849
P	0,5343	0,6797
Taux moyen des 6^{er} mois de la CRP		
Score érosions échographiques	V0-V3	V0-V4
n	40	31
Spearman¹	-0,0107	0,0109
IC à 95%	-0,3211;0,3018	-0,3448;0,3638
P	0,9479	0,9537

¹ : Coefficient de corrélation de Spearman.
IC à 95% : intervalle de confiance à 95%.

c) Relation entre le taux initial de la CRP ou sa fluctuation initiale et la réponse au traitement anti-TNF α à 6 mois selon les critères de réponse de l'EULAR.

Il n'y avait pas de relation entre le taux initial de la CRP et la réponse au traitement à 6 mois, selon les critères de réponse EULAR ($p=0,2565$) ; il en était de même avec la fluctuation initiale des taux de la CRP au cours des 6 premières semaines ($p=0,2913$) (Tableau 23).

Tableau 23: Relation entre le taux initial ou sa fluctuation au cours des 6 premières semaines de la CRP et la réponse au 6^{ème} mois de traitement anti-TNF, selon les critères de réponse EULAR.

Taux initial de CRP			
	Non répondeur	Répondeur	p-value
Nombre	9	32	0,2565
Moyenne	22,44	30,95	
Ecart-type	26,79	30,52	
Médiane	9	21,5	
Minimum	0	0	
Maximum	67	139	
Δ V1-V0 de CRP			
	Non répondeur	Répondeur	p-value
Nombre	9	32	0,2913
Moyenne	-11,83	-18,06	
Ecart-type	23,04	26,5	
Médiane	-0,7	-13,25	
Minimum	-57,2	-130	
Maximum	16	25	

*: $p\text{-value} < 0.05$ avec le test de Mann et Whitney

d) Relation entre le taux initial de CRP ou sa fluctuation initiale et la réponse au traitement anti TNF à 6 mois selon les critères de rémission de l'EULAR.

Les taux de la CRP à l'instauration de l'anti-TNF ou lors des 6 premières semaines de traitement n'était pas en relation de façon significative avec la réponse au traitement à 6 mois, selon les critères de rémission de l'EULAR (p=0,293 et p= 0,212 respectivement) (Tableau 24).

Tableau 24: Relation entre le taux initial ou sa fluctuation au cours des 6 premières semaines de la CRP et la réponse au 6^{ème} mois de traitement anti-TNF, selon les critères de rémission de l'EULAR.

Taux initial de CRP			
	Non répondeur	Répondeur	p-value
Nombre	23	18	0,293
Moyenne	33,21	23,81	
Ecart-type	32,33	25,72	
Médiane	22	19	
Minimum	0	0	
Maximum	139	99	
Δ V1-V0 de CRP			
	Non répondeur	Répondeur	p-value
Nombre	23	18	0,212
Moyenne	-22,45	-9,33	
Ecart-type	30,83	14,65	
Médiane	-12,9	-9,7	
Minimum	-130	-42,2	
Maximum	16	25	

*: p-value<0.05 avec le test de Mann et Whitney

En conclusion, la CRP est corrélée à la VS et logiquement au DAS 28 CRP. Dans notre étude, ce n'est pas un marqueur pronostique d'aggravation structurale à l'échographie et elle n'est pas un marqueur de prédiction ou de prédictibilité de la réponse au traitement anti-TNF.

DISCUSSION

IV DISCUSSION

A°) Principaux résultats.

Dans une population de 43 PR traitées par adalimumab ou etanercept en première ligne de biothérapie après échec du MTX, suivies pendant 18 mois avec des évaluations cliniques, biologiques et échographiques régulières, nous avons évalué 2 nouveaux biomarqueurs, que sont les fluctuations de la sVE et les taux d'AAVE.

Les fluctuations des taux de la sVE étaient constamment corrélées à celles des taux de la CRP et inconstamment corrélées aux fluctuations des taux de la VS (à V0 et V4). Les taux de la sVE diminuaient de façon plus importante dans le groupe avec une CRP élevée ou qui fluctuait à plus de 50% de sa valeur initiale lorsque la CRP initiale était supérieure à 10 mg/l, par rapport au groupe avec une CRP normale ou qui fluctuait à moins de 50% de sa valeur initiale. Quant aux AAVE, ils ne sont pas le reflet de l'atteinte systémique, même s'ils sont corrélés à la VS au 3^{ème} mois.

En revanche, les fluctuations des taux de la sVE n'étaient pas corrélées aux paramètres de l'activité articulaire. Les taux des AAVE semblent être un reflet partiel de l'atteinte articulaire puisqu'ils étaient corrélés à certains paramètres d'atteinte articulaire que sont le nombre d'articulations gonflées au 3^{ème} mois, le score doppler total au 6^{ème} mois et le facteur rhumatoïde avant l'instauration des anti-TNF. Finalement, une faible fluctuation des taux de l'AAVE sous traitement anti-TNF n'est pas surprenante car elle est habituelle dans la PR pour la majorité des populations d'auto-anticorps comme notamment les anti-CCP, à l'exception des facteurs rhumatoïdes, qui sont davantage un reflet de l'activité de la maladie, alors que les autres auto-anticorps de la PR représentent la signature physiopathologique de la maladie (64). Même si les AAVE et FR étaient associés avant l'initiation du traitement, leur évolution semble différente sous anti-TNF puisque les AAVE sont plutôt stables, alors qu'habituellement les FR tendent à disparaître. L'administration d'un anti-TNF ne permet pas de modifier le statut immunologique puisque la réaction immunitaire a déjà eu lieu. Seul le Rituximab semble avoir une influence sur les populations d'auto-anticorps habituellement stables comme les anti-CCP.

La fluctuation des taux de la sVE au cours des 6 premières semaines ou des 6 premiers mois n'était pas prédictive d'une progression de l'atteinte érosive échographique. De même, les taux des AAVE n'étaient pas des marqueurs pronostiques de l'atteinte structurale évaluée en échographie.

Les taux des AAVE n'étaient pas des marqueurs de prédiction ou de prédictibilité de la réponse ou de la rémission au traitement anti-TNF. De même, la sVE n'était pas un marqueur de prédictibilité de la réponse ou de la rémission après 6 mois de traitement par anti-TNF.

Comme la sVE, les taux de la CRP n'étaient pas corrélés de façon significative à l'atteinte articulaire, à l'évolution structurale et n'était pas prédictive de la réponse au traitement.

En définitif, la sVE est un marqueur qui reflète l'inflammation systémique de la polyarthrite rhumatoïde traitée par anti-TNF, alors que les AAVE sont le reflet partiel de l'atteinte articulaire de la polyarthrite rhumatoïde. Ces deux biomarqueurs ne sont ni corrélés à l'évolution de l'atteinte structurale échographique, ni à la réponse au traitement anti-TNF.

