

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

ANNEE 2014

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'état)

Par

DELMAS François-Xavier

Né le 21 avril 1985 à Mantes-la-Jolie

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/10/2014

**IMPACT DES ALLELES HLA A RISQUE ET PROTECTEURS  
SUR LE DEVENIR D'UN RHUMATISME  
INFLAMMATOIRE DEBUTANT ISSU DE LA COHORTE  
VErA**

**PRESIDENT DU JURY ET DIRECTEUR DE THESE**

Pr Olivier VITTECOQ

**MEMBRES DU JURY**

Pr Patrice FARDELLONE

Pr Thierry LEQUERRE

Dr Françoise HAU

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. HILLEMAND – 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 <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> (surnombre)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> (surnombre)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale

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

Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mr Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie-Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> (surnombre)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie-Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie

Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie-Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> (mise en dispo)	HCN	Réanimation médicale-Médecine d'urgence
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme. Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mme Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr François <b>TRON</b> (surnombre)	UFR	Immunologie
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Pierre-Hugues <b>VIVIER</b>	HCN	Imagerie Médicale

## PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

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

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie

Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale



### PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Elizabeth <b>DE PAOLIS</b>	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	Communication

### ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
----------------------------	-------------

### ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane <b>EL MEOUCHE</b>	Microbiologie
Mme Juliette <b>GAUTIER</b>	Pharmacie galénique
Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSION</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie

Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### 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

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### 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

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

**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.**

A Monsieur le Professeur Olivier Vittecoq. Merci d'avoir su me guider dans ce travail de thèse, ainsi que pour votre soutien. Merci de m'avoir aidé à traverser cet internat grâce à vos enseignements et vos encouragements. Merci de m'avoir formé dans une atmosphère toujours positive. J'espère arriver à vous montrer ma reconnaissance au cours des 2 années à venir.

A Monsieur le Professeur Thierry Lequerré. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci d'être toujours aussi dynamique et accessible. Merci de m'avoir montré comment travailler dans la bonne humeur.

A Monsieur le Professeur Patrice Fardellone. Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci pour la formation que vous m'avez délivrée au cours de ces 4 années.

Au Docteur Françoise Hau. Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci pour m'avoir accueilli dans le laboratoire de l'EFS et de m'avoir initié au séquençage de l'ADN.

Au Docteur Jean-François Ménard. Merci d'avoir trouvé le temps de m'expliquer la complexité des analyses statistiques, ainsi que pour votre enseignement.

A Monsieur le Pr Patrice Fardellone et aux docteurs Alain Daragon, Sophie Pouplin, Patrick Boumier, Katarina Krzanowska et Othmane Mejjad pour le travail accompli dans la cohorte VErA et aux patients de la cohorte VErA sans qui cette étude n'aurait pas été possible.

A l'ensemble des médecins du service de rhumatologie de Bois-Guillaume présents durant ces 4 années, pour votre enseignement au lit du malade, votre disponibilité et votre gentillesse : Monsieur Daragon, Thibault, Macha, Sophie, Anne-Priscille, Gilles, Aurélia.

Merci aux infirmières, aides soignantes, ASH et aux secrétaires qui ont supporté de travailler avec moi durant ces années.

A Maud, Fernando pour m'avoir accueilli à mes débuts, de m'avoir encouragé et soutenu durant ces 6 derniers mois. Merci de m'avoir aidé à devenir le médecin que je suis.

Un grand merci à Mathieu pour tout ce qu'il m'a appris et notamment une autre façon de voir la rhumatologie. Merci aussi pour son humour et sa bonne humeur.

Un remerciement particulier pour mes co-internes Christopher, Sandra et Axelle avec qui j'ai passé 4 belles années, merci pour tous ces rires et ces moments inoubliables ! A mes co-internes : Pascal et sa décontraction inébranlable, Julien et son humour, Alexandra et sa patience, Marie et ses sourires, Caroline et sa musique, Victor, Agathe, François.

A Romain qui depuis si longtemps est à mes côtés.

A mes parents pour avoir toujours été présents et fiers de moi. A mon frère Jean-Baptiste et mes sœurs Alice et Blandine avec qui j'aime tant passer du temps. A Bruno et Valérie pour m'avoir accueilli dans leur famille et leur soutien ces derniers mois.

A Charlotte qui m'accompagne, m'encourage et embellit ma vie depuis toutes ces années sans jamais faillir. Un grand merci pour m'avoir épaulé pour ce travail et pour tant d'autres. Merci de m'avoir donné le plus beau des cadeaux, Apolline qui remplit nos jours et nos vies.



## Table des matières

I.	Introduction	15
II.	Matériels et méthodes	24
	a. La cohorte Vera (Very Early Arthritis)	25
	b. Paramètres évalués	26
	c. Diagnostic et suivi	27
	d. Analyse statistique	28
III.	Résultats	29
	a. Caractéristiques de la cohorte Vera à l'inclusion.	29
	b. Influence du tabac sur la production d'anti-CCP en fonction du diagnostic.	32
	c. Etude de la relation entre le nombre de grossesses et l'évolution vers une polyarthrite rhumatoïde.	33
	d. Etude de l'impact des allèles HLA à risque, protecteur et/ou neutre sur le devenir d'une population de rhumatismes inflammatoires débutants inclassés.	34
	e. Evaluation de l'activité systémique (syndrome inflammatoire) en fonction du typage HLA à l'inclusion.	37
	f. Evaluation de l'activité clinique de la PR en fonction des groupes, sur la période de suivi de 2 ans.	38
	g. Etude du pronostic structural en fonction des profils HLA sur le période de suivi de 2 ans.	39
	h. Etude du pronostic fonctionnel en fonction des profils HLA.	44
IV.	Discussion	46
V.	Conclusion	51
	Références bibliographiques	52

## Introduction

### Généralité

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, ainsi sa prévalence actuelle en France est de l'ordre de 0,3%. En l'absence de traitement approprié, l'impact de la PR sur la vie quotidienne des patients est majeur en raison de l'atteinte structurale et du retentissement fonctionnel, mais également en termes d'espérance de vie.

L'atteinte structurale est marquée par en règle générale, une destruction progressive, parfois sévère, du cartilage, de l'os sous-chondral et des articulations périphériques, sources de déformations articulaires.

Cette atteinte, évidente cliniquement, altère fortement les capacités fonctionnelles des patients et lorsque l'évolution de la maladie n'a pu être enrayerée, il existe alors un handicap.

Le retentissement sur la vie quotidienne des patients est évalué principalement par un indice fonctionnel, le HAQ (Health Assessment Questionnaire), dont le score varie de 0 à 3, où 3 correspond à un score élevé qui indique une incapacité élevée.

L'activité de la maladie est évaluée en routine par le score DAS (Disease Activity Score) 28, qui intègre comme variables l'évaluation de l'activité de la maladie (EVA maladie), le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, ainsi que la vitesse de sédimentation (DAS 28 VS) ou la CRP (C Réactive Protéine) (DAS 28 CRP). En pratique clinique, ce score permet d'évaluer si un patient est en rémission ( $DAS < 2.6$ ), en faible activité ( $2.6 < DAS28 < 3.2$ ), en activité modérée ( $3.2 < DAS28 < 5.1$ ) ou forte ( $> 5.1$ ).

L'atteinte structurale peut être évaluée sur des radiographies standards des mains, des poignets et des avant-pieds, qui permettent d'objectiver l'existence ou non de lésions ostéo-cartilagineuses.

L'intérêt des radiographies est double puisqu'il contribue au diagnostic, mais permet également de suivre l'évolution structurale de la maladie qui conditionne le choix du traitement médicamenteux.



L'évaluation de cette atteinte structurale doit donc être régulière et systématique. Elle peut être quantifiée, principalement dans les études, par le score de Sharp modifié par van der Heijde, qui comptabilise le nombre de pincements articulaires, sur 15 sites pour chaque main/poignet et 6 sites pour chaque pied ; un score allant de 0-4 est attribué selon l'importance du pincement. On y associe le nombre d'érosions, sur 16 au niveau de chaque main/poignet et 6 sites pour un pied. Une note est donnée pour chaque site de 0 à 5 en fonction de l'importance de l'érosion pour les mains et de 0-10 pour les pieds. Le score total maximal est de 448.

Ce score est intéressant car il permet d'obtenir un reflet de la sévérité de la maladie à un moment donné, mais également dans le temps. En effet on sait qu'une progression d'un score de Sharp de plus 5 points sur une période d'un an est un facteur péjoratif de l'évolution structurale et permet ainsi de définir la progression radiologique rapide (PRR).

Par ailleurs, depuis quelques années le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde ne se mesure pas exclusivement à l'atteinte structurale. Actuellement, il est clairement admis que la PR entraîne une surmortalité due à des événements infectieux, néoplasique (lymphome principalement) et surtout cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, syndrome coronarien aigu...).

A ce titre, elle constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, au même niveau que le diabète de type II.

### La PR est une maladie multifactorielle.

Le développement de la PR est très complexe et encore incomplètement compris. Ceci peut être en partie expliqué par le fait que son développement n'est pas linéaire et est vraisemblablement multifactoriel. En effet, on sait maintenant que la production des auto-anticorps dirigés contre des protéines citrullinées (ACPA), qui sont la signature de la maladie, se fait en règle dans les dix années qui précèdent les premiers symptômes. Celle-ci résulte

de l'interaction entre un environnement favorisant ou déclenchant et une prédisposition génétique. [1-4]

Les ACPA sont directement dirigés contre différentes structures citrullinées, comme le fibrinogène, la fibronectine, le collagène de type II, l' $\alpha$ -énolase... Ces différentes molécules sont les constituants de nombreuses structures de l'organisme y compris au sein des articulations.

De plus, ces auto-anticorps contribuent souvent au diagnostic, car ils sont présents chez environ 2/3 des patients atteints de PR et constituent des marqueurs pronostiques, car ils sont plus fréquemment associés à une atteinte radiologique et à la survenue de manifestations extra-articulaires et de certaines comorbidités notamment cardiovasculaires.

De nombreux facteurs environnementaux ont été incriminés dans la genèse de la PR. Il s'agit notamment du tabac (dans les pays scandinaves), des infections à *Porphyromonas gingivalis* (responsable des parodontopathies), l'alcool à dose importante, certains toxiques (pollution de l'air, exposition à la silice)... A l'inverse certains seraient protecteurs comme les grossesses.

Concernant l'intoxication tabagique, la physiopathologie commence à être décryptée et l'hypothèse admise actuellement serait que les substances toxiques inhalées dans les poumons induiraient une citrullination de certaines protéines, dans l'arbre bronchique, qui dans un contexte de prédisposition génétique (épitope partagé), provoqueraient une auto-immunité responsable du déclenchement de la PR.

Pour les parodontopathies, le mécanisme est similaire. Cette fois-ci, c'est la contamination bactérienne du parodonte par *Porphyromonas Gingivalis*, qui serait directement responsable de cette citrullination.

