



HAL
open science

Évaluation de la calprotectine comme facteur prédictif de rechute dans la polyarthrite rhumatoïde, lors de la décroissance des anti-TNF-alpha : une analyse post-hoc de l'étude STRASS

Margot Clapasson

► To cite this version:

Margot Clapasson. Évaluation de la calprotectine comme facteur prédictif de rechute dans la polyarthrite rhumatoïde, lors de la décroissance des anti-TNF-alpha : une analyse post-hoc de l'étude STRASS. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02977888

HAL Id: dumas-02977888

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02977888>

Submitted on 26 Oct 2020

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.



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>



**UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE**

Année : 2019

Évaluation de la calprotectine comme facteur prédictif de rechute dans la polyarthrite rhumatoïde, lors de la décroissance des anti-TNF-alpha, Une analyse post-hoc de l'étude STRASS

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

CLAPASSON Margot

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le : 24/10/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mr. le Professeur GAUDIN Philippe

Membres :

Mr. le Professeur BAILLET Athan (Directeur de thèse)

Mme le Docteur PACLET Marie Hélène

Mr le Docteur ROMAND Xavier

L'UFR 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.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
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	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
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
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologie Cytologiques
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
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
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	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTON Charles	Génétique
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	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-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 Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
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

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
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	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

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
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	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	ZAOUTI 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

Remerciements

Dans un premier temps, je tiens à remercier chaleureusement les membres du jury,

Le **Pr Athan Baillet**, pour m'avoir encadré pour cette thèse, mais également pour mon mémoire, merci de ta disponibilité, et ton implication dans la recherche.

Le **Professeur Philippe Gaudin**, merci d'avoir accepté de présider ce jury, et d'avoir participé à mon enseignement tout au long de ces années depuis l'externat.

Xavier, ou Dr Romand, d'être de la partie dans ce jury de thèse, ton premier (avant bien d'autres j'en suis certaine). Cela avait déjà été un plaisir d'être ta co-interne, je suis maintenant très honorée que tu sois parmi mon jury. Je te remercie de ta bienveillance, de ta gentillesse, de tes conseils et de ton aide toutes ces années.

Le **Dr Marie Hélène Paclet**, merci également d'avoir accepté de faire partie du jury, et d'apporter votre expertise de biologiste.

Mais aussi les autres personnes ayant participé à ce travail,

Anne Marie Dols, pour ta gentillesse, ta patience, c'était un plaisir de travailler avec toi pour ce projet.

Le **Docteur Chuong Nguyen**, pour la partie expérimentale de ce projet.

Je souhaite également remercier,

Ma famille,

Mes parents, pour votre dévouement et votre soutien à toute épreuve depuis le début de ces longues années d'études (et c'est peu dire !). Nono et Jul mes sœurs adorées, d'être mes rayons de soleil. C'est une chance d'avoir grandi à vos côtés et de m'être construite avec vous. Vous remplissez votre rôle de sœurs avec perfection, et bien plus encore, ne changez rien. Mes très chers grands-parents, et toute le reste de la famille.

Mes amis

Camille, depuis les bancs de la P1 jusqu'à maintenant, nos routes ne sont pas près de se séparer. Merci pour ton énergie débordante, et ta présence tout simplement, même à l'autre bout de la planète.

Mes très chères Jojo, Cris, Mae, Ju, Gui, Maud, pour votre joie de vivre, votre douceur, votre grain de folie, vos éclats de rire, nos voyages ou weekend ensembles, c'est un bonheur immense de vous avoir, ainsi Rom, Charly, Felix, Coco, Tanguy ! J'espère continuer à partager avec vous ces beaux moments.

Elsa, pour tout ce que l'on partage, et que l'on a partagé pendant ces années, la montagne, les soirées, la coloc. Très heureuse d'avoir croisé un jour ton chemin avec mes *speed-cross* accrochées au sac à dos ! Et à Lola, mon athlète préférée, pour ton optimisme, ton soutien à tout moment (on ne se voit pas assez, mais je sais que rien ne change !).

Sophie, (même si tu as voulu fuir en quittant la rhumato, on se retrouve en infectieux, c'est le destin...), merci d'être cette belle personne qui me donne le sourire même les jours de pluie, et Audrey que j'ai rencontré grâce à toi.

Les copains d'archi du groupe de nono, et les autres copains de Briançon, car c'est toujours un plaisir de vous voir.

Mes co-internes, assistants et amis aussi,

Les co-internes de rhumato, les « séniors », Xavier, Céline, Claire, Romain heureusement que vous étiez là pour mes débuts. Et les « juniors », surtout Marie Chantal pour nos soirées mémorables qui j'espère ne vont pas s'arrêter. Les rhumatologues refoulés, n'est-ce pas Kévin ? (Il manque de spécialiste en fibromyalgie, n'hésite plus, reviens parmi nous !).

Les biologistes, Carlotta, Anaëlle, Léa, Léa, VJP, Tristan, Claire, Benjamin, c'était un plaisir de finir cet internat à vos côtés. Le départ va être difficile. Les pauses café, la piscine avec vous le midi et les soirées Mojito-jacuzzi, ou Karaokéo ça n'a pas de prix.

Les co-internes du semestre en infectieux, Sab, Hubert, Odile-de-Ré, ou devrais-je dire les membres officiels de « l'ordre du Pilix », pour nos fou-rires, nos nocturnes de ski de fonds et nos soirées à décorer le bureau de Fanny. Et en infectieux à Chambé, Caf, pour ta folie et ton humour qui rendait bien plus sympa les aprêms de dicté de courriers interminable.

Les co-internes du semestre d'onco, Vérane, Samy, Aude, Nat parce c'est avec vous que tout a commencé.

Les co-thésardes de la semaine, Sab et Léa, pour avoir partagé avec moi ces dernières semaines de galères, d'angoisse de préparatifs de thèse, et de questions existentielles (plutôt blanc cassé ou ivoire, la couverture ?). En espérant que le champagne soit bon !

Mes assistants préférés : Marine pour ta douceur ta gentillesse ton soutien, tes conseils, Fanny pour ton humour, ton optimisme inébranlable, Willi, car je n'ai pas connu de meilleur coach sportif que toi. Benjamin et Claire pour vos précieux conseils ces derniers mois de préparatif de thèse et mémoire.

Merci à toutes les autres personnes que j'ai rencontré et su apprécier pendant mon internat, et plus spécialement,

Sandrine et Prune, vous m'avez permis de commencer cet internat avec douceur, merci de votre bienveillance.

L'équipe d'infectieux de Chambéry, vous avez su me faire découvrir cette belle spécialité et merci à l'équipe d'infectieux de Grenoble au sein de laquelle j'ai continué de l'aimer.

Toute l'équipe de rhumato de Sud, médicale et paramédicale, c'était un plaisir de travailler avec vous pendant ces années.

TABLE DES MATIERES

Abréviations	11
Partie 1 : Introduction	12
I. La Polyarthrite Rhumatoïde.....	12
a. Généralités, épidémiologie et physiopathologie	12
b. Présentation clinique, diagnostic	14
c. Critères d'évaluation	17
d. Prise en charge thérapeutique et décroissance	18
II. Décroissance thérapeutique dans la PR	19
a. Les principes justifiant une stratégie de décroissance thérapeutique	19
b. Stratégies de décroissance thérapeutique dans la PR.....	20
c. Les facteurs prédictifs de rechute lors de la décroissance ou l'arrêt des bDMARDs	22
III. Protéines S100 A8 et A9	27
a. Généralités	27
b. Fonctions	27
IV. Protéines S100 A8/A9 et PR	29
c. Protéines S100 A8/A9, marqueurs diagnostique de la PR.....	29
d. Protéines S100 A8/A9, marqueurs d'activité de la PR	30
e. Protéines S100 A8/A9, marqueurs de réponse au traitement dans la PR.....	33
f. Protéines S100 A8/A9, marqueurs de sévérité dans la PR	36
g. Protéines S100 A8/A9 et espacement des anti-TNF-alpha	37
h. Les techniques de dosage	38
V. Hypothèses	38
VI. Objectifs.....	39
Partie 2: Article Original.....	40
Partie 3 : Discussion	60
Conclusion	64
Références	65

Abréviations

ABT: Abatacept
ACPA: Anticorps anti-peptides-citrullinés
ADA: Adalimumab
CDAI: Clinical Disease Activity Index
CRP: Protéine C réactive
CZP: Certolizumab Pegol
DMARD: Drug modifying the activity of the rheumatic disease
csDMARD: DMARD conventionnel
bDMARD: DMARD Biologique
tsDMARD: DMARD Ciblé
DAMPs: Damage associated molecular Pattern
DAS28: 28-joints Disease Activity Score
EDTA: Ethylene-diamine-tetra-acetic acid
ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay
ETN: Etanercept
FR: Facteur Rhumatoïde
HAQ: Health assessment questionnaire
Ig: Immunoglobuline
IFX: Infliximab
IL: Interleukines
IRM: Imagerie par résonance magnétique
IPP: Inter-phalangiennes proximales
LB: Lymphocytes B
LDA: low disease activity
LT: Lymphocytes T
MBDA: Multi-biomarqueur disease activity
MCP: Métacarpo-phalangiennes
MMP: Métallinoprotéinases
MTP: Métacarpo-phalangiennes
MTX: Méthotrexate
PNN: Polynucléaires neutrophiles
PR: Polyarthrite Rhumatoïde
RTX: Rituximab
SDAI: Simplified Disease Activity Index
SJC: Swollen joint counts
T2T: Treat to Target
TCZ: Tocilizumab
TGF: Transforming growth factor
TNF: Tumor necrosis factor
Tregs: LT régulateur
VS: Vitesse de sédimentation

Partie 1 : Introduction

I. La Polyarthrite Rhumatoïde

a. Généralités, épidémiologie et physiopathologie

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique affectant les petites et moyennes articulations, dont la lésion primaire est une inflammation et **hyperplasie synoviale (synovite)**, entraînant par la suite une destruction du cartilage, des érosions osseuses, et au final une perte de fonction de l'articulation. Elle implique aussi des atteintes systémiques (cardiovasculaire, pulmonaires, hématologique...).

La PR affecte **environ 0,5 à 1% des Européens et Nord-américains**, avec une variation importante entre les différentes régions (1). L'incidence est 3 fois plus importante chez les femmes que les hommes, et le pic d'incidence est entre 50 et 60 ans (2)

La PR résulte d'une **interaction complexe entre une prédisposition génétique, et des facteurs environnementaux**. Cela entraîne chez les sujets prédisposés une rupture de tolérance immunitaire.

Elle est reconnue comme une **pathologie auto-immune** caractérisée par la présence de certains anticorps. Les Facteurs Rhumatoïdes ou FR (auto-anticorps ciblant le fragment Fc des Immunoglobulines (Ig)G humaines), dont la positivité ne permet pas elle seule de poser le diagnostic de PR par manque de spécificité, ont une valeur prédictive positive de plus de 90 % chez les arthrites précoces (3). Les anticorps anti peptides citrullinés ou ACPA, retrouvés chez 60-70% des patients atteints de PR, ont une excellente spécificité (4). Ils sont également associés à une évolution de la maladie plus sévère (5).

L'implication des **facteurs génétiques** a été démontrée dans des études chez des jumeaux : 60 % des patients ayant un jumeau atteint de PR développait également la maladie dans des populations britanniques et finlandaises (6). Les associations génétiques dans la PR sont beaucoup plus fréquentes chez les patients ayant des ACPA. Parmi les facteurs de risque génétique de développement de la PR, le plus important est associé au gène HLA-DRB1. En effet plusieurs molécules HLA-DRB1 partagent une séquence commune appelée épitope partagée ayant un rôle essentiel

dans la PR. Le gène HLA-DRB1 est associé à la positivité des ACPA (7). Il existe par ailleurs, d'autres associations génétiques que celles liées au HLA.

Il faut noter une place importante des **facteurs environnementaux**, dont le principal est le tabagisme. Il est associé à un risque de PR accru et à une évolution plus sévère de la maladie. La pathogénie chez les patients ayant des ACPA positifs consiste en une majoration de la citrullinisation des protéines chez les fumeurs. Elle est moins connue chez les patients ACPA négatifs, mais est probablement liée à la présence d'autres anticorps (8). Parmi les autres facteurs de risque environnementaux on retrouve chez les patients ACPA positifs, les infections parodontales (et plus particulièrement celle à *Porphyromonas Gingivalis*)(9).

Une **implication hormonale** intervient également dans la PR expliquant l'augmentation de l'incidence à partir de la ménopause et dans l'année suivant une grossesse (la grossesse en elle-même étant plutôt un facteur protecteur).

En plus des facteurs génétiques, il existe également l'intervention de mécanismes **épigénétiques** influençant l'expression des gènes. Ces modifications épigénétiques sont sous la dépendance de facteurs environnementaux et vont influencer l'expression de gènes codant pour certaines cytokines, chimiokines et métalloprotéases (10).

La perturbation du système immunitaire est à l'origine de la pathologie et précède le début des symptômes. Il existe un rôle important des Lymphocytes T (LT) dans la PR (les plus abondants dans la membrane synoviale dans la PR), dont la différenciation est influencée par les cytokines du milieu. La différenciation en lymphocytes TH17 impliquée dans les modèles expérimentaux de maladies auto-immunes comme la PR, est médiée par le transforming growth factor (TGF) β , l'Interleukine (IL)-6, l'IL-1 β , l'IL-23, l'IL-17. Par ailleurs il existe un rôle du déficit fonctionnel des LT régulateur (Tregs) dans le liquide synovial lié à l'excès de tumor necrosis factor (TNF) α qui a une répercussion sur la tolérance immune (11). Les lymphocytes B (LB) sont impliqués précocement dans le développement de la PR. En effet, la détection d'anticorps (FR, ACPA) précède souvent de plusieurs années le développement de la PR. Ils vont infiltrer la membrane synoviale, et en plus de leur rôle de production d'anticorps, vont avoir un rôle de présentation d'antigène, et d'activation des LT. Ils vont également produire des cytokines telles que l'IL-6 et le TNF α pro inflammatoires (12)(13). Les monocytes et macrophages vont maintenir l'inflammation chronique, notamment par

leur production de cytokines pro inflammatoires. Il existe une augmentation des polynucléaires neutrophiles (PNN) dans le liquide synovial liée à un exsudat, favorisée par la production locale de facteurs chimiotactiques. Ces PNN vont produire des métabolites de l'oxygène et d'autres médiateurs de l'inflammation, renforçant ainsi les phénomènes inflammatoires.