B°) Connaissances antérieures sur la sVE et les AAVE dans la PR

Les travaux expérimentaux conduits par l'équipe d'Isabelle Vilgrain ont montré que le TNF α sanguin permettait un clivage de la VE cadhérine et sa libération sous forme soluble (sVE) dans la circulation sanguine. Dans la cohorte VErA (Very Early Rheumatoid Arthritis), les taux de la sVE étaient corrélés au score d'activité DAS 44 chez 63 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente (<6 mois) et naïve de corticoïde ou de DMARDs synthétiques, au début du suivi et à 1 an. Cette corrélation n'était pas observée entre les taux de sVE et ceux de la VS ou de la CRP (12). **Dans notre travail, les taux de sVE n'apparaissent pas corrélés au DAS 28 mais plutôt à la VS et à la CRP.** Plusieurs facteurs sont susceptibles d'expliquer ces discordances. Premièrement, les techniques de mesure des taux de la sVE sont différents car dans le travail portant sur VErA, ils étaient déterminés par Western Blot avec une mesure semi-quantitative alors que dans ce travail, il n'y avait pas de taux à proprement parler permettant de définir un seuil de positivité mais une évaluation de la variation dans le temps, quantifiée par la technique du « Dot-Blot ». Deuxièmement, les deux populations sont différentes puisque les patients de la cohorte VErA étaient atteints d'une PR modérément active et peu sévère traitée par hydroxychloroquine ou methotrexate. Troisièmement, l'outil d'évaluation de l'activité est également différent puisqu'il s'agissait du DAS 28 44 (3 variables) dans la cohorte VErA et du DAS 28 (4 variables) dans la cohorte SATRAPE.

Concernant les AAVE, leurs études avaient permis d'établir qu'ils étaient présents au cours de certaines pathologies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie...) et qu'ils pouvaient avoir un rôle pathogène dans la maladie de Behcet (39). Comme les AAVE sont corrélés significativement aux facteurs rhumatoïdes et à un moindre degré aux anti-CCP, ils pourraient avoir un rôle dans la physiopathologie de la PR. Le rôle des AAVE n'a jamais été étudié dans la PR mais ils semblent avoir un rôle dans la physiopathologie de la PR et probablement dans la dysfonction endothéliale de la maladie. Il ne s'agit probablement pas d'un épiphénomène, ni d'un marqueur d'activité systémique sensible au traitement. Cette population d'AAVE peut sans doute être rapprochée de celle des anticorps anti-cellules endothéliales qui avaient été antérieurement décrits (65) et pour lesquels aucune spécificité antigénique précise n'avait été mise en évidence.

C°) Comparaison aux autres marqueurs pour évaluer l'activité de la PR.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie très hétérogène avec des évolutions cliniques très variables d'un patient à un autre. Par conséquent, il est primordial de définir des paramètres qui puissent évaluer l'activité inflammatoire de façon objective et rapprochée (« tight control »). Cela pourrait avoir des conséquences sur les décisions thérapeutiques (« treat to target »). Il est établi de façon consensuelle que l'objectif de tous les rhumatologues est d'obtenir, pour un patient donné, un niveau d'activité faible (DAS 28<3,2) si la PR est ancienne, et surtout une rémission prolongée (DAS 28<2,6) dans la PR débutante (66). Cela d'autant plus qu'une faible activité obtenue rapidement est corrélée à une rémission au cours de la première année de traitement (67).

En 1992, la conférence de consensus de l'OMERACT a édité les critères à rechercher pour caractériser le processus inflammatoire, notamment dans les études (68,69). Ces critères étaient : le nombre de synovites, le nombre d'articulations douloureuses, l'indice fonctionnel HAQ, l'appréciation globale de la douleur, l'appréciation globale du patient et celle du médecin et des tests biologiques évaluant le syndrome inflammatoire. En plus de ces derniers, on peut ajouter certains paramètres intéressants à l'échelon individuel comme le dérouillage matinal, le nombre de réveils nocturnes ou encore la prise ponctuelle d'un anti inflammatoire non stéroïdien ou de glucocorticoïdes.

Certains chercheurs ont mené plusieurs travaux visant à identifier un marqueur biologique qui puisse être, à lui seul, le reflet de l'état inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde. A ce titre, **les protéines de la famille S100** ont été étudiées. Leur rôle dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde a été démontré, ainsi que leur fonction de potentiel marqueur de l'activité de la maladie. En effet, **la diminution des protéines S100A8 et S100A9 à 3 mois d'un traitement par etanercept était corrélée à l'efficacité clinique (DAS 28)** (70). Ces marqueurs sont le reflet de l'atteinte inflammatoire articulaire comme le sont en partie les AAVE, mais ils ne sont pas le reflet de l'atteinte systémique comme nous l'avons observé lors de l'étude de la cinétique des taux de la sVE.

Un marqueur isolé est généralement insuffisant pour évaluer l'activité articulaire et/ou systémique d'un rhumatisme inflammatoire chronique. C'est pourquoi certains scientifiques ont eu l'idée de concevoir **un score MBDA (Multi-Biomarker Disease Activity)** à partir de l'analyse conjointe des taux sériques de douze protéines, dont la CRP, pour refléter l'activité de la PR (figure 6). Dans l'étude CAMERA, le score MBDA était corrélé significativement au DAS 28 CRP ($r=0.72$; $p<0.001$), y compris lorsque la CRP était exclue du score MBDA ($p<0,001$) (71).

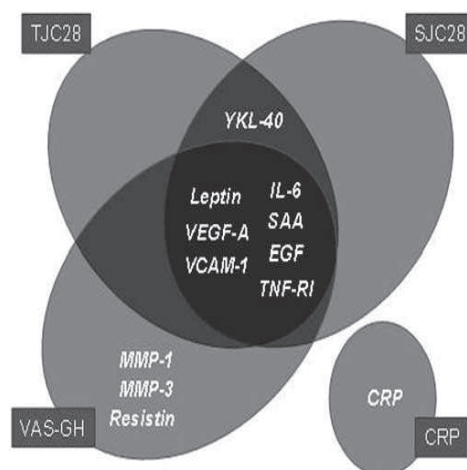


Figure 6 : Identité des 12 protéines permettant de définir le score MBDA.

D'autres partisans d'une évaluation objective de l'atteinte articulaire plaident pour le recours à l'échographie ostéo-articulaire à la recherche d'une micro-vascularisation révélatrice d'un rhumatisme actif. C'est une technique d'imagerie fréquemment utilisée qui permet une meilleure détection des synovites par rapport à l'examen physique (72). De plus, elle est sensible aux variations de l'état inflammatoire (73).

Malgré cela, à la vue des dernières recommandations ou pour des raisons de simplicité, la plupart des rhumatologues ont quotidiennement recours à des **scores composites** qui sont le reflet à la fois de l'activité articulaire et de l'inflammation systémique. Le DAS 28 est l'un des scores composites les plus fréquemment utilisés. Il repose sur un calcul à partir du nombre d'articulations douloureuses/gonflées et de l'évaluation globale du patient. Comme la CRP est considérée comme le meilleur marqueur sérologique de l'inflammation, avec une très bonne sensibilité au changement, des auteurs hollandais ont créé le **DAS28-CRP** (74). Récemment, de nouveaux critères composites ont vu le jour, comme le **SDAI** correspondant à la somme de l'appréciation globale du patient, de celle du médecin, de la CRP et du nombre d'articulations douloureuses et gonflées sur 28 articulations (75), et le **CDAI** (comme le SDAI sans la CRP) (76). A l'avenir, si l'intérêt de la sVE est renforcée par d'autres travaux et notamment si elle apporte des informations supplémentaires, elle pourrait être intégrée dans de nouveaux scores composites, qu'il s'agisse d'indices d'activité, d'algorithme de prédiction de l'évolution structurale, ou de prédiction de réponse.

