

Évaluation de la synovite infra-clinique par le dosage de la calprotectine sérique et par l'échographie : résultats de la cohorte ESPOIR

Céline Lorin

▶ **To cite this version:**

Céline Lorin. Évaluation de la synovite infra-clinique par le dosage de la calprotectine sérique et par l'échographie : résultats de la cohorte ESPOIR. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01517414

HAL Id: dumas-01517414

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01517414

Submitted on 3 May 2017

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.

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

FACULTE DE MEDECINE GRENOBLE

Année 2017

EVALUATION DE LA SYNOVITE INFRA-CLINIQUE PAR LE DOSAGE DE LA CALPROTECTINE SERIQUE ET PAR L'ECHOGRAPHIE: RESULTATS DE LA COHORTE ESPOIR

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

LORIN Céline

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le : 20 AVRIL 2017

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du Jury : M. le Professeur GAUDIN Philippe

Membres :

M. Docteur BAILLET Athan (Directeur de Thèse)

M. le Professeur JUVIN Robert

Mme le Docteur PACLET Marie-Hélène

Mme le Docteur CLAY Marine

*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

EVALUATION DE LA SYNOVITE INFRA-CLINIQUE PAR LE DOSAGE DE LA CALPROTECTINE SERIQUE ET PAR ECHOGRAPHIQUE : RESULTATS DE LA COHORTE ESPOIR.

LORIN Céline

Structure de Rattachement :

Université Grenoble Alpes

621 Avenue Centrale

38041 Saint Martin d'Hères

France

Conflit d'intérêt pour chaque auteur : Aucun

Mots Clés: calprotectine, échographie, polyarthrite rhumatoïde

Remerciements

Le**Pr Gaudin** pour avoir présidé ce jury. Je vous remercie de m'avoir accompagné avec toute votre gentillesse et votre dynamisme tout au long de mon internat.

Le**Dr Baillet**, mon directeur de thèse, sans qui tout ça n'aurait pas vu le jour, merci pour tout le temps que tu m'as consacré, ton soutien, tous ces bons moments à tes côtés et surtout ton Evidence-Based Medicine.

Le**Pr Juvin** pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse, et pour tous ces moments enrichissant à vos côtés, et d'avoir pu profiter de votre expérience.

Le **Dr Paclet** qui a bien voulu prendre part à ce jury, et pour votre implication de près dans cette étude.

Le **Dr Clay** pour avoir fait partie de mon jury, d'avoir participé à ce travail, et d'être celle que tu es. Merci pour tous ces moments que nous avons partagé…

Merci au Dr Gilson, pour ta confiance, pour m'avoir éclairé tout au long de mon cursus, de ta connaissance et de ta sagesse.

Merci à toi Chef pour tes avis éclairés, à toi Roch pour ton amitié, ton soutien et pour l'approche transversale de notre discipline.

Merci à tous mes co-internes cliniciens et imageurs pour tous ces moments passés ensemble, de m'avoir supporté, et tout particulièrement à toi Xavier.

Merci à toute l'équipe de rhumatologie, avec laquelle j'ai passé d'excellents moments, et à toi Anna pour ta gentillesse et ton dynamisme.

Et un grand merci à ma famille et à mon mari pour votre amour et votre soutien, à mes enfants Agathe et Baptiste qui illuminent ma vie.

UFR de Médecine

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

SOMMAIRE

Abréviations ..……..……...9

Résumé…….....10

Partie 1: Introduction……..12

1) La polyarthrite rhumatoïde ……...12
   a. Généralités……..12
   b. Physiopathologie……12
   c. Evaluation de l'activité inflammatoire de la maladie…….14
2) La calprotectine sérique……..15
3) La cohorte ESPOIR ..……..16
4) Hypothèse ……..……..16

Partie 2: Article : Evaluation de la synovite infra-clinique via le dosage de la calprotectine sérique et l'échographie dans la cohorte ESPOIR……...17

Introduction . ……..…19
Matériel et méthodes…….21
Résultats.....……24
Discussion ...…….…….26
Références..……..30
Annexes …….35

Partie 3: Discussion……..39

Conclusion……...……..42

Bibliographie……...43

Serment d'Hippocrate……47

Abréviations

ACPA: anticorps anti-peptides citrullinés

ACR = American College of Rheumatology

bDMARDs: biologic Disease Modifying Anti Reumatic Drugs

CRP : protéine C réactive

DAS28-VS = Disease Activity Score sur 28 articulations en utilisant la Vitesse de Sédimentation

EVA : échelle visuelle analogique

ESPOIR : étude et suivie de polyarthrite récentes indifférenciées

HAQ = Health Assessment Questionnaire

MCP : métacarpo-phalangienne

MTP : métacarpo-phalangienne

OMERACT : outcome mesures in rheumatology

sDMARDs: synthetic Disease Modifying Anti Reumatic Drugs

ROS : reactive oxygen species

S100 A8A9 = calprotectine sérique

SHS : Score de Sharp Modifié par Van Der Heijde

VS : vitesse de sédimentation

Résumé

Introduction: L'objectif est d'évaluer la synovite infra clinique de polyarthrites récentespar le dosage sérique de la calprotectine sérique et par l'échographie dans la cohorte d'Etude et Suivi de POlyarthrites Indifférenciées Récentes (ESPOIR).

Matériels et méthodes: 127 patients des 813 patientsde la cohorte ESPOIR ont bénéficié d'un dosage de la calprotectine sérique et d'une échographie à l'inclusion avec évaluation des érosions sur 6 articulations (métacarpo-phalangiennes (MCP) 2 et 5 et métatarso-phalangiennes (MTP) 5) et des synovites en mode B et doppler sur 10 articulations (MCP2 à 5 et MTP5) définies selon les critèresde l'OMERACT. La progression et la progression radiologique rapide étaient définies par une augmentation de respectivement 1 et 5 points du score de Sharp Total modifié par Van der Heijde(SHS) à un an. Les tests de Mann Whitney et Wilcoxon et le test de Fisher ont été utilisés.

Résultats : Il n'a pas été mis en évidence d'association entre le taux de calprotectine et les scores échographiques. Le taux de calprotectine est plus important chez les patients sérodéfinis (présence de facteurs rhumatoïdes et/ou anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA). La présence d'érosions sur l'échographie initiale est prédictive d'un score de Sharp Total élevé à 1 an (p=0,03). Une concentration de calprotectine supérieure à 220ng/ml est prédictive de la progression radiologique (RR=1,96 IC95% [1,36 ; 2,87]) et de la progression radiologique rapide (RR=1,24 IC95% [1,12 ; 1,38] à 1 an.

Conclusion : Il n'a pas été mis en évidence d'association entre le taux de calprotectine et le score échographique. La présence d'érosions échographiques initiales et un taux de calprotectine sérique>220ng/ml seraient prédictifs d'une progression radiologique.

Abstract

Evaluation of Calprotectin Level as a Surrogate Marker of Synovial Inflammation in Early Rheumatoid Arthritis: Results From a French National Multicenter Cohort

Introduction: The objective is to evaluate the subclinical synovitis of early arthritis by the serum calprotectin and ultrasound in a French National Multicenter Cohort.

Materials and methods: 127 patients of the 813 patients in the French Cohorte benefited the inclusion of a serum calprotectine assay and ultrasound for detection bone erosion on 6 joints (MCP2, MCP 5 and MTP5) and B-mode and Doppler synovitis on 10 joints (MCP2 to MCP 5 and MTP5)defined by the OMERACT criteria. Rapid progression and progression were defined as an increase of 1 and 5 points respectively in the Total SharpVan der Heijdescore (SHS) at one year. The Mann Whitney and Wilcoxon tests and the Fisher test were used.