Des données plus récentes imputeraient la responsabilité à une bactérie digestive appelée *Prevotellaceae*. Cette dernière agirait de la même façon que *Porphyromonas*. (ACR 2010)

Certains facteurs biologiques ou hormonaux protégeraient de l'évolution vers une PR ou limiteraient sa sévérité, comme la grossesse ou la vitamine D. Il est maintenant admis par la plupart des auteurs que la PR est moins active, voire même entre en rémission durant la grossesse.

Le mécanisme de cette « protection » n'est pas encore élucidé, mais l'hypothèse qui est avancée est que l'état de « faiblesse » immunitaire requis pour permettre la tolérance de certains antigènes foétaux, limiterait également la réaction immunitaire vis-à-vis des protéines citrullinées. De plus, on sait que cet état perdure durant quelques mois après l'accouchement et il a été également avancé que le nombre de grossesses et le délai depuis la dernière grossesse auraient également un rôle de protection dans l'apparition du rhumatisme.

Enfin, la vitamine D a un rôle immunomodulateur reconnu et certaines études ont montré qu'un déficit en vitamine D, qui est actuellement en progression depuis plusieurs décennies surtout chez la femme, favoriserait les réactions d'auto-immunité. Ce rôle est toutefois largement débattu.

Cet environnement plus ou moins pathologique, n'est pas suffisant pour déclencher la maladie, mais il semblerait qu'il interagisse avec différents facteurs génétiques comme les gènes codant pour le HLA, le gène PTPN 22, CCR6...

#### Place du système HLA dans la physiopathologie de la PR.

Le principal facteur génétique actuellement reconnu est associé au système HLA (Human Leukocyte Antigen). Celui-ci a pour rôle, à l'état physiologique, la production de molécules HLA à la surface des cellules présentatrice d'antigène, qui permettent une réponse immune, à médiation cellulaire, impliquant les lymphocytes T. Ces molécules présentent au système immunitaire les peptides antigéniques du soi ou exogènes.

Depuis de nombreuses années, certaines allèles HLA (DRB1 et 4) sont connus comme facteurs de risque de polyarthrite rhumatoïde. Cependant, les études étaient divergentes jusqu'à la formation de l'hypothèse de l'épitope partagé.

En effet, concernant HLA DRB1, il a été proposé, dès 1987 par Gregersen and al. [4], l'hypothèse de l'épitope partagé codant pour une séquence particulière (RAA), région hautement conservée en position 72-74, sur la troisième région hypervariable des différents allèles HLA DRB1 associés à la PR.

Cependant, il persistait des incohérences dans les résultats de certaines études amenant à proposer que certains allèles devaient avoir un rôle protecteur et d'autres étaient neutres. Plusieurs modèles ont été proposés avec un succès limité et cette hypothèse a ensuite été remise à jour par Du Moncel and al [6], qui ont montré que ces 3 acides aminés aux positions 72-74 sont régulés par les acides aminés 71 et 70.

Ces travaux montrent qu'à la position 71, un acide aminé K confère un haut risque, R un risque intermédiaire, A et E un faible risque. A la position 70, Q ou R confèrent un plus haut risque que D. Les allèles considérés à risque sont HLA-DRB1\*0101, 0102, 0401, 0404, 0405, 0408, 1001, 1303, 1402, tandis que ceux à faibles risque sont représentés par HLA-DRB1\*0103, 0402, 1101, 1102, 1103, 1104, 12, 1301, 1302, 1323, 15, 16 ; les autres sont classés comme neutres. (Tableau 1)

**Tableau 1 : Classification de Du Montcel and al, des allèles HLA DRB1 selon leur séquence d'acides aminés aux positions 70-75**

Allèle HLA DRB1*	69 70 71 72 73 74 75 76	Classification
HLA-DRB1*0101	<b>E Q R R A A</b> V D	S3P
HLA-DRB1*0102	- <b>Q R R A A</b> --	S3P
HLA-DRB1*0103	- <b>D E R A A</b> --	S1
HLA-DRB1*03	-- K - G R --	X
HLA-DRB1*0401	- <b>Q K R A A</b> --	S2
HLA-DRB1*0402	- <b>D E R A A</b> --	S1
HLA-DRB1*0403	----- E --	X
HLA-DRB1*0404	- <b>Q R R A A</b> --	S3P
HLA-DRB1*0405	- <b>Q R R A A</b> --	S3P
HLA-DRB1*0407	----- E --	X
HLA-DRB1*0408	- <b>Q R R A A</b> --	S3P
HLA-DRB1*0411	----- E --	X
HLA-DRB1*07 -	D -- G Q --	X
HLA-DRB1*08	- D --- L --	X
HLA-DRB1*0901	- R --- E --	X
HLA-DRB1*1001	- <b>Q R R A A</b> --	S3P
HLA-DRB1*1101	- <b>D R R A A</b> --	S3D
HLA-DRB1*1102	- <b>D E R A A</b> --	S1
HLA-DRB1*1103	- <b>D E R A A</b> --	S1
HLA-DRB1*1104	- <b>D R R A A</b> --	S3D
HLA-DRB1*12	- <b>D R R A A</b> --	S3D
HLA-DRB1*1301	- <b>D E R A A</b> --	S1
HLA-DRB1*1302	- <b>D E R A A</b> --	S1
HLA-DRB1*1303	- <b>D K R A A</b> --	S2
HLA-DRB1*1323	- <b>D E R A A</b> --	S1
HLA-DRB1*1401	- R --- E --	X
HLA-DRB1*1402	- <b>Q R R A A</b> --	S3P
HLA-DRB1*1404	- R --- E --	X
HLA-DRB1*15	- <b>Q A R A A</b> --	S1
HLA-DRB1*16	- <b>D R R A A</b> --	S3D

Ces allèles sont désormais classés en 5 groupes S1, S2, S3D, S3P et X, dont chacun est associé à un risque plus ou moins important de PR, le groupe S2 est à haut risque, S3P à risque intermédiaire, S3D et S1 sont à faible risque ou protecteurs et X désigne les allèles neutres.

(Tableau1)

Cette évolution dans le déterminisme génétique a été confirmée [23, 24], en particulier, par les travaux de Pierre-Antoine Gourraud et al [7]. Ainsi les groupes S3P et S2 étaient associés à une production plus importante de FR et d'anti-CCP2 (ou ACPA), à l'opposé des groupes S3D et S1.

Ces constatations ont été observées sur des populations de PR établies, mais peu d'études ont été réalisées sur des PR débutantes et encore moins sur une population comportant d'autres rhumatismes.

#### Interactions entre facteurs génétiques et environnementaux.

Nous venons de voir les 2 grandes voies qui sont aujourd'hui reconnues comme favorisant le développement d'une PR, mais l'interaction entre les 2 n'est pas encore parfaitement élucidée. Celle-ci est assez bien documentée entre le tabac et certains allèles à risque dans la production d'ACPA, dans les populations de PR scandinaves. En effet, il a été montré que, le tabac augmente légèrement la probabilité de produire des ACPA, en l'absence d'allèle à risque. Tandis que, si le tabac est combiné à un ou deux allèles à risque, cela augmente jusqu'à 20 fois ce risque [40, 41].

Le cheminement est incertain, mais la première étape serait l'exposition à un facteur environnemental (tabac, silice...), qui provoquerait une citrullination via une peptidylarginine déiminase. Ces protéines citrullinées seraient ensuite phagocytées par les cellules présentatrices d'antigène et exposées à la surface de ces mêmes cellules, afin d'être présentées au lymphocyte T. C'est à ce niveau qu'intervient l'épitope partagé, car codant pour une molécule HLA capable de reconnaître l'antigène citrulliné et de le présenter, enclenchant la cascade auto-immune à l'origine de la PR.

#### Problématique

Au sein d'une population de rhumatismes inclassés débutants, certains évolueront vers une PR, d'autres vers un rhumatisme de type connectivite ou spondyloarthrite, alors que certains régresseront spontanément ou resteront indifférenciés. A un stade initial, il est souvent difficile de différencier un rhumatisme inflammatoire d'un autre, car ils ne présentent généralement pas toutes les caractéristiques cliniques, biologiques ou radiologiques, d'une maladie bien définies à ce stade.

Mais plus important, à l'heure actuelle, nous ne savons pas si l'évolution se fera sur un mode aigu ou chronique, si le rhumatisme sera destructeur, ou encore à risque de complications viscérales.

La plupart des études basées sur la génétique de la PR ont été réalisées sur des cohortes de patients pour lesquels le diagnostic était posé. Mais peu de travaux ont été réalisés sur des cohortes de PR débutantes et encore moins sur une population comportant d'autres rhumatismes.

Il nous semble intéressant de pouvoir mettre en évidence, au sein d'une telle population de rhumatismes débutants encore inclassés, certaines caractéristiques qui nous orientent vers un rhumatisme de bon ou de mauvais pronostic afin d'adapter au mieux le traitement (introduction d'un traitement de fond, puissance du traitement...). Il s'agit donc d'un enjeu pronostique de déterminer quels sont les patients à traiter précocement et avec quel moyen.

En effet, de nombreux travaux ont montré qu'un traitement de fond précocement dans la PR a une plus grande probabilité d'induire une rémission rapide et prolongée et ainsi de limiter la progression structurale, source de handicap.

C'est pourquoi la question se pose de savoir si le typage HLA d'une population de rhumatismes inflammatoires débutants, suivie pendant plusieurs années, peut contribuer à prédire l'évolution de ces rhumatismes d'un point de vue diagnostique et pronostique.

C'est pourquoi l'objectif général de notre étude étant d'évaluer cette classification d'allèles HLA dans une cohorte de rhumatismes inflammatoires débutants incluant à la fois des PR, d'autres rhumatismes et des rhumatismes inclassés.

Les objectifs spécifiques étaient (I) de rechercher un lien entre des allèles à faible risque ou « protecteurs » et l'évolution ou non d'un rhumatisme débutant inclassé ne satisfaisant pas les critères ACR/EULAR 2010 au début de la maladie, vers une PR. (II) Puis d'étudier la valeur pronostique de ces groupes d'allèles en terme d'atteinte structurale, de retentissement fonctionnel et d'activité de la maladie. Enfin (III) d'étudier l'interaction entre certains facteurs « environnementaux » (tabac, parité) et ces différents allèles HLA à risque et protecteur dans la production d'auto-anticorps (FR, ACPA) associés à la PR.