D°) Comparaison aux marqueurs pronostiques de la prédiction d'une progression de l'atteinte structurale

Il est actuellement recommandé de s'assurer de l'absence de progression de l'atteinte structurale par la réalisation de radiographies des mains et des pieds tous les 6 à 12 premiers mois lors de l'instauration d'un traitement, puis tous les ans pendant 3 à 5 ans et enfin de façon plus espacée ou en cas de changement thérapeutique (17). Or, certains patients continuent de progresser sur le plan structural, malgré une rémission clinique (77). Il est donc nécessaire de déterminer des marqueurs qui puissent être des facteurs prédictifs d'une évolution structurale à l'échelon individuel.

Certains paramètres comme **les marqueurs biologiques de l'inflammation (VS,CRP), l'existence d'érosions au début de la maladie, le tabagisme actif et le statut des auto-anticorps** sont associés à un risque de progression radiographique, notamment à l'échelon d'un groupe (7). Dans notre travail, la CRP n'est pas prédictive d'une aggravation structurale, mais cette dernière était évaluée par l'échographie qui n'est pas validée actuellement pour la mesure de la progression de l'atteinte érosive.

Certaines **protéines de la famille S100** (protéines S100A8 et S100A9) seraient des marqueurs pronostiques car elles sont associées à la survenue de lésions ostéo-articulaires dans des modèles murins (78). Chez l'homme, les taux de ces protéines sont corrélés au degré de l'atteinte radiographique dans la polyarthrite rhumatoïde, mais l'indication de leurs dosages devra être consolidée en raison de preuves insuffisantes (69). D'autres protéines impliquées dans l'origine de la destruction osseuse et cartilagineuse comme le **RANK, le RANK-ligand et l'ostéoprotégérine**, pourraient être des marqueurs prédictifs d'une aggravation de l'atteinte structurale chez des PR traités par adalimumab ou infliximab (71).

Il n'y a donc pas un seul marqueur biologique qui puisse prédire l'aggravation structurale. Le score **MBDA de base** était prédictif d'une aggravation structurale (plus de 5 points du score de Sharp modifié) à 1 an de traitement par infliximab associé au methotrexate, parmi 235 patients atteints de PR précoce (7). La valeur pronostique de la sVE et des AAVE n'a pas été évaluée objectivement par la réalisation de radiographie standard au cours du suivi de PR traitées par anti-TNF. De plus, la progression de l'atteinte érosive était modeste du fait du traitement par anti-TNF α . La valeur pronostique devrait également être appréciée sur une population de PR recevant des DMARDs conventionnels non biologiques. En effet, les facteurs pronostiques identifiés jusqu'à présent sont issus d'études portant sur des PR traitées par DMARDs classiques. La valeur pronostique de ces marqueurs n'existe plus lorsqu'il s'agit d'une cohorte traitée par anti-TNF α .

La présence de doppler puissance lors de la réalisation d'une échographie ostéo-articulaire avait une valeur prédictive d'évolution structurale radiographique (81).

E°) Comparaisons aux marqueurs de prédiction et de prédictibilité d'une réponse aux traitements anti-TNF

a) Prédiction de réponse aux traitements biologiques

A l'heure des traitements biologiques, l'objectif des rhumatologues est d'atteindre une rémission clinique selon les critères EULAR (DAS 28 < 2,6). L'indication d'un traitement biologique repose sur le degré d'activité de la maladie après l'échec d'un ou plusieurs traitements de fonds, sur l'évolution structurale, la présence d'un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic, et sur les seuils d'intervention définis par des matrices d'évaluation du pronostic. La question se pose alors de savoir quel serait le modèle le plus approprié pour le patient, en première ligne. Dans ce cadre, **l'identification des facteurs prédictifs de réponse avant l'initiation du traitement** revêt un intérêt important. C'est alors que de nombreux travaux se sont intéressés à rechercher les facteurs qui pouvaient prédire la réponse aux traitements biologiques puisque seulement **30 à 40% des patients ne répondent pas de façon optimale** à ce type de traitement (71), qu'ils sont susceptibles de générer des effets secondaires, notamment infectieux ou néoplasiques, et que le coût est estimé à environ 15 000 euros par an et par patient. L'identification des facteurs de prédiction de réponse aux traitements sera déterminante pour obtenir **une médecine de plus en plus personnalisée**.

Parmi les éléments influençant la réponse aux anti-TNF α figure la consommation de **tabac**, les résultats sont toutefois discordants. En effet, les patients fumeurs, atteints de PR et traités par de l'infliximab avaient une probabilité plus faible d'obtenir une rémission avec un OR à 0,77 (IC à 95% : 0,6-0,99) (83). En revanche, Katchamart et al. constatait que le tabagisme n'était pas un facteur prédictif de rémission avec un HR à 1,08 (IC à 95% : 0,987-1,17) (84). **Le sexe masculin** semble être un facteur indépendant de bonne réponse aux anti-TNF α si l'on se réfère à 4 études (84). **L'âge jeune** était un facteur prédictif de bonne réponse aux anti-TNF α , avec la mise en évidence d'un seuil à 53 ans, lors de la réalisation d'une étude où les patients de plus de 53 ans avaient une probabilité moindre d'obtenir une rémission avec un OR à 0,64 (IC à 95% : 0,44-0,94) (85). **L'absence de comorbidité** apparaît prédictive de l'obtention d'un DAS 28 inférieur à 2,6 (HR=0,853 ; IC à 95% : 0,780-0,932 ; p=0,0005) (86). L'obésité définie par un IMC > 30, semble influencer l'efficacité des anti-TNF (87). Un score fonctionnel **HAQ bas** à l'introduction d'un anti-TNF était prédictif d'une réponse selon les critères EULAR à 3 mois (83). Cinq cohortes permettaient de constater que **la valeur initiale**