Results: There was no association between calprotectin level and ultrasound scores. The rate of calprotectin is greater in patients with rheumatoid factors and / or anti-citrullinated protein/peptide antibodies. The presence of erosions on the initial ultrasound is predictive of radiological progression at 1 year ($p = 0.03$). A calprotectin concentration > 220 ng/ml is predictive of progression (RR = 1.96 95%CI [1.36, 2.87]) and rapid radiological progression (RR = 1.24 95% CI [1.12 ; 1.38].

Conclusion: There was no association between the calprotectin level and the ultrasound score at baseline. The presence of initial ultrasound erosion and a serum calprotectin level> 220ng / ml would be predictive of radiological progression.

Partie 1: Introduction

1) La polyarthrite rhumatoïde

a) généralités

La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent avec une prévalence estimée entre 0,2 et 0,5% de la population générale[1]. Il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire chronique d'origine multifactorielle (génétique et environnementale) responsable d'une destruction articulaire par un mécanisme auto-immun par production d'anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA). Elle se manifeste préférentiellement par une polyarthrite bilatérale et symétrique avec des synovites des articulations distales (métacarpo-phalangiennes, inter phalangiennes proximales, poignets), et des ténosynovites. L'atteinte des grosses et moyennes articulations comme les genoux, coudes, épaules n'est pas rare.

La sévérité de la maladie est liée à l'atteinte structurale, c'est-à-dire radiologique, avec un risque de destruction articulaire responsable à terme d'un handicap, mais également au sur-risque cardiovasculaire qui est la première cause de mortalité et aux manifestations extra-articulaires, plus rare[2].

b) Physiopathologie

- Phase de déclenchement de la maladie

Les facteurs environnementaux tels que le tabac et les bactéries de la sphère buccale comme *Porphyromonas Gingivalis* favorisent la citrullination des protéines qui sont présentées par l'épitope partagé des molécules HLADRB[3] des cellules présentatrices d'antigène. Il en résulte la stimulation de l'immunité adaptative et

notamment l'activation de lymphocytes T réactifs[45]. L'immunité innée est également activée par les Tool-Like Receptors. Les cellules myéloïdes puis les lymphocytes T activés sont recrutés au niveau de la synoviale produisant des cytokines de type Th1 qui activent les cellules résidentes (lymphocytes B, macrophages, cellules endothéliales, fibroblastes) qui libèrent les chimiokines et cellules d'adhésion qui amplifient la réaction inflammatoire en recrutant les monocytes et polynucléaires neutrophiles.

- Phase d'inflammation de la synoviale

La synoviale est constituée principalement de synoviocytes fibroblastiques et de quelques synoviocytes macrophagiques. Les macrophages activés produisent de médiateurs primaires (prostaglandines, leucotriènes, radicaux libres, enzymes contenues dans les granules) et secondaires les cytokines pro-inflammatoires (IL1-, IL-6, TNF-α). L'IL-1-β, le TNFα et l'IL-6 sont des médiateurs clefs de l'inflammation. Ils contrôlent la production de nombreuses cytokines comme le Fibroblast Growth Factor, le Vascular Endothelial Growth Factor et les chimiokines mais aussi des molécules d'adhésion qui interviennent également dans la réaction inflammatoire en favorisant l'angiogenèse et le recrutement des cellules dans la synoviale. Les synoviocytes fibroblastiques rhumatoïdes sont caractérisés par leur capacité de prolifération, avec perte de l'inhibition contact et défaut de mort cellulaire par apoptose.

- Phase de destruction articulaire

Les cytokines IL-1, IL-6 et TNF-α induisent également la synthèse de métalloprotéases, cathepsines et collagénases responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage. Ila été mis en évidence une implication du

complexe RANK/RANKL par expression à la surface cellulaire des ostéoblastes, des synoviocytes fibroblastiques, des lymphocytes T activés et B du RANKL qui active les pré-ostéoclastes.

c) Evaluation de l'activité de la maladie

L'évolution de la maladie se fait surtout les deux premières années, nécessitant une prise en charge précoce[6]. L'objectif est un contrôle serré de la maladie pour prévenir l'évolution structurale[7], avec pour objectif la rémission clinique ou la faible activité de la maladie, définie par l'absence de signes ou symptômes de l'activité inflammatoire de la maladie.

L'évaluation de l'activité de la maladie se fait de manière courante par un algorithme composite le Disease Activity Score 28 comprenant le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, l'EVA maladie, et la VS. Les lésions articulaires sont liées au degré d'inflammation et au nombre d'articulations gonflées, mais pas au nombre d'articulations douloureuses[8]. Malgré la rémission selon le DAS28, les patients présentant des articulations gonflées progressent plus sur le plan structural que les patients n'ayant plus d'articulations gonflées[9]. Le nombre d'articulations gonflées serait plus prédictif de l'évolution structurale que la CRP[10].

L'évaluation échographique pour le diagnostic de synovite inflammatoire est plus sensible que l'examen clinique[11], avec une bonne reproductibilité intra et inter observateurs. Elle est de plus en plus utilisée en pratique courante pour optimiser la prise en charge thérapeutique[12] .Une définition standardisée des lésions

échographiques a été définie par l'OMERACT pour la synovite en mode B, doppler et pour les érosions[13].La combinaison optimale du nombre d'articulations pour évaluer l'activité inflammatoire n'est pas encore établie[14].La persistance de synovites sur une évaluation restreinte d'articulations (poignets, MCP, chevilles et MTP), serait prédictive d'une rémission instable.[15]

2) La calprotectine ou protéinesS100A8/A9

Les polynucléaires neutrophiles sont des cellules clés impliquées précocement dans le développement des rhumatismes inflammatoires et dans la destruction articulaire par la production de dérivés radicalaires de l'oxygène (ROS), de protéases mais également de cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines, et de facteurs de croissances. Les granulations des polynucléaires contiennent des métalloprotéinases matricielles et de la NADPH oxydase productrice de ROS, jouant un rôle important dans la dégradation de la matrice extracellulaire. Elles seraient activées par l'hétérodimère S100A8/A9, correspondant à 40% des protéines du cytosol des polynucléaires.

Les profils protéiques de liquides articulaires ont été établis sur des liquides articulaires de rhumatismes inflammatoires et d'arthrose, objectivant trois marqueurs biologiques qui sont surexprimés dans les liquides articulaires de polyarthrites rhumatoïdes: les protéines S100A8/A9 et A12[16]. Ce taux n'est pas corrélé au nombre de polynucléaires neutrophiles suggérant une production ectopique dans le tissu synovial.

3) La cohorte ESPOIR

La cohorte ESPOIR (Etude et Suivi de POlyarthrites Indifférenciées Récentes)[17]est une cohorte française multicentrique longitudinale et prospective de 813 patients à l'inclusion, souffrant d'au moins 2 articulations inflammatoires depuis au moins 6 semaines et évoluant depuis moins de 6 mois, sans traitement de fond synthétique (sDMARDs) ou biologique, ou corticoïde. Les patients ont été inclus de décembre 2002 à mars 2005, puis suivis tous les 6 mois les 2 premières années puis un fois par an pendant 10 ans. A chaque visite ont été recueillies des données clinico-biologiques et radiographiques. ESPOIR est la plus grande cohorte de rhumatismes inflammatoires. Elle a permis d'établir, entre autres, les critères ACR/EULAR 2010 pour le diagnostic précoce de polyarthrite nécessitant le traitement par méthotrexate.