La **synovite** est la lésion élémentaire de la PR : elle est caractérisée par une hyperplasie de cette membrane synoviale, avec une augmentation de l'activité métabolique des cellules, une infiltration par les cellules de l'immunité, et une néoangiogenèse. Cela va aboutir à la formation d'un panus envahissant le cartilage et l'os sous chondrale à l'origine d'érosions et de dommages irréversibles. (14) Cette destruction osseuse et cartilagineuse, est liée à l'implication des fibroblastes et ostéoclastes qui interagissent avec les cellules immunitaire en sécrétant des cytokines pro inflammatoires (IL-15, IL16, CXCL12 CXCL13, BAFF, Il6...) (15).

b. Présentation clinique, diagnostic

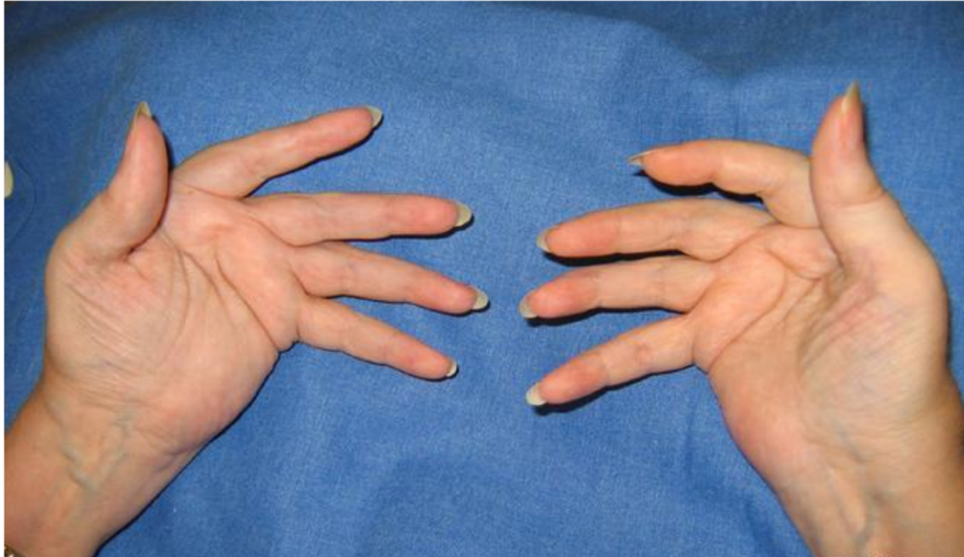
La PR est la **plus fréquente des maladies inflammatoires articulaires chroniques**. Il n'existe pas de signe clinique ou test unique permettant de la différencier des autres pathologies articulaires. Son diagnostic repose plutôt sur une combinaison de signes cliniques, de tests biologiques et d'imagerie. C'est une pathologie hétérogène caractérisée par une présentation initiale et une évolution variable. Le début de la maladie peut être insidieux, ou plus aiguë avec des manifestations articulaires ou extra articulaires. Au niveau articulaire la maladie se caractérise par une douleur, une inflammation locale (**image 1**), un enraidissement. A plus long terme, l'inflammation chronique pourra conduire à une destruction de l'articulation, une déformation et une perte de fonction (**image 2**). Les articulations les plus touchées sont les articulations métacarpo-phalangiennes (MCP) les articulations inter-phalangiennes proximales (IPP), les poignets et les articulations métatarso-phalangiennes (MTP). Il s'agit le plus souvent d'une présentation poly-articulaire, bilatérale et symétrique. Par ailleurs, la PR est une maladie systémique pouvant également se manifester par une asthénie, une perte de poids ou une faible fièvre et des symptômes extra-articulaires tels qu'un syndrome sec, des nodules ou une maladie pulmonaire interstitielle.

Image 1.



Tuméfaction bilatérale et symétrique des IPP et MCP, typique dans la PR (source Eular : Pathogenesis and clinical aspect of rheumatoid arthritis)

Image 2.



Déformation des doigts en coup de vent cubital

La présence **d'une synovite** est une condition minimale pour entrer dans la classification de la PR (16). Le diagnostic ne peut être établi en utilisant les critères de classification développés à des fins de recherche clinique, mais le résultat de cette

classification peut aider à poser le diagnostic. Les critères de **classification ACR / EULAR 2010 (Tableau 1)** ont une grande sensibilité (16).

Tableau 1. Critère de classification ACR/EULAR 2010

SCORE ACR /EULAR 2010		
Articulations impliquées	2-10 grosses articulations	1
	1-3 petites articulations	2
	4-10 petites articulations	3
	>10 articulations	5
Sérologie	FR ou ACPA faiblement +	2
	FR ou ACPA faiblement +	3
Marqueurs de l'inflammation	CRP ou VS anormale	1
Durée des symptômes	> ou égale à 6 semaines	1

Un score supérieur ou égal à 6 permet de classer le rhumatisme en polyarthrite rhumatoïde. Le patient doit avoir au moins une synovite clinique, non expliquée par une autre étiologie. CRP: C reactive protein; VS: Vitesse de sédimentation; ACPA: anti citrullinated peptide antibody; FR: facteur rhumatoïde.

Sur le plan **biologique**, on pourra noter une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C réactive (CRP). Une thrombocytose, une leucocytose et une anémie peuvent être observées dans les formes très inflammatoires. Les FR et ACPA sont importants pour le diagnostic et le pronostic de la maladie, car associées à une évolution plus grave. La probabilité de progression radiographique après 5 ans est significativement plus élevée chez les patients ayant des ACPA positifs (Odds Ratio = 2,5) (17). Les titres de FR et d'ACPA font partie des critères de classification ACR / EULAR 2010 de la PR.

La **radiographie standard** reste l'examen de référence pour le diagnostic des lésions articulaires dans la PR. L'absence d'érosions radiologique n'exclut pas un diagnostic de PR, et la majorité des patients atteints de PR nouvellement diagnostiquée présentent des radiographies normales. Il est recommandé d'effectuer des radiographies des mains, poignets et pieds bilatérales, (même chez les patients asymptomatique), de base, au diagnostic, puis des contrôles réguliers (annuels les

premières années). Des systèmes de notation ont été développés et validés pour évaluer l'étendue et les modifications des dommages radiographiques, tels que le score de Sharp modifié par van der Heijde, couramment utilisé dans les essais cliniques (18). L'**échographie** permet de détecter de plus petites érosions, et d'évaluer l'activité infra-clinique de la maladie lors du suivi. L'**imagerie par résonance magnétique (IRM)** peut être intéressante pour la détection précoce d'un œdème osseux qui est néanmoins peu spécifique, et sa place dans la PR reste à définir.

c. Critères d'évaluation

Il existe plusieurs indices d'évaluation d'activité de la PR (**tableau 2**) :

-Le **DAS28** (28-joints Disease Activity Score) est un score composite prenant en compte le nombre d'articulations douloureuses et gonflées (28 articulations), l'évaluation par le patient de l'activité de la PR (Échelle Visuelle Analogique (EVA) maladie) et la VS (DAS28-VS) ou la CRP (DAS28-CRP).

-Le **SDAI** (simplified Disease Activity Index) est un score simplifié prenant en compte le nombre d'articulations douloureuses et gonflées (28 articulations), l'appréciation par le patient et le médecin de l'activité de la PR et la CRP (19).

-Le **CDAI** (Clinical Disease Activity Index) est également un score simplifié prenant en compte le nombre d'articulations douloureuses et gonflées (28 articulations) ainsi que l'évaluation par le patient et le médecin de l'activité de la PR, mais il n'inclut aucun marqueur d'inflammation biologique donc paraît plus subjectif (3).

Selon les critères européens de l'European League Against Rheumatism (EULAR), un patient est en rémission lorsque le **DAS28 est inférieur à 2,6, le SDAI inférieur ou égal à 3,3, ou le CDAI inférieur ou égal à 2,8.**

Tableau 2. Index d'activité cliniques et / ou biologique de la PR

	DAS28	SDAI	CDAI
--	-------	------	------

Articulations tuméfiées	+	+	+
Articulations douloureuses	+	+	+
Évaluation globale de l'activité		+	+
VS / CRP	+	+	
Évaluation globale de l'activité par le patient	+	+	+

VS : vitesse de sédimentation ; CRP : Protéine C Réactive.

d. Prise en charge thérapeutique et décroissance

Plusieurs classes de traitement interviennent dans la prise en charge de la PR : **les glucocorticoïdes**, essentiellement à la phase aiguë, les **DMARDs** (drug modifying the activity of the rheumatic disease), comprenant les **csDMARDs** (conventionnels), les **bDMARDs** (biologiques) et les **tsDMARDs** (DMARDs ciblés).

Les bDMARDs sont des molécules qui agissent en inhibant les voies de certaines cytokines pro-inflammatoires telles que le $TNF\alpha$, surexprimées dans la PR. Ce sont des molécules très spécifiques des cytokines ou des récepteurs aux cytokines, pouvant être :

- Des anticorps monoclonaux,
- Des récepteurs de cytokines natifs couplés au composant Fc de l'Ig humaine
- Des antagonistes recombinants ressemblant à la structure de la cytokine mais ne produisant aucun signal lors de leurs liaisons avec le récepteur.

Les anti- $TNF\alpha$ représentent la classe la plus fréquemment prescrite de bDMARDs.

Actuellement les recommandations concernant la prise en charge la PR préconisent une stratégie fondée sur le contrôle étroit de l'activité de la maladie, aussi appelée « **Treat to Target** » ou **T2T**. Un traitement par DMARD doit être débuté dès le diagnostic posé, le plus tôt possible. L'objectif de ce traitement est l'obtention d'une rémission soutenue ou faible activité de la maladie chez tout patient. La surveillance doit être rapprochée tous les 1 à 3 mois initialement, et si l'objectif n'est pas atteint 3 mois après l'instauration du traitement, celui-ci doit être ajusté. Le Méthotrexate (MTX),

un csDMARD, est le traitement de première intention. Un traitement court par glucocorticoïdes peut initialement être instauré. Si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints, un autre csDMARD (ou une association de csDMARDs) peut être utilisé en l'absence de facteur de mauvais pronostic. En présence de facteur de mauvais pronostic un bDMARD doit être ajouté au csDMARD. En cas d'échec, un remplacement par un autre bDMARD doit être envisagé (20).

II. Décroissance thérapeutique dans la PR

a. Les principes justifiant une stratégie de décroissance thérapeutique

En cas de rémission prolongée sous bDMARD et après diminution des corticoïdes, une décroissance peut être envisagée, selon les recommandations EULAR 2016. Cette décroissance du bDMARD est envisagée en particulier s'il est combiné à un csDMARD. Elle consiste en une diminution des doses ou un espacement, pas nécessairement un arrêt (qui induit souvent une rechute). En cas de rechute, il est nécessaire de reprendre le traitement par bDMARD à la dose antérieure (20).

Cette stratégie de décroissance est fondée sur plusieurs principes :

-La prise en charge des patients atteints de PR mobilise **une part importante des ressources de santé** en termes de soins et une mais également en perte de productivité. Malgré les bénéfices majeurs apportés par les bDMARDs sur presque tous les aspects de la maladie, la littérature montre que dans une PR établie, les rapports coût/utilité sont élevés par rapport aux autres DMARDs. Cela justifie leur utilisation optimisée (en améliorant la sélection des patients nécessitant un bDMARD et en identifiant les groupes de patients éligibles à une décroissance sans rechute) (21). Une analyse *post-hoc* de l'étude STRASS montrait que la stratégie de décroissance des anti-TNF α présentait un avantage en termes de coût-efficacité (mais sans qu'il y ait de seuil consensuel prédéfini) (22).

-Les bDMARDs ont également des **effets secondaires non négligeables** : sur le plan néoplasique, on note une augmentation du risque de cancer cutané non-

mélanome sous anti-TNF α , et sur le plan infectieux, un risque d'infection (et notamment d'infection sévère) plus fréquent. Ce risque est dose dépendant. (23)(24)(25)(26)

-Par ailleurs, il est parfois difficile pour les patients pris en charge pour une maladie chronique de de garder une **observance** optimale en l'absence de symptômes. Cela implique de leur démontrer la persistance d'un bon rapport bénéfice/risque à poursuivre le traitement. Concernant les notions de coût/efficacité et de tolérance, les considérations sont différentes si le patient est en rémission prolongée ou s'il persiste des signes d'activité de la polyarthrite.

-Enfin, dans les vascularites et de nombreuses autres pathologies inflammatoires, il est admis que la prise en charge des patients comporte une stratégie de traitement d'induction intensif (avec de puissants immunomodulateurs), et une stratégie de maintien une fois la rémission obtenue (avec d'autres molécules ou les mêmes molécules mais à des posologies inférieures). Cela se justifie par la toxicité des molécules utilisées en induction. Cette stratégie n'est pas utilisée pour la prise en charge de la plupart des rhumatismes inflammatoire. La tolérance du MTX et des autres csDMARDs étant relativement bonne, la dose est fixe, dans la crainte d'une rechute de la maladie. Avec l'optimisation du MTX et l'utilisation de bDMARDs, l'obtention d'une rémission prolongée est fréquente, et un allègement thérapeutique envisageable. En effet avec les stratégies thérapeutiques actuelles, la PR est beaucoup mieux contrôlée qu'il y a 10 ans : on compte environ 40 % de patients en rémission.

Il est important de préciser que la notion de rémission prolongée n'est pas clairement définie. Mais il est admis dans les études que l'on parle de rémission prolongée au-delà de 6 mois.

b. Stratégies de décroissance thérapeutique dans la PR

La décroissance des bDMARDs dans la PR, chez les patients en rémission ou en « faible activité de la maladie » (LDA ou Low disease activity) a été évaluée dans plusieurs études depuis une dizaine d'années. Parmi les principales :

- L'étude **STRASS**, un essai d'équivalence randomisé comparait chez 138 PR en rémission prolongée sous Etanercept (ETN) ou Adalimumab (ADA), une stratégie de maintien thérapeutique ou d'espacement progressif du bDMARD jusqu'à l'arrêt si possible. Le nombre de rechute en 18 mois de suivi était significativement plus important dans le groupe espacement (77% comparé à 47% dans le groupe maintient). Cependant 75% des patients du groupe décroissance avaient pu espacer les prises de bDMARD et 39% avaient pu l'arrêter (27) (Annexe 1).

-L'étude **DRESS**, un essai randomisé de non-infériorité, comparait chez 180 PR en LDA prolongée (depuis plus de 6 mois), sous ETN ou ADA, une stratégie de maintien thérapeutique et une stratégie d'espacement en 3 paliers. Il n'y avait pas d'infériorité de la stratégie d'espacement en termes de rechute majeure prolongée (12% pour le groupe espacement et 10% pour le groupe maintient thérapeutique). 43% des patients pouvaient espacer le traitement et 20% ont pu l'arrêter. Il y avait cependant un risque de progression radiologique plus important dans le groupe espacement (28).

-l'essai **RETRO** comparait 3 stratégies thérapeutiques chez 111 PR en rémission prolongée depuis plus de 12 mois sous b et/ou csDMARD : une réduction des doses des traitements (csDMARD et bDMARD) de 50% sur 6 mois puis arrêt sur les 6 mois d'après en cas de rémission persistante, une réduction des doses de 50% sur 12 mois ou un maintien du traitement à pleine dose. Plus de rechutes survenaient dans les bras de décroissance (52% 39% et 16% respectivement), mais plus de la moitié des patients bénéficiant de décroissance restaient rémission. La réintroduction des traitements permettait de rétablir la rémission (29).

-Michael E. *et al.* ont comparé dans un essai randomisé, un traitement standard par **Certolizumab Pegol (CZP)**, une stratégie d'espacement du CZP toutes les 4 semaines, et l'arrêt du CZP, chez 293 PR en LDA prolongée. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe pleine dose et le groupe espacement en terme de proportion de patient en LDA (53,2% vs 48,8% respectivement). Cependant il y avait significativement moins de patients restant en LDA dans le groupe arrêt du bDMARD (39,2%). A la reprise du traitement 80 % des patients revenaient en rémission (30).