du DAS 28 était prédictive d'une rémission (80,83,86,88,89). A titre d'exemple, Burmester et al. avaient démontré qu'une valeur élevée du DAS 28 initial était associée à une proportion moindre de rémission (HR=0,27; IC à 95% (0,26-0,31) notamment pour un DAS 28 supérieur à 7 par rapport à un DAS 28 inférieur ou égal à 5,1, alors que l'HR était à 0,5 (IC à 95%:0,46-0,55) pour un DAS 28 supérieur à 5,1 par rapport à un DAS 28 inférieur ou égal à 5,1 (86). L'échec préalable des **traitements de fond de type DMARD synthétique** était associé indépendamment à un taux de rémission plus faible (83). Alors que **l'association du méthotrexate à l'infliximab ou à l'etanercept** augmentait l'efficacité du traitement (90)(91). Les résultats concernant les autres DMARDs (OR=1,96 ; p=0.01) semblent être comparables (88). **L'utilisation concomitante d'AINS** aux anti-TNF était un facteur prédictif de bonne réponse dans un registre britannique (OR=1.79 ; IC à 95% : 1,07-2,99 pour l'etanercept ; OR=1,93 ; IC à 95% :1,23-3,03 pour l'infliximab) et suédois (OR=1,48 ; p =0.04) (83),(88). Un groupe espagnol a évalué la valeur prédictive de RANKL et de l'ostéoprotégérine pour la réponse à l'infliximab et à l'adalimumab. Ils ont constaté qu'une valeur faible de **RANKL et du rapport RANKL / ostéoprotégérine** à l'initiation, à 3 mois et à 7 mois de traitement, était associée à l'obtention d'une rémission (80). D'un point de vue moins fondamental et plus pratique, **des taux de facteurs rhumatoïdes inférieurs à 20 UI/mL** (OR=32,9 ; IC à 95 % : 4,03-269) **et des titres des anti-CCP inférieurs à 40 UI/mL** (OR=1,2 ; IC à 95 % :1,02-159) étaient des facteurs prédictifs de rémission sous anti-TNF (92). Un autre travail permettait de mettre en évidence qu'**une CRP inférieure ou égale à 20 mg/l** à l'instauration d'un traitement anti-TNF était prédictive d'une rémission (DAS 28<2,6) (HR = 0,838 ; IC à 95% : 0,769-0,913; p<0.0001) (86), alors que dans notre étude, un taux de CRP inférieur à 5 mg/L n'était pas prédictif d'une bonne réponse, mais notre population comportait un faible nombre de patients avec une CRP inférieure à 5 mg/l (n=8) et un faible nombre de patients qui n'étaient pas répondeur (n= 16 à 6 mois). De nombreuses études se sont intéressées aux polymorphismes génétiques des gènes codant pour le TNF α , l'interleukine IL1 β , l'antagoniste de l'IL1-récepteur, l'IL10, le TGF β 1 et le FC γ RIIIA, avec des résultats contradictoires pour la prédiction d'une réponse aux anti-TNF (93). Mais il semblerait qu'une variation génétique dans la région de **HLA-DRB1** (gène de l'épitope partagé) était significativement associée à la réponse à l'etanercept au sein d'une cohorte américaine de 200 patients (94), alors que des données contradictoires étaient retrouvées dans une étude suédoise portant sur 123 patients traités par la même molécule (95). Un travail français s'était intéressé à **l'allèle 308 du TNF α** et à son polymorphisme, car il pourrait être impliqué dans la réponse à l'infliximab (96). Mais une méta-analyse concluait que le polymorphisme de cet allèle n'était pas prédictif de la

réponse clinique au traitement anti-TNF α (97). Alors que les études génétiques apparaissent décevantes, les approches de génomique fonctionnelle (transcriptome, protéome...) fournissent des résultats plus qu'encourageants. Ainsi, Lequerré et al. ont identifié par **l'analyse transcriptomique** des cellules mononucléées de sang périphérique, **une combinaison de transcrits** capables de prédire une réponse à l'infliximab chez des patients atteints d'une PR active (DAS>5,1) et ancienne (11). De la même façon, une analyse protéomique portant sur les sérums de 60 PR traitées par infliximab permettait de montrer que **l'Apolipoprotéine A-1** était prédictive d'une bonne réponse (ACR 70), tandis que **le facteur plaquettaire 4** était associé à une mauvaise réponse (ACR 20) (98). Une analyse protéomique menée par l'équipe de rhumatologie de Rouen et l'unité CNRS 6270 a permis d'identifier **les protéines PROS et CO7** comme des biomarqueurs prédictifs de l'absence de réponse à l'etanercept associé au methotrexate chez 22 PR (99). Les mêmes équipes ont constaté par une analyse protéomique, que la **protéine S100A9** était un marqueur prédictif de la réponse à l'etanercept associé au methotrexate, ce qui n'était pas le cas des paramètres de l'inflammation et des auto-anticorps (100).

b) Prédicibilité de réponse au traitement anti-TNF α

Actuellement, il y a 9 agents biologiques disponibles pour le traitement de la PR. Une fois la fois la molécule initiée, la question se pose également de savoir s'il faut poursuivre le traitement sur une période prolongée. C'est tout l'intérêt des facteurs de prédictibilité qui sont représentés, en règle générale, par la fluctuation des taux de certains paramètres cliniques ou biologiques au cours des premières semaines. C'est la raison pour laquelle nous avons évalué l'intérêt des taux d'AAVE avant l'introduction de l'etanercept ou de l'adalimumab, puis l'intérêt des fluctuations des taux de la sVE et des taux d'AAVE sous traitement au cours des 6 premières semaines. Plusieurs études comme SWEFOT, RAPID 1, PREMIER, ont montré que la probabilité d'être en rémission à 1 ou à 2 ans dépend **des niveaux d'activité atteints à 3 mois** pour les DMARDs classiques ou biologiques (101-103). Ainsi, dans l'étude RAPID 1, la non-réponse à 3 mois prédit une absence de réponse ultérieure (102). Une étude japonaise portant sur 98 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par des agents biologiques (adalimumab, infliximab, etanercept ou tocilizumab) permettait de constater qu'une faible valeur du **NAG** ou du dosage de la **CRP** à la 4^{ème} semaine étaient prédictifs d'un maintien de l'efficacité des traitements à la 48^{ème} semaine (104). Comme cité précédemment, une valeur

faible de **RANKL et du rapport RANKL / ostéoprotégérine** à 3 mois et à 7 mois de traitement, était associée à l'obtention d'une rémission (80). L'**échographie** pourrait être un bon outil pour la prédiction de réponse (105). Que savons nous des bio-marqueurs pour la prédictibilité de la réponse aux anti-TNF α ? La VE cad n'est pas un marqueur de prédictibilité dans notre étude lorsqu'on évalue la fluctuation de ses taux au cours des 6 premières semaines de traitement.

F°) Limites de l'étude

a) Population

Le dosage de la sVE et des AAVE a été effectué sur **un faible échantillon**. Ces résultats devraient être confirmés dans un essai de plus grande ampleur. En effet, cette étape diminue considérablement le nombre de bio-marqueurs d'intérêt qui pourront être par la suite soumis au filtre de l'OMERACT (106). Notre population était **majoritairement constituée d'hommes** (35/48) ; or la polyarthrite rhumatoïde affecte plus fréquemment la femme (sex ratio F/H=5,66) (1). De plus, le sexe masculin semble être un facteur prédictif de bonne réponse aux anti-TNF (84). Il s'agit donc d'un biais de sélection. De plus, les patients n'étaient pas issus équitablement des 4 centres car 32 patients sur les 48 ont été inclus au CHU de Rouen, il y a donc possiblement un **effet centre**.

b) Forces et limites de l'évaluation

Ce travail était multicentrique ; ainsi, les données démographiques et clinico-biologiques étaient recueillies par différents rhumatologues. Cela peut contribuer à une moindre homogénéité pour l'évaluation de la population étudiée liée à **une variabilité inter-observateurs**, mais cela a le mérite d'être proche de la pratique courante. Bien qu'il s'agisse d'une étude bien formalisée, nous avons **des pertes de données** (sortie d'étude, données non recueillies), avec par exemple, 35 patients pour lesquels nous avons les données cliniques à 1 an comparativement aux 48 patients initiaux. Pour l'évaluation des taux de la sVE et des taux des AAVE comme des potentiels bio-marqueurs d'activité de la polyarthrite rhumatoïde, nous les avons comparés aux paramètres cliniques, biologiques et échographiques les plus souvent utilisés par les rhumatologues dans leur pratique quotidienne. **Nous aurions pu les comparer aux SDAI et CDAI**, mais l'information apportée par ces critères composites différent peu de ceux du DAS 28 CRP. La recherche d'une aggravation structurale reposait sur une évaluation