4) Hypothèse

Puisque la calprotectine joue un rôle prépondérant dans le processus inflammatoire articulaire, nous avons fait l'hypothèse que la calprotectine sérique pouvait être un biomarqueur de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde, plus sensible et plus spécifique que la CRP à synthèse hépatique, et qu'elle serait donc associée à la synovite échographique en mode B, doppler et à la détection d'érosion échographique.

Partie 2 : Article

Evaluation de la synovite infra-clinique par le dosage de la calprotectine sérique et par l'échographique : résultats de la cohorte ESPOIR.

Auteurs : C.Lorin[1], M.Clay[1], MH Paclet[2], M.Chevreau[3], T.Funck Brentano[4], O.Vittecoq[5], P.Dieudé[6], P.Gaudin[1], A.Baillet[1]

Affiliations:

[1] Service de Rhumatologie, Hôpital Sud, CHU de Grenoble, Echirolles,

[2] Université Grenoble Alpes, GREPI-UGA EA7408es,

[3] Service de Rhumatologie,Centre Hospitalier Métropole Savoie

[4] Hôpital Pitié-Salpêtrière

[5] Département de rhumatologie, Hôpital universitaire de Rouen, France.

[6] [2]Service de rhumatologie, hôpital Bichat, Paris

Déclaration de liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements: Une subvention de Merck Sharp et Dohme (MSD) a été attribuée les cinq premières années. Deux autres subventions de l'INSERM ont été obtenues pour soutenir une partie de labase de données. La Société Française de Rhumatologie, Pfizer, Abbvie, Roche-Chugai a également soutenu l'étude de cohorte ESPOIR. "

Nous tenons également à remercier Nathalie Rincheval (CHU Montpellier et EA2415) qui a réalisé le suivi et la gestion des données, et tous les chercheurs qui ont recruté et suivi les patients (F.Berenbaum, Paris - Saint Antoine, MC. Boissier, Paris Bobigny, A.Cantagrel, Toulouse, B. Combe, Montpellier, M.Dougados, Paris-Cochin, P Fardelone et P Boumier Amiens, B. Fautrel, Paris-La Pitié, RM. Flotte, Lille, Ph. Goupille, Tours, F. Liote, Paris- Lariboisière, O Vittecoq, Rouen, X Mariette, ParisBicêtre, O Meyer et Ph Dieude, Paris Bichat, A.Saraux, Brest, Th Schaeverbeke, Bordeaux, J. Sibilia, Strasbourg)

V. Devauchelle et C Lukas pour la lecture de rayons X et S. Martin (Paris Bichat) qui a effectué toutes les dosages centraux de CRP, IgA et IgM facteur rhumatoïde et anticorps antiCCP.

Les auteurs remercient Mme Sylvie Papacatsis pour sa contribution dans cette étude.

Conflit d'intérêts: aucun

Financement: Cette étude a été financée par le service scientifique de la Délégation de la recherche clinique(DRCI), CHU de Grenoble.

Introduction

L'évaluation de l'activité inflammatoire de la maladie est un élément clé de la prise en charge des arthrites débutantes. L'instauration d'un traitement précoce et un contrôle « serré » de la maladie permettrait une meilleure évolution clinique et structurale (1,2,3). Le Disease Activity Score 28 (DAS 28) utilisé en pratique courante pour évaluer l'activité inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde présente des limites. Les éléments subjectifs comme le nombre d'articulations douloureuseset l'appréciation globale de la maladie ont un poids important dans le calcul de ce score composite,le risque étant l'évolution structurale lors de la persistance d'articulations gonflées chez les patients considérés en rémission clinique (DAS28<2,6)(4). Cette évolution serait plutôt liée aux articulations gonflées qu'aux articulations douloureuses(5).

L'échographie de plus en plus utilisée en pratique courante offre l'avantage d'évaluer instantanément l'importance de la synovite en mode B, sa vascularisation en mode Doppler Puissance et la présence d'érosions osseuses. Elle est aussi plus sensible que la clinique pour évaluer l'inflammation articulaire(6) et que les radiographies standards pour l'évaluation précoce les érosions osseuses dans l'arthrite débutante (7). L'échographie est plus facilement disponible mais nécessite une courbe d'apprentissage et un temps d'évaluation, ce qui soulève l'intérêt d'un marqueur biologique corrélé à l'inflammation infra-clinique et « facilement dosable ».

La calprotectine, hétérodimère S100A8/A9 majoritairement leucocytaire (40% des protéines du cytosol des polynucléaires neutrophiles), appartient à la classe des protéines « de danger » ou alarmines. Elle est sécrétée par les polynucléaires neutrophiles et les monocytes au niveau des sites inflammatoires. Des concentrations élevées de calprotectine ont été mises en évidence dans le plasma et

dans le liquide synovial chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (8,9). Cette concentration est significativement corrélée à l'activité clinique de la maladie, ainsi qu'avec des marqueurs de l'inflammation tels que la VS et la CRP (10–13). La calprotectine est aussi prédictive de la destruction articulaire à court (14) et long terme (15).

Le dosage sérique de la calprotectine et l'échographie articulaire semblent être deux outils intéressant pour évaluer la synovite infra clinique. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'association entre le dosage sérique de la calprotectine et l'échographie articulaire (mode B et doppler) dans l'évaluation de la synovite infra clinique de polyarthrites récentes indifférenciées dans la cohorte ESPOIR.

Matériel et méthodes

Patients

813 patients ont été inclus dans la cohorte ESPOIR (Etude et Suivi des POlyarthrites Indifférenciées Récentes), parmi lesquels 127 patients ont bénéficié d'une échographie à l'inclusion avec évaluation des synovites et des érosions. La cohorte ESPOIR est une cohorte nationale française de patients ayant au moins 2 articulations inflammatoires depuis au moins 6 semaines et évoluant depuis moins de 6 mois, sans traitement de fond par Disease-Modifying Antirheumatic Drugs(DMARDs) synthétiques ou biologiques, ni corticoïdes. Les patients ont été inclus de 2002 à 2005, dans des hôpitaux ou dans des cabinets libéraux, avec un suivi tous les 6 mois pendant 2 ans puis un suivi annuel pendant 10 ans. Au cours du suivi, les patients présentant un autre diagnostic que celui de polyarthrite rhumatoïde ont été exclus. L'âge, le sexe, les traitements pharmaceutiques, le DAS 28-VS, le Health Assessement Questionnaire (HAQ), les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA), les Facteurs Rhumatoïdes, le dosage de la calprotectine ont été colligés lors de l'inclusion. Le protocole d'étude a été validé par le comité d'Ethique de Montpellier et le consentement écrit a été obtenu pour chaque patient à l'inclusion.

Dosage sérique de calprotectine

Des prélèvements sanguins ont été réalisés à l'inclusion et immédiatement conservés et congelés à -80°C. Un centre unique était en charge pour manipuler et analyser les données biologiques. Le dosage sérique de la calprotectine a été obtenu par une méthode ELISA (Hycult, Netherlands).