-Plusieurs auteurs se sont intéressés à la décroissance de l'ETN à demi dose en association au MTX, notamment dans les essais **PRESERVE (31)**, **DOSERA (32)** et **PRIZE (33)**. Dans PRESERVE, il y avait peu de différence en termes de poursuite

de LDA dans les groupes ETN 25 mg et 50 mg/ semaine (79% vs 83%), mais il y avait une différence significative dans le groupe arrêt de l'ETN (seulement 43% de LDA a un an). Des résultats similaires étaient retrouvés dans l'étude DOSERA. Dans l'étude PRIZE, il y avait plus de maintien en rémission dans le groupe MTX + ETN 25 mg / semaine que dans les groupes MTX seul et arrêt complet du traitement (respectivement 63%, 40% et 23%).

-La diminution des doses d'Abatacept (ABT) a été étudiée dans l'essai **AGREE (34)**: il n'y avait pas de différence entre les groupe ABT pleine dose et demi dose en terme de proportion de rechute à un an (31% et 34% respectivement). De plus la plupart des patients revenaient en rémission à la reprise du traitement pleine dose.

Une **méta-analyse** récente comparait le risque de rechute, de perte de LDA, et de progression radiologique à l'arrêt ou à la diminution progressive des bDMARDs, par rapport à un stratégie de traitement habituelle. A l'arrêt des traitements il y avait un sur-risque de rechute de 1,97 [1,43 ;2,73], de perte de LDA de 2,24 [1,52 ;3,30], et de progression radiologique de 1,09 [1,02 ;1,17], alors qu'à la décroissance progressive le sur-risque de rechute était faible, de 1,23 [1,06 ;1,42], et il n'y avait pas de sur-risque de perte de LDA, ni de progression radiologique (35).

Les résultats de ces études, permettent de conclure qu'à la différence de l'arrêt des bDMARDs, une **stratégie de décroissance thérapeutique progressive semble pertinente**, mais en respectant les principes du « **tight control** » et du « **treat to target** » chez les patients en rémission prolongée.

c. Les facteurs prédictifs de rechute lors de la décroissance ou l'arrêt des bDMARDs

Nous avons vu que l'allègement thérapeutique est envisageable pour un certain nombre de patients. Pour améliorer les chances de succès de cette décroissance, il est indispensable de déterminer des facteurs prédictifs de la rechute. Actuellement la définition du patient éligible à cette décroissance reste encore à établir.

-Sur le plan **clinique**, les facteurs associés aux risques de rechute lors de l'allègement ou de l'arrêt des bDMARDs sont : une activité résiduelle de la maladie plus importante

avant espacement mesurée par le DAS 28, avec un seuil médian identifié à 2,2 dans l'étude RRR (en deca duquel le risque de rechute est > 50%), et un seuil de 1,98 dans l'étude HONOR (36–39), une durée d'évolution prolongée de la maladie (36)(39)(40) et une valeur plus élevée du score HAQ initial (27).

- Sur le plan **biologique** : La présence d'ACPA ressort comme un facteur associé à la rechute dans plusieurs études (RETRO Study, BeSt study) (29)(41). Klarenbeek *et al*, et Fautrel B *et al*, trouvaient également une association entre la présence de FR et un risque accru de rechute à l'arrêt des bDMARDs (41)(27) . La présence d'anticorps d'anti-TNF α dans l'essai DRESS n'était pas identifiée pas comme un facteur prédictif. Le taux résiduel sérique d'anti-TNF α était significativement associé au risque de rechute à 6 mois, mais pas à 24 mois dans l'essai STRASS (43). Cette association n'était pas retrouvée dans l'essai DRESS (42). La CRP seule n'est pas retenue dans les études comme un marqueur pronostique (27)(29)(36)(44)(45). Un Kit Multi bio-marqueurs MBDA (multi-biomarqueur disease activity) incluant 12 protéines sériques (notamment l'IL-6 sérique et la CRP) apparaissant comme un test fiable pour apprécier l'activité de la PR, a été évalués à partir des essais POET et RETRO, et montrait un intérêt dans la décroissance thérapeutique (40)(45)(44). L'association entre un score MBDA élevé et la rechute à la décroissance était d'autant plus marquée chez les patients ACPA positifs (45). L'étude de chaque composant du kit, souligne des niveaux plus élevés des paramètres liés à la réponse inflammatoire aiguë (SAA, CRP, IL-6), à l'inflammation tissulaire (EGF, VEGF, MMP-1 et -3) et au métabolisme énergétique (leptine) chez les patients en rechute, et par conséquent confirme l'intérêt de coupler ces différents paramètres dans un score composite (45).

- Concernant les **techniques d'imagerie**, plusieurs auteurs ont mis en évidence une association entre le score échographique initial et le risque de rechute lors de l'allègement ou l'arrêt des bDMARDs. Naredo *et al*, et Iwamoto *et al* ont montré cette association en échographie doppler puissance (DP) (39)(46). Cependant, la sensibilité de cet examen pour guider l'espacement thérapeutique reste médiocre (50%). Alivernini *et al.*, ont également décrit une association entre l'hypertrophie synoviale en échographie et le risque de rechute, indépendamment du signal doppler (47). Ces derniers résultats sont moins exploitables car une atteinte articulaire « active » en échographie dans la PR est habituellement caractérisé par un signal doppler anormal. La place de l'échographie comme facteur prédictif de rechute reste donc à déterminer.

L'importance des dommages structuraux radiologiques évalués par le score de Sharp modifié semble aussi associée au risque rechute (36).

-Enfin, Ghiti Moghadam M *et al.* ont récemment montré que l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-TNF α par rapport à un récepteur antagoniste (ex : ETN) était plus avantageuse pour obtenir une rémission prolongée à la décroissance thérapeutique (40).

Tableau 3. Facteurs associés à la rechute lors de la décroissance thérapeutique ou l'arrêt

Facteur prédictif		Étude	Arrêt du traitement ou stratégie de décroissance	Résultats	Valeurs numériques
Facteurs cliniques	Durée d'évolution de la maladie	Tanaka Y et al, 2010 (36)	Arrêt IFX	Maintien de la rémission associée à des durées d'évolution de la maladie plus faibles	Durée d'évolution : 4,8 vs 7,8 ans p = 0,0238
		Naredo et al, 2015 (39)	Décroissance progressive bDMARDs	Maintien de la rémission associée à des durées d'évolution de la maladie plus faibles	Durée d'évolution : 1,9 vs 15,8 ans p = 0,009
		Ghiti et al, 2019 (40)	Arrêt antiTNF α	Durée d'évolution > 10 ans associée à un risque de rechute plus important	OR : 2,14 (1,42-3,23) p < 0,001
	Activité résiduelle de la maladie	Tanaka Y et al, 2010 (36)	Arrêt IFX	Activité DAS 28 faible associée au maintien de la rémission	Seuil pronostique optimal du DAS 28 : 2,22
		Tanaka Y et al, 2015 (37)	Arrêt ADA	Activité DAS 28 faible associée au maintien de la rémission	OR : 0,143, p : 0,0174 Seuil pronostique optimal du DAS28 : 1,98
		Kavanaugh A, et al 2015 (38)	Arrêt antiTNF α	CDAI et EVA douleur faible associée au maintien de la rémission	CDAI : HR : 1.28 95% CI (1,09 ;1,50) EVA douleur :HR 1,24 (95% CI 1,05 to 1,47)
		Naredo et al, 2015 (39)	Décroissance progressive bDMARDs	Maintien de la rémission associée à des valeurs de SDAI et DAS28 plus faibles	DAS28 : 1,68 vs 2,14 p: 0,011 SDAI : 2,05 vs 3,74 p: 0,003
		Score HAQ	Kavanaugh A, et al 2015 (38)	Arrêt antiTNF α	Maintien de la rémission associée à des valeurs de Score HAQ plus faibles
	Fautrel B et al, 2016 (27)		Décroissance progressive ETN ou ADA	Maintien de la rémission associée à des valeurs de score HAQ plus faibles	NR
	Facteurs Biologiques	ACPA	Haschka J et al, 2016 (29)	Décroissance progressive DMARDs	ACPA positifs significativement associé au risque de rechute
FR		Kavanaugh A et al, 2015 (38)	Arrêt antiTNF α	Association significative entre les taux de FR élevés et le risque de rechute	p : 0,00128

		Fautrel B et al, 2016 (27)	Décroissance progressive ETN ou ADA	Association entre les taux de FR élevés et le risque de rechute	NR
	Kit Multi biomarqueurs MBDA	Rech J et al, 2016 (45)	Décroissance progressive DMARDs	Maintien de la rémission associée à des valeurs scores MBDA plus faibles	Score MBDA : 22,6 UI vs 32,0 UI <i>P=0,0001</i>
		Ghiti Moghadam M et al, 2018 (44)	Arrêt antiTNF α	Significativement plus de rechute pour des scores MBDA élevés et modérés	HR (MBDA élevé vs modéré ou faible) : 1,64 (1,20-2,25, <i>p=0,002</i>)
Imagerie	échographique Mode B/ Doppler puissance	Naredo et al, 2015 (39)	Décroissance progressive bDMARDs	Score DP significativement inférieur chez les patients restant en rémission	Score DP 0,4 vs 1,9, <i>p<0,0005</i>
		-Iwamoto et al, 2014 (46)	Arrêt bDMARDs	Score DP et echo mode B significativement inférieur chez les patients restant en rémission, Mais faible sensibilité de ces facteurs	Score mode B : 3,0 vs 13,0 <i>p : 0,005</i> AUC 0,76 Se: 50% ; Sp: 92% Score DP : 0,0 vs 2,0 <i>p : 0,002</i> AUC 0,73 Se: 50% ; Sp: 96%
		-Alivernini et al, 2016 (47)	Décroissance progressive anti TNF α	Hypertrophie synoviale significativement plus importante pour les MTP2 et 5 chez les patients présentant une rechute	NR
	Radiologique	Tanaka Y et al. 2010(36)	Arrêt anti TNF α	Activité résiduelle de la maladie avec Score de Sharp modifié plus faible chez les patients restant en rémission	Score de Sharp modifié : 46,9 vs 97,2 <i>p : 0,0207</i>

Echo, échographie ; DP, doppler puissance; MT,: Métatarso-phalangienne; AUC, aire sous la courbe ; Se, sensibilité ; Sp, Spécificité ; IC, intervalle de confiance; r, Coefficient de corrélation de spearman; HR, hasard ratio; OR, odds ratio; HAQ, health assessment questionnaire; ACPA, anticorps anti peptides citrullinés; MBDA, multi bio marker disease activity; DAS28, Disease activity score of 28 joints ; SJC, Swollen joint count ; CDAI, clinical disease activity index ; SDAI, Simplified disease activity index ; ADA, Adalimumab ; IFX, Infliximab ; ETN, Etanercept; bDMARDs, biologic drug modifying the activity of the rheumatic disease; N, non renseigné.

III. Protéines S100 A8 et A9

a. Généralités

Les protéines S100 A8 et A9, aussi appelées « protéines Leucocyte L1 », « Myeloides related protein, MPR, 8 et 14 », « Calgranulin A et B » font partie d'une famille de 24 membres de protéines liées au calcium ayant de multiples fonctions intra et extra cellulaires (48).

Ces protéines S100 jouent un rôle dans la différenciation cellulaire, la progression du cycle cellulaire, la régulation de l'activité des protéines kinases et les interactions des membranes cyto-squelettiques. (49)(50). Les protéines de la famille des S100 ont en commun 2 motifs EF-Hand leur conférant une capacité de fixer deux molécules de calcium.

Les protéines S100 A8 et A9 sont de façon prédominante exprimées par les cellules d'origine myéloïdes (51), principalement les PNN mais aussi les monocytes et les macrophages à un stade de différenciation précoce. Les kératinocytes et les cellules épithéliales peuvent aussi les exprimer dans des conditions inflammatoires (52). Les protéines S100 A8 et A9 représentent 40 % des protéines du cytosol des PNN et 5 % de celles des monocytes. Elles sont le plus souvent retrouvées sous la forme d'**hétérodimère S100 A8/A9 (aussi appelé calprotectine)**, constituant la conformation active de la protéine (51). En fonction de la concentration de calcium et des modifications post transrionnelles telles que la phosphorylation ou la nitrosylation, il existe une modification de la structure quaternaire de la calprotectine et donc une modification de sa fonction (53).

b. Fonctions

On trouve plusieurs sources de sécrétion de calprotectine extracellulaire : lors de l'activation des neutrophiles ou de l'adhésion endothéliale des monocytes, la calprotectine est sécrétée par une voie alternative médiée par les microtubules et peut ainsi servir de marqueur de l'afflux de phagocytes mononucléés dans le site de l'inflammation (54). Il peut également y avoir une libération passive par les cellules

nécrotiques.

Les protéines S100A8 et S100A9 sont des protéines de danger ou DAMPs (Damage associated molecular Pattern), qui vont induire une réponse pro inflammatoire par l'activation de l'immunité innée, via leur liaison aux Toll Like receptor 4 (TLR4) et au Récepteur of Advanced Glycation Endproducts (RAGE).

Elles vont être à l'origine d'un recrutement de leucocytes, d'une synthèse accrue de cytokines pro inflammatoires et de chimiokines. Elles vont entraîner une surexpression de l'alpha-2-intégrine conduisant au ralentissement et roulement («rolling») des PNN le long des cellules endothéliales, suivit d'une adhésion et d'une extravasation vers le site inflammatoire (55).

Par ailleurs la Calprotectine semble avoir un rôle dans la destruction du cartilage lors d'une inflammation articulaire : in vitro la stimulation des macrophages par l'hétérodimère S100 A8/A9 est associée à une augmentation des métalloprotéases (MMP) 3, 9 et 13 (56).

Dans la PR, la protéine S100A8 induirait la différenciation des de LT en Th17 par une stimulation de l'expression de l'IL-6 par synoviocytes via l'activation des voies de NF-KB et de MAPK p38. (57)

Les effets de ces protéines peuvent dépendre de leur concentration dans l'environnement extracellulaire. Des modifications post transcriptionnelles (telles que les modifications liées à l'oxydation dans des conditions inflammatoires) influencent la structure quaternaire de la calprotectine ainsi ses fonctions. Dans des conditions où des niveaux élevés de radicaux libres de l'oxygène sont produits, comme pendant une infection ou une inflammation, des modifications oxydatives spécifiques des protéines S100A8, S100A9 ou les deux, diminue leurs propriétés chimiotactiques, ce qui pourrait limiter le recrutement des leucocytes (53).

Les protéines S100A8 et A9 sont impliquées dans la régulation de la NADPH oxydase par les phagocytes. En effet, la calprotectine favorise l'activation de la NADPH oxydase et entraîne une augmentation de production des espèces réactives de

l'oxygène participant à la défense antibactérienne mais aussi pouvant être responsable de la dégradation de la matrice extracellulaire (58).