## II. Matériels et méthodes

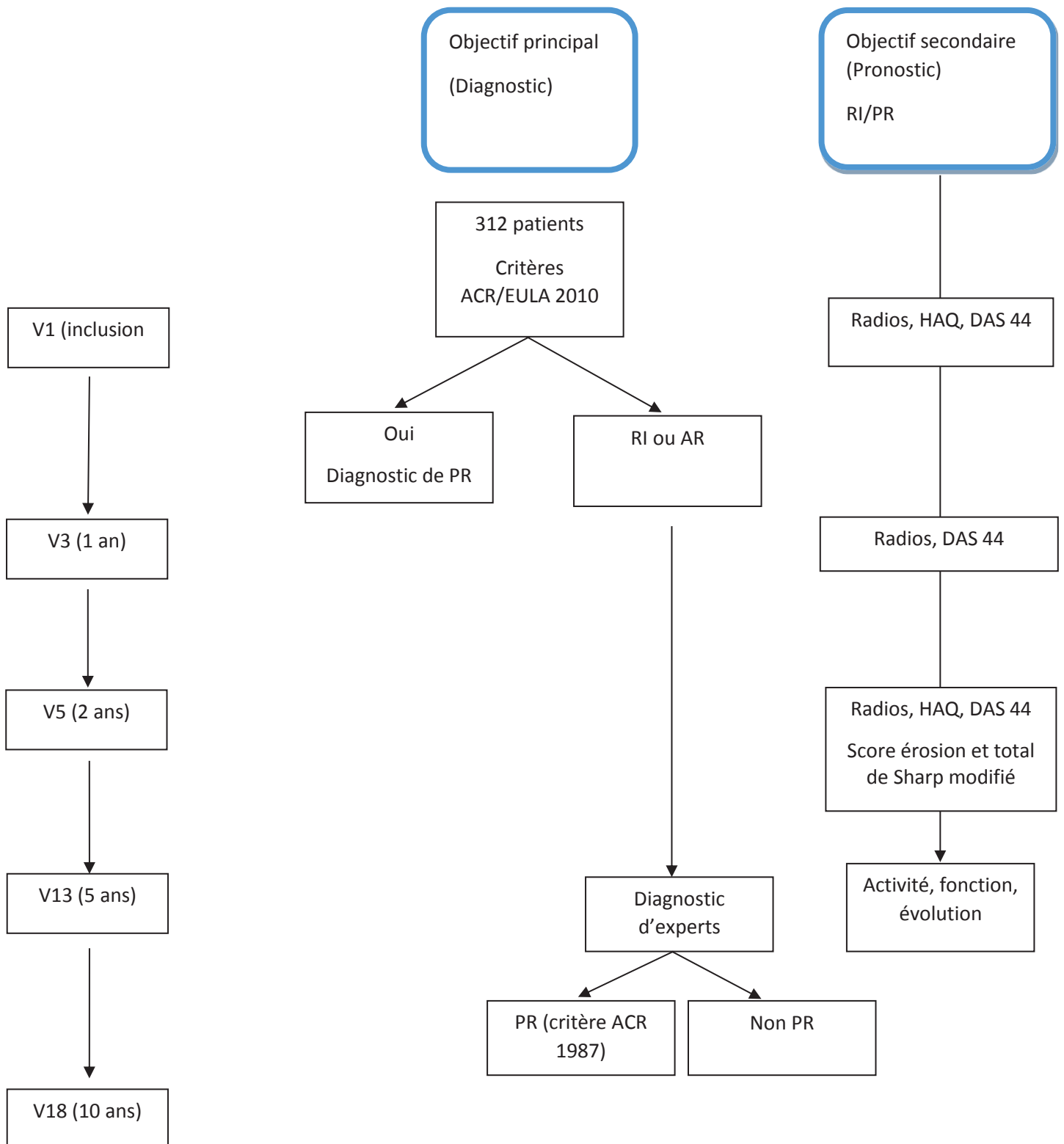


Figure 1 : méthodologie clinique de la cohorte VERA

### a. La cohorte Vera (Very Early Arthritis)

Le recueil des informations s'est fait à partir de la cohorte VErA (Very Early Arthritis), qui est une cohorte prospective dont le recrutement a débuté en 1998 et s'est terminée en 2002, au sein des services de rhumatologies des hôpitaux de Rouen, du Havre, d'Elbeuf, d'Evreux et d'Amiens.

L'ensemble des rhumatologues, hospitaliers ou libéraux, des régions de Haute-Normandie et de Picardie ont pu participer au recrutement des patients, ainsi que les médecins généralistes.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Âge supérieur à 18 ans.
- Au moins deux articulations gonflées, depuis au moins 6 semaines et moins de 6 mois, confirmées par un rhumatologue.
- Absence de traitement antérieur par glucocorticoïde (une seule injection intra-articulaire plus d'un mois avant ou de la prednisone orale à une posologie inférieure à 10mg pendant au maximum une semaine et au moins deux semaines avant l'inclusion étaient autorisées)
- Absence de traitement de fond.
- Pas de rachialgie inflammatoire.

Cette étude a été approuvée par le Comité d'Éthique de Haute-Normandie (Loi française 88-1138 ; 20 décembre 1988 ; dossier no. 95/138/HP). Tous les patients ont donné leur consentement écrit au moment de l'inclusion.

## b. Paramètres évalués

Les paramètres évalués à l'inclusion comprenaient :

- les données démographiques (âge, sexe, profession, lieu de résidence),
- les antécédents familiaux de PR et de maladies auto-immunes,
- les données de l'examen physique : dérouillage matinal, nombre d'articulations gonflées/44 et douloureuses/53 (indice de Ritchie), la distribution des arthrites, la présence de nodules rhumatoïdes,
- les manifestations extra-articulaires
- l'évaluation de l'état fonctionnel grâce à la version française de l'*Health Assessment Questionnaire* (HAQ)
- les paramètres biologiques : numération formule sanguine (NFS), plaquettes, vitesse de sédimentation à la 1e heure (VS), la *C-reactive protein* (CRP) ; facteur rhumatoïde par une technique d'agglutination (test de fixation au latex et réaction de Waaler-Rose) ainsi que les sous-classes IgG, IgA et IgM du facteur rhumatoïde par méthode ELISA et les anticorps anti-CCP-2 (*anti-cyclic citrullinated peptide 2*) par une technique ELISA de 2e génération (Euroimmun®, Groß Grönau, Allemagne). Le seuil de positivité retenu pour le test au latex était de 20 UI/ml, pour la réaction de Waaler-Rose de 12 UI/ml et pour les anti-CCP-2 de 5 UA/ml. Les marqueurs du remodelage osseux : pyridinoline, désoxypyridinoline, CTX-I (*cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen*) et cartilagineux : YKL40 (*chitinase-3-like protein 1* ou *human cartilage glycoprotein 39*)
- des radiographies standard des mains de face, des poignets de face et des pieds de face ont été réalisées selon une procédure standardisée avec un contrôle qualité strict. La lecture des radiographies a été effectuée selon la méthode de Sharp modifiée par van der Heijde, par deux rhumatologues expérimentés de manière indépendante (Patrice Fardellone (Amiens) et Othmane Mejjad (Rouen)).
- l'activité de la maladie ; le *Disease Activity Score* (DAS) à 3 variables a été calculé ; il inclut l'indice de Ritchie (sur 53 articulations), le nombre de synovites sur 44 et la VS. Sa formule est la suivante :  $DAS = 0,53938V(\text{Ritchie}) + 0,06465V(\text{articulations gonflées sur 44}) + 0,33\ln(\text{VS}) + 0,22421$

- Trois niveaux d'activité sont définis : PR de faible niveau d'activité si  $DAS \leq 2,4$  ; PR modérément active si  $2,4 < DAS \leq 3,7$  compris ; PR active si  $DAS > 3,7$  ; rémission si  $DAS < 1,6$ .
- les paramètres génétiques : un typage HLA a été réalisé pour tous les patients au laboratoire de l'EFS Normandie (Dr Françoise Hau). Les patients HLA-DRB1 ont bénéficié d'un génotypage précis par PCR SSP (Polymerase Chain Reaction Sequence Specific Primer). Le génotypage de PTPN22 et TNFR11 a également été effectué.
- enfin des paramètres ont été recueillis a posteriori par contact téléphonique (François-Xavier Delmas) sur l'ensemble de la cohorte, concernant des données à l'inclusion : tabagisme actif ou ancien et nombre de paquets année, nombre de grossesses, exposition ou non à la silice.

### c. Suivi de la cohorte

Chaque patient était revu tous les 6 par un des rhumatologues investigateurs, avec à chaque visite la possibilité de poser le diagnostic.

Celui-ci pouvait être confirmé annuellement a posteriori par un comité d'experts (Pr Fardellone, Dr Daragon, Pr Le Loët), de façon anonyme, à travers les informations des dossiers. A noter que les données sur les anti-CCP2 n'étaient pas connues des experts, puisque l'un des objectifs initiaux de la cohorte VERA était de tester la validité de ces anticorps.

Lors de chaque visite d'inclusion, les patients qui remplissaient les critères pour un autre rhumatisme que la polyarthrite rhumatoïde, sortaient de l'étude. Si le diagnostic de PR ou de RI était retenu, les patients poursuivaient le suivi semestriel.

Concernant le traitement, celui-ci était standardisé avec un traitement initial par anti-inflammatoire non stéroïdien lors des 2 premiers mois, puis un traitement de fond était autorisé par hydroxychloroquine (6mg/kg/j), puis méthotrexate (7,5mg/semaine).

Le recours aux glucocorticoïdes était possible, à la dose minimale requise, en cas de rhumatisme non contrôlé.

Des radiographies standards des poignets/mains et des avants pieds ont été réalisées tous les ans. Les scores de Sharp modifiés ont été calculés (lecture Pr Fardellone et Dr Othmane

Mejjad). Les paramètres biologiques standards (VS, CRP...) ont également été dosés à chaque visite.

#### d. Analyse statistique

Pour rechercher un lien entre parité et PR, nous avons utilisé un test exact de Fisher.

Un test de comparaison multiple de Fisher a été utilisé pour étudier l'interaction entre le tabac, les ACPA et la PR. Cette analyse a été complétée par un test d'Aspin-Welch afin d'analyser les variances qui étaient trop différentes.

Nous avons utilisé un test exact de Fisher pour l'analyse de la relation entre PR et allèle à risque sur l'ensemble de la cohorte.

Pour l'analyse de l'évolution d'un RI vers une PR, nous avons utilisé un test exact de Fisher.

Des analyses par le test de Kruskal-Wallis de comparaison multiples ont été effectués pour étudier la VS, la CRP, le latex, le Waaler-Rose, les ACPA en fonction des groupes.

Le DAS 44, le HAQ, les scores de Sharp ont été étudiés avec des tests de comparaison multiples de Bonferroni (ANOVA à 3 facteurs), selon les groupes.

L'ensemble des tests effectués, accepte un risque alpha de 0.05, comme significatif.

L'ensemble des tests statistiques a été réalisé sur un logiciel NCSS v2007 and StatXact v8

### III. Résultats

#### a. Caractéristiques de la cohorte Vera à l'inclusion.

L'effectif initial de la cohorte était de 312 patients, avec un âge moyen de 51.7 ans et avec un sexe ratio d'environ 2 femmes pour un homme.

Le temps d'évolution moyen pour l'ensemble de la cohorte était de 4.2 mois. Le nombre d'articulations douloureuses et gonflées était respectivement de 8,1/53 et de 9,3/44.

Le temps de dérouillage matinal était évalué à 112 minutes.

Le DAS 44 moyen (à 3 variables) à l'inclusion était calculé à 2,7. Biologiquement, la CRP était élevée avec une moyenne à 20,6 mg/L, tandis que la Vitesse de sédimentation était à 26,3 mm à la 1<sup>ère</sup> heure. Les facteurs rhumatoïdes étaient considérés comme positifs chez 21,5% des patients (selon la technique de fixation du Latex). 22,8% des patients avaient des anti-CCP à un taux significatif.

Radiologiquement les experts se sont accordés pour un score de Sharp global moyen à 4,3/448.