Evaluation échographique

127 patients sur les 813de la cohorte ESPOIR ont bénéficié d'une évaluation échographique dans 4 centres sans connaître les données cliniques. Les érosions ont été évaluées sur six articulations: les articulations métacarpo-phalangiennes (MCP) 2 et 5 et métatarso-phalangiennes (MTP) 5 droites et gauches, et les synovites sur dix articulations MCP 2 à 5 et MTP 5 droites et gauches. Cette association d'articulations a été utilisée pour l'évaluation échographique car elle correspond aux articulations les plus fréquemment atteintes dans la polyarthrite rhumatoïde(16). La présence ou l'absence de synovites a été recherchée en mode B et doppler, et une échelle semi-quantitative a été utilisée selon les critères de l'OMERACT(17) pour quantifier le caractère inflammatoire de la synovite en mode doppler (grade 0: absence de débit dans la synoviale, grade 1: débit < 1/3, grade 2: débit ≤2/3 et grade 3: débit > 2/3)(18) et pour quantifier la taille des érosions (grade 0: pas d'érosion, grade 1: érosion ≤ 1mm, grade 2: érosion 1-2mm, grade 3: érosions 2-4mm, grade 4: érosion > 4mm).Le score échographique était composé de la somme des synovites en mode B, en mode doppler et la somme des érosions. La reproductibilité inter-observateur évaluée sur 20 images en mode B et 30 images de synovites en mode doppler en aveugle des données cliniques était bonne (K à 0,82 pour les synovites en mode B, et 0,92 en mode doppler)(19).

Analyse radiographique

Deux rhumatologues experts ont analysé les radiographies des mains et poignets (face) et des pieds (face et 3/4), à l'inclusion et à 12 mois en utilisant le total Sharp-Van Der Heijde Score modifié (SHS) dans les 24h suivant les analyses biologiques.

La progression radiologique et la progression radiologique rapide ont été définies par une augmentation de respectivement 1 point et 5 points du SHS à un an (20). Les radiographies ont été analysées sans connaissance des données clinico-biologiques. La reproductibilité intra et inter observateurs était bonne (21).

Analyse statistique

Nous avons évalué si notre échantillon était représentatif de la population de la cohorte ESPOIR par le test de Fisher ou de chi². Les caractéristiques de la population ont été décrites en médiane et écart interquartile pour les variables continues, en pourcentage pour les valeurs catégorielles.

Nous avons également recherché s'il existait une association entre le dosage la calprotectine sérique et le score échographique (mode B, mode Doppler, érosion), et entre le dosage de la calprotectine sérique et la concentration d'ACPA et de facteurs rhumatoïdes, pour cela nous avons utilisé les tests de Mann Whitney et Wilcoxon. La prédiction de l'évolution structurale par le score échographique en mode B, mode doppler et érosions a également été évaluée parles tests de Mann Whitney et Wilcoxon.

Nous avons évalué le risque de progression radiologique lorsque la concentration de calprotectine sérique est inférieure ou supérieur à 220ng/ml par le test de Fisher. Le seuil de 220ng/ml correspond à deux fois la borne inférieure de la norme de la concentration sérique normale de calprotectine (110 – 3300 ng/ml), pour un seuil de détection de 1,6ng/ml.

Un test était statistiquement significatif pour une valeur de $p< 0.05$. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du Logiciel GraphPad Prism.

Résultats

Etude de la population

Le dosage de la calprotectine sérique a été réalisé chez 813 patients, dont 127 ont bénéficié d'une échographie articulaire à l'inclusion. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre l'ensemble de la cohorte ESPOIR et notre groupe de 127 patients, à l'exception des facteurs rhumatoïdes qui sont significativement moins présents chez les patients ayant eu une échographie. Les caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau 1.

Association entre la concentration de calprotectine sérique et l'échographie

Aucune association n'a été mise en évidence entre le taux initial de calprotectine sérique et les scores échographiques (mode B, mode doppler et érosions).La concentration sérique de calprotectine n'est pas associée à la présence de doppler au sein des synovites, ni à la présence d'érosions échographiques initiales.

Association entre la concentration de calprotectine sérique et les ACPA et facteurs rhumatoïdes

La concentration de calprotectine est significativement plus importante en présence de facteurs rhumatoïdes et d'ACPA (**Figure 1**).

Prédiction de la progression radiologique à 1 an par l'échographie (érosions, mode B et mode Doppler)

Une association a été mise en évidence entre la présence d'érosions sur l'échographie initiale et la progression radiologique à 1 an et ce de manière

significative. Aucune relation statistique n'a été mise en évidence entre l'échographie en mode B ou doppler et un SHS élevé à 1 an (**Figure 2**).

Prédiction de la progression radiologique à 1 an par la concentration de calprotectine sérique

Une concentration de calprotectine sérique supérieure à 220ng/ml serait un facteur prédictif deprogression radiologique. Elle entrainerait un risque de progression radiologique deux fois plus important(RR=1,96 IC95% [1,36 ; 2,87]) et de progression radiologique rapide 1.24 fois plus important (RR=1,24 IC95% [1,12 ; 1,38]) à 1 an par rapport à une concentration de calprotectine sérique < 220ng/ml (**Figure 3**).

Discussion

L'étude du sous-groupe de patients de la cohorte ESPOIR de polyarthrites récentes ayant bénéficié d'une échographie à l'inclusion n'a pas permis de mettre en évidence d'association entre l'évaluation de la synovite infra clinique échographique et le dosage de la calprotectine sérique. Nous avons pu montrer que la présence d'érosions sur les échographies initiales et une concentration de calprotectine sérique supérieur à 220 ng/ml étaient prédictives de la progression radiologique et de la progression radiologique rapide à 1 an. L'échographie dans les polyarthrites récentes permettrait de repérer les patients à fort risque évolutif qui pourraient bénéficier d'une prise en charge plus agressive afin de prévenir la progression radiologique et donc la destruction articulaire.

La principale force de notre étude est l'utilisation de données de la plus grande cohorte prospective de polyarthrites récentes, avec un recrutement important de patients avec 127 patients inclus pour l'évaluation échographique, avec des données biologiques, immunologiques, radiologique et échographiques de bonnes qualités, avec peu de données manquantes dans la sous population étudiée. Il s'agit à notre connaissance de la première étude comparant l'évaluation de la synovite infra-clinique par le dosage de la calprotectine et par l'échographie dans une cohorte de polyarthrites récentes et non des polyarthrites établies. Le dosage de la calprotectine sérique était centralisé, limitant les biais de mesure. La reproductibilité des résultats échographiques et du SHS était bonne. La sous population de patients ayant bénéficié d'une échographie pour évaluer l'inflammation articulaire était comparable à l'ensemble du reste de la cohorte ESPOIR, à l'exception des facteurs rhumatoïdes. Les patients analysés dans notre étude n'avaient pas plus de critères de sévérité que le reste de la cohorte.

Quelques limites de notre étude doivent être soulignées. Tout d'abord la présence de données uniquement à l'inclusion sans suivi biologique et échographique, n'a pas permis d'analyse longitudinale. Du fait de nombreuses données radiologiques manquantes, nous n'avons pas réalisé d'évaluation de la progression structurale à 3 et 5.ans.

Les données échographiques de la cohorte n'évaluaient pas l'ensemble des articulations inflammatoires mais uniquement 10 articulations excluant les poignets, les genoux, grosses articulations fréquemment atteintes dans la polyarthrite rhumatoïde. Lorsque ces articulations sont le siège d'arthrites, elles augmentent probablement de manière significative la concentration de calprotectine, non évaluée par l'échographie, pouvant nous faire conclure à tort à l'absence d'association entre l'échographie et la concentration sérique de calprotectine. Des combinaisons d'articulations à évaluer en échographie ont été analysées suggérant que l'analyse bilatérale de 7 articulations et 2 tendons (MCP1 et 2, IPP3, radiocarpiennes, coudes, MTP1 et 2, tibial postérieur, et extenseur ulnaire du carpe) et de 9 articulations et 2 tendons (association précédente et MCP5 et MTP5) conservés 89 à 93% de l'information de l'évaluation de 36 articulations(22). Une autre étude a objectivée une activité doppler plus importante au niveau des MCP2 et 3, des poignets et des genoux, le score doppler de cette combinaison retrouve une sensibilité et une valeur prédictive négative élevée (respectivement 98,1% et 96,2%), et une bonne corrélation avec le score doppler total de 24 articulations(23). Cette analyse a possiblement sous-estimé l'activité échographique de la maladie.