échographique car elle permet le diagnostic de 6,5 fois plus d'érosions osseuses que la radiographie standard pour les polyarthrites débutantes et s'avère 3,4 fois plus performante que la radiographie standard pour le diagnostic des érosions osseuses des polyarthrites anciennes (107). Malheureusement l'échographie est parfois **moins spécifique pour la détection des érosions osseuses que les radiographies standard** au niveau de l'étude des bords latéraux des troisièmes et quatrièmes métacarpes. Or le calcul du score érosions échographiques reposait sur la sommation des dix articulations métacarpo-phalangiennes. L'évaluation de la réponse au anti-TNF α était définie par les critères de réponse et de rémission de l'EULAR. **Les patients sous anti-TNF α étaient majoritairement des bons répondeurs selon les critères EULAR** (66,6% à 6 mois), alors qu'une étude qui s'intéressait à la recherche des facteurs prédictifs de bonne réponse aux anti-TNF, au sein du registre britannique, retrouvait un taux de bonne réponse de 18% à 6 mois (83). C'est pour cette raison que nous avons décidé de réunir les groupes non répondeur et répondeur moyen afin d'homogénéiser les groupes et de les rendre comparables. Les critères de réponse que nous avons retenus, avaient le mérite d'être utilisés en pratique courante et d'être appropriés à notre faible effectif, alors que les critères de réponse de l'ACR sont davantage réservés aux études de grande ampleur. **La consommation de tabac n'avait pas été recherchée à l'inclusion de notre étude**, or ce statut aurait pu interférer avec l'analyse de la prédiction de réponse aux anti-TNF α , car de nombreux éléments étaient déjà recueillis (83,84). Cette analyse supplémentaire aurait contribué à **une inflation non contrôlée du risque d'erreur statistique alpha**, c'est à dire au risque d'obtenir des résultats significatifs liés au hasard.

Le dosage de **la sVE était reproductible** puisque chaque sérum de patient était analysé à 3 reprises pour chaque temps (V0 à V4). Comme une quantification exacte de la sVE ne pouvait être obtenue, il avait été décidé d'évaluer la fluctuation quantitative de la sVE par rapport au temps initial. Par conséquent toutes les comparaisons des paramètres avec la sVE correspondaient à des comparaisons de variations. **Le dosage des AAVE était pertinent** car il existait une faible variation intra et inter-plaques.

L'autre biais de sélection concernaient la majorité de nos patients qui avaient **un dosage de la CRP supérieur à la norme (>5 mg/l) à l'instauration de l'agent biologique**. Cela était un avantage puisque la population était homogène, mais la sVE était comparée à ce marqueur. Puisque la sVE était corrélée à la CRP à tous les temps, la constitution d'une population avec une CRP majoritairement supérieure à 5 mg/l était un argument supplémentaire pour renforcer le rapport qui peut exister entre la sVE et la CRP.

G°) Perspectives

Les taux de la sVE et de l'AAVE pourraient être mesurés au sein d'une population plus grande au cours d'un long suivi afin d'authentifier une éventuelle **relation entre ces deux marqueurs et la survenue d'événements cardio-vasculaires**. En effet, la sVE contribue à l'intégrité de la barrière endothéliale, or lorsqu'elle ne peut plus effectuer ce rôle, il existe une diffusion des lipides, de protéines ou de solutés paracellulaires associée à une accélération de l'athérosclérose, ce d'autant que la première cause de décès des patients polyarthritiques est d'origine cardio-vasculaire (3,108). Si le dosage de la sVE s'avérait contributif dans ce contexte, elle apporterait une information supplémentaire par rapport à la CRP. Certains auto-anticorps comme les anti-APO-A1 sont des marqueurs de risque cardio-vasculaire. En effet, les anticorps anti-APO-A1 multipliaient par 5 (HR=4,7 ; IC à 95% : 1,9-11,2 ; p=0,0001) le risque d'événement cardio-vasculaire (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) pour les 17% des 133 PR qui avaient cet anticorps (109).

Il pourrait être intéressant d'**étudier la sVE dans la PR sous d'autres traitements biologiques**, notamment l'anti-IL6 qui n'a pas à l'heure actuelle de marqueur biologique objectif pour l'évaluation de l'inflammation. En effet, on ne peut pas préjuger de l'efficacité du tocilizumab par la diminution de la CRP puisque cette dernière est tributaire de l'IL6.

Enfin, l'avenir de la sVE dans la polyarthrite rhumatoïde pourrait être son inclusion **dans un test comportant plusieurs biomarqueurs** (MultiBiomarker Disease Activity), ce qui permettrait d'affiner l'évaluation clinique des patients, notamment en terme d'inflammation systémique. A l'avenir, **il faudrait définir un seuil de positivité pour le dosage de la sVE** afin de savoir si la diminution de la sVE est significative pour les patients avec une CRP normale ou avec une CRP qui fluctue peu sous traitement par anti-TNF α .

Conclusion

V Conclusion

En conclusion, les fluctuations des taux de la sVE sont constamment corrélées aux fluctuations des taux de la CRP chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par un anti-TNF. Elle semble donc être le reflet de l'atteinte systémique de la polyarthrite rhumatoïde. La diminution de la sVE est plus importante chez les patients dont le dosage de la CRP est déjà contributif. Quant aux AAVE, ils fluctuent peu sous traitement anti-TNF et ils sont corrélés à certains paramètres de l'atteinte articulaire de la polyarthrite rhumatoïde.

Ces deux biomarqueurs ne semblent pas être des marqueurs pronostiques d'aggravation d'une atteinte structurale mesurée en échographie dans les limites de cette étude.

Les AAVE ne sont pas des marqueurs de prédiction de la réponse aux traitements anti-TNF α . De même, les fluctuations des taux de la sVE ne sont pas des marqueurs de la prédictibilité de la réponse aux traitements.