IV. Protéines S100 A8/A9 et PR

c. Protéines S100 A8/A9, marqueurs diagnostique de la PR

Dans la PR la calprotectine a été identifiée comme un bio marqueur intéressant. Cet hétérodimère, de faible poids moléculaire (36,5kDA) peut diffuser de l'articulation inflammatoire au sang périphérique (59). Une augmentation de la concentration sérique et dans le liquide synovial en protéines S100 A8/A9 est retrouvée chez les patients atteints de PR par rapport aux patients arthrosiques. De plus l'augmentation des concentrations en calprotectine est plus importante dans le liquide synovial qu'au niveau sérique avec un ratio d'environ 3,3 (60).

Une analyse protéomique du liquide synovial chez des patients souffrant de PR, d'arthrose et d'autres atteintes inflammatoires articulaires a confirmé que les protéines S100A8, S100A9 et S100A12, (une autre protéine S100), sont les biomarqueurs les plus surexprimés dans le liquide synovial des patients atteints de PR. Bien que les concentrations synoviales de ces protéines permettent de discriminer l'arthrite rhumatoïde des autres arthrites avec une sensibilité et spécificité élevée, aucune corrélation significative n'a été démontrée entre la concentration en PNN synoviales et le niveau de S100A8 et S100A9, suggérant que ces biomarqueurs sont produits par la membrane synoviale dans l'arthrite rhumatoïde plus que par l'infiltration de PNN dans le liquide synovial (59). Parmi les patients atteints de PR, ceux ayant des ACPA positifs et FR positifs (IgG ou IgM) ont des taux plus élevés de calprotectine initialement et au cours de leur suivi, que les autres (61–64).

Il faut cependant noter que dans une étude récente Baillet A *et al.* ont montré chez 74 patients atteints de mono-arthrite aiguë (PR, arthrite septique ou arthrite microcristalline), que la concentration en calprotectine dans le liquide synovial était significativement augmentée chez les patients atteints d'arthrite septique et permettait de distinguer l'arthrite septique des autres arthrites, avec une sensibilité de 76%, une spécificité de 94% pour un seuil de calprotectine de 150 mg/L (59). En effet nous

avons vu que la calprotectine a une activité antibactérienne notamment via l'activation de la NADPH oxydase, et la chélation du zinc et du manganèse en inhibant l'activité de la superoxyde dismutase manganèse-dépendante.

d. Protéines S100 A8/A9, marqueurs d'activité de la PR

La concentration sérique de calprotectine est corrélée à l'activité de la PR. Cette corrélation est statistiquement significative et cliniquement pertinente. Les études montrent une association entre calprotectine et les marqueurs de l'inflammation utilisés en pratique courante (VS et CRP) mais surtout entre calprotectine et activité clinique évaluée par des critères composites (compte articulaire, SDAI, CDAI, DAS28) (65–73) (tableau 4).

Tableau 4. Association entre le taux de calprotectine et l'activité de la PR

Etude	DAS 28	SJC	CRP	VS	CDAI	SDAI
Hammer HB et al, 2010 (71)	NR	NR	0,59 <i>p</i> <0,001	0,67 <i>p</i> <0,001	NR	NR
Choi IY1, et al, 2015 (70)	0,195, <i>p</i> = 0,012	0,227, <i>p</i> =0,003	0,509, <i>p</i> <0,001	0,336, <i>p</i> <0,001	NR	NR
Inciarte-Mundo J, 2016 (68)	<i>r</i> =0,805 <i>p</i> < 0,0005	<i>r</i> =0,778 <i>p</i> < 0,0005	NR	NR	<i>r</i> =0,401 <i>p</i> < 0,0005	<i>r</i> =0,530 <i>p</i> < 0,0005
Hammer HB et al, 2007 (74)	0,55 <i>p</i> <0,001	0,45 <i>p</i> <0,001	0,57 <i>p</i> <0,001	0,50 <i>p</i> <0,001	NR	NR
Nordal HH et al,2017 (72)	0,49	0,47	NR	NR	0,60	NR
Patro et al, 2016 (69)	NR	NR	<i>r</i> = 0,35, <i>p</i> = 0,001	NR	NR	NR
Nielsen UB et al, 2018 (65)	NR	0,24, <i>p</i> = 0,48	NR	NR	NR	NR
Hurnakova J, 2017 (66)	<i>r</i> = 0,346, <i>p</i> <0,001	NR	<i>r</i> =0,556, <i>p</i> <0,001	NR	<i>r</i> = 0,279, <i>p</i> <0,001	<i>r</i> = 0,305, <i>p</i> <0,001
Jonsson MK, 2017 (73)	NR	<i>r</i> =0,31 <i>p</i> <0,001	<i>r</i> =0,66 <i>p</i> <0,001	<i>r</i> =0,50 <i>p</i> <0,001	<i>r</i> =0 ,32 <i>p</i> <0,001	NR

CRP : C réactive protéine, VS : Vitesse de sédimentation, DAS28 : Disease activity score of 28 joints, SJC : Swollen joint count, CDAI : clinical disease activity index, SDAI : Simplified disease activity index ; *r* : coefficient de corrélation ; NR : non renseigné.

De plus la calprotectine serait un indicateur plus sensible d'inflammation articulaire et d'activité de la PR que d'autres marqueurs de l'inflammation tels que la VS la CRP (75). Une étude chez les PR traitées par anti TNF α montrait que la corrélation entre le DAS28-VS et le taux de calprotectine était de 0,805 ($p < 0,05$) par rapport à 0,529 pour la CRP et 0,619 pour la VS (68). Environ 40% des patients atteints de PR avec une activité modérée à élevée, auraient une CRP ou une VS normal. Hurnakova J *et al.* ont montré chez cette catégorie de patients, que les taux de calprotectine étaient significativement plus élevés que ceux des patients en rémission ou présentant une activité faible de la maladie (76). Chez les patients ayant une PR sous Tocilizumab (TCZ) une association forte est retrouvée entre les niveaux de calprotectine sérique et les indices composites d'activité de la maladie, ce qui n'est pas le cas de la VS et la CRP(77). En effet la synthèse de la CRP est rapidement diminuée par le TCZ du fait de son mécanisme d'action, indépendamment de l'amélioration clinique du patient ce qui en fait un marqueur non exploitable chez ces patients dans le suivi de la PR et donne tout son intérêt au dosage de la calprotectine.

L'échographie en mode B et doppler puissance (DP) est un outil essentiel et de plus en plus utilisé dans la PR, pour l'évaluation de l'activité infra-clinique. Le taux de calprotectine est corrélé à cette activité échographique infra-clinique (66)(78–82). Selon l'étude de Jonsson *et al.*, la calprotectine est même plus performante que la CRP pour prédire les synovites échographiques (73) Une seule étude récente cependant montrait qu'il n'y avait pas d'association entre activité échographique de la PR et concentration sérique de protéine S100 A8/A9 contrairement au rhumatisme psoriasique (83).

Tableau 5. Association entre calprotectine et l'activité échographique de la PR

Etude	Score échographique utilisé	Résultats de l'étude	Résultats numériques
Hurnakova J et al, 2017 (66)	German US7 score -Echo en mode B et DP, Chaque articulation est cotée de 0 à 3 : <i>poignet, MCP 2 et 3 ; IPP 2 et 3 ; MTP 2 et 5 de la main et du pied cliniquement plus touchés</i>	Association significative entre calprotectine et score échographique en mode B et DP	-Pour l'écho en mode B : r=0,419 p<0,001 -Pour le DP : r=0,379 p<0,001
Nordal HH et al, 2017 (72)	Score Echo en mode B et DP, Chaque articulation est cotée de 0 à 3 : <i>36 articulations (poignet bilatéral (3 articulations), MCP 1–5; IPP 2 et 3; coude; genou; cheville ; MTP1–5 et 4 gaines tendineuses (EUC et TP)</i>	Association significative entre calprotectine et score échographique en mode B et doppler puissance	-Pour l'écho en mode B : r=0,59 p <0,05 -Pour le DP : r=0,62 p <0,05
Hurnakova J et al, 2016 (81)	Score Echo en mode B et DP, Chaque articulation est cotée de 0 à 3 : <i>11 articulations et tendons de chaque main (IPP, MCP et poignets)</i>	Taux sériques de calprotectine significativement plus faible chez patients en rémission selon les critères échographique	[calprotectine] : 1,7 ± 0,8 µg / mL chez les patients en rémission échographique vs 2,5 ± 1,3 µg / mL chez les rechuteurs, p = 0,007 AUC à 0,712, p <0,005 Taux seuil de calprotectine de 1,7 µg / mL (Se 71%, Sp 68%).
Inciarte Mundo J et al, 2016 (82)	Score Echo en mode B et DP, Chaque articulation est cotée de 0 à 3 : <i>11 articulations et tendons de chaque main (IPP, MCP et poignets)</i>	Taux sériques de calprotectine significativement plus faible chez patients en rémission selon les critères échographique	[calprotectine] : 1 µg / mL [0,6–3,7] chez les patients en rémission échographique vs 2,68 µg / mL [0,22–5,5], chez les rechuteurs, p <0,001

			AUC à 00.826 (95 % CI 0,742–0,910) taux seuil de calprotectine de 1,66 µg/ml (Se 79,1 %, Sp 83,4 %)
Hurnakova J et al, 2015 (79)	German US7 score -Echo en mode B et DP, Chaque articulation est cotée de 0 à 3 : <i>poignet, MCP 2 et 3 ; IPP 2 et 3 ; MTP 2 et 5 de la main et du pied cliniquement plus touchés</i>	Association significative entre le taux sériques de calprotectine et le score Echo en mode B et plus significativement en DP	-Pour l'Echo en mode B : r= 0,359 p<0,05 -Pour le DP : r= 0,497 p<0,005
Hammer HB et al, 2011 (80)	Score Echo en mode B et DP , Chaque articulation est cotée de 0 à 3 : <i>IPP 1 à 5, les MCP 1 à 5, le poignet, les coude, les épaules, les genoux, les chevilles, 4 articulations principales du pied, tarsométatarsien 1 à 5, MTP 1 à 5 et IP 1</i>	Association significative entre le taux sériques de calprotectine et le score Echo en mode B et DP Cette corrélation persiste à 1, 3, 6, et 12 mois de suivi	-Pour l'Echo en mode B : r=0,45 p<0,05 -Pour le DP : r= 0,38 p<0,005
Jonsson MK et al 2017 (73)	Score Echo en mode B et DP , Chaque articulation est cotée de 0 à 3 : <i>32 articulations</i>	Taux sériques de calprotectine significativement plus faible chez patients en rémission selon les critères échographique à 1 mois, 3 mois, et 12 mois de suivi	[calprotectine] : 519 (366-777) µg / mL chez les patients en rémission échographique à 1 mois vs 707 (505-1160) µg / mL chez les patients rechuteurs p=0,001

US, Ultrasound ; Echo, échographie ; DP, doppler puissance; IPP, Interphalangienne proximale; MCP, métacarpophalangienne; IP, interphalangienne; MTP, Métatarsophalangienne; EUC, extenseur ulnaire du carpe; AUC, aire sous la courbe ; Se, sensibilité ; Sp, Spécificité ; CI, intervalle de confiance; r: Coefficient de corrélation de spearman

e. Protéines S100 A8/A9, marqueurs de réponse au traitement dans la PR

Pour déterminer le choix du traitement de la PR il est intéressant de pouvoir prédire la réponse à ce traitement avant son instauration. Plusieurs études ont évalué l'association entre le taux de calprotectine initial et la réponse au traitement (**Tableau 6**). Bien que leurs résultats ne soient pas toujours concordants, elles suggèrent qu'il

est un indicateur utile. Il est démontré une association significative entre un taux initial élevé de calprotectine et une bonne réponse aux DMARD pour l'ETN, l'ADA, le Rituximab (RTX), le MTX, le TCZ, l'ABT, et le CZP (68)(70)(72)(84). Cette association n'est pas mise en évidence dans toutes les études, notamment dans une large cohorte de patients caucasiens, chez qui le taux de calprotectine initial n'était pas prédictif de la réponse EULAR à l'ETN (62)(78)(85).

Obry A *et al.* ont analysé séparément les protéines S100 A8 et A9 en spectrométrie de masse et en ELISA, et leur association avec la réponse au traitement : seules les protéines S100 A9 (et non les protéines S100 A8 et la calprotectine) étaient significativement associées à la réponse au traitement (84).

Tableau 6: Association entre calprotectine et réponse au traitement dans la PR

Étude	Traitement	Résultat de l'étude	Résultats numériques
Obry A et al, 2014 (84)	MTX + ETN	[calprotectine] initiale inférieure chez les patient ayant une réponse EULAR à 6 mois mais non significatif	[calprotectine] : 510±130ng/ml pour les répondeurs vs 770±210ng/ml, pour les non répondeurs $p=0,32$
		[protéine S100A9] initiale significativement supérieure chez les paient ayant une réponse EULAR à 6 mois	[calprotectine] : 6,5±1,4ng/ml pour les répondeurs vs 2,7±0,5ng/ml, pour les non répondeurs $p=0,029$
Nordal HH et al, 2017 (72)	ETN 40%, RTX 22%, TCZ 9%, IFX 9%, CZP 8%, ADA 4%, ABA 3%	[calprotectine] initiale significativement supérieure chez les patients ayant une réponse EULAR à 3 et 12 mois.	$p = 0,03$
Patro et al, 2016 (69)	MTX	[calprotectine] initiale significativement supérieure chez les patients répondeurs par rapport aux non-répondeurs. La calprotectine est un meilleur prédicteur de rechute de la VS et la CRP	[calprotectine] : 23,99 µg/ml (15,39–42,75) pour les répondeurs vs 9,58 µg/ml (6,11–24,93) pour les non-répondeurs $p = 0,00250$
Nordal HH et al, 2016 (62)	IFX	Pas de différence de la [calprotectine] initiale entre les répondeurs et les non répondeurs	NR
Choi IY et al, 2015 (70)	IFX 35% ADA 51% RTX 14%	[calprotectine] initiale significativement supérieure chez les patients répondeurs par rapport aux non-répondeurs	ADA : [calprotectine] : 1100 ng/mL (711,5-1615) vs 730 ng/mL (575–1065) $p=0,010$ Seuil 995ng/ml (Se 57%, Sp 71%) IFX : [calprotectine] : 2650 ng/mL (1483–4120) vs 1220 ng/mL (1053–1533) $p=0,001$ Seuil 2027ng/ml (Se 62%, Sp86%) RTX [calprotectine] : 2811 ng/mL (1945–4525) versus 1050 ng/mL (780– 1290); $p<0,001$ Seuil 1665ng/ml (Se 85%, Sp91%)
Smith SL et al, 2017 (85)	ETN	Pas de différence du taux de calprotectine initial entre les répondeurs les répondeurs partiels et les non répondeurs	[calprotectine] : 165,5 ng/m pour les répondeurs 183,7 ng/ml pour les répondeurs partiels 183,8 ng/ml, pour les non répondeurs $p=0,957$

CRP: Protéine C réactive; ETA: ETN: Etanercept; ADA: Adalimumab; IFX: Infliximab; CZP: Certolizumab Pegol; ABA: Abatacept; MTX: Méthotrexate; TCZ: Tocilizumab; RTX: Rituximab ; [calprotectine] : concentration sérique en calprotectine ; [protéine S100A9] : concentration sérique en protéine S100A9.

f. Protéines S100 A8/A9, marqueurs de sévérité dans la PR

Le contrôle de la progression radiographique est un objectif clé dans la PR du fait de son association à l'apparition d'une impotence fonctionnelle. Une nouvelle fois les conclusions des auteurs divergent (**tableau 7**). Certains ont montré l'absence de corrélation entre le taux de calprotectine et la progression radiologique à 52-56 semaines (évaluée par le score de Larsen) chez des patients atteints de PR sous MTX (65). D'autres ont démontré que le taux de calprotectine était associés à une progression structurale d'après le score radiographique de Sharp modifié par van der Heijde, (71)(74). Hammer HB et al montraient qu'après correction avec la CRP, la VS, les FR, le DAS28, le genre et l'âge en analyse de régression multiple, cette association restait significative. Cette corrélation était confirmée à plus long terme lors d'une étude longitudinale sur 10 ans. Parmi les variables inflammatoires, il s'agissait de la seule variable associée de manière significative au score Sharp ($p=0,045$) après ajustements sur les différents facteurs de confusion (74). Dans un essai récent, utilisant les données de la cohorte ESPOIR, Le taux de calprotectine étaient significativement associés à une évolution structurale en analyse univariée, mais lorsque l'on intégrait la présence d'une érosion initiale dans l'analyse multivariée, la calprotectine n'était plus un facteur prédictif indépendant de l'évolution structurale (86).