La médiane du taux de calprotectine dans notre étude était autour de 378ng/ml, pour 1149ng/ml sur l'étude évaluant l'association calprotectine et synovite échographique,

avec un potentiel biais de mesure. En effet plusieurs tests ELISA sont utilisés dans la littérature.

L'effectif des patients ayant bénéficié d'une échographie n'était pas suffisant pour ajuster sur les potentiels biais de confusion dans une analyse multivariée. La prise de corticoïdes ou de sDMARDs à court terme pourrait influencer les données sur la calprotectine, en inhibant les marqueurs de l'inflammation. Cependant, la plupart des patients étaient naïfs de corticostéroïdes à l'inclusion (seulement 18 patients sur 127, soit 15% avaient eu des corticoïdes à l'inclusion, et 7 patients sur 127 soit 5% avaient reçus un sDMARDs). L'influence des ACPA n'a pas été évalué au cours de cette étude mais il avait déjà été suggéré que la calprotectine sérique était un facteur prédictif de la progression radiologique indépendamment de la CRP et des ACPA mais pas des érosions initiales.

L'association entre la calprotectine sérique et la présence de facteurs rhumatoïdes et ACPA, a déjà été suggérée (24), ce qui est cohérent avec nos résultats. Cependant, nos résultats sont contradictoires avec les données de la littérature. En effet, il a été mis en évidence une corrélation entre le dosage de la calprotectine et le score échographique dans d'autres études (25,26). Une des deux études évaluait la corrélation dans un contexte de polyarthrites établies et non de polyarthrites débutantes comme dans la cohorte ESPOIR, avec des mécanismes physiopathologiques potentiellement différents. De plus, les scores échographiques utilisés étaient différents de celui utilisé dans la cohorte ESPOIR, une étude utilisant le score allemand US7 analysant les poignets, les métacarpo-phalangiennes 1 et 2, les inter phalangiennes 1,2, et les métatarso-phalangiennes 2 et 5, et l'autre analysant 78 articulations, 36 tendons, 2 bourses. Les patients n'étaient pas systématiquement naïf de traitement.

La place de la calprotectine sérique reste encore à préciser, elle est corrélée à la clinique, aux autres marqueurs biologiques (VS et CRP)(27), et est prédictive de la progression radiologique. Cependant, elle n'est pas associée à l'échographie qui a une sensibilité de détection de synovite plus élevée que la clinique, et ne semble donc pas être le reflet de l'activité de la polyarthrite. La concentration de la calprotectine est augmentée dans les liquides synoviaux et dans le sérum de patients présentant une polyarthrite, mais possiblement non corrélé. Une calprotectine sérique supérieure à 220ng/ml et la détection d'érosions en échographie plus sensible qu'en radiographie semblent être prédictives d'une progression radiologique, et pourraient aider le clinicien dans la stratégie thérapeutique.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'absence d'association entre la calprotectine sérique et l'évaluation échographique de la synovite avec des combinaisons articulaires réduites corrélées à l'activité échographique globale, ainsi que la prédictibilité d'un taux de calprotectine > 220 ng/ml pour la progression radiologique.

Références

1. Knudsen LS, Ostergaard M, Baslund B, Narvestad E, Petersen J, Nielsen HJ, et al. Plasma IL-6, plasma VEGF, and serum YKL-40: relationship with disease activity and radiographic progression in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab and methotrexate. Scand J Rheumatol. déc 2006;35(6):489-91.

2. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. Am J Med. 15 oct 2001;111(6):446-51.

3. van Aken J, Lard LR, le Cessie S, Hazes JMW, Breedveld FC, Huizinga TWJ. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. mars 2004;63(3):274-9.

4. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. Arthritis Rheum. déc 2011;63(12):3702-11.

5. van Leeuwen MA, van der Heijde DM, van Rijswijk MH, Houtman PM, van Riel PL, van de Putte LB, et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. J Rheumatol. mars 1994;21(3):425-9.

6. Ohrndorf S, Backhaus M. Pro musculoskeletal ultrasonography in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. août 2015;33(4 Suppl 92):S50-53.

7. Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Pham T, Tebib J, Saraux A, et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Oxf Engl. juin 2011;50(6):1137-47.

8. Berntzen HB, Olmez U, Fagerhol MK, Munthe E. The leukocyte protein L1 in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Scand J Rheumatol. 1991;20(2):74-82.

9. Uchida T, Fukawa A, Uchida M, Fujita K, Saito K. Application of a novel protein biochip technology for detection and identification of rheumatoid arthritis biomarkers in synovial fluid. J Proteome Res. déc 2002;1(6):495-9.

10. Berntzen HB, Munthe E, Fagerhol MK. The major leukocyte protein L1 as an indicator of inflammatory joint disease. Scand J Rheumatol Suppl. 1988;76:251-6.

11. Berntzen HB, Munthe E, Fagerhol MK. A longitudinal study of the leukocyte protein L1 as an indicator of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. nov 1989;16(11):1416-20.

12. Brun JG, Haga HJ, Bøe E, Kallay I, Lekven C, Berntzen HB, et al. Calprotectin in patients with rheumatoid arthritis: relation to clinical and laboratory variables of disease activity. J Rheumatol. juin 1992;19(6):859-62.

13. Brun JG, Jonsson R, Haga HJ. Measurement of plasma calprotectin as an indicator of arthritis and disease activity in patients with inflammatory rheumatic diseases. J Rheumatol. avr 1994;21(4):733-8.

14. Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. août 2007;66(8):1093-7.

15. 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. janv 2010;69(1):150-4.

16. 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. déc 2000;43(12):2762-70.

17. 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. déc 2005;32(12):2485-7.

18. Stone M, Bergin D, Whelan B, Maher M, Murray J, McCarthy C. Power Doppler ultrasound assessment of rheumatoid hand synovitis. J Rheumatol. sept 2001;28(9):1979-82.

19. Funck-Brentano T, Etchepare F, Joulin SJ, Gandjbakch F, Pensec VD, Cyteval C, et al. Benefits of ultrasonography in the management of early arthritis: a cross-sectional study of baseline data from the ESPOIR cohort. Rheumatol Oxf Engl. déc 2009;48(12):1515-9.

20. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M, Saudan A, Peloso P, Paulus H, et al. Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the Sharp/van der Heijde and Larsen/Scott scoring methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. Arthritis Rheum. avr 2002;46(4):913-20.

21. Devauchelle-Pensec V, Josseaume T, Samjee I, Dougados M, Combe B, Saraux A. Ability of oblique foot radiographs to detect erosions in early arthritis: results in the ESPOIR cohort. Arthritis Rheum. 15 déc 2008;59(12):1729-34.

22. Aga A-B, Hammer HB, Olsen IC, Uhlig T, Kvien TK, Heijde D van der, et al. First step in the development of an ultrasound joint inflammation score for rheumatoid arthritis using a data-driven approach. Ann Rheum Dis. 1 août 2016;75(8):1444-51.

23. Yoshimi R, Ihata A, Kunishita Y, Kishimoto D, Kamiyama R, Minegishi K, et al. A novel 8-joint ultrasound score is useful in daily practice for rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. mai 2015;25(3):379-85.