L'étude des allèles HLA DRB1 a permis de classer la population en 4 groupes, allant de 1 à 4, selon leur profil d'appartenance aux allèles protecteurs (P), neutres (X) et/ou à risque (R).

Le groupe 1 comprend les patients homozygotes pour les allèles protecteurs (P/P) et les patients hétérozygotes porteurs d'un allèle protecteur et d'un allèle neutre (P/X).

Le groupe 2 correspond aux patients hétérozygotes porteurs d'un allèle protecteur et d'un allèle à risque (P/R).

Le groupe 3 comporte les patients homozygotes pour les allèles à risque (R/R) et les patients hétérozygotes porteurs d'un allèle à risque et d'un allèle neutre (R/X).

Enfin, le groupe 4 inclue les patients homozygotes pour les allèles neutres (X/X).

La répartition des patients est la suivante : 91 patients dans le groupe 1, 43 dans le groupe 2, 75 dans le groupe 3 et 54 dans le groupe 4. Il a été impossible de réaliser l'analyse génétique pour 9 patients, du fait d'un manque de quantité d'ADN sur les échantillons restant.

Tableau 2 : Répartition des allèles selon les groupes à l'inclusion

<b>Diagnostic</b>	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Total
<b>PR</b>	45	24	53	26	148
<b>RI+AR</b>	46	19	22	28	115
<b>Total</b>	91	43	75	54	263

Il existe une différence significative concernant la répartition des différents groupes ( $p=0.02$ ). En effet, au sein du groupe 3, on retrouve une répartition nettement en faveur des PR. Ce qui confirme que le fait de porter des allèles à risque prédispose à l'émergence d'une PR.

Figure 2 : Diagnostics portés en fonction du temps.

Temps (années)	Nombre de RI	Diagnostics		
Inclusion (0,3)	312	PR	AR	PDV
		94	38	5
1	175	PR	AR	PDV
		44	21	5
2	105	PR	AR	PDV
		6	10	5
3	84	PR	AR	PDV
		6	15	10
4	53	PR	AR	PDV
		2	2	5
5	44	PR	AR	PDV
		1	4	1
6	38	PR	AR	PDV
		5	4	2
7	27	PR	AR	PDV
		1	2	6
8	18	PR	AR	PDV
		2	2	1
9	13	PR	AR	PDV
		0	1	7
10	5	PR	AR	PDV
		0	0	5

PDV = perdu de vue, AR = autre rhumatisme, RI = rhumatisme inclassé, PR = polyarthrite rhumatoïde



b. Influence du tabac sur la production d'anti-CCP en fonction du diagnostic.

Il est actuellement reconnu que le tabac, en favorisant la citrullination, permet aux molécules HLA à risque (épitope partagé) de présenter l'antigène, induisant ainsi la cascade auto-immune responsable de la production des auto-anticorps.

Nous avons voulu déterminer s'il existait une relation entre la production d'anti-CCP et le tabagisme, dans la cohorte.

Pour cela, nous avons interrogé, a posteriori, les patients sur leur intoxication tabagique à l'inclusion, lors de la visite à 7 ans. Les informations recueillies portaient sur le caractère actif ou passé du tabagisme à l'inclusion. Si ces informations n'étaient pas disponibles pour tous les patients sortis de l'étude, un contact téléphonique était entrepris.

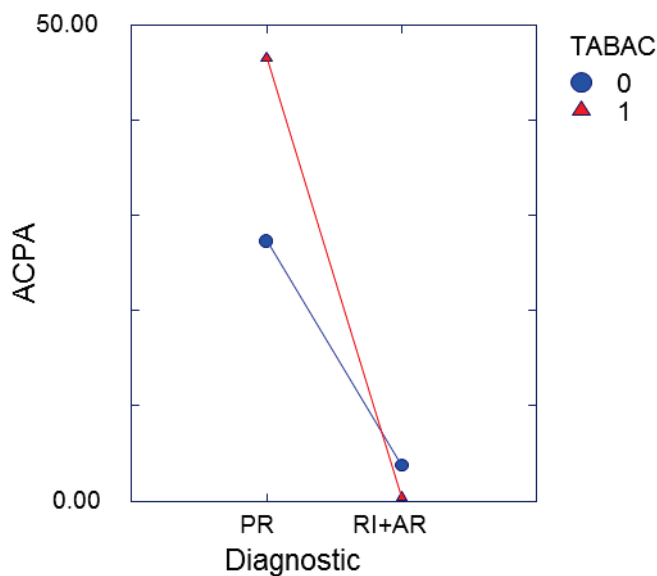
Cependant, les informations ainsi colligées sont en partie incomplètes, car les premières inclusions ont été réalisées en 1998 et que de nombreuses coordonnées se sont avérées inexactes, malgré une actualisation régulière. De plus, certains patients n'ont pas pu être joints malgré plusieurs tentatives à des horaires différents, ou ont simplement refusé de répondre. S'il existe une consommation tabagique, le nombre de paquet-année a été calculé.

Les résultats de cette analyse ne montrent pas de corrélation entre la production d'anti-CCP et le tabagisme, en comparant les groupes PR et les autres rhumatismes.

Il n'y a donc pas significativement des taux supérieurs d'anti-CCP chez les patients fumeurs atteints de PR que chez les autres rhumatismes.

Cependant, il semble exister une tendance avec un  $p = 0.062$ . Ce résultat peut probablement être expliqué par le fait que les informations relatives au tabagisme n'étaient disponibles que pour 157 patients. En outre, la production d'anti-CCP est habituellement observée chez les patients ayant une PR, homozygote pour l'épitope partagé.

Figure 4 : Comparaison des anti-CCP selon le diagnostic et la consommation tabagique.



La figure 4 représente la comparaison du taux d'anti-CCP, en fonction du diagnostic, avec comme facteur de pondération le tabac. Il illustre bien la tendance, pour que le résultat soit considéré comme significatif, il faudrait que ces segments de droite ne se croisent pas.

Cette tendance est conforme à ce qui est décrit dans la littérature. Malheureusement, en raison d'effectifs limités l'étude d'interaction entre les groupes d'allèles, la consommation tabagique et le diagnostic (ou la production d'anti-CCP) n'a pas pu être effectuée.

### c. Etude de la relation entre le nombre de grossesses et l'évolution vers une polyarthrite rhumatoïde.

Le recueil des informations relatives à la grossesse n'a pas été réalisé au cours du suivi de la cohorte VErA. Les données ont été recueillies a posteriori par des appels téléphoniques, avec le recueil des informations relatives au tabagisme.

Du fait du faible effectif, nous n'avons pas pu étudier chaque groupe allélique. Nous avons comparé le groupe PR versus le groupe autre rhumatisme, incluant les RI.

Ces informations sont difficilement exploitables et il est risqué de les extrapoler du fait du faible nombre de données. En effet, elles ne sont connues que pour seulement 47 patientes.

Il n'existe pas dans notre échantillon de différence significative entre le groupe PR et le groupe autre rhumatisme ( $p=1,0$ ).

Tableau 3 : Relation entre la parité et le diagnostic dans la cohorte VErA.

Nombre de grossesse	>=2	0-1	Total
PR	21	10	31
RI+AR	11	5	16
Total	32	15	47

La encore, en raison d'effectifs insuffisants, l'interaction entre grossesse et groupes d'allèles sur la production d'anti-CCp (ou le diagnostic de PR), n'a pas pu être étudié.

d. Etude de l'impact des allèles HLA à risque à risque, protecteur et/ou neutre sur le devenir d'une population de rhumatismes inflammatoires débutants inclassés.

Le diagnostic final a été posé par un groupe d'experts après 5 ans d'évolution du rhumatisme. Les patients ont été classés en 3 groupes : PR, autre rhumatisme (AR) et rhumatisme inclassé (RI). Face à un rhumatisme débutant susceptible d'être une PR, la question s'est posée de savoir si le fait de porter un allèle protecteur était associé à un moindre risque de développer une authentique PR satisfaisant les critères ACR 1987 et validée par le groupe d'experts. Pour cela, nous avons comparé les diagnostics posés à 5 ans dans chacun des groupes, en émettant l'hypothèse que le groupe G1 (P/P ou P/X) comporterait un nombre inférieur de PR par rapport aux autres. Nous avons donc effectué cette analyse chez les patients ne remplissant pas les critères ACR/EULAR 2010 à l'inclusion qui étaient donc comme classés RI. Au sein de ce sous-groupe, nous avons analysé s'il existait un lien entre les groupes d'allèles et le diagnostic porté à 5 ans.

Cette hypothèse n'a pas été confirmée ( $p = 0.24$ ), dans la mesure où il y avait un nombre équivalent de rhumatismes autres que PR (AR ou RI) dans chacun des groupes.

Ensuite, nous avons utilisé une autre approche basée sur la production d'auto-anticorps volontiers associés au diagnostic de PR. Ainsi, nous avons étudié la production d'anti-CCP dans chacun des groupes, sur l'ensemble de la cohorte à l'inclusion. Les résultats retrouvent un taux significativement plus élevé dans le groupe G3 (R/R ou R/X).

L'analyse globale des taux de facteurs rhumatoïdes (test de fixation au latex) note un taux moyen dans le groupe G3 supérieur à ceux observés dans les groupes G1 (P/P ou P/X) et G4

(X/X) ( $p=0.001$ ). A noter également dans cette analyse un taux de FR plus élevé dans le groupe G2 (P/R), mais non significativement différent de celui des autres groupes, probablement en raison d'un effectif plus faible (45 patients).

Ces données tendent à montrer que les allèles à risque influent de manière importante sur la production des FR, identifiés par le test de fixation au latex.

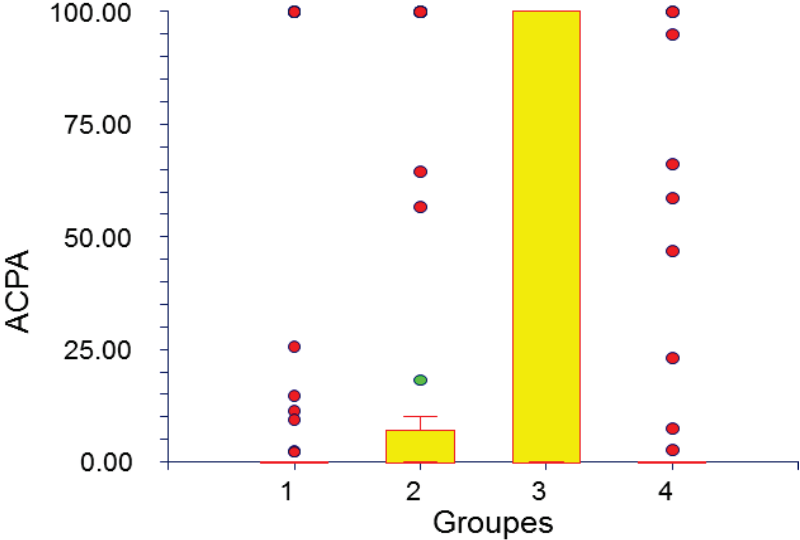
Lorsque les FR sont détectés par une autre méthode (réaction de WR), de la même manière, il existe une différence significative entre le groupe G3 (R/R ou R/X) et les groupes G1 (P/P ou P/X) et G4 (X/X) ( $p=0.002$ ). Cependant, bien que leurs taux dans le groupe G3 soient effectivement supérieurs à ceux du groupe G1, ils s'avèrent inférieurs aux 2 autres groupes. Ce résultat est inattendu et d'interprétation délicate, mais possiblement lié à la moindre sensibilité de la réaction de WR dans la détection de FR.