Tableau 7: Association entre calprotectine et évolution structurale dans la PR

Étude	Type d'imagerie / score utilisé	Délais avant l'évaluation de l'évolution structurale	Résultats de l'étude	Résultats numériques
Nielsen UB et al, 2018 (65)	Radiographie/ score de Larsen	Jusqu'à 52-56 semaines	Pas de corrélation entre [calprotectine] et score de Larsen à aucun moment de l'étude entre 0 et 56 semaines de suivi (Critère secondaire de l'étude)	NR
Hammer HB et al. 2010 (71)	Radiographie/ score de van der Heijde Sharp modifié	A 10 ans de suivi	[calprotectine] : significativement associée au score de Sharp modifié	Analyses de régressions linéaires multiples entre calprotectine et score de sharp modifié : 1,15 (0,025 to 2,27) $p=0,045$
Hammer HB et al. 2007 (74)	Radiographie/ score de van der Heijde Sharp modifié	A T0	[calprotectine] : significativement associée au score de Sharp modifié,	$r=0,43$ $p<0,001$
Chevreau M et al, 2018 (86)	Radiographie/ score de van der Heijde Sharp modifié	Contrôle annuel pendant 3 ans	Pas d'association entre évolution structurale et [calprotectine] indépendante de la présence d'érosion initiale en analyse multivariée	HR= 1,06, 95%CI [1,00-1,11], $p=0,045$

r: coefficient de corrélation de Spearman; [calprotectine], concentration en calprotectine initiale ; T, temps ; NR, non renseigné ; HR, Hazard ratio

g. Protéines S100 A8/A9 et espacement des anti-TNF-alpha

La calprotectine ayant été identifiée comme un potentiel marqueur de bonne réponse au traitement, nous pouvons envisager qu'elle soit utile dans le monitoring du traitement de la PR (87).

Janneke Anink *et al.* ont suggéré dans l'arthrite idiopathique juvénile, que des taux initiaux élevés de protéines S100 A8 / A9 étaient associés à un risque accru de rechute à l'arrêt du traitement par ETN. La PR et l'arthrite juvénile étant des pathologies physio-

pathologiquement proches, il est licite de supposer que la calprotectine peut également être associée au risque de rechute lors de l'allègement thérapeutique dans la PR (88).

h. Les techniques de dosage

Le dosage de la calprotectine par technique ELISA est complexe car l'anticorps primaire doit reconnaître spécifiquement un hétérodimère composé d'une unité S100 A8 et une S100 A9 assemblées mais pas les protéines S100 A8 et A9 isolées ou les tétramères.

Il n'existe pas de standardisation de la technique de dosage de calprotectine. Dans les études, la calprotectine est mesurée par technique ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) dans le sérum ou le plasma-EDTA (ethylene-diamine-tetra-acetic acid). Le kit que nous utiliserons par la suite pour notre étude recommande l'utilisation de sérum plutôt que de plasma car les valeurs de calprotectine déterminées dans le plasma peuvent varier considérablement (les concentrations sériques pouvant être jusqu'à 10 fois supérieures aux concentrations plasmatiques). En effet, pendant le processus de coagulation, dans le sérum, les granulocytes sont stimulés pour libérer complètement leurs marqueurs d'activation. La durée de conservation des échantillons ainsi que les cycles répétés de congélation et décongélation ne conduiront donc pas à une modification de valeur de la calprotectine. A l'inverse, dans le plasma, plus la durée de conservation de l'échantillon est longue avant l'étape de centrifugation et plus nombre de cycles de congélation-décongélation est important, plus la concentration de calprotectine sera élevée.

V.Hypothèses

La calprotectine, dans la littérature est décrite comme un potentiel marqueur diagnostique, pronostique et d'activité de la PR. Dans l'arthrite juvénile, elle est également un marqueur pronostique à la décroissance du traitement. En considérant, qu'elle est un bon reflet de l'activité infraclinique de la PR, car associé à la présence

de synovite échographique, et par analogie aux résultats mis en évidence dans l'arthrite juvénile, nous supposons que la concentration sérique en calprotectine pourrait être un bon marqueur pour la prédiction de la rechute chez les patients atteints de PR en rémission prolongées sous anti-TNF α éligibles à une stratégie de décroissance thérapeutique.

VI.Objectifs

L'objectif de cette étude est d'évaluer s'il existe une association entre le taux de calprotectine initiale chez des patients atteints de PR en rémission prolongée sous anti-TNF α , et le risque de rechute lors de la décroissance des anti-TNF α à court et à long terme au sein du bras espacement de l'étude STRASS.

Partie 2: Article Original

Evaluation of calprotectin as predictive factor of relapse for established rheumatoid arthritis with step down strategy of spacing TNF-blocker injections - A post-hoc analysis of STRASS study

Authors: Margot Clapasson¹, Anne Marie Dols², Minh Vu Chuong Nguyen^{3,4}, Marie Hélène Paclet^{3,5}, Philippe Gaudin^{1,3}, Bruno Fautrel^{6,7}, Athan Baillet^{1,3}

Affiliate:

1. Department of Rheumatology, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes Hôpital Sud, Echirolles, France
2. Public Health Department, Grenoble-Alpes University Hospital, Grenoble, France Grenoble Alpes University,
3. Research and study Group of inflammatory Process (GREPI), EA 7408, Saint-Martin-d'H eres, France
4. Sinnovial, Grenoble, France
5. University Hospital Grenoble Alpes, Michalon Hospital, Division of Biology, La Tronche, France
6. Pierre et Marie Curie University - Paris 6, Sorbonne Universités, GRC-08 (EEMOIS), Paris, France
7. APHP, Rheumatology Department, Piti  Salpêtrière Hospital, Paris, France 3 Aix-Marseille University, Marseille, France

Corresponding author:

Margot Clapasson

mclapasson@chu-grenoble.fr

ABSTRACT

Objective: To determine whether serum calprotectin concentration at baseline is associated with relapse within 18 months, in patients with rheumatoid arthritis in sustained remission with Etanercept or Adalimumab, during TNF-blocker tapering.

Methods: Patients presenting rheumatoid arthritis in sustained DAS28 remission, treated with Etanercept or Adalimumab, included in the spacing randomization arm of STRASS study were analyzed. Serum calprotectin concentration was assessed in patients by enzyme-linked immunosorbent assay at baseline. Disease activity was assessed every 3 months in each center by a rheumatologist.

Results: We assessed calprotectin concentration in 61 serums from patients of STRASS spacing arm, and 54 were included in per protocol analysis. No significant association was found in the per protocol analysis between the occurrence of at least one relapse within 18 months and baseline calprotectin concentration in spacing arm, (1309 ng/mL [879;2273] vs 1011 ng/mL [605;2112] in patients without relapse) $p=0,1396$. There was neither significant association between calprotectin concentration and at least one relapse in 18 months with multivariable model, (OR 0.99 (95% IC 0.99 to 1.00), $p=0.929$).

Conclusions: Serum calprotectin in patient with RA in remission with TNF-blocker does not predict relapse during Etanercept and Adalimumab tapering.

INTRODUCTION

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by synovial inflammation, destruction of joint cartilage and bone erosions. Infiltration of leukocytes, primarily macrophages, proliferation of synovial fibroblasts and local production of pro-inflammatory cytokines play significant roles in disease progression (1). RA inflammation can be controlled effectively with biological agents and “treat to target” strategy, consisting of close monitoring and rapid adaptation of treatment according to the activity of the disease (2).

Proteins S100A8 and A9 proteins, also called MPR 8 and 14, belong to S100 protein calcium-binding family which consists of 24 members with intracellular and extra cellular functions. S100 A8 and A9 heterodimerize into calprotectin. S100 proteins play a role in cell differentiation, cell cycle progression, regulation of kinase activities, and cytoskeletal-membrane interactions. S100A8 and S100A9 proteins are predominantly expressed by cells of myeloid origin but are also expressed in epithelial cells and keratinocytes during inflammation. They constitute about 40 to 60 % of the soluble cytosolic proteins content in neutrophilic granulocyte. Studies have shown an increased concentration of S100 A8 and A9 proteins in serum and most importantly in synovial fluid (SF) for patient with RA than other joint diseases, as osteoarthritis (3). Proteomic analysis of SF confirmed that S 100 A9 A8 and A12 are the most differentially expressed biomarkers and are overexpressed in SF of RA, but not in SF of osteoarthritis and other miscellaneous inflammatory arthritis (4).

Moreover, calprotectin is correlated with disease activity in RA. This protein has a molecular weight of only 36.5 kDa and may diffuse from inflamed joints into the blood circulation and can be measured in serum (5). Calprotectin concentrations in SF and serum of patients with RA increase with the arthritis activity. Significant correlation is noted between calprotectin serum concentration and other inflammation biomarkers as CRP and ESR (5-11). Disease Activity Score for 28 joints (DAS28), 28 swollen joint counts (SJC), clinical disease activity index (CDAI), and simplified disease activity index (SDAI) scores are also significantly associated to calprotectin concentration (6)(10-14). Calprotectin even seems to be a more sensitive inflammatory marker than CRP and VS in RA (14)(15). 40% of patients with a moderate to high RA activity have normal VS or CRP, and calprotectin in these cases may be helpful to determine residual activity (15). Thereby, some authors suggested that calprotectin could

represent a marker for local or subclinical inflammation showing a significant correlation between calprotectin serum concentration and ultrasonography (US) power doppler (PD) score (6)(16-20). Calprotectin has also been studied as a marker of treatment response, and most of authors founded a significant association between a high calprotectin concentration and a treatment failure (7)(10)(12). However, these results are controversial (20)(21).

Finally, calprotectin serum concentration could be a predictive factor of radiographic progression (8)(9). But once again conclusions of the authors diverge (22).

Currently, in cases of prolonged RA remissions with bDMARDs and after decreasing corticosteroids, a tapering strategy may be considered, according to EULAR 2016 recommendations. STRASS study (23) is an 18-months randomized controlled trial which evaluated in patients with RA in remission with Etanercept (ETA) or Adalimumab (ADA), the equivalence between a 4-step TNF-blocker tapering strategy until discontinued treatment and a conventional strategy of therapeutic maintenance. The endpoint was the assessment of RA activity by DAS 28 for 18 months. There were significantly more relapses in the spacing group compared to the maintained group (76.6% and 46.5% respectively). But 75.0% of patients were able to space injections and 39.1% could completely stop TNF-blocker injections. To select patients who are most likely to stay in remission after bDMARDs tapering, it is essential to determine relapse factors predicting. Anink J *et al.* suggested in juvenile idiopathic arthritis, that high initial levels of A8/A9 S100 protein were associated with an increased risk of relapse in discontinuation of Etanercept therapy. Since RA and juvenile arthritis are closed pathologies, we can assume that calprotectin may also be associated with the risk of relapse during decrease bDMARDs in RA (24).

In this study, we aim to evaluated association between calprotectin initial concentration and risk of flare after ETA or ADA tapering.

PATIENTS AND METHODS

Study design

This study was a post hoc analysis of STRASS, an 18-months equivalence multicenter randomized controlled trail which compared two therapeutic strategies (maintenance

or spacing bDMARDs) in patient with established RA who achieved clinical remission with subcutaneous injections of ETA or ADA.

Patient and study parameters

Patients were included from September 2008 to January 2011, they were ≥ 18 years old, and a diagnosis of RA according to the 1987 American College of Rheumatology classification criteria. They received subcutaneous injections of ETA or ADA at a standard and stable dosage (i.e., 50 mg weekly for ETA or 40 mg every other week for ADA) for at least 1 year as monotherapy or combined with a stable csDMARD (methotrexate or leflunomide) for at least 6 months. Prednisone was allowed if daily doses were stable and at ≤ 5 mg for at least 6 months. Patients were in clinical remission according to the DAS28 ($\text{DAS28} \leq 2.6$) for at least 6 months with no structural damage progression in the year before inclusion according to the treating rheumatologist. Non-inclusion criteria were contraindications to TNF-blocker therapy maintenance, prednisone use >5 mg/day, planned surgical intervention or pregnancy within the 18-month study period, women of childbearing age without efficacious contraception, history of cancer, diagnosis of an auto-immune disorder other than RA, non-affiliation with the French social security system and presence of factors preventing informed consent or protocol adherence (e.g. inability to communicate in the French language, mental incapacity, guardianship).

Serum calprotectin assessment

In the STRASS cohort, baseline serums were prospectively collected from September 2008 to January 2011 and stored in aliquots at -80°C in the Biological Center at Assistance Publique-hopitaux de Paris (APHP). We analyzed calprotectin concentration with ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) test, (IDK® Calprotectin ELISA Kit), after a 1 :100 serum dilution, in Biological Center at CHU Grenoble Alpes. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00780793.

Endpoint

The primary objective was to evaluate if baseline calprotectin serum concentration was associated with the risk of at least one relapse within 18 months for patient with TNF-blocker step down strategy, in STRASS study. In this study, disease activity was assessed by DAS28 measured every 3 months in each center by a rheumatologist

who was unaware of the patient study arm. Relapse was defined as DAS28>2.6 with DAS28 increase >0.6 since the previous study visit.

The secondary outcome was to assess the association between baseline calprotectin serum concentration and the risk of early relapse at 3 months. Finally, we evaluated association between major relapse -defined by DAS28>2.6 with DAS28 increase >0.6 since the previous study visit and at least two swollen joints, or at least a 10 mg/L increase of CRP since the previous study visit- and the risk of at least one relapse within 18 months and the risk of early relapse at 3 months.

Statistical analysis

Baseline characteristics were reported as percentages for categorical variables and means and standard deviations or medians and interquartile ranges (i.e., 25th and 75th percentiles) for continuous variables.