24. Hammer HB, Haavardsholm EA, Kvien TK. Calprotectin (a major leucocyte protein) is associated with the levels of anti-CCP and rheumatoid factor in a longitudinal study of patients with very early rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. juin 2008;37(3):179-82.

25. Hurnakova J, Zavada J, Hanova P, Hulejova H, Klein M, Mann H, et al. Serum calprotectin (S100A8/9): an independent predictor of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2015;17:252.

26. Hammer HB, Fagerhol MK, Wien TN, Kvien TK. The soluble biomarker calprotectin (an S100 protein) is associated to ultrasonographic synovitis scores and

is sensitive to change in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. Arthritis Res Ther. 2011;13(5):R178.

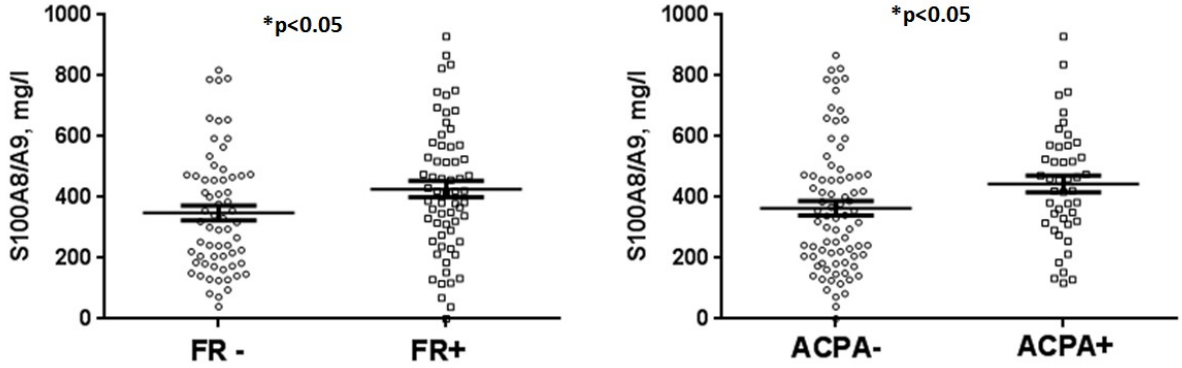
27. Andrés Cerezo L, Mann H, Pecha O, Pleštilová L, Pavelka K, Vencovský J, et al. Decreases in serum levels of S100A8/9 (calprotectin) correlate with improvements in total swollen joint count in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 26 juill 2011;13(4):R122.

Annexes

Tableau 1. Caractéristiques des patients

	Cohorte ESPOIR (n = 812)	**Cohorte échographie (n = 127)**	**Analyse univariée, p**
Sexe féminin, %	76.7	77.2	0.913
Age, années	50.1 (38.8–57.2)	53.3 (40.7–59.2)	0.065
Durée de maladie, mois	3.6 (2.2–5.3)	3.5 (2.2–5.1)	0.516
DAS28-VS	5.1 (4.2–5.9)	5.1 (4.2–5.8)	0.772
HAQ (de 0–3)	0.9 (0.4–1.5)	0.8 (0.3–1.3)	0.057
SHS (de 0–448)	2.0 (0.0–7.0)	3.0 (0.0–7.0)	0.388
Au moins 1 érosion osseuse,	34.0	31.7	0.614
Traitement par sDMARDs, %	7.0	5.5	0.577
Traitement par corticoïdes, %	13	15	0.671
Critères ACR 1987 positif, %	56.9	61.4	0.338
ACPA positif, %	37.6	46.8	0.051
FR positif, %	60,7	40.1%	**0.015**
VS, mm à la 1ere heure	22.0 (12.0–38.0)	25.0 (12.0–46.0)	0.369
CRP, mg/litre	9.0 (4.0–24.0)	7.0 (4.0–18.0)	0.100
S100 A8A9 ng/ml	347 (205 -510)	378 (222 – 516)	0.371

Les valeurs sont exprimées en médianes (écart interquartile) sauf si précisé différemment.

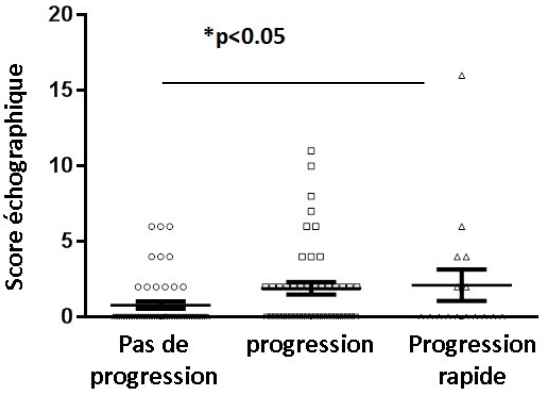


a. Taux de calprotectine sérique en fonction de la présence de Facteurs Rhumatoïdes *

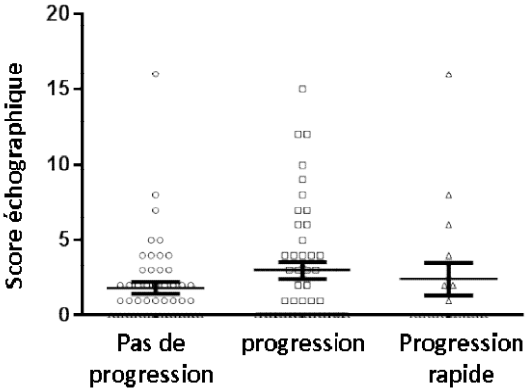
b. Taux de calprotectine sérique en fonction de la présence d'ACPA *

Figure 1. Différence d'expression du taux de calprotectine sérique (S100A8/A9) initial et la présence de facteurs rhumatoïdes (a) et d'ACPA (b)

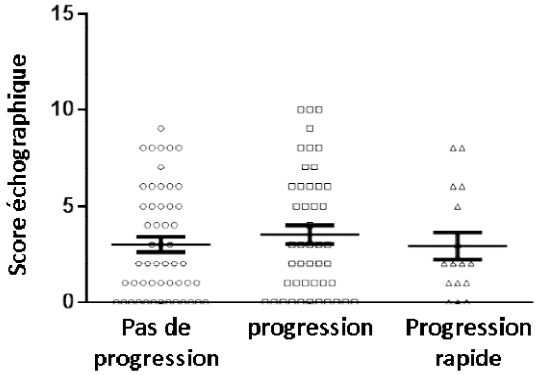
*p<0.05



a. Érosion *



b. Doppler



c. Mode B

Figure 2. Prédiction de la progression radiologique à 1 an par l'échographie selon les critères de l'OMERACT

a. somme des érosions *
b. somme de la synovite en mode Doppler Puissance
c. somme de la synovite en mode B