Enfin, concernant le taux d'anti-CCP, le groupe à risque diffère significativement des autres groupes ( $p=1.10^{-6}$ ). Cette fois, le résultat est concordant avec un taux plus élevé dans le groupe G3. Il est également intéressant de noter qu'il semble exister une tendance pour G2, à avoir un taux plus élevé que G1 et G4, même si cela n'apparaît pas significatif, comme on peut le voir sur la figure 1.

Tableau 4 : Valeurs des anticorps dans la cohorte VErA à l'inclusion, selon les groupes d'allèles.

Groupe	1 (P/P ou P/X)	2 (P/R)	3 (R/R ou R/X)	4 (X/X)
Latex UI/ml	27.606	119.511	99.333	32.730
WR UI/ml	9.778	61.867	29.928	38.397
Anti-CCP UI/ml	8.746	18.969	35.224	7.927

Figure 3 : Comparaisons des taux d'anti-CCP selon les groupes



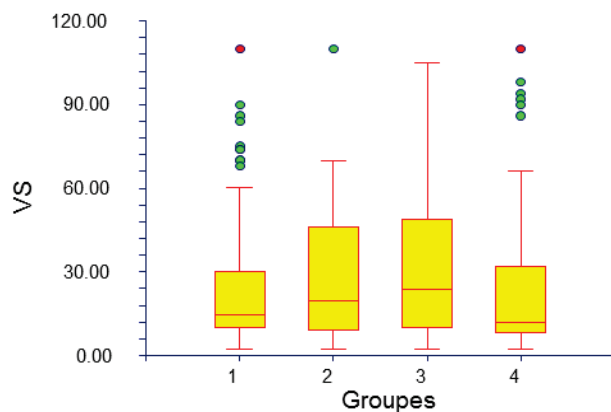
Ces données confirment ce qui est décrit dans la littérature, concernant le lien étroit entre les allèles à risques et la production d'anti-CCP, le latex et le Waaler-Rose.

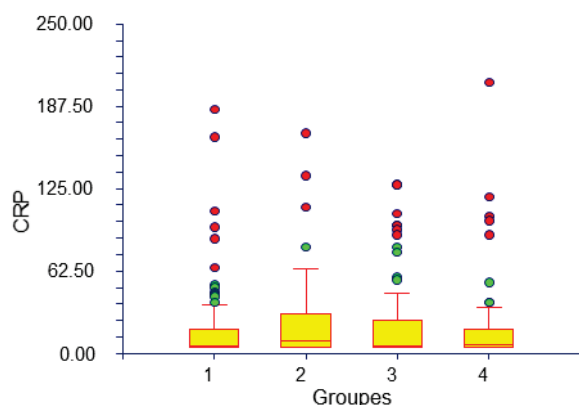
e. Evaluation de l'activité systémique (syndrome inflammatoire) en fonction du typage HLA à l'inclusion.

Nous savons maintenant depuis de nombreuses années qu'il existe une correspondance entre l'activité d'un rhumatisme telle que la PR et l'existence d'un syndrome inflammatoire. De plus, la présence d'anti-CCP à un taux important dans la PR, est considérée comme un facteur de mauvais pronostic, à l'instar du syndrome inflammatoire. On aurait pu attendre à ce qu'il existe une correspondance entre l'importance du syndrome inflammatoire et les sous-groupes HLA, au même titre que cette correspondance existe entre les anti-CCP et les allèles à risques.

Cependant, les résultats présentés ci-dessous avec les figures 4a et 4b, portant sur l'ensemble des patients, ne montrent pas de différence significative entre les allèles à risque et ceux protecteurs, que ce soit pour la CRP ( $p = 0.55$ ) ou pour la VS ( $p = 0.19$ ), à l'inclusion dans la cohorte.

Figures 4 a et 4b : valeurs de la VS et de la CRP à l'inclusion, selon les allèles HLA.





f. Evaluation de l'activité clinique de la PR en fonction des groupes, sur la période de suivi de 2 ans.

L'activité de la PR a été évaluée par la mesure du DAS 44 mesuré aux différents temps de suivi. Nous ne disposons des données que pour 215 patients. L'analyse globale montre une évolution comparable des DAS ( $p=0.27$ ), avec un effet groupe significatif ( $p=0.03$ ) entre G1 (P/P ou P/X) et G3 (R/R ou R/X) à l'inclusion, à 1 et 2 ans. Ceci traduit bien une activité globale moins intense pour les porteurs d'allèles protecteurs, avec cependant une différence relativement faible en valeur absolue, d'autant plus qu'elle n'est pas présente à tous les temps. (Tableau 5)

Tableau 5: Valeurs du DAS 44 aux différents temps, selon les groupes

Groupes	G1	G2	G3	G4	Total	
Effectifs	71	33	68	43	215	
V1	2.952	3.520	3.277	3.303	3.212	P=0.17
V3	2.089	2.417	2.701	2.310	2.377	P=0.04
V5	1.916	2.053	2.438	2.038	2.127	P=0.054

g. Etude du pronostic structural en fonction des profils HLA sur le période de suivi de 2 ans.

Comme nous l'avons vu, les profils HLA à risque ont un taux moyen d'anti-CCP significativement plus élevé que les autres groupes. Nous savons également que ces auto-anticorps sont corrélés à une atteinte structurale plus importante.

Nous avons donc voulu savoir si l'allèle protecteur pouvait avoir une influence sur le pronostic structural. Pour ce faire, nous avons pris en compte le score de Sharp modifié par van der Heijde à l'inclusion (V1), à 1 an (V3) et à 2 ans (V5). De plus, le score de Sharp a une double composante qui nous paraît intéressante ici, le score total et le score érosion qui reflètent d'avantage la sévérité structurale et sont le mieux corrélés au pronostic.

Pour permettre cette analyse, nous avons sélectionné les patients pour lesquels le diagnostic de PR était confirmé à 5 ans (V13). De plus, nous avons exclu de l'analyse les patients pour lesquels il manquait des données à l'une des visites.

Concernant le score de Sharp érosion :

- Les évolutions selon les groupes sont comparables ou parallèles, avec un  $p = 0.19$ . Il n'y a pas d'interaction groupe temps. Le graphique montre également, sans qu'une conclusion soit possible, un score de Sharp érosion plus important pour le groupe allèle à risque.

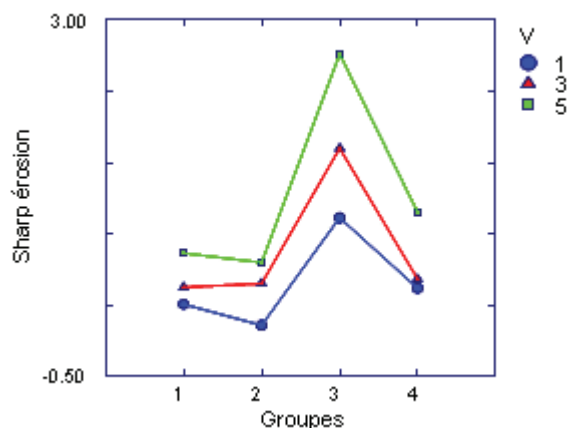


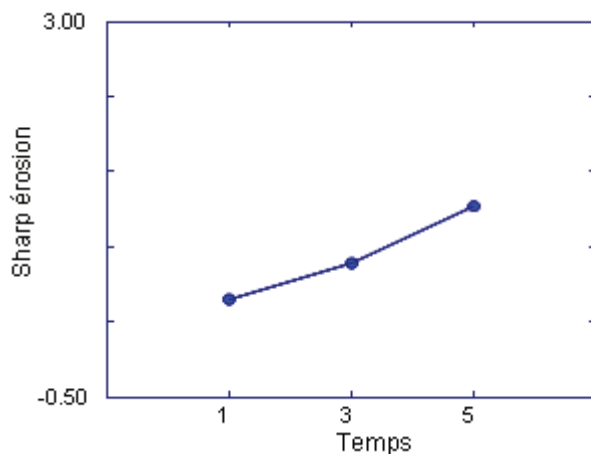
Figure 5 : Evolution structurale (Sharp érosion) en fonction du temps et selon les profils HLA



- Deuxième résultat notable, il existe une progression significative dans le temps du score de Sharp érosion moyen, avec  $p = 5 \cdot 10^{-6}$ , entre les visites V1-V5 et V3-V5, sans distinction de groupe.

Ce résultat était attendu et est visible sur le graphique suivant.

Figure 6 : Evolution du score de Sharp érosion dans la population PR.



- Par ailleurs, il existe un effet groupe significatif, avec une différence observée entre les groupes protecteurs et à risques, à tous les temps, avec  $p = 0.02$ .

De plus, il est intéressant de noter que cette différence est présente entre V1 et V3 ( $p = 0.019$ ), entre V1-V5 ( $p = 0.022$ ) et entre V3-V5 ( $p = 0.026$ ).

Par contre il n'existe aucune différence significative entre les autres groupes .

Ceci confirme le caractère plus agressif structurellement du groupe 3, mais il précise également que cette agressivité ne semble pas s'atténuer sous traitement de fond conventionnel (ici séquence en règle hydroxychloroquine, puis méthotrexate), ce qui pourrait nous encourager à être plus vigilant chez ces patients à risque.

De façon intéressante, le fait de porter un allèle protecteur semble contre-balancer l'effet de l'allèle à risque, puisqu'il n'y a pas de différence entre les groupes 2 (P/R) et 1 (P/P ou P/X).

Figures 7 a et b : Evolution du score de Sharp érosion entre V1 et V5 selon les groupes.