A Wilcoxon - Mann Whitney test was used to explore the association between at least one relapse within 18 months and baseline calprotectin concentration. Baseline characteristics were compared between patients with at least one relapse in 18 months and those without relapse in 18 months by univariate logistic regression model. Variables with a p-value less than 0.25 in the univariate analysis were included in a multivariate logistic regression model exploring the association between calprotectin dosage at inclusion and the risk of at least one relapse in 18 months. Two-sided P-values of less than 0.05 were considered statistically significant. For secondary objectives, distributions of calprotectin dosages at inclusion were compared between outcomes' groups by Wilcoxon Mann-Whitney test. Analyses were performed using Stata version 14.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

All the analyses were per protocol. The per protocol population included, as defined in STRASS study, patients who completed the study without major deviation regarding the strategy of the trial arm.

RESULTS

Baseline characteristics

In STRASS study, 64 patients were randomized in spacing arm. The calprotectin assay was performed for 61 of these 64 patients. Serums were not available for 3 patients in

this group. The per protocol population involved 54 patients, which is our population of interest. (**Figure1**).

Among the patients of spacing arm who had calprotectin dosage, 32 (66.7%) had positive rheumatoid factors (RF), and 39 (81.25%) positive anti cyclic citrullinated peptides (APCA) at baseline. The median HAQ score was 0.13[0.0; 0.63]. The mean age was 54.59 and 91.48% of patients were women. Median disease duration at inclusion was 8.62 [4.43;13.88] (**table 1**).

Clinical endpoints

A total of 12 (22.2%) of 54 patients displayed a relapse at 3 months in the spacing arm and 39 (72.2%) at least one relapse within 18 months. A total of 6 patients (11.1%) displayed at least one major relapse at 3 months and 24 (44.4%) within 18 months.

Serum calprotectin concentration was similar in patients with or without relapse and major relapse at both 3 months and 18 months (**Figure 2**).

Disease duration, ACPA seropositivity, gender, and HAQ score (variables with a p-value less than 0.25 in the univariate logistic model comparing baseline characteristics between patients and risk of at least one relapse in 18 months (**Table 1**)) were included in addition to calprotectin concentration, as covariates in the multivariate logistic regression model exploring the association between calprotectin dosage at inclusion and the risk of at least one relapse in 18 months. Only 43 patients were included in this multivariate model, because of missing baseline characteristics data. With this model, there was no significant association between calprotectin concentration and at least one relapse in 18 months, (OR 0.99 (95% IC 0.99 to 1.00), p=0.929).

DISCUSSION

In the present study serum calprotectin concentration at baseline was not associated with risk of relapse when tapering TNF-blocker strategy is begun in patients with PR in sustained remission from the cohort of the STRASS study, neither short nor long term. We choose to evaluate major relapses risk in secondary endpoint because relapse is an inherent trait of all dose tapering strategies based on disease activity. However, some relapses do not lead to loss of function, quality of life, persistent increase of disease activity, and can be treated easily without preventing dose tapering strategies. In our view, this second relapse definition more restrictive, and objective could be more

relevant in clinical practice. But despite this more restrictive definition, no association was highlighted between calprotectin and relapse.

S100 A8/A9 proteins have a critical role in inflammation as they can activate the innate immunity pathway sensed by receptors for advanced glycation end products (RAGEs) or Toll-like receptors. S100 A8 and A9 proteins have been identified as a good diagnosis marker for RA. Calprotectin, stimulates monocytes and differentiated macrophage to produce pro-inflammatory cytokines such as TNF- α . It is considered to amplify pro-inflammatory cytokine responses through activation of NF- κ B and p38 MAPK pathways in RA (3). In recent years, calprotectin has been widely explored as activity, prognostic and treatment response biomarker (2)(6-12)(14)(25). Calprotectin has been evaluated as a prognostic biomarker in juvenile arthritis when bDMARDs were tapered (24), but not in Rheumatoid arthritis.

Efficacy of bDMARDs tapering strategies have been evaluated in several controlled trials, with or without tapering csDMARDs (26-30). A recent meta-analysis showed that in RA in remission or in low disease activity (LDA), whereas discontinuation of bDMARDs (which exposed patients to an increased risk of losing LDA, an increased risk of relapse and radiographic progression), tapering doses of bDMARDs only slightly increased the risk of relapse compared with the continuation of the initial treatment (31). Hence, determine relapse predicting factors is critical to characterize patients who have a successful tapering bDMARDs. Parameters of the physical examination that have been found to be associated with the risk of relapse were residual activity of the disease before tapering bDMARDs measured by DAS 28 (32-35), disease duration (32)(35)(36) and baseline Health Assessment questionnaire (HAQ) score (23)(34). Biologically the presence of ACPA and RF was a factor associated with relapse in several studies (34)(37-39). In STRASS study, there was a significant association between residual serum TNF-blocker level and relapse at 6 months but not at 24 months (23). This association was not found in DRESS study (29). CRP alone is not a good predictor (23)(32)(33)(36)(39). Whereas, multi-biomarker disease activity (MBDA), which is a Kit including 12 serum proteins (especially serum IL-6 and CRP), presented as a reliable test for assessing RA activity, showed interest in tapering bDMARDs (39)(40). The association between a high MBDA score and relapse was even more significant in ACPA positive patients (39). Naredo *et al.* and Iwamoto *et al.* have shown an association between initial US score / DP score and the risk of relapse during bDMARDs tapering (35)(41). However, the sensitivity of this examination is poor

(around 50%) (35). Hence the role of US as a predictor of relapse remains to be determined. Finally, a study also showed an association between the risk of relapse and radiological structural damages assessed by the modified Sharp score (32). Although these parameters levels are significantly different in patients with a relapse of those remaining in remission, none are accurate enough to efficiently predict relapse at the patient level.

As calprotectin concentration is significantly associated with US and PD score, one may have expected at least some correlation between calprotectin level and relapse (6)(16)(17)(19)(20). Currently, most of the studies which aim at characterizing predicting parameters of relapses focus on proxies of sub clinical inflammation such as US, MRI and inflammatory markers. Although this approach seems logical one may doubt of its relevance. Indeed, an MRI-guided treat-to-target strategy did not result in improved disease activity remission rates or reduce radiographic progression in patients with RA in clinical remission whereas MRI is a very sensitive imaging technic to detect subclinical inflammation (42).

Another explanation for the lack of association between calprotectin and the risk of relapse could be that the calprotectin concentration is a better marker of local than systemic inflammation in RA with an increased concentration of calprotectin in the synovial fluid up to 3 times higher than the in serum (3).

There were some strengths in our study. It is to our knowledge the first study about evaluation of calprotectin interest as relapse predictive biomarker in bDMARD tapering strategy in RA. Our study was implemented in one of the main tapering therapeutic strategy trial (23). Then the serum calprotectin assay was centralized, performed by the same technician thus limiting measurement biases.

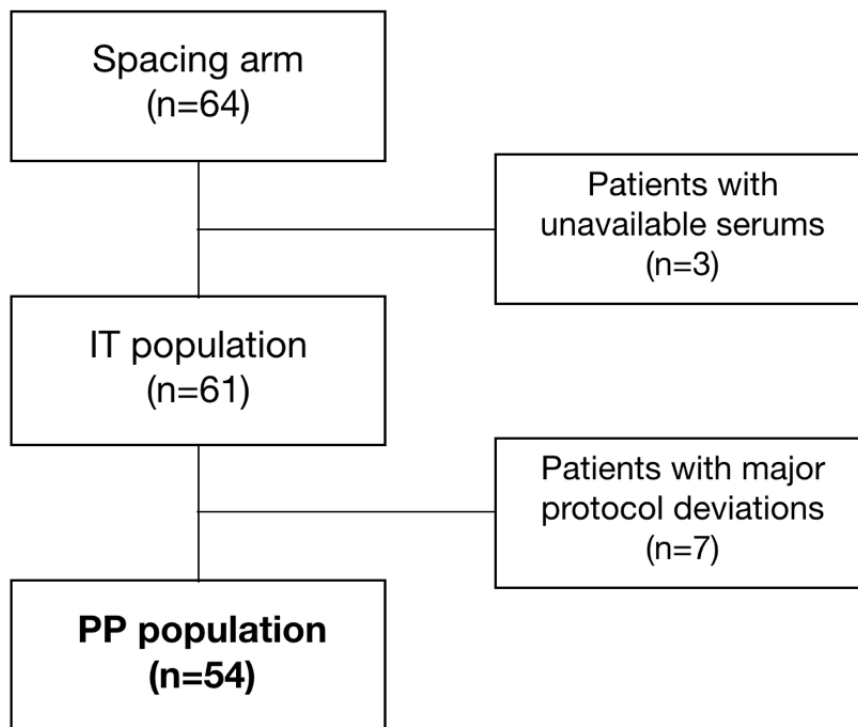
Some limits of this study should be emphasized. The small number of relapse and thereby the lack of power was the main limit of our study. A limited number of patients had missing data and could not be included in per protocol analysis. Furthermore, the use of serum and not plasma-EDTA for the calprotectin assay may be an issue. The S100 proteins have a calcium-fixation dependent conformation. We can assume that using EDTA which is a calcium chelator, it could vary the concentration of calcium and thus cause conformational changes of S100 A8/A9 protein that could disturb the calprotectin quantitative determination by ELISA. The recommendations of our ELISA

kit for calprotectin favor the use of serum because significant differences in the calprotectin concentration can be observed for EDTA plasma due to different sample preparation procedures (and up to 10-fold higher serum level compared to the plasma calprotectin concentrations). In a recent study, Nordal HH *et al.* showed that calprotectin measured in EDTA plasma had a strongest association with assessment of disease activity than in serum. EDTA was found to have a stabilizing effect over several days on the calprotectin concentration, while the calprotectin concentration increased in serum after three days of storage. Stabilizing effect of EDTA on calprotectin concentration, could be due to an inhibition of a calcium-dependent transport across the cell membrane. Calprotectin is found to be released from monocytes after activation of a protein kinase C (PKC), and PKC enzymes require calcium for activation. EDTA blocks coagulation by calcium chelation and may lead to less intracellular calcium, less PKC activation and less release of calprotectin from monocytes. In contrast to EDTA-plasma, serum has calcium freely available. In the presence of calcium, calprotectin dimers and oligomers are generated (43). There is currently no standardized method of dosing calprotectin that can be done on serum or plasma EDTA (44).

CONCLUSION

Serum calprotectin in patient with RA in remission with TNF-blocker does not predict relapse during tapering TNF-blocker strategy. The discovery of prognostic tools to guide tapering bDMARDs strategy remains a major challenge for the future.

Figure 1. Flow-chart of the patients included for calprotectin serum dosage from those enrolled in STRASS (Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis) Study).



IT, intention to treat; PP, per protocol; n, effective

Table 1. baseline characteristics and association with at least one standard relapse in 18 months, univariate analysis

characteristics	Per-protocol S-arm (n=54)	At least 1 relapse at 18 months (n=39)	No relapse in 18 months (n=15)	P value
Age, year, mean (standard deviation)	54.59 (10.81)	55.43 (10.07)	52.41(12.68)	0.357
female sex, n (%)	44 (91.48)	34 (87.18)	10 (66.67)	0.093
DAS 28 score, median [25th percentile; 75th Percentile]	2.05 [1.70;2.30]	2.04 [1.74;2.30]	2.05 [1.34;2.45]	0.637
Disease duration, years median [25th percentile; 75th Percentile]	8.62 [4.43;13.88]	9.81 [4.64;19.69]	5.74 [3.65;10.38]	0.044
IgM, RF positivity, n (%)*	32 (66.67)	25 (71.43)	7(53.85)	0.256
ACPA positivity, n (%) **	39 (81.25)	30 (85.71)	9 (69.23)	0.203
HAQ score*** median [25th percentile; 75th Percentile]	0.13 [0;0.63]	0.13 [0;0.75]	0.19 [0;0.25]	0.235
Calprotectin (ng/mL) median [25th percentile; 75th Percentile]	1278.5 [831;2112]	1309 [879;2273]	1011 [605;2112]	0.723

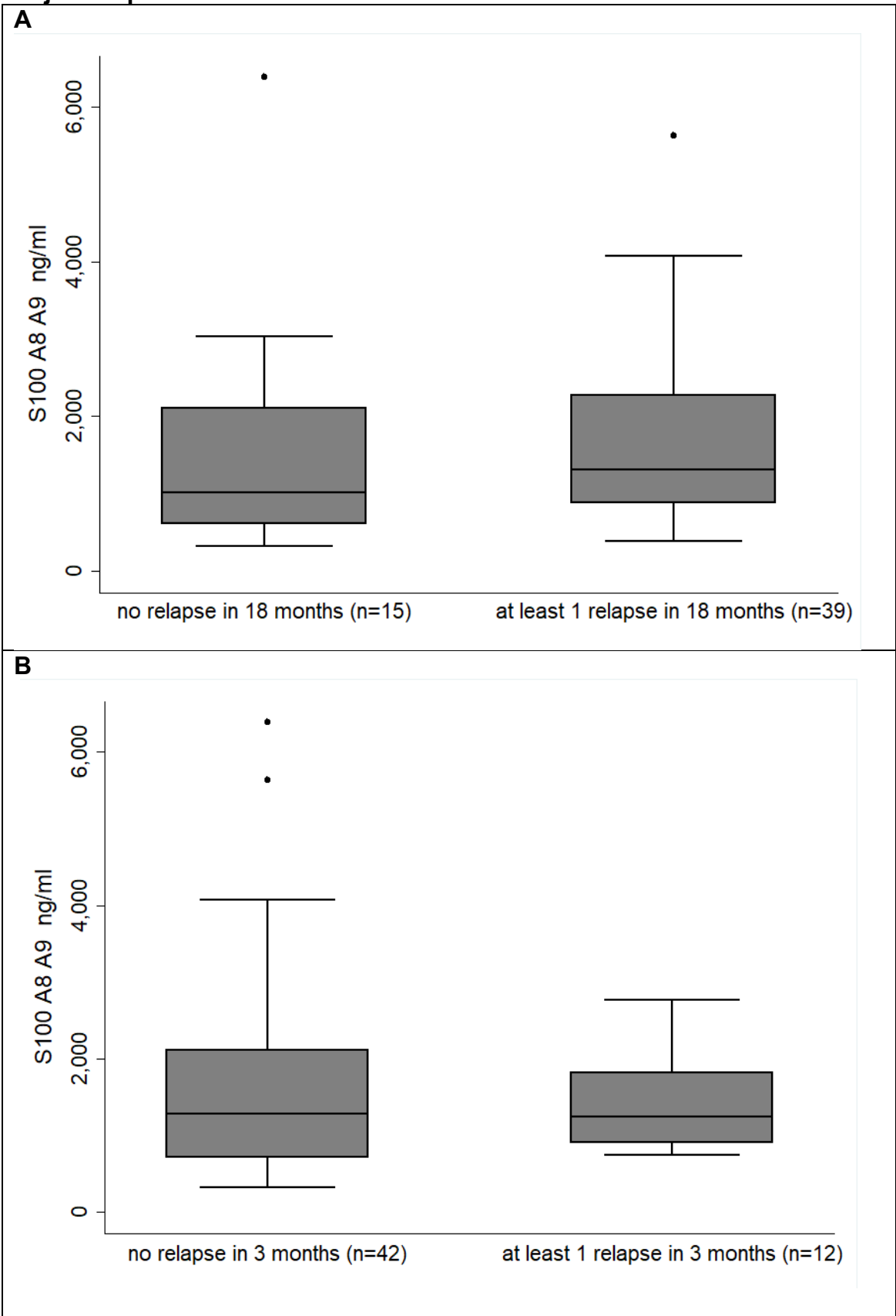
* Data available for 48 patients, for rheumatoid factor criteria assessment (35 in group “relapse”, 13 in group “no relapse”).