Références bibliographiques

1. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005 Oct;64(10):1427–30.
2. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2013 Jan;80(1):29–33.
3. Del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2737–45.
4. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EMA, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):976–86.
5. Kobelt G, Woronoff A-S, Richard B, Peeters P, Sany J. Disease status, costs and quality of life of patients with rheumatoid arthritis in France: the ECO-PR Study. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2008 Jul;75(4):408–15.
6. Lanfant-Weybel K, Lequerré T, Vittecoq O. [Anti-TNF alpha in the treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2009 May;38(5):774–87.
7. Hambarzumyan K, Bolce R, Saevarsdottir S, Cruickshank SE, Sasso EH, Chernoff D, et al. Pretreatment multi-biomarker disease activity score and radiographic progression in early RA: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 May 8;
8. Fautrel B, Granger B, Combe B, Saraux A, Guillemin F, Le Loet X. Matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients from the community treated with methotrexate or leflunomide: results from the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):R249.
9. Baillet A, Trocmé C, Berthier S, Arlotto M, Grange L, Chenau J, et al. Synovial fluid proteomic fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint diseases. *Rheumatol Oxf Engl*. 2010 Apr;49(4):671–82.
10. Bansard C, Lequerré T, Daveau M, Boyer O, Tron F, Salier J-P, et al. Can rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and biologics be predicted? *Rheumatol Oxf Engl*. 2009 Sep;48(9):1021–8.
11. Lequerré T, Gauthier-Jauneau A-C, Bansard C, Derambure C, Hiron M, Vittecoq O, et al. Gene profiling in white blood cells predicts infliximab responsiveness in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R105.
12. Sidibé A, Mannic T, Arboleas M, Subileau M, Gulino-Debrac D, Bouillet L, et al. Soluble VE-cadherin in rheumatoid arthritis patients correlates with disease activity: evidence for

- tumor necrosis factor α -induced VE-cadherin cleavage. *Arthritis Rheum.* 2012 Jan;64(1):77–87.
13. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW, Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2009 Sep;48(9):1114–21.
 14. Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Roday HK, Seys PEH, Kerstens PJSM, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul;69(7):1333–7.
 15. Saevarsdottir S, Wallin H, Seddighzadeh M, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, et al. Predictors of response to methotrexate in early DMARD naive rheumatoid arthritis: results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):469–75.
 16. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jun;38(6):727–35.
 17. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2014 Jul;81(4):287–97.
 18. Denekamp J. Review article: angiogenesis, neovascular proliferation and vascular pathophysiology as targets for cancer therapy. *Br J Radiol.* 1993 Mar;66(783):181–96.
 19. Koch AE. Review: angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998 Jun;41(6):951–62.
 20. Dejana E, Orsenigo F, Lampugnani MG. The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability. *J Cell Sci.* 2008 Jul 1;121(Pt 13):2115–22.
 21. Esser S, Lampugnani MG, Corada M, Dejana E, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells. *J Cell Sci.* 1998 Jul;111 (Pt 13):1853–65.
 22. Shasby DM, Ries DR, Shasby SS, Winter MC. Histamine stimulates phosphorylation of adherens junction proteins and alters their link to vimentin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002 Jun;282(6):L1330–1338.
 23. Hudry-Clergeon H, Stengel D, Ninio E, Vilgrain I. Platelet-activating factor increases VE-cadherin tyrosine phosphorylation in mouse endothelial cells and its association with the PtdIns3'-kinase. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2005 Apr;19(6):512–20.
 24. Angelini DJ, Hyun S-W, Grigoryev DN, Garg P, Gong P, Singh IS, et al. TNF- α increases tyrosine phosphorylation of vascular endothelial cadherin and opens the paracellular pathway through fyn activation in human lung endothelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006 Dec;291(6):L1232–1245.

25. Lambeng N, Wallez Y, Rampon C, Cand F, Christé G, Gulino-Debrac D, et al. Vascular endothelial-cadherin tyrosine phosphorylation in angiogenic and quiescent adult tissues. *Circ Res.* 2005 Feb 18;96(3):384–91.
26. Adam AP, Sharenko AL, Pumiglia K, Vincent PA. Src-induced tyrosine phosphorylation of VE-cadherin is not sufficient to decrease barrier function of endothelial monolayers. *J Biol Chem.* 2010 Mar 5;285(10):7045–55.
27. Shapiro L, Weis WI. Structure and biochemistry of cadherins and catenins. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009 Sep;1(3):a003053.
28. Angst BD, Marozzi C, Magee AI. The cadherin superfamily. *J Cell Sci.* 2001 Feb;114(Pt 4):625–6.
29. Shapiro L, Fannon AM, Kwong PD, Thompson A, Lehmann MS, Grübel G, et al. Structural basis of cell-cell adhesion by cadherins. *Nature.* 1995 Mar 23;374(6520):327–37.
30. Bibert S, Jaquinod M, Concord E, Ebel C, Hewat E, Vanbelle C, et al. Synergy between extracellular modules of vascular endothelial cadherin promotes homotypic hexameric interactions. *J Biol Chem.* 2002 Apr 12;277(15):12790–801.
31. Suzuki S, Sano K, Tanihara H. Diversity of the cadherin family: evidence for eight new cadherins in nervous tissue. *Cell Regul.* 1991 Apr;2(4):261–70.
32. Dejana E, Corada M, Lampugnani MG. Endothelial cell-to-cell junctions. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 1995 Jul;9(10):910–8.
33. Chervin-Pétinot A, Courçon M, Almagro S, Nicolas A, Grichine A, Grunwald D, et al. Epithelial protein lost in neoplasm (EPLIN) interacts with α -catenin and actin filaments in endothelial cells and stabilizes vascular capillary network in vitro. *J Biol Chem.* 2012 Mar 2;287(10):7556–72.
34. Gory-Fauré S, Prandini MH, Pointu H, Roullot V, Pignot-Paintrand I, Vernet M, et al. Role of vascular endothelial-cadherin in vascular morphogenesis. *Dev Camb Engl.* 1999 May;126(10):2093–102.
35. Corada M, Mariotti M, Thurston G, Smith K, Kunkel R, Brockhaus M, et al. Vascular endothelial-cadherin is an important determinant of microvascular integrity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Aug 17;96(17):9815–20.
36. Wallez Y, Huber P. Endothelial adherens and tight junctions in vascular homeostasis, inflammation and angiogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2008 Mar;1778(3):794–809.
37. Schnittler HJ, Püschel B, Drenckhahn D. Role of cadherins and plakoglobin in interendothelial adhesion under resting conditions and shear stress. *Am J Physiol.* 1997 Nov;273(5 Pt 2):H2396–2405.
38. Shay-Salit A, Shushy M, Wolfvitz E, Yahav H, Breviario F, Elisabetta Dejana, et al. VEGF receptor 2 and the adherens junction as a mechanical transducer in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Jul 9;99(14):9462–7.

39. Bouillet L, Baudet AE, Deroux A, Sidibé A, Dumestre-Perard C, Mannic T, et al. Auto-antibodies to vascular endothelial cadherin in humans: association with autoimmune diseases. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. 2013 Nov;93(11):1194–202.
40. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2008 Nov;118(11):3537–45.
41. Hocking DC, Phillips PG, Ferro TJ, Johnson A. Mechanisms of pulmonary edema induced by tumor necrosis factor- α . *Circ Res*. 1990 Jul;67(1):68–77.
42. Mamdouh Z, Chen X, Pierini LM, Maxfield FR, Muller WA. Targeted recycling of PECAM from endothelial surface-connected compartments during diapedesis. *Nature*. 2003 Feb 13;421(6924):748–53.
43. Horvath CJ, Ferro TJ, Jesmok G, Malik AB. Recombinant tumor necrosis factor increases pulmonary vascular permeability independent of neutrophils. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Dec;85(23):9219–23.
44. Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev*. 2006 Jan;86(1):279–367.
45. Goldblum SE, Hennig B, Jay M, Yoneda K, McClain CJ. Tumor necrosis factor α -induced pulmonary vascular endothelial injury. *Infect Immun*. 1989 Apr;57(4):1218–26.
46. Holinstat M, Mehta D, Kozasa T, Minshall RD, Malik AB. Protein kinase C α -induced p115RhoGEF phosphorylation signals endothelial cytoskeletal rearrangement. *J Biol Chem*. 2003 Aug 1;278(31):28793–8.
47. Kierner AK, Weber NC, Fürst R, Bildner N, Kulhanek-Heinze S, Vollmar AM. Inhibition of p38 MAPK activation via induction of MKP-1: atrial natriuretic peptide reduces TNF- α -induced actin polymerization and endothelial permeability. *Circ Res*. 2002 May 3;90(8):874–81.
48. Rotundo RF, Curtis TM, Shah MD, Gao B, Mastrangelo A, LaFlamme SE, et al. TNF- α disruption of lung endothelial integrity: reduced integrin mediated adhesion to fibronectin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002 Feb;282(2):L316–329.
49. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jan;63(1):31–5.
50. Bergholm R, Leirisalo-Repo M, Vehkavaara S, Mäkimattila S, Taskinen M-R, Yki-Järvinen H. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Oct 1;22(10):1637–41.
51. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor α antibody. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun 15;51(3):447–50.