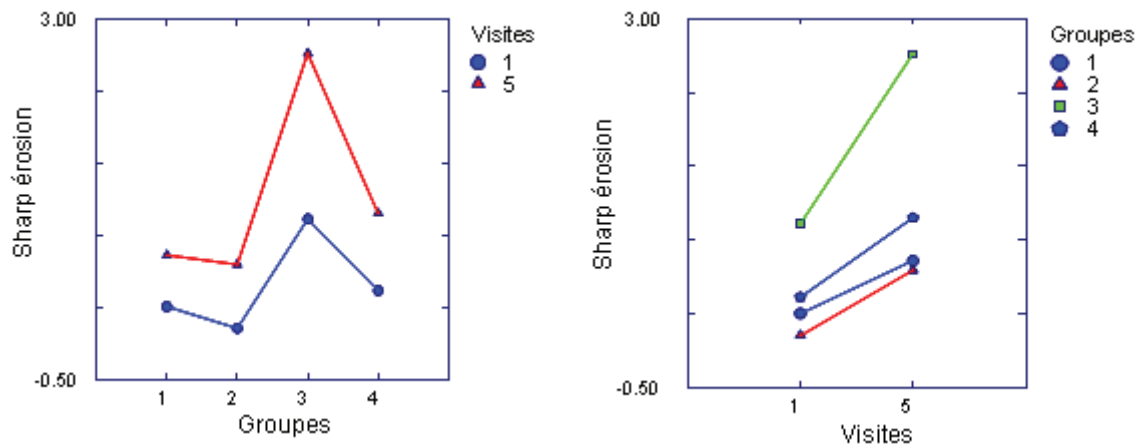
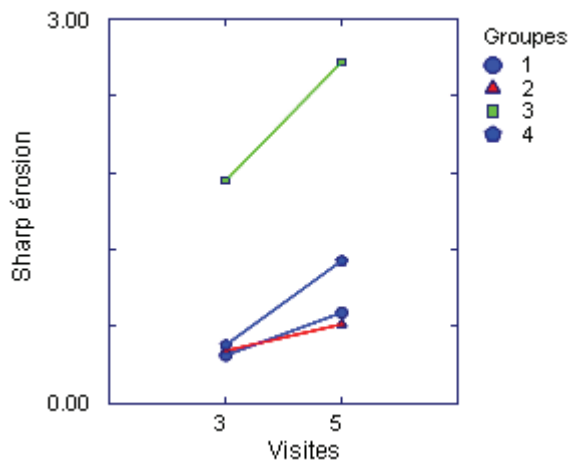


Figure 8 : Evolution du score de Sharp érosion entre V3 et V5 selon les groupes



Concernant l'étude du score de Sharp total :

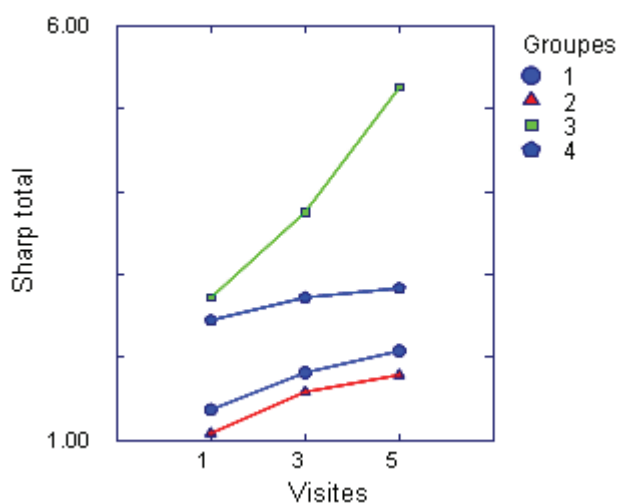
- L'analyse globale retrouve une interaction temps-groupe à la limite de la significativité ( $p = 0.06$ ), ce qui montre une évolution « non parallèle » des groupes, notamment du groupe 3 (R/R ou R/X) par rapport aux autres. Ensuite cette analyse globale montre qu'il existe bien un effet temps significatif ( $p = 6 \cdot 10^{-4}$ ). Il y a donc une augmentation du score de Sharp total avec le temps particulièrement entre les visites V1 et V5, ce qui paraît « normal ». Enfin, cette analyse ne permet de montrer qu'un effet groupe à la limite de la significativité ( $p = 0.066$ ), entre les groupes 1 et 3.

Le fait qu'il existe potentiellement une interaction temps-groupe a compliqué l'interprétation des résultats, qui ont du être complétés par 2 analyses, la première

comparant les groupes 1, 2 et 4 (3 exclu) et la seconde comparant les groupes 1, 2, 4 au groupe 3.

- La 1<sup>ère</sup> est une analyse globale à 3 facteurs excluant le groupe à risque. Elle montre une absence d'interaction groupe-temps ( $p = 0.98$ ), signifiant une évolution comparable des groupes 1, 2 et 4 entre V1 et V5. Il existe un effet temps limite ( $p = 0.056$ ) entre V1 et V5, mais pas d'effet groupe ( $p = 0.35$ ).
- La seconde est également une analyse globale retrouvant une interaction temps-groupe très significative ( $p = 0.0028$ ). Il existe donc une évolution différente entre le groupe à risque et les autres. Cette interaction implique donc d'étudier à quel temps cette différence existe. Ainsi, nous montrons une différence à V3 et V5. Cette différence est essentiellement présente entre V5 et V3, mais aussi entre V1 et V5. Le groupe à risque présente donc une augmentation significativement plus importante, de l'atteinte structurale, que les autres groupes.
- Là encore, il n'y a pas de différence entre le groupe hétérozygote (R/P) et le groupe protecteur (P/P ou P/X).

Figures 9 a, b et c : Evolution du score de Sharp total entre les groupes aux différentes visites.



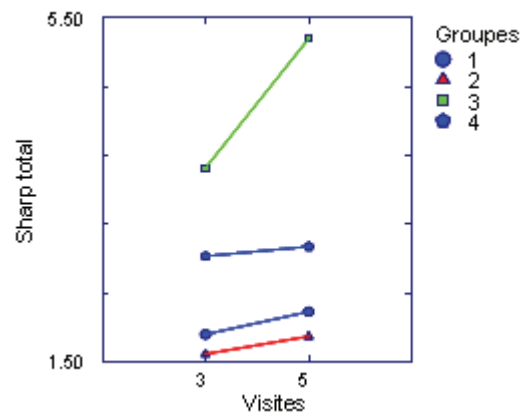
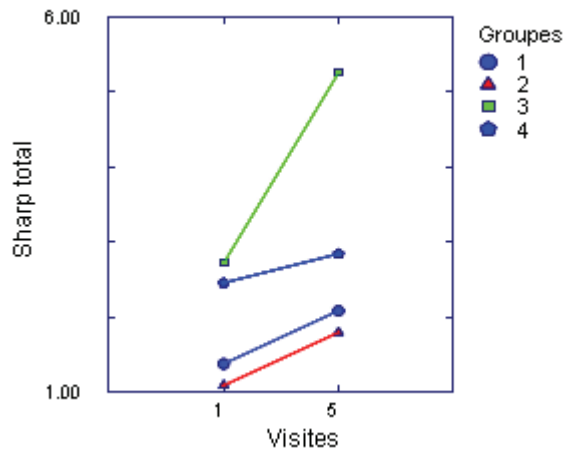
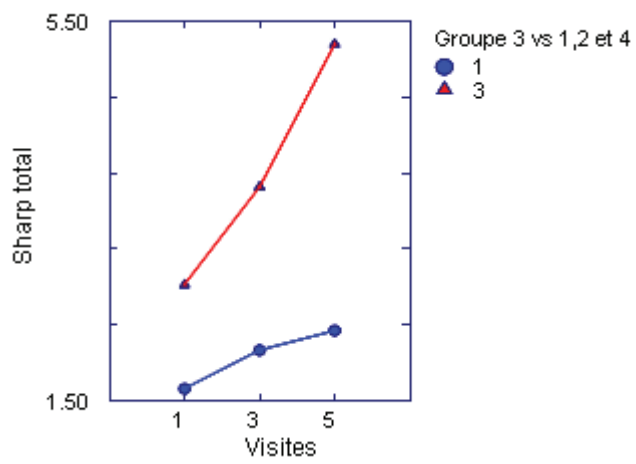


Figure 10 : Evolution du score de Sharp total des groupes 1, 2, 4 versus 3, aux différents temps.



## h. Etude du pronostic fonctionnel en fonction des profils HLA

Le retentissement fonctionnel de la maladie a été étudié à l'aide du score HAQ, aux visites V1 et V5. Nous avons sélectionné uniquement les patients pour lesquels nous disposions des valeurs aux 2 temps, soit 205 patients.

L'analyse comparative a permis de montrer plusieurs données :

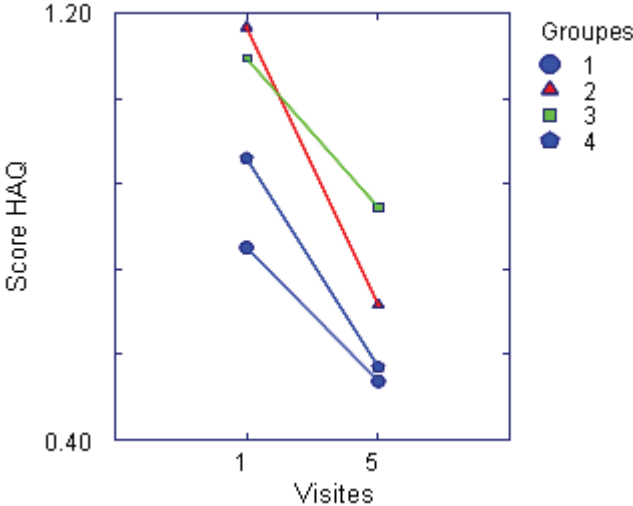
- Premièrement, l'absence de différence significative entre les variations moyennes du HAQ entre V1 et V5 des 4 groupes ( $p=0.36$ ). Les évolutions des HAQ de chacun des groupes sont donc comparables. Cette évolution s'est faite vers une diminution du HAQ, ce qui peut être lié à l'effet du traitement.
- Par contre il existe à l'inclusion, une différence significative entre les groupes. En effet, on note une différence entre les groupes 1 et 3, mais aussi une différence entre les groupes 1 (P/P ou P/X) et 2 (P/R), ( $p=0.007$ ).

Il existe donc un score HAQ moyen significativement plus faible pour le groupe allèle protecteur (HAQ = 0.7) par rapport aux groupes comprenant au moins un allèle à risque (HAQ = 1,115 et 1,173, respectivement).

- A V5, la différence entre les groupes 1 et 3 reste significative ( $p=0.01$ ) tandis que celle entre le groupe 1 et 2 n'apparaît plus. Le HAQ moyen du groupe protecteur (0,511) est donc inférieur à celui du groupe à risque (0,836).
- Enfin, une dernière analyse du HAQ, portant sur la variance et incluant les 3 facteurs que sont le facteur groupe (A), le facteur sujet (B) et le facteur temps (C) a été réalisée. Cette analyse permet de confirmer l'absence d'interaction entre groupe et temps ( $p=0.28$ ), ce qui avait déjà été montré précédemment. Cette absence d'interaction permet de s'intéresser :
  - o Au facteur temps ici très significatif ( $p=10^{-6}$ ) traduisant une évolution (diminution) du HAQ pour tous les groupes entre V1 et V5.
  - o Au facteur groupe à nouveau significatif ( $p=0.006$ ) et indépendant du temps, montrant une différence entre les groupes 1 et 3 principalement, mais aussi dans une moindre mesure entre les groupes 1 et 2.

Il est intéressant de noter que le groupe hétérozygote (P/R) présente une différence avec le groupe protecteur à l'inclusion. Ainsi le score HAQ est plus élevé à V1, mais cette différence n'est pas retrouvée après 2 ans d'évolution du rhumatisme.

Figure 11 : Evolution du score HAQ entre V1 et V5 selon les groupes.



#### IV. Discussion :

Dans ce travail centré sur l'étude des allèles HLA DR à risque, protecteurs et neutres dans la cohorte de rhumatismes inflammatoires périphériques débutants non traités, évoluant depuis moins de 6 mois, nous avons 3 objectifs.