*p<0.05

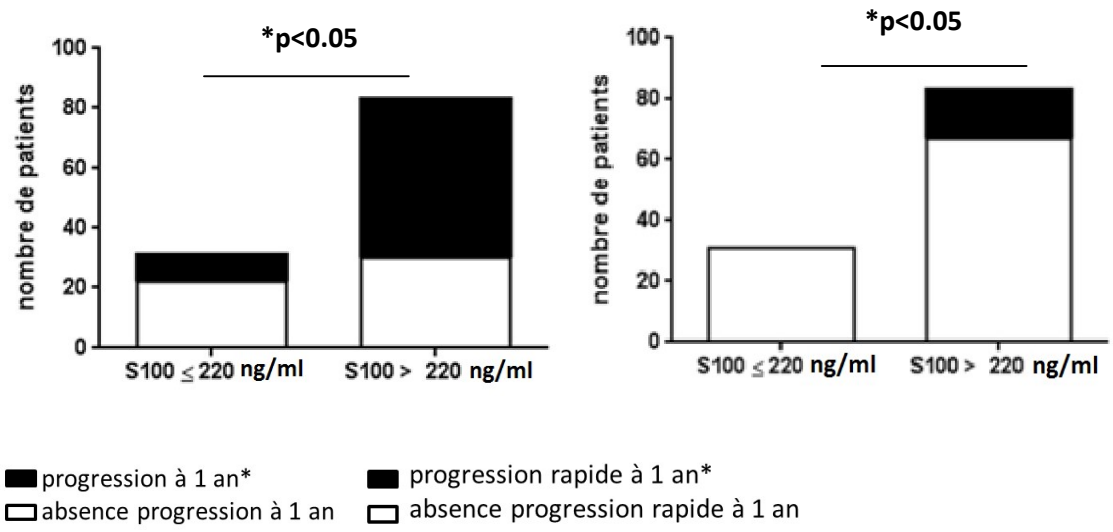


Figure 3. Prédiction de la progression radiologique et de la progression radiologique rapide à 1 an par les taux de calprotectine sérique

*p<0.05

Partie 3: Discussion

Lors de la nécrose cellulaire des peptides et des protéines cytosoliques du neutrophile sont secrétés dans la matrice extracellulaire et peuvent être reconnus par les cellules de l'immunité innée comme des signaux de danger[18]. La calprotectine joue un rôle critique dans l'inflammation car elle peut activer la voie d'immunité innée activée par les récepteurs des produits finaux de la glycation avancée et les Toll-like récepteurs[19].

Dans la polyarthrite rhumatoïde, les tests diagnostiques actuels ne sont pas suffisamment précis et sont responsables d'un retard de diagnostic. La sensibilité et la spécificité des marqueurs biologiques comme la VS et la CRP qui sont communément utilisés pour évaluer l'inflammation systémique et qui sont intégrés dans des scores composites sont insuffisantes[20]. La CRP est plus fortement corrélée à la progression radiologique que le DAS 28[21] mais certains patients évoluent malgré une CRP normale. Une concentration plus importante de calprotectine a été objectivée dans les liquides synoviaux et le sérum de patients présentant une polyarthrite rhumatoïde comparativement aux patients présentant une arthrose ou un autre rhumatisme inflammatoire[22].

La calprotectine semblait être le reflet de l'activité inflammatoire au niveau des sites articulaires inflammatoires, et sécrétrice de ROS donc susceptible d'être associée à la destruction articulaire. Il a était démontré au sein de la cohorte ESPOIR que la calprotectine était prédictive de la progression structurale à 3 ans indépendamment du DAS 28, du nombre d'articulations gonflées, des ACPA, mais pas indépendamment des érosions radiographiques initiales. Nous avons pu montrer que les érosions échographiques initiales permettaient de prédire la progression

radiologique. Compte tenu d'une plus grande sensibilité de l'échographie que la radiographie pour la détection précoce d'érosions, l'échographie pourrait trouver sa place sur le bilan initial pour cibler les patients à risque d'évolution structurale. Notre étude n'a pas objectivé d'association entre la synovite échographique et la calprotectine, reflet biologique de l'inflammation articulaire, nous faisant envisager que la calprotectine sérique ne puisse pas être le reflet de l'activité de la maladie, et qu'un seul marqueur biologique ne soit pas suffisant pour juger de l'inflammation articulaire.

Bien que notre étude étudie les données de la plus grande cohorte de polyarthrites débutantes, plusieurs biais peuvent être discutés. La reproductibilité entre les opérateurs était bonne avec une définition de la synovite en mode B, en mode doppler et de l'érosion standardisée selon les définitions de l'OMERACT, cependant le nombre d'articulations évaluées est subjectif et non validé. Des études essaient d'objectiver la combinaison optimale d'articulation à évaluer en échographie pour évaluer l'activité inflammatoire articulaire. Des scores échographiques réduits n'évaluant que quelques articulations, comme le score Allemand US7, rapportent une bonne corrélation avec l'échographie de 78 articulations et pourraient permettre une surveillance simplifiée et fiable de l'activité de la polyarthrite[23].

La calprotectine est augmentée dans d'autres rhumatismes inflammatoires mais de manière moins significative que dans la polyarthrite rhumatoïde, et dépendamment du nombre de polynucléaire neutrophile des liquides synoviaux. Elle pourrait cependant avoir un intérêt tout particulier dans les vascularites à Anticorps Anti-Cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles (ANCA) où les anticorps sont dirigés contre le cytosol des polynucléaires neutrophiles [24] et pourraient augmenter la

calprotectine produite par ces cellules. En effet, dans les vascularites à ANCA la sécrétion de calprotectine est augmentée, et elle est retrouvée de manière significative sur les lésions actives de biopsies rénales, les lésions sclérotiques sont généralement négatives pour l'expression de la calprotectine[25]. Compte tenu de son implication dans les mécanismes moléculaires des rhumatismes, elle pourrait constituer un biomarqueur intéressant des vascularites à ANCA et pourrait prédire la rechute et identifier les patients qui pourraient bénéficier d'une intensification ou d'une poursuite thérapeutique.

La calprotectine est également sécrétée dans les synovites de la spondyloarthrite[26]. Elle serait corrélée à l'activité de la spondyloarthrite, diminue après introduction d'un traitement anti-TNF [27] et prédirait une évolution structurale péjorative selon le score modifié Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score[28]. Devant l'utilisation de thérapie de plus en plus couteuse, d'un marqueur peu sensible qu'est la CRP étant donné qu'elle n'est augmentée que chez un tiers des patients, la calprotectine sérique pourrait se révéler comme étant un marqueur objectif de l'activité de la spondyloarthrite.

Bien que la calprotectine semble être une protéine clé dans le mécanisme physiopathologique de la polyarthrite rhumatoïde, notre étude n'a pas montré d'association entre la concentration de la calprotectine sérique et l'évaluation échographique de la synovite, suggérant que la calprotectine sérique ne soit pas le reflet direct de l'inflammation articulaire. En revanche, une concentration de la calprotectine sérique >220ng/ml et la présence d'érosions échographiques au début de la maladie seraient un facteur prédictif de progression radiologique.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : LORIN Céline

Evaluation de la synovite infra clinique par le dosage de la calprotectine sérique et par l'échographie: les résultats de la cohorte ESPOIR (Etude et Suivi de Polyarthrites Indifférenciées Récentes)

Introduction: L'objectif est d'évaluer la synovite infra clinique de polyarthrites récentes par le dosage de la calprotectine sérique et par l'échographie dans la cohorte d'Etude et Suivi de POlyarthrites Indifférenciées Récentes (ESPOIR).
Matériels et méthodes: 127 patients des 813 patients de la cohorte ESPOIR ont bénéficié à l'inclusion d'un dosage de la calprotectine sérique et d'une échographie avec évaluation des érosions sur six articulations (métacarpo-phalangiennes (MCP) 2 et 5 et métatarso-phalangiennes (MTP) 5), et des synovites en mode B et doppler sur dix articulations (MCP 2 à 5 et MTP 5) définies selon les critères de l'OMERACT (Outcome Measures in Reumatology). La progression radiologique et la progression radiologique rapide étaient définies par une augmentation de respectivement 1 et 5 points du score de Sharp modifié par Van der Heijde à un an. Les tests de Mann Whitney et Wilcoxon et le test de Fisher ont été utilisés.
Résultats : Il n'a pas été mis en évidence d'association entre le taux de calprotectine et les scores échographiques. Le taux de calprotectine est plus important chez les patients séroDéfinis (présence de facteurs rhumatoïdes et/ou anticorps anti peptides citrullinés). La présence d'érosions échographiques initiales est prédictive d'une progression radiologique à 1 an (p=0,03). Une concentration de calprotectine supérieure à 220ng/ml est prédictive de la progression radiologique (RR=1,98 IC95% [1,36 ; 2,87]) et de la progression radiologique rapide (RR=1,24 IC95% [1,12 ; 1,38]) à 1 an.
Conclusion : Il n'a pas été mis en évidence d'association entre le taux de calprotectine et le score échographique. L'érosion échographique initiale et une calprotectine sérique>220ng/ml seraient prédictives d'une progression radiologique à 1 an.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 3 Avril 2012