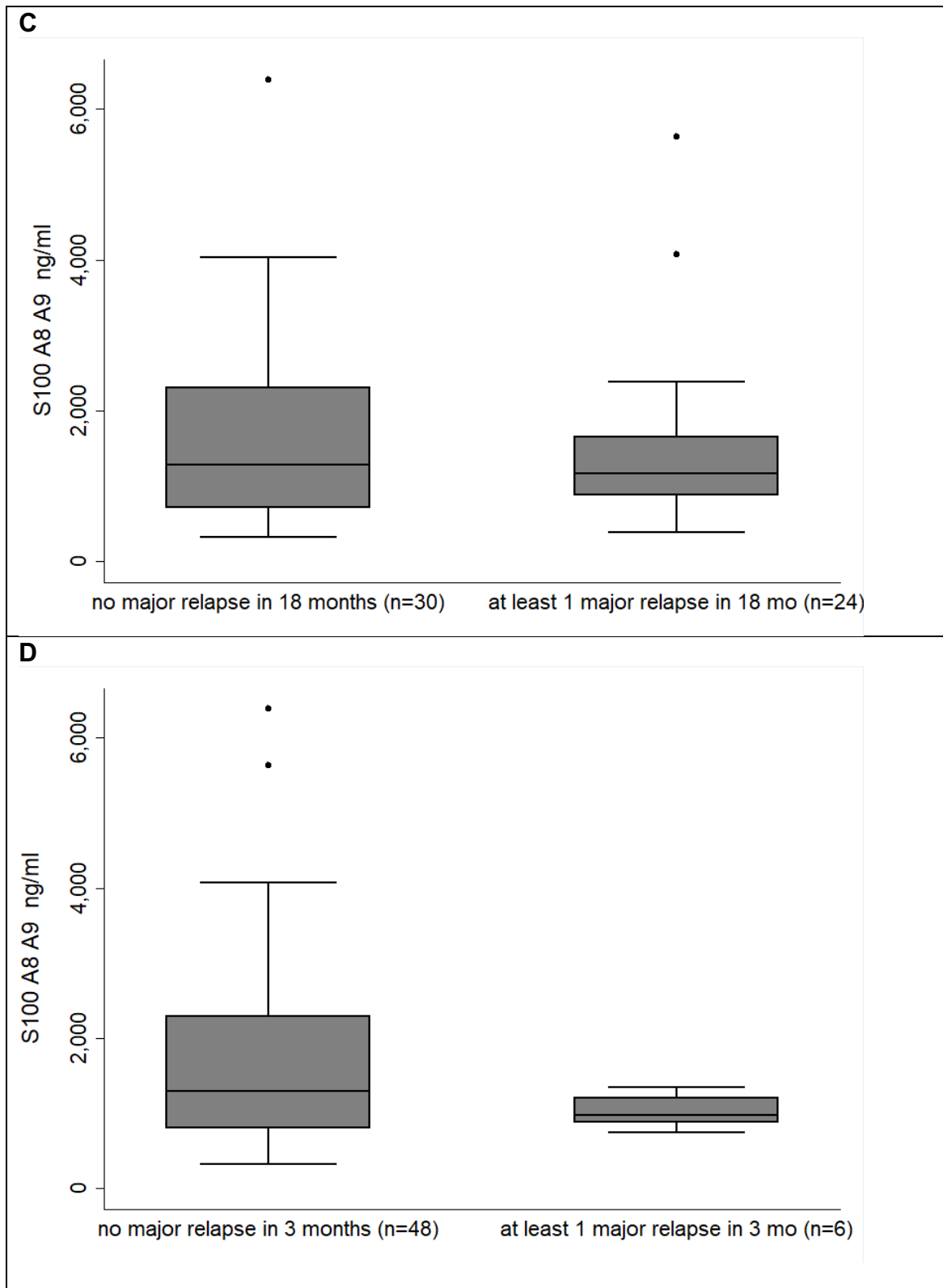
**Data available for 48 patients, for ACPA criteria assessment. (35 in group “relapse”, 13 in group “no relapse”).

***Data available for 49 patients, for HAQ score criteria assessment. (35 in group “relapse”, 14 in group “no relapse”).

n, effective; RF, Rheumatoid Factor; ACPA, anti cyclic citrullinated peptides; HAQ, Health assessment Questionnaire; IgM, immunoglobulin M; S-arm, spacing arm from STRASS (Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study).

Figure 2. Calprotectin concentration distribution according to the relapse or the major relapse at 3 months and within 18 months





Moustache box representing: A: Calprotectin concentration distribution for the patients with at least 1 relapse occurrence in 18 months; B: Calprotectin concentration distribution for the patients with a relapse occurrence at 3 months; C: Calprotectin concentration distribution for the patients with at least 1 major relapse occurrence in 18 months ; D: Calprotectin concentration distribution for the patients with a major relapse occurrence at 3 month. Mo, months; n, effective.

REFERENCES

1. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* juin 2017;76(6):960-77.
2. Nielsen UB, Bruhn LV, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Hornung N. Calprotectin in patients with chronic rheumatoid arthritis correlates with disease activity and responsiveness to methotrexate. *Scand J Clin Lab Invest.* avr 2018;78(1-2):62-7.
3. 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.
4. Baillet A, Trocmé C, Berthier S, Arlotto M, Grange L, Chenau J, et al. Synovial fluid proteomic fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint diseases. *Rheumatol Oxf Engl.* avr 2010;49(4):671-82.
5. Dale I, Fagerhol MK, Naesgaard I. Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen. *Eur J Biochem.* 15 juill 1983;134(1):1-6.
6. Hurnakova J, Hulejova H, Zavada J, Hanova P, Komarc M, Mann H, et al. Relationship between serum calprotectin (S100A8/9) and clinical, laboratory and ultrasound parameters of disease activity in rheumatoid arthritis: A large cohort study. *PLoS ONE [Internet].* 2017 [cité 12 mai 2018];12(8).
7. Patro PS, Singh A, Misra R, Aggarwal A. Myeloid-related Protein 8/14 Levels in Rheumatoid Arthritis: Marker of Disease Activity and Response to Methotrexate. *J Rheumatol.* avr 2016;43(4):731-7.
8. Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Calprotectin (a major leukocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* août

2007;66(8):1093-7.

9. 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.
10. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Foell D, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* mars 2015;74(3):499-505.
11. Jonsson MK, Sundlisæter NP, Nordal HH, Hammer HB, Aga A-B, Olsen IC, et al. Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* déc 2017;76(12):2031-7.
12. Nordal HH, Brokstad KA, Solheim M, Halse A-K, Kvien TK, Hammer HB. Calprotectin (S100A8/A9) has the strongest association with ultrasound-detected synovitis and predicts response to biologic treatment: results from a longitudinal study of patients with established rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 12 2017;19(1):3.
13. Inciarte-Mundo J, Ruiz-Esquide V, Hernández MV, Cañete JD, Cabrera-Villalba SR, Ramirez J, et al. Calprotectin more accurately discriminates the disease status of rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab than acute phase reactants. *Rheumatol Oxf Engl.* déc 2015;54(12):2239-43.
14. Inciarte-Mundo J, Victoria Hernández M, Ruiz-Esquide V, Raquel Cabrera-Villalba S, Ramirez J, Cuervo A, et al. Serum Calprotectin Versus Acute-Phase Reactants in the Discrimination of Inflammatory Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Care Res.* 2016;68(7):899-906.
15. 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.
16. 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.* 15 sept 2015;17:252.

17. Hurnakova J, Hulejova H, Zavada J, Komarc M, Hanova P, Klein M, et al. Serum Calprotectin Discriminates Subclinical Disease Activity from Ultrasound-Defined Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission. *PloS One*. 2016;11(11):e0165498.
18. Inciarte-Mundo J, Ramirez J, Hernández MV, Ruiz-Esquide V, Cuervo A, Cabrera-Villalba SR, et al. Calprotectin and TNF trough serum levels identify power Doppler ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients in remission or with low disease activity. *Arthritis Res Ther*. 08 2016;18(1):160.
19. 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.
20. Smith SL, Plant D, Eyre S, Hyrich K, Morgan AW, Wilson AG, et al. The predictive value of serum S100A9 and response to etanercept is not confirmed in a large UK rheumatoid arthritis cohort. *Rheumatol Oxf Engl*. 01 2017;56(6):1019-24.
21. Nordal HH, Brun JG, Hordvik M, Eidsheim M, Jonsson R, Halse A-K. Calprotectin (S100A8/A9) and S100A12 are associated with measures of disease activity in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Scand J Rheumatol*. juill 2016;45(4):274-81.
22. Vanier A, Mariette X, Tubach F, Fautrel B, STRASS Study Group. Cost-Effectiveness of TNF-Blocker Injection Spacing for Patients with Established Rheumatoid Arthritis in Remission: An Economic Evaluation from the Spacing of TNF-Blocker Injections in Rheumatoid Arthritis Trial. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. avr 2017;20(4):577-85.
23. Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis*. janv 2016;75(1):59-67.

24. Anink J, Van Suijlekom-Smit LWA, Otten MH, Prince FHM, van Rossum MAJ, Dolman KM, et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 7 août 2015;17:200.
25. Obry A, Lequerré T, Hardouin J, Boyer O, Fardellone P, Philippe P, et al. Identification of S100A9 as biomarker of responsiveness to the methotrexate/etanercept combination in rheumatoid arthritis using a proteomic approach. *PLoS One.* 2014;9(12):e115800.
26. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martin-Mola E, Buch MH, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 6 nov 2014;371(19):1781-92.
27. van Vollenhoven RF, Østergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* janv 2016;75(1):52-8.
28. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 16 mars 2013;381(9870):918-29.
29. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJM, van den Hoogen FHJ, Kievit W, van Vollenhoven RF, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ.* 9 avr 2015;350:h1389.
30. Weinblatt ME, Bingham CO, Burmester G-R, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X, et al. A Phase III Study Evaluating Continuation, Tapering, and Withdrawal of Certolizumab Pegol After One Year of Therapy in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2017;69(10):1937-48.
31. Henaux S, Ruysse-Witrand A, Cantagrel A, Barnetche T, Fautrel B, Filippi N, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):515-22.

32. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis.* juill 2010;69(7):1286-91.
33. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis.* févr 2015;74(2):389-95.
34. Kavanaugh A, Lee SJ, Curtis JR, Greenberg JD, Kremer JM, Soto L, et al. Discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in low-disease activity: persistent benefits. Data from the Corrona registry. *Ann Rheum Dis.* juin 2015;74(6):1150-5.
35. Naredo E, Valor L, De la Torre I, Montoro M, Bello N, Martínez-Barrio J, et al. Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2015;54(8):1408-14.
36. Ghiti Moghadam M, Lamers-Karnebeek FBG, Vonkeman HE, Ten Klooster PM, Tekstra J, van Schaeybroeck B, et al. Predictors of biologic-free disease control in patients with rheumatoid arthritis after stopping tumor necrosis factor inhibitor treatment. *BMC Rheumatol.* 2019;3:3.
37. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, Manger B, Kleyer A, Reiser M, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis.* janv 2016;75(1):45-51.
38. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, van Groenendael JHLM, Han KH, Kerstens PJSM, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* févr 2011;70(2):315-9.
39. Rech J, Hueber AJ, Finzel S, Englbrecht M, Haschka J, Manger B, et al. Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients

- with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis.* sept 2016;75(9):1637-44.
40. Ghiti Moghadam M, Lamers-Karnebeek FBG, Vonkeman HE, Ten Klooster PM, Tekstra J, Schilder AM, et al. Multi-biomarker disease activity score as a predictor of disease relapse in patients with rheumatoid arthritis stopping TNF inhibitor treatment. *PloS One.* 2018;13(5):e0192425.
 41. Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, Yamagata M, Tanaka S, Norimoto A, et al. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation. *Arthritis Care Res.* oct 2014;66(10):1576-81.
 42. Møller-Bisgaard S, Hørslev-Petersen K, Ejbjerg B, Hetland ML, Ørnbjerg LM, Glinatsi D, et al. Effect of Magnetic Resonance Imaging vs Conventional Treat-to-Target Strategies on Disease Activity Remission and Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis: The IMAGINE-RA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 05 2019;321(5):461-72.
 43. Nordal HH, Fagerhol MK, Halse A-K, Hammer HB. Calprotectin (S100A8/A9) should preferably be measured in EDTA-plasma; results from a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Clin Lab Invest.* avr 2018;78(1-2):102-8.
 44. Whitehead SJ, French J, Brookes MJ, Ford C, Gama R. Between-assay variability of faecal calprotectin enzyme-linked immunosorbent assay kits. *Ann Clin Biochem.* janv 2013;50(Pt 1):53-61.

Partie 3 : Discussion

Dans cette étude, 54 patients du groupe espacement de l'essai STRASS ont été inclus dans notre population per protocole. 12 (22,2%) des 54 patients ont rechuté à 3 mois dans le bras espacement et 39 (72,2%) ont présenté au moins une rechute dans les 18 mois. De plus 6 (11,1%) des 54 patients présentaient une rechute majeure à 3 mois et 24 (44,4%) au moins une rechute majeure dans les 18 mois. Les taux de calprotectine étaient similaires entre les patients présentant ou non une rechute ou une rechute majeure à 3 mois et dans les 18 mois. Il n'y avait pas non plus d'association entre le taux de calprotectine et le risque de présenter au moins une rechute dans les 18 mois, en utilisant un modèle multivarié intégrant comme variable d'ajustement, la durée d'évolution de la maladie, le genre, le score HAQ, la positivité des ACPA (OR 0.99 (95% IC 0.99 to 1.00), $p=0.929$).

Cette étude montre donc que la concentration de calprotectine sérique initiale n'est pas associée au risque de rechute, ni à court ni à long terme, lors de la décroissance progressive des anti TNF α chez les patients atteints de PR en rémission prolongée de la cohorte de l'étude STRASS. Nous avons fait le choix d'évaluer le risque de rechute majeure dans nos critères secondaires, car la rechute est une complication inhérente à toutes les stratégies de décroissance thérapeutique. Cependant, certaines rechutes ne conduisent pas à une perte de fonction, une dégradation de qualité de vie, ou une augmentation persistante de l'activité de la maladie, et peuvent être traitées facilement sans pour autant empêcher de poursuivre une stratégie de réduction progressive des doses. De notre point de vue, cette deuxième définition de la rechute plus restrictive et objective pourrait être pertinente en pratique clinique. Cependant, malgré cette définition plus restrictive, aucune association entre calprotectine et rechute à la décroissance thérapeutique n'a été mise en évidence.