Le premier avait trait à l'étude de l'interaction entre certains facteurs de risque (tabagisme, parité) et ces différents allèles HLA dans le développement d'une PR ou dans la production d'autoanticorps associés à la PR. Celle-ci n'a pas pu être effectuée en raison d'effectifs insuffisants dans chacun des groupes liés, entre autres, à des données manquantes. Néanmoins, nous avons recherché un lien entre ces 2 facteurs et le développement d'une PR. Ainsi, dans notre population, nous n'avons pas retrouvé de lien entre la parité et l'évolution ou non vers une PR. De même, le lien attendu entre le tabac, la production d'anti-CCP et le diagnostic de PR n'a pu être établi, mais une tendance à la surproduction d'auto-anticorps est ressortie.

Le deuxième objectif portait sur l'influence de ces allèles sur le devenir d'un rhumatisme débutant demeurant inclassé dans les 6 premiers mois d'évolution. Nous avons montré que, dans le sous-groupe de rhumatismes inflammatoires débutants ne remplissant pas les critères ACR/EULAR 2010 au début de la maladie, l'existence d'allèles à risque ou protecteurs ne permet pas de prédire l'évolution de ce rhumatisme.

Par contre, si l'on considère l'ensemble de la cohorte (incluant par conséquent les malades satisfaisant les critères ACR/EULAR 2010), il existe un nombre significativement plus important de patients ayant une PR dans le groupe « allèle à risque » (homozygotes pour l'allèle à risque ou hétérozygotes R/X) que dans les autres.

Le troisième objectif était centré sur la valeur pronostique de ces différents groupes d'allèles, évaluée par l'activité persistante du rhumatisme, la progression de l'atteinte structurale et le degré de retentissement fonctionnel sur une période de suivi de 2 ans. Ainsi, la présence d'allèles à risque (R/R ou R/X) apparaît corrélée à une production plus importante d'anti-CCP, de facteurs rhumatoïdes, à une activité de la maladie (DAS44) plus importante et à des pronostics fonctionnel et structural plus sévères. Il est important de souligner que l'effet d'un allèle à risque semble atténuée par celui d'un allèle protecteur (génotype P/R).

La cohorte VErA est une cohorte prospective, multicentrique, ayant permis le recueil d'un grand nombre de données pour un nombre de patients conséquent et sur une période prolongée (10 ans) et avec un faible nombre de patients perdus de vue.

L'une des forces de cette cohorte est que l'échantillon de patients est représentatif de la population générale, car issus à la fois d'un recrutement hospitalier mais aussi d'un recrutement libéral grâce à la participation active des rhumatologues de ville et des médecins généralistes des régions de Haute-Normandie et de Picardie.

De plus, les critères d'inclusion des patients ont permis de recruter des rhumatismes inflammatoires à leur phase initiale (entre 4 semaines et 6 mois) correspondant bien aux patients de la «vraie vie».

Concernant l'évolution des rhumatismes, on peut estimer qu'elle a été peu influencée par les thérapeutiques proposées aux patients, notamment au cours des 2 premières années d'évolution, puisque la stratégie thérapeutique était standardisée et peu agressive (hydroxychloroquine, puis méthotrexate). Ainsi, l'évolution de chacun des groupes de rhumatismes peut être considérée comme comparable à celle des autres groupes.

Il est toutefois important de souligner que, d'une part une corticothérapie en cure courte était possible en cas de rhumatisme très actif, ce qui n'a donc pas empêché d'inclure ces rhumatismes et d'autre part, que cette prise en charge était éthiquement acceptable en 1998, mais ne le serait plus aujourd'hui, du fait des objectifs actuels de rémission et de contrôle serré (tight control) de la maladie.

D'autres facteurs limitants peuvent être mis en exergue, notamment l'absence d'utilisation des techniques d'imagerie (IRM et échographies ostéoarticulaires), mais celles-ci étaient balbutiantes lors de l'inclusion. [31-33]

De plus, les diagnostics ont été portés par un comité d'experts et s'agissant de la PR en utilisant également les critères ACR 1987. Cependant, lors d'un précédent travail [42], les critères ACR/EULAR 2010 ont été appliqués à la cohorte à la phase initiale de la maladie, ce qui nous a permis de les utiliser et ainsi de rester proche des pratiques actuelles pour les évaluations portant sur les données recueillies à l'inclusion.

Enfin, les données manquantes posent un grand problème dans l'interprétation des résultats et c'est d'autant plus vrai pour l'étude de l'interaction entre les 2 facteurs



« d'environnement » retenus ici (tabac, parité) et les 4 groupes d'allèles pour le développement d'une PR ou la production d'anti-CCP.

Le recueil de données s'est avéré difficile ; en effet, malgré au minimum 3 tentatives par patient à des horaires et des jours de la semaine différents, les effectifs étaient insuffisants. De plus, ce recueil a été fait a posteriori. Nous avons donc limité notre analyse à la relation entre tabac/parité et le diagnostic retenu à 5 ans.

Le lien éventuel entre la parité et la nature du rhumatisme (PR ou non PR) n'a pas été objectivé dans notre travail, possiblement du fait d'un recueil d'informations très incomplet. Pourtant, il existe un nombre croissant d'études qui tendent à montrer qu'il existe un effet protecteur de la grossesse dans le développement d'une PR. Cet effet serait d'autant plus important que la parité est élevée et que le délai de la dernière grossesse est court [33-36]. De manière encore plus poussée, l'étude de Slliot C et al montre que l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif associé à l'allèle HLA-DRB1 \*01 et/ou \*04 réduit la production d'anti-CCP [37]. Dans le cas présent, nous n'avons pu étudier l'interaction entre la parité et les différents groupes d'allèles sur la production d'anti-CCP.

La relation entre le tabac et la production d'ACPA est actuellement bien documentée, notamment dans les pays scandinaves. Elle est liée au port de l'épitope partagé, surtout à l'état homozygote, comme le prouve de nombreuses études [14, 17, 25, 27, 30, 31, 40]. Il est donc surprenant que ce résultat ne soit qu'une tendance dans notre cohorte, mais cela peut-être expliqué par le biais de recueil des données. De plus, la relation entre tabac et PR est habituellement faible (40) ; celle-ci est surtout liée au port de l'épitope partagé et donc à l'interaction entre tabac et allèles à risque. Celle-ci n'a pas pu être étudiée également dans ce travail pour les raisons évoquées précédemment

Lorsque l'on s'intéresse à l'ensemble de la cohorte, il existe un nombre de PR significativement plus important dans le groupe allèle à risque (R/R ou R/X). Cependant, notre travail montre que dans une population de rhumatismes inflammatoires débutants, de moins de 6 mois, non traités, après avoir exclu les diagnostics de PR portés initialement grâce aux critères ACR/EULAR 2010, les groupes HLA ne permettent pas de prédire l'évolution d'un RI vers une PR. Dans notre étude, le typage HLA et notamment l'identification des allèles à risque ou protecteur ne semble pas avoir d'intérêt pour le diagnostic d'un rhumatisme débutant.

Les patients porteurs d'allèles à risque, notamment à l'état homozygote, produisent davantage d'auto-anticorps associés à la PR, lorsque l'on s'intéresse à l'ensemble de la cohorte. Ces patients sont déjà classés comme PR via les critères ACR/EULAR 2010.

Nous avons trouvé une correspondance entre le groupe des allèles à risque et la production d'autoanticorps, mais aussi un effet protecteur de certains allèles. En effet, nous n'avons pas trouvé de différence entre le groupe d'allèles à risque (R/R et R/X) et le groupe hétérozygote (P/R ?), ce qui montre l'influence importante des allèles protecteurs.

Ces résultats sont concordants avec la littérature [7, 10, 15]. A l'opposé, certains travaux montrent que les allèles neutres seraient associés à une moindre production d'autoanticorps que le groupe des allèles protecteurs [9, 10].

Une méta-analyse récente, menée par van der Woude D, et al, montre même que seul l'allèle DRB1\*13, et plus particulièrement DRB1\*1301, est associé à un effet protecteur. [12]

Notre étude met en évidence une activité plus importante de la maladie (selon le DAS44) chez les porteurs d'allèles à risque, ce qui n'est pas toujours observé dans la littérature [38, 39], même si la majorité des études vont dans ce sens.

Si le lien entre les allèles HLA-DRB1 à risque et les autoanticorps est bien connu, ce n'est que plus récemment que le lien entre ces allèles et l'atteinte structurale a été décrit, comme dans notre travail [13, 15, 16]. Ce résultat est logique, puisque l'on sait aujourd'hui que la production d'anti-CCP à un taux élevé est un marqueur de mauvais pronostic de l'évolution de la PR, sur le plan fonctionnel et de la destruction ostéocartilagineuse [13, 15, 16].

Enfin, nous avons montré que les patients porteurs d'allèle à risque présentaient non seulement une atteinte structurale plus importante mais également un rentissement fonctionnel plus sévère par rapport aux groupes de patients ayant des allèles protecteurs.

L'évolution structurale est bien rapportée, mais l'évolution fonctionnelle a été nettement plus rarement évaluée et nous n'avons pas connaissance d'étude faisant le lien entre allèles

à risque ou protecteurs et handicaps fonctionnel (HAQ). Pourtant, ce lien semble logique, puisque l'évolution fonctionnelle est en grande partie liée au caractère destructeur de la PR.

Il est intéressant de noter que les principales différences significatives sont notées entre le groupe allèles à risque (R/R et R/X) en comparaison aux groupes dit protecteur (P/P, P/X), mais que le groupe G2 ou hétérozygote (R/X) ne diffère pas du groupe protecteur, sauf pour la production d'anti-CCP (tendance). Ceci est à interpréter avec précaution, mais ces résultats semblent nous montrer que l'allèle à risque est contre-balançée par l'allèle protecteur. De ce fait, un des éléments qu'il serait possible d'approfondir est la comparaison des sous-groupes hétérozygotes R/X (sous-groupe du groupe d'allèles à risque) et R/P, afin d'étudier l'impact des allèles protecteurs sur les paramètres d'évolution d'un rhumatisme

Au total, les forces de notre étude sont qu'elle se base sur une cohorte bien documentée, qu'il s'agit de la première étude évaluant les allèles protecteurs de PR dans les rhumatismes débutants inclassés avec des résultats intéressants, notamment sur le poids potentiel d'un allèle protecteur sur le devenir d'un rhumatisme, notamment sur le plan pronostique. La principale faiblesse est le manque de données concernant le tabagisme et la parité, qui n'a pas permis d'étudier l'interaction de ces 2 facteurs avec les différents groupes d'allèles sur la production d'anti-CCP (et donc le diagnostic de PR). Nous allons utiliser d'autres moyens (enquête sous forme de questionnaire papier...) pour recueillir les données manquantes.

## V. Conclusion

Dans notre étude les patients présentant des allèles à risque ont présentés une évolution à la fois clinique, fonctionnelle et structurale plus sévère que les patients bénéficiant d'allèles protecteurs.

L'analyse génétique du HLA-DR ne fait pas partie de la pratique courante, bien qu'elle permettrait peut-être d'individualiser les patients à risque pour lesquels une surveillance rapprochée et une intensification thérapeutique serait nécessaire. Un prochain projet pourrait porter sur la réponse au traitement en fonction du profil génétique, afin d'adapter au mieux notre prise en charge.

## Bibliographie

1. van de Stadt LA, de Koning MH, van de Stadt RJ, et al. Development of the anti-citrullinated protein antibody repertoire prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;15:3226–3233
2. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012; 7(5): e35296
3. van der Woude D, Rantapää-Dahlqvist S, Ioan-Facsinay A, et al. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;15:1554–1561.
4. Brink M, Hansson M, Mathsson L et al. Multiplex analyses of antibodies against citrullinated peptides in individuals prior to development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;15:899–910
5. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ, et al. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 30: 1205–1213
6. du Montcel ST, Michou L, Petit-Teixeira E, et al. New classification of HLA-DRB1 alleles supports the shared epitope hypothesis of rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1063–1068
7. Gourraud PA, Dieude P, Boyer JF, et al. A new classification of HLA-DRB1 alleles differentiates predisposing and protective alleles for autoantibody production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:R27. doi: 10.1186/ar2131.
8. Elizabeth V Arkema, Barbara L Goldstein, William Robinson, et al. Anti-citrullinated peptide autoantibodies, human leukocyte antigen shared epitope and risk of future rheumatoid arthritis: a nested case–control study. *Arthritis Res Ther.* 2013 Oct 23; 15(5): R159.
9. Gyetvai A, Szekanecz Z, Soós L, et al. New classification of the shared epitope in rheumatoid arthritis: impact on the production of various anti-citrullinated protein antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:25–33.
10. Gourraud PA, Boyer JF, Barnetche T, et al. A new classification of HLA-DRB1 alleles differentiates predisposing and protective alleles for rheumatoid arthritis structural severity. *Arthritis Rheum.* 54:593–599. 10.1002/art.21630
11. Balsa A, Cabezón A, Orozco G, et al. Influence of HLA DRB1 alleles in the susceptibility of rheumatoid arthritis and the regulation of antibodies against citrullinated proteins and rheumatoid factor. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2)
12. Bang S.Y., Lee K.H., Cho S.K., et al. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA–DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheumatol.* 2010;62:369–377.
13. Combe B, Rinccheval N, Benessiano J, et al. Five-year favorable outcome of patients with early rheumatoid arthritis in the 2000s: data from the ESPOIR cohort. *J Rheumatol.* 2013 Oct;40(10):1650-7
14. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, le Cessie S, et al. The HLA–DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2007;15:425–432
15. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum.* 2005 Nov;52(11):3433-8

16. van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW, et al. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul;50(7):2113-21
17. Verpoort KN, Papendrecht-van der Voort EA, van der Helm-van Mil AH, et al. Association of smoking with the constitution of the anti-cyclic citrullinated peptide response in the absence of HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Arthritis Rheum.* 2007 Sep;56(9):2913-8
18. Goeb V, Dieude P, Vittecoq O, et al. Association between the TNFR2 196R allele and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R1056–R1062
19. Goëb V, Dieudé P, Daveau R, et al. Contribution of PTPN22 1858T, TNFR2 196R and HLA-shared epitope alleles with rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies to very early rheumatoid arthritis diagnosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Aug;47(8):1208-12
20. Meyer PW, Hodkinson B, Ally M et al. HLA-DRB1 shared epitope genotyping using the revised classification and its association with circulating autoantibodies, acute phase reactants, cytokines and clinical indices of disease activity in a cohort of South African rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res. Ther.* 2011;13:R160.
21. Reneses S, Gonzalez-Escribano MF, Fernandez-Suarez A, et al. The value of HLA-DRB1 shared epitope, -308 tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism, rheumatoid factor, anti-citrullinated peptide antibodies, and early erosions for predicting radiological outcome in recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009, 36:1143-1149
22. Innala L, Berglin E, Möller B, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2014 Apr 14;16(2):R94. doi: 10.1186/ar4540
23. Balandrau, N, Picard C, Revirion D et al. « HLA-DRB1 Genotypes and the Risk of Developing Anti Citrullinated Protein Antibody (ACPA) Positive Rheumatoid Arthritis ». *PloS One* 8, n° 5 (2013): e64108. doi:10.1371/journal.pone.0064108.
24. Meyer, Pieter W. A., Hodkinson B, Ally M, et al. « HLA-DRB1 Shared Epitope Genotyping Using the Revised Classification and Its Association with Circulating Autoantibodies, Acute Phase Reactants, Cytokines and Clinical Indices of Disease Activity in a Cohort of South African Rheumatoid Arthritis Patients ». *Arthritis Research & Therapy* 13, n° 5 (2011): R160. doi:10.1186/ar3479.
25. Michou L., Teixeira V. H., Pierlot C et al. « Associations between Genetic Factors, Tobacco Smoking and Autoantibodies in Familial and Sporadic Rheumatoid Arthritis ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 67, n° 4 (avril 2008): 466- 70. doi:10.1136/ard.2007.075622.
26. Reneses S, González-Escribano M-F, Fernández-Suárez A, et al. « The Value of HLA-DRB1 Shared Epitope, -308 Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Promoter Polymorphism, Rheumatoid Factor, Anti-Citrullinated Peptide Antibodies, and Early Erosions for Predicting Radiological Outcome in Recent-Onset Rheumatoid Arthritis ». *The Journal of Rheumatology* 36, n° 6 (juin 2009): 1143- 49. doi:10.3899/jrheum.081075.
27. Sanmartí R., Gómez-Centeno A., Ercilla G, et al. « Prognostic Factors of Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis: A Two Year Prospective Study after a Structured Therapeutic Strategy Using DMARDs and Very Low Doses of Glucocorticoids ». *Clinical Rheumatology* 26, n° 7 (juillet 2007): 1111- 18. doi:10.1007/s10067-006-0462-4.
28. Too, Chun Lai, Abqariyah Yahya, Shahnaz Murad, et al. « Smoking Interacts with HLA-DRB1 Shared Epitope in the Development of Anti-Citrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis: Results from the Malaysian Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (MyEIRA) ». *Arthritis Research & Therapy* 14, n° 2 (2012): R89. doi:10.1186/ar3813.
29. Van der Helm-van Mil, Annette H. M., Kirsten N, et al. « The HLA-DRB1 Shared Epitope Alleles Differ in the Interaction with Smoking and Predisposition to Antibodies to Cyclic Citrullinated Peptide ». *Arthritis and Rheumatism* 56, n° 2 (février 2007): 425- 32. doi:10.1002/art.22373.

30. Vesperini, Veronique, Cedric Lukaset al. « Association of Tobacco Exposure and Reduction of Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis: Results from a French Multicenter Cohort ». *Arthritis Care & Research* 65, n° 12 (décembre 2013): 1899- 1906.
31. Machado PM, Koevoets R, Bombardier C, et al. The value of magnetic resonance imaging and ultrasound in undifferentiated arthritis: a systematic review. *J Rheumatol Suppl.* 2011;87:31–7.
32. Salaffi F, Ciapetti A, Gasparini S, et al. A clinical prediction rule combining routine assessment and power Doppler ultrasonography for predicting progression to rheumatoid arthritis from early-onset undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* pp. 686–694.
33. Ten Cate DF, Luime JJ, Swen N, et al. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis - a systematic review of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R4.
34. Peschken CA, Robinson DB, Hitchon CA, et al. Pregnancy and the risk of rheumatoid arthritis in a highly predisposed North American Native population. *J Rheumatol.* 2012 Dec;39(12):2253-60
35. Guthrie KA, Dugowson CE, Voigt LF, et al. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2010 Jul;62(7):1842-8
36. Masi AT, Feigenbaum SL, Chatterton RT. Hormonal and pregnancy relationships to rheumatoid arthritis: convergent effects with immunologic and microvascular systems. *Semin Arthritis Rheum.* 1995 Aug;25(1):1-27
37. Salliot C, Bombardier C, Saraux A, et al. Hormonal replacement therapy may reduce the risk for RA in women with early arthritis who carry HLA-DRB1 \*01 and/or \*04 alleles by protecting against the production of anti-CCP: results from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1683-6
38. Mourad J, Monem F. HLA-DRB1 allele association with rheumatoid arthritis susceptibility and severity in Syria. *Rev Bras Reumatol.* 2013 Feb;53(1):47-56
39. Toussirot E, Auge B, Tiberghien P, et al. HLA-DRB1 alleles and shared amino acid sequences in disease susceptibility and severity in patients from eastern France with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999 Jul;26(7):1446-51
40. Vittecoq O, Lequerre T, Goeb V, Le Loet X, Abdesselam TA, Klemmer N. Smoking and inflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(5):923–935
41. Klareskog L., Stolt P., Lundberg K et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheumatol.* 2006;54:38–46
42. Le Loet X, Nicolau J, Boumier P et al. Validation of the ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis on the very early arthritis community-based (VErA) cohort : improvement after excluding erosion. submitted

---

## IMPACT DES ALLELES HLA A RISQUE ET PROTECTEURS SUR LE DEVENIR D'UN RHUMATISME INFLAMMATOIRE DEBUTANT ISSU DE LA COHORTE VErA

Mots clés : allèles HLA, polyarthrite rhumatoïde, anti-CCP, activité de la maladie, pronostique, cohorte VErA

---

Introduction : La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques en France. L'objectif de notre étude était d'étudier le rôle des allèles protecteurs de PR dans le devenir de rhumatismes débutants pour lesquels aucun diagnostic n'avait été posé lors de la première consultation.

Méthodes : Nous avons suivi 312 patients présentant au moins 2 gonflements articulaires depuis plus de 4 semaines et moins de 6 mois, pendant 10 ans. A chaque consultation, les patients pouvaient être classés comme ayant une PR ou un autre rhumatisme (AR) selon les critères ACR/EULAR 2010. Les données recueillies concernant les patients comportaient le nombre d'articulations gonflées et douloureuses, un questionnaire de qualité de vie (HAQ), la quantification de l'activité du rhumatisme (DAS44), l'évaluation radiologique par le score de Sharp van der Heijde et biologique par le dosage de la VS, la CRP, des anti-CCP et des facteurs rhumatoïdes. La réalisation du typage HLA-DRB1, nous a permis de classer les patients selon 4 groupes : à risque, neutre, protecteur et hétérozygote.

Résultats : Le typage HLA-DRB1 n'est pas prédictif de l'évolution vers l'un ou l'autre des rhumatismes chez les patients pour lesquels le diagnostic n'est pas fait à l'inclusion. Le groupe allèles à risques présente des taux significativement plus élevés de facteur rhumatoïde, d'anti-CCP, que le groupe protecteur. De même, le score de Sharp, le HAQ et le DAS44 sont plus élevés dans le groupe à risque. Nous n'avons trouvé aucune différence concernant le syndrome inflammatoire. Il existe une tendance ( $p=0.06$ ) à une surproduction d'anti-CCP chez les PR fumeurs.

Conclusion : L'étude du HLA-DRB1 ne permet pas de prédire l'évolution d'un rhumatisme inclassé. La présence d'au moins un allèle à risque est significativement liée à plusieurs facteurs de mauvais pronostic.