LE DOYEN
J.P. ROMANET

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE
Pr P. GAUDIN

42

Bibliographie

1. F. Guillemin et al. Prevalence of Rheumatoid Arthritis in France: 2001 , *AnnRheumDis.*oct 2005; 1427-30

2. Nicola J. Minaur et al. Outcome after 40 Years with Rheumatoid Arthritis: A Prospective Study of Function, Disease Activity, and Mortality »,*J Rheumatology* mars 2004; 3-8.

3. Félicie Costantino et Maxime Breban.Génétique : les nouveaux éléments, *Revue du Rhumatisme Monographies*, Spondyloarthrite mars 2014; 230-34.

4. Jonathan A. Hill et al.Cutting Edge: The Conversion of Arginine to Citrulline Allows for a High-Affinity Peptide Interaction with the Rheumatoid Arthritis-Associated HLA-DRB1*0401 MHC Class II Molecule,*Journal of Immunology*2003; 538-41.

5. Perera C, S100 Calgranulins in inflammatory arthritis, Immunology and Cell Biology, 2010.

6. C. Lukas et al.Favorable Effect of Very Early Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment on Radiographic Progression in Early Inflammatory Arthritis: Data from the Étude et Suivi Des Polyarthrites Indifférenciées Récentes (Study and Followup of Early Undifferentiated Polyarthritis), *Arthritis and Rheumatism*juillet 2011: 1804-11.

7. Boulos Haraoui et al.Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Multinational Recommendations Assessment Questionnaire, *Annals of the Rheumatic Diseases* nov 2011: 1999□2002

8. M. A. van Leeuwen et al.Interrelationship of Outcome Measures and Process Variables in Early Rheumatoid Arthritis. A Comparison of Radiologic Damage, Physical Disability, Joint Counts, and Acute Phase Reactants », *The Journal of Rheumatology* mars 1994: 425-29.

9. Daniel Aletaha et Josef S. Smolen, Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Progresses in Remission according to the Disease Activity Score in 28 Joints and Is Driven by Residual Swollen Joints , *Arthritis and Rheumatism*déc2011: 3702-11.

10. Daniel Aletaha, Farideh Alasti, et Josef S. Smolen, Rheumatoid Arthritis near Remission: Clinical rather than Laboratory Inflammation Is Associated with Radiographic Progression, *Annals of the Rheumatic Diseases*nov 2011: 1975-80.

11. C. Deprouw et al. Quelle est la place de la synovite échographique dans le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde ? Revue systématique de la littérature de ses propriétés psychométriques ,mars 2017.

12. Oscar Epis et al., Use of Ultrasound in Treatment Decisions for Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Study in Italy , *Clinical Rheumatology*août 2016: 1923-29.

13. Richard J. Wakefield et al.Musculoskeletal Ultrasound Including Definitions for Ultrasonographic Pathology. *The Journal of Rheumatology* déc 2005: 2485-87.

14. Peter Mandl et al., A Systematic Literature Review Analysis of Ultrasound Joint Count and Scoring Systems to Assess Synovitis in Rheumatoid Arthritis according to the OMERACT Filter, *The Journal of Rheumatology*sept2011: 2055-62 .

15. Iustina Janta et al., Ultrasound-Detected Activity in Rheumatoid Arthritis on Methotrexate Therapy: Which Joints and Tendons Should Be Assessed to Predict Unstable Remission? , *Rheumatology International*mars 2016: 387-96.

16. Athan Baillet et al., Synovial Fluid Proteomic Fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 Proteins Discriminate Rheumatoid Arthritis from Other Inflammatory Joint Diseases,*Rheumatology (Oxford, England)*Avril 2010: 671-82.

17. Bernard Combe et al., The ESPOIR Cohort: A Ten-Year Follow-up of Early Arthritis in France: Methodology and Baseline Characteristics of the 813 Included Patients *Joint, Bone, Spine*oct 2007: 440-45.

18. Estelle Leclerc et al.Binding of S100 Proteins to RAGE: An Update, *Biochimica Et Biophysica*juin 2009: 993-1007

19. Thomas Vogl et al., Mrp8 and Mrp14 Are Endogenous Activators of Toll-like Receptor 4, Promoting Lethal, Endotoxin-Induced Shock, *Nature Medicine* sept 2007: 1042-49.

20. Joshua F. Baker et al., Development and Validation of Modified Disease Activity Scores in Rheumatoid Arthritis: Superior Correlation with Magnetic Resonance Imaging-Detected Synovitis and Radiographic Progression », *Arthritis & Rheumatology*avril 2014: 794-802.

21. L. M. Jansen et al. Predictors of Radiographic Joint Damage in Patients with Early Rheumatoid Arthritis, *Annals of the Rheumatic Diseases*, oct 2001: 924-27.

22. Baillet et al., Synovial Fluid Proteomic Fingerprint, Rheumatology, jan 2010, 671-682.

23. Hilde Berner Hammer et Tore K. Kvien, Comparisons of 7- to 78-Joint Ultrasonography Scores: All Different Joint Combinations Show Equal Response to Adalimumab Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis, *Arthritis Research & Therapy*mai 2011, 69:1349-1351.

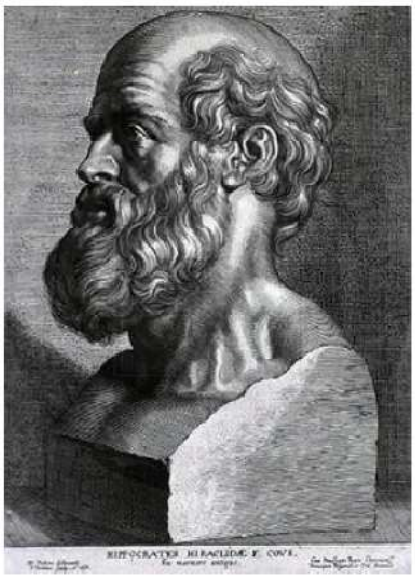
24. R J Falk et al., Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, juin 1990: 4115-19.

25. Ruth J. Pepper et al., S100A8/A9 (Calprotectin) Is Critical for Development of Glomerulonephritis and Promotes Inflammatory Leukocyte–Renal Cell Interactions , *The American Journal of Pathology*,mai 2015: 1264-74.

26. Maureen C. Turina et al., Serum Inflammatory Biomarkers Fail to Identify Early Axial Spondyloarthritis: Results from the SpondyloArthritis Caught Early (SPACE) Cohort ,2017.

27. Elli Kruithof et al., Identification of Synovial Biomarkers of Response to Experimental Treatment in Early-Phase Clinical Trials in Spondylarthritis, *Arthritis and Rheumatism*, juin 2006: 1795-1804.

28. Maureen C. Turina et al. Calprotectin Serum Level Is an Independent Marker for Radiographic Spinal Progression in Axial Spondyloarthritis, *Annals of the Rheumatic Diseases*septembre 2014: 1746-48.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.