52. Foster W, Shantsila E, Carruthers D, Lip GYH, Blann AD. Circulating endothelial cells and rheumatoid arthritis: relationship with plasma markers of endothelial damage/dysfunction. *Rheumatol Oxf Engl*. 2009 Mar;48(3):285–8.
53. Van Zonneveld AJ, de Boer HC, van der Veer EP, Rabelink TJ. Inflammation, vascular injury and repair in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69 Suppl 1:i57–60.
54. Hernanz A, Plaza A, Martín-Mola E, De Miguel E. Increased plasma levels of homocysteine and other thiol compounds in rheumatoid arthritis women. *Clin Biochem*. 1999 Feb;32(1):65–70.
55. Cardillo C, Schinzari F, Mores N, Mettimano M, Melina D, Zoli A, et al. Intravascular tumor necrosis factor alpha blockade reverses endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Sep;80(3):275–81.
56. Hürlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002 Oct 22;106(17):2184–7.
57. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau-Ihling K, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med*. 2003 Nov;9(11):1370–6.
58. Grisar J, Aletaha D, Steiner CW, Kapral T, Steiner S, Säemann M, et al. Endothelial progenitor cells in active rheumatoid arthritis: effects of tumour necrosis factor and glucocorticoid therapy. *Ann Rheum Dis*. 2007 Oct;66(10):1284–8.
59. 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 Mar;31(3):315–24.
60. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Recommendations for using TNF α antagonists and French Clinical Practice Guidelines endorsed by the French National Authority for Health. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2013 Dec;80(6):574–81.
61. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino M-A, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005 Dec;32(12):2485–7.
62. Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996 Jan;39(1):34–40.
63. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44–8.
64. Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy J-M, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-

- keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. Rheumatol Oxf Engl. 2002 Jul;41(7):809–14.*
65. Heurkens AH, Hiemstra PS, Lafeber GJ, Daha MR, Breedveld FC. *Anti-endothelial cell antibodies in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. Clin Exp Immunol. 1989 Oct;78(1):7–12.*
 66. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. *EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2007 Jan;66(1):34–45.*
 67. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. *Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. Arthritis Rheum. 2005 Sep;52(9):2625–36.*
 68. Tugwell P, Boers M. *Developing consensus on preliminary core efficacy endpoints for rheumatoid arthritis clinical trials. OMERACT Committee. J Rheumatol. 1993 Mar;20(3):555–6.*
 69. Buchbinder R, Bombardier C, Yeung M, Tugwell P. *Which outcome measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? Clinical and quality-of-life measures' responsiveness to treatment in a randomized controlled trial. Arthritis Rheum. 1995 Nov;38(11):1568–80.*
 70. Drynda S, Ringel B, Kekow M, Kühne C, Drynda A, Glocker MO, et al. *Proteome analysis reveals disease-associated marker proteins to differentiate RA patients from other inflammatory joint diseases with the potential to monitor anti-TNFalpha therapy. Pathol Res Pract. 2004;200(2):165–71.*
 71. Bakker MF, Cavet G, Jacobs JW, Bijlsma JWJ, Haney DJ, Shen Y, et al. *Performance of a multi-biomarker score measuring rheumatoid arthritis disease activity in the CAMERA tight control study. Ann Rheum Dis. 2012 Oct;71(10):1692–7.*
 72. Mandl P, Naredo E, Wakefield RJ, Conaghan PG, D'Agostino MA, OMERACT Ultrasound Task Force. *A systematic literature review analysis of ultrasound joint count and scoring systems to assess synovitis in rheumatoid arthritis according to the OMERACT filter. J Rheumatol. 2011 Sep;38(9):2055–62.*
 73. Naredo E, Rodríguez M, Campos C, Rodríguez-Heredia JM, Medina JA, Giner E, et al. *Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008 Apr 15;59(4):515–22.*
 74. Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. *Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):954–60.*

75. Aletaha D, Smolen JS. *The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007 Aug;21(4):663–75.
76. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. *Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R796–806.
77. Molenaar ETH, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezemer PD, Boers M, Dijkmans BAC. *Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. Arthritis Rheum.* 2004 Jan;50(1):36–42.
78. Van Lent PLEM, Grevers L, Blom AB, Sloetjes A, Mort JS, Vogl T, et al. *Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis. Ann Rheum Dis.* 2008 Dec;67(12):1750–8.
79. Hammer HB, Ødegård S, Syversen SW, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T, et al. *Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):150–4.
80. González-Alvaro I, Ortiz AM, Tomero EG, Balsa A, Orte J, Laffon A, et al. *Baseline serum RANKL levels may serve to predict remission in rheumatoid arthritis patients treated with TNF antagonists. Ann Rheum Dis.* 2007 Dec;66(12):1675–8.
81. Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. *Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum.* 2008 Aug;58(8):2248–56.
82. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. *Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med.* 2000 Nov 30;343(22):1594–602.
83. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DPM, British Society for Rheumatology Biologics Register. *Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatol Oxf Engl.* 2006 Dec;45(12):1558–65.
84. Katchamart W, Johnson S, Lin H-JL, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. *Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis Care Res.* 2010 Aug;62(8):1128–43.
85. Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, Falappone PC, Ferrante A, Malesci D, et al. *Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. J Rheumatol.* 2007 Aug;34(8):1670–3.
86. Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo R-M, Monteagudo-Sáez I, Unnebrink K, Kary S, et al. *Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. Arthritis Rheum.* 2008 Jan 15;59(1):32–41.