Les protéines S100 A8 / A9 jouent un rôle essentiel dans l'inflammation car elles peuvent activer la voie de l'immunité innée via les récepteurs RAGE, ou les récepteurs Toll-like. Les protéines S100 A8 et A9 ont été identifiées comme de bons marqueurs diagnostic de la PR. La calprotectine, stimule les monocytes et les macrophages différenciés pour produire des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α . Elle

amplifie les réponses cytokiniques pro-inflammatoires par l'activation des voies de NF-KB et de MAPK p38 dans la PR(60). Ces dernières années la calprotectine a largement été étudié comme facteur prédictif d'activité et de réponse au traitement dans la PR (65–74)(84). Cependant à notre connaissance aucune étude ne s'est encore intéressée à sa valeur prédictive de rechute lors de la décroissance des traitements de fond comme cela a été fait dans l'arthrite juvénile (88).

L'efficacité des stratégies de décroissance des bDMARDs dans la PR en rémission, a été évaluée dans le cadre de plusieurs essais contrôlés, et une méta-analyse récente montrant que la décroissance progressive des bDMARDs augmentait seulement faiblement le risque de rechute, contrairement l'arrêt des bDMARDs, qui entraînait en plus une augmentation du risque de perte de LDA et de progression radiologique (35). Par conséquent, déterminer les facteurs prédictifs de rechute est essentiel pour caractériser les patients éligibles à une décroissance des bDMARDs. Nous avons vu que certains paramètres cliniques (l'activité résiduelle de la maladie, la durée d'évolution de la maladie, le score HAQ initial), biologiques (la présence d'ACPA et de RF, un résultat élevé du score MBDA), et d'imagerie (un score échographique et DP élevé), étaient associés au risque de rechute. Cependant, bien que ces paramètres soient significativement différents chez les patients présentant une rechute de ceux restant en rémission, aucun n'est suffisamment précis pour prédire efficacement le risque de rechute à la décroissance du bDMARD (27)(36) (38–40)(44)(45).

La concentration de calprotectine étant significativement associée aux scores échographiques et DP, on pouvait s'attendre au moins à une corrélation entre la concentration sérique de calprotectine et la rechute. (66)(79–82)(85) Actuellement, la plupart des études visant à caractériser les paramètres pronostiques de la décroissance thérapeutique se concentrent sur des indicateurs indirects d'**inflammation infraclinique** tels que l'évaluation de l'inflammation en échographie ou en IRM. Bien que cette approche semble logique, on peut douter de sa pertinence. En effet, une stratégie de traitement guidée par le contrôle de l'IRM n'a pas permis d'améliorer les taux de rémission, ni de réduire la progression radiographique chez les patients atteints de PR en rémission clinique, bien que l'IRM soit une technique d'imagerie très sensible pour de détecter une inflammation infra-clinique (89). Nos

résultats nous permettent également de douter de la pertinence de l'inflammation infra clinique comme paramètre décisionnel dans la stratégie de traitement de la PR.

Une autre explication de l'absence de mise en évidence d'association entre les taux initiaux de calprotectine et la rechute, pourrait être que la concentration en calprotectine est un meilleur marqueur d'inflammation local que systémique dans la PR. En effet l'augmentation de la concentration de la calprotectine dans le liquide synovial est plus de 3 fois supérieure à la concentration sérique dans la PR (60).

Notre étude comportait plusieurs forces. Il s'agit à notre connaissance de la première étude sur l'évaluation de l'intérêt de la calprotectine en tant que biomarqueur prédictif de la rechute lors de la décroissance des bDMARD dans la PR. Elle a été réalisée à partir d'un des principaux essais d'évaluation de stratégie de décroissance des bDMARDs. Les patients inclus étaient en rémission prolongées et l'évaluation de la rechute étant faite par un médecin ignorant le bras d'allocation de traitement du patient (27). Le dosage de la calprotectine sérique était centralisé, effectué par le même technicien, limitant ainsi les biais de mesure.

Il convient cependant de souligner certaines limites. Le faible nombre de rechutes et par conséquent le manque de puissance était la principale limite de notre étude. Un nombre limité de patients ayant des données manquantes ne pouvaient pas être inclus dans l'analyse per protocole. En raison du faible nombre de rechutes, nous n'avons pas pu intégrer toutes les variables connues dans la littérature pour être associées au risque de rechute lors de la décroissance des bDMARD dans l'analyse multivariée. Nous n'avons considéré que les variables dont p était inférieure à 0,25 dans notre analyse univariée comparant les caractéristiques de base des patients et le risque de faire au moins une rechute standard dans les 18 mois.

Nous pouvons également discuter l'utilisation de sérum et non de plasma-EDTA pour le dosage de la calprotectine. Les protéines S100 ayant une conformation dépendante de la fixation de calcium nous pouvons supposer qu'en utilisant de l'EDTA qui est un chélateur du calcium, cela pourrait faire varier la concentration en calcium et donc entraîner des modifications de conformations des protéines S100A8 et A9, pouvant perturber le dosage quantitatif de la calprotectine par ELISA. La notice du kit ELISA utilisé dans cette étude recommandait l'utilisation de sérum plutôt que de plasma

EDTA en raison d'une meilleure stabilité des concentrations de calprotectine dans le sérum, car le processus de coagulation permettrait la libération complète des marqueurs d'activation des granulocytes. La durée de conservation des échantillons ainsi que les cycles répétés de congélation et décongélation ne conduisent donc pas dans le sérum à une modification de valeur de la calprotectine, contrairement au plasma-EDTA. Cependant, dans une étude récente, le dosage de la calprotectine sur plasma-EDTA était plus fortement lié à l'activité de la PR que ce même dosage dans le sérum, avec de plus faibles valeurs que dans le sérum. L'EDTA permettait la stabilisation du taux de calprotectine alors que dans le sérum ce taux se majorait de façon très significative après 3 jours. L'inhibition du transport de calcium à travers la membrane cellulaire dans le plasma EDTA est l'explication avancée de cette stabilisation. L'EDTA bloquant la coagulation en liant le calcium, entraîne une diminution du calcium intra cellulaire, une diminution de l'activation des protéines Kinases C et par conséquent une diminution de la sécrétion de calprotectine par les monocytes. A l'inverse dans le sérum, le calcium est disponible librement, entraînant la génération de dimères et oligomère de calprotectine (90). Il n'y a à ce jour pas de méthode de dosage standardisée de la calprotectine qui peut se faire sur le sérum ou le plasma EDTA, et il faut noter qu'il existe une grande variabilité de résultats entre les différents tests utilisés pour le dosage de la calprotectine (91).

Il serait intéressant d'évaluer ce marqueur sur une plus grande cohorte pour vérifier nos résultats.

On peut supposer qu'un modèle pronostic de la décroissance thérapeutique, dans la PR comprenant plusieurs variables dont des marqueurs biologiques serait plus performant qu'un biomarqueur seul. Dans l'arthrite juvénile Anink J et al, montraient que la concentration en calprotectine permettait la prédiction des rechutes à l'arrêt du traitement, cependant les seuils identifiés de sensibilité et spécificité semblaient insuffisants pour en faire un bon marqueur si elle est utilisé seul, mais pourrait être plus intéressante, intégrée dans un modèle de prévision (88).

Conclusion

Notre étude avait pour objet d'évaluer la calprotectine comme marqueur prédictif de rechute chez les patients atteints de PR bénéficiant d'une décroissance des anti-TNF α dans l'essai STRASS. La décroissance des bDMARDs fait partie des recommandations de stratégies thérapeutiques chez les PR en rémission prolongée. Cependant, bien que de nombreux patients restent en rémission, cette décroissance est à l'origine d'un risque plus élevé de rechute chez certains d'entre eux. A ce jour, plusieurs facteurs cliniques, biologiques, et d'imagerie sont décrits comme associés au risque de rechute lors de la décroissance des bDMARDs, mais aucun n'est suffisamment précis pour prédire le risque de rechute à la décroissance des bDMARDs. D'après nos résultats, la calprotectine sérique, reconnue comme marqueur diagnostique, pronostique, d'activité et d'efficacité du traitement dans la PR, ne semble pas être un biomarqueur utile pour prédire le risque de rechute ou de rechute majeure, à court ou à long terme, chez les patients atteints de PR en rémission sous anti TNF α , bénéficiant d'une stratégie de décroissance de leur bDMARD. Ce biomarqueur n'a, à notre connaissance, jamais été évalué comme facteur prédictif de rechute à la décroissance des bDMARDs. La découverte d'outils pronostiques de cette stratégie de décroissance reste un défi majeur pour les années à venir. Le contrôle de l'inflammation infra-clinique, notamment à l'aide de l'échographie et de l'IRM, a été largement étudié comme aide à la décision thérapeutique dans la PR et semble décevant. D'autres pistes sont à explorer.

Références

1. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2006;36(3):182-8.
2. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L, SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatol Oxf Engl.* juill 2008;47(7):1088-92.
3. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R796-806.
4. van Gaalen F, Ioan-Facsinay A, Huizinga TWJ, Toes REM. The devil in the details: the emerging role of anticitrulline autoimmunity in rheumatoid arthritis. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1 nov 2005;175(9):5575-80.
5. Meyer O, Nicaise-Roland P, Santos MD, Labarre C, Dougados M, Goupille P, et al. Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted five-year radiological outcomes in a prospective cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(2):R40.
6. John S, Myerscough A, Marlow A, Hajeer A, Silman A, Ollier W, et al. Linkage of cytokine genes to rheumatoid arthritis. Evidence of genetic heterogeneity. *Ann Rheum Dis.* juin 1998;57(6):361-5.
7. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum.* nov 2005;52(11):3433-8.
8. Lundberg K, Bengtsson C, Kharlamova N, Reed E, Jiang X, Kallberg H, et al. Genetic and environmental determinants for disease risk in subsets of rheumatoid arthritis defined by the anticitrullinated protein/peptide antibody fine specificity profile. *Ann Rheum Dis.* mai 2013;72(5):652-8.

9. Scher JU, Bretz WA, Abramson SB. Periodontal disease and subgingival microbiota as contributors for rheumatoid arthritis pathogenesis: modifiable risk factors? *Curr Opin Rheumatol.* juill 2014;26(4):424-9.
10. Klein K, Gay S. Epigenetic modifications in rheumatoid arthritis, a review. *Curr Opin Pharmacol.* juin 2013;13(3):420-5.
11. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFalpha therapy. *J Exp Med.* 2 août 2004;200(3):277-85.
12. Edwards JCW, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol.* mai 2006;6(5):394-403.
13. Dörner T. Crossroads of B cell activation in autoimmunity: rationale of targeting B cells. *J Rheumatol Suppl.* mai 2006;77:3-11.
14. Kiener HP, Karonitsch T. The synovium as a privileged site in rheumatoid arthritis: cadherin-11 as a dominant player in synovial pathology. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* déc 2011;25(6):767-77.
15. Karouzakis E, Neidhart M, Gay RE, Gay S. Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. *Immunol Lett.* 15 juill 2006;106(1):8-13.
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* sept 2010;62(9):2569-81.
17. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* févr 2003;62(2):120-6.
18. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* janv 2000;27(1):261-3.

19. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatol Oxf Engl.* févr 2003;42(2):244-57.
20. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* juin 2017;76(6):960-77.
21. Fautrel B, Verstappen SMM, Boonen A. Economic consequences and potential benefits. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* août 2011;25(4):607-24.
22. Vanier A, Mariette X, Tubach F, Fautrel B, STRASS Study Group. Cost-Effectiveness of TNF-Blocker Injection Spacing for Patients with Established Rheumatoid Arthritis in Remission: An Economic Evaluation from the Spacing of TNF-Blocker Injections in Rheumatoid Arthritis Trial. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* avr 2017;20(4):577-85.
23. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med.* déc 2014;127(12):1208-32.
24. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 18 juill 2015;386(9990):258-65.
25. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* nov 2011;70(11):1895-904.
26. Mariette X, Reynolds AV, Emery P. Updated meta-analysis of non-melanoma skin cancer rates reported from prospective observational studies in patients treated with tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis.* déc 2012;71(12):e2.
27. Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J, et al. Step-down

- strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis.* janv 2016;75(1):59-67.
28. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJM, van den Hoogen FHJ, Kievit W, van Vollenhoven RF, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ.* 9 avr 2015;350:h1389.
 29. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, Manger B, Kleyer A, Reiser M, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis.* janv 2016;75(1):45-51.
 30. Weinblatt ME, Bingham CO, Burmester G-R, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X, et al. A Phase III Study Evaluating Continuation, Tapering, and Withdrawal of Certolizumab Pegol After One Year of Therapy in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2017;69(10):1937-48.
 31. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 16 mars 2013;381(9870):918-29.
 32. van Vollenhoven RF, Østergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* janv 2016;75(1):52-8.
 33. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martin-Mola E, Buch MH, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 6 nov 2014;371(19):1781-92.
 34. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J, et al. Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis. *Ann Rheum Dis.* mars 2015;74(3):564-8.

35. Henaux S, Ruysse-Witrand A, Cantagrel A, Barnetche T, Fautrel B, Filippi N, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):515-22.
36. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis.* juill 2010;69(7):1286-91.
37. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis.* févr 2015;74(2):389-95.
38. Kavanaugh A, Lee SJ, Curtis JR, Greenberg JD, Kremer JM, Soto L, et al. Discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in low-disease activity: persistent benefits. Data from the Corrona registry. *Ann Rheum Dis.* juin 2015;74(6):1150-5.
39. Naredo E, Valor L, De la Torre I, Montoro M, Bello N, Martínez-Barrio J, et al. Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2015;54(8):1408-14.
40. Ghiti Moghadam M, Lamers-Karnebeek FBG, Vonkeman HE, Ten Klooster PM, Tekstra J, van Schaeybroeck B, et al. Predictors of biologic-free disease control in patients with rheumatoid arthritis after stopping tumor necrosis factor inhibitor treatment. *BMC Rheumatol.* 2019;3:3.
41. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, van Groenendael JHLM, Han KH, Kerstens PJSM, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* févr 2011;70(2):315-9.
42. Bouman C, van Herwaarden N, van den Hoogen F, van der Maas A, van den Bemt B,

- den Broeder AA. Prediction of successful dose reduction or discontinuation of adalimumab, etanercept, or infliximab in rheumatoid arthritis patients using serum drug levels and antidrug antibody measurement. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* juin 2017;13(6):597-604.
43. Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Petiet C, Fautrel B, Paul S. Tapering without relapse in rheumatoid arthritis patients with high TNF blocker concentrations: data from STRASS study. *Ann Rheum Dis.* 2 mai 2019;
 44. Ghiti Moghadam M, Lamers-Karnebeek FBG, Vonkeman HE, Ten Klooster PM, Tekstra J, Schilder AM, et al. Multi-biomarker disease activity score as a predictor of disease relapse in patients with rheumatoid arthritis stopping TNF inhibitor treatment. *PloS One.* 2018;13(5):e0192425.
 45. Rech J, Hueber AJ, Finzel S, Englbrecht M, Haschka J, Manger B, et al. Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis.* sept 2016;75(9):1637-44.
 46. Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, Yamagata M, Tanaka S, Norimoto A, et al. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation. *Arthritis Care Res.* oct 2014;66(10):1576-81.
 47. Alivernini S, Peluso G, Fedele AL, Tolusso B, Gremese E, Ferraccioli G. Tapering and discontinuation of TNF- α blockers without disease relapse using ultrasonography as a tool to identify patients with rheumatoid arthritis in clinical and histological remission. *Arthritis Res