87. González-Gay MA, González-Juanatey C. Rheumatoid arthritis: Obesity impairs efficacy of anti-TNF therapy in patients with RA. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Nov;8(11):641–2.
88. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Söderlin M, Saxne T, Geborek P. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatol Oxf Engl.* 2008 Apr;47(4):495–9.
89. Van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, Bruyn G a. W, Cantagrel A, Durez P, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec;56(12):3928–39.
90. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998 Sep;41(9):1552–63.
91. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Feb 28;363(9410):675–81.
92. Pomirleanu C, Ancuta C, Miu S, Chirieac R. A predictive model for remission and low disease activity in patients with established rheumatoid arthritis receiving TNF blockers. *Clin Rheumatol.* 2013 May;32(5):665–70.
93. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, Lunt M, Plant D, Symmons DPM, et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):69–74.
94. Criswell LA, Lum RF, Turner KN, Woehl B, Zhu Y, Wang J, et al. The influence of genetic variation in the HLA-DRB1 and LTA-TNF regions on the response to treatment of early rheumatoid arthritis with methotrexate or etanercept. *Arthritis Rheum.* 2004 Sep;50(9):2750–6.
95. Padyukov L, Lampa J, Heimbürger M, Ernestam S, Cederholm T, Lundkvist I, et al. Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Jun;62(6):526–9.
96. Mugnier B, Balandraud N, Darque A, Roudier C, Roudier J, Reviron D. Polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor alpha gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Jul;48(7):1849–52.
97. Pavy S, Toonen EJM, Miceli-Richard C, Barrera P, van Riel PLCM, Criswell LA, et al. Tumor necrosis factor alpha -308G->A polymorphism is not associated with response to TNFalpha blockers in Caucasian patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1022–8.

98. Trocmé C, Marotte H, Baillet A, Pallot-Prades B, Garin J, Grange L, et al. Apolipoprotein A-I and platelet factor 4 are biomarkers for infliximab response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Aug;68(8):1328–33.
99. Obry A, Hardouin J, Lequerré T, Jarnier F, Boyer O, Fardellone P, et al. Identification of a set of serum proteomic biomarkers able to predict response to methotrexate/etanercept combination in RA patients prior to treatment initiation. *Arthritis Rheumatol. en cours de soumission*.
100. Obry A, Lequerré T, Hardouin J, Boyer O, Fardellone P, Philippe P, et al. Identification of S100A9 as biomarker of responsiveness to the methotrexate/etanercept combination in rheumatoid arthritis using a proteomic approach. *PLOS One. en cours de soumission*.
101. Rezaei H, Saevarsdottir S, Forslind K, Albertsson K, Wallin H, Bratt J, et al. In early rheumatoid arthritis, patients with a good initial response to methotrexate have excellent 2-year clinical outcomes, but radiological progression is not fully prevented: data from the methotrexate responders population in the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb;71(2):186–91.
102. Van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, Landewé RB, Schiff MH, Khanna D, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1326–33.
103. Keystone EC, Haraoui B, Guérette B, Mozaffarian N, Liu S, Kavanaugh A. Clinical, functional, and radiographic implications of time to treatment response in patients with early rheumatoid arthritis: a posthoc analysis of the PREMIER study. *J Rheumatol*. 2014 Feb;41(2):235–43.
104. Yuasa S, Yamaguchi H, Nakanishi Y, Kawaminami S, Tabata R, Shimizu N, et al. Treatment responses and their predictors in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents. *J Med Invest JMI*. 2013;60(1-2):77–90.
105. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Naredo E, Buch MH, Iagnocco A, Terslev L, et al. After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes? *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):799–803.
106. Maksymowych WP, Landewé R, Tak P-P, Ritchlin CJ, Ostergaard M, Mease PJ, et al. Reappraisal of OMERACT 8 draft validation criteria for a soluble biomarker reflecting structural damage endpoints in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and spondyloarthritis: the OMERACT 9 v2 criteria. *J Rheumatol*. 2009 Aug;36(8):1785–91.
107. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum*. 2000 Dec;43(12):2762–70.
108. Wallez Y, Vilgrain I, Huber P. Angiogenesis: the VE-cadherin switch. *Trends Cardiovasc Med*. 2006 Feb;16(2):55–9.

109. Vuilleumier N, Bas S, Pagano S, Montecucco F, Guerne P-A, Finckh A, et al. Anti-apolipoprotein A-1 IgG predicts major cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2640–50.

Mots clés: bio-marqueurs; sVE; prédiction réponse; marqueur d'activité ; évolution structurale ; polyarthrite rhumatoïde; anti-TNF.

Introduction : Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), il y a une libération de la VE cadhérine soluble (sVE) secondaire à la sécretion du TNF. L'objectif de notre étude était d'étudier la valeur clinique de la sVE et des anticorps anti-VE cadhérine (AAVE) dans la PR traitée par anti-TNF-alpha en terme de monitoring de l'activité de la maladie, notamment chez les malades dont la CRP n'est pas contributive, de prédiction du pronostic structural (évalué en échographie) et de la réponse au traitement.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique, issue de la cohorte SATRAPE dans laquelle les patients avaient à l'inclusion une PR ACR+, active (DAS 28 VS > 5.1), résistante à au moins un traitement de fond conventionnel et requérant un biomédicament. Les patients recevaient lors de la randomisation de l'etanercept ou de l'adalimumab, en association avec du methotrexate. La fluctuation des taux sériques de la sVE ainsi que les titres des AAVE étaient mesurés respectivement par « dot blot » et par ELISA. Leur relation avec les paramètres reflétant l'activité articulaire ou systémique de la PR, la progression de l'atteinte érosive en échographie, la réponse et la rémission au traitement selon les critères EULAR était analysée à l'aide des coefficients de corrélation de Spearman ou du test de Mann Whithney. **Résultats :** 48 patients ont reçu un anti-TNF (30 sous adalimuab/18 sous etanercept). L'âge moyen était de 54,1 (41,2-67) ans et la PR évoluait depuis en moyenne 10,1 (1,6-18,6) années. Les taux de bonne réponse selon les critères EULAR à 6 mois et à 1 an étaient respectivement de 66,6% et de 50%. La fluctuations des taux de la sVE étaient significativement corrélées à celles des taux de la CRP. Il existait une diminution significative des taux de la sVE dans le groupe avec un dosage de la CRP contributif (CRP initiale > 10 mg/l avec une variation de plus de 50% entre les temps d'analyses) par rapport au groupe avec une CRP figée (CRP initiale ≤ 10 mg/l ou CRP initiale > 10 mg/l avec une variation de moins de 50% entre les temps d'analyses) pour les fluctuations des 6^{es} semaines, des 3^{es} mois, des 6^{es} mois et de la 1^{er} année de traitement. Les taux des AAVE étaient corrélés au nombre d'articulations gonflées (p=0,0456), à la VS (p=0,0128) et la CRP (p=0,0317) ainsi qu'au score d'activité doppler (p=0,0132) à différents temps d'évaluation. De plus, la corrélation entre les taux initiaux des AAVE et ceux des facteurs rhumatoïdes était significative (P<0,0001) alors qu'avec les anti-CCP, celle-ci était à la limite de la significativité (p=0,0518). La sVE et l'AAVE n'étaient pas prédictifs d'une aggravation structurale échographique ni de la réponse thérapeutique. **Discussion :** Il s'agit de la première étude ayant évalué les taux de la sVE et des AAVE au cours de la PR traitée par anti-TNF. Il apparaît indispensable de définir des seuils de positivité de la sVE pour pouvoir l'utiliser en pratique courante. **Conclusion :** la sVE est un biomarqueur associé à l'activité systémique de la PR active traitée par anti-TNF, qui est lié à la CRP. Sa place chez les patients dont le dosage de la CRP n'est pas contributif reste à préciser. Les AAVE dont les taux fluctuent peu sous anti-TNF semblent refléter l'activité articulaire de la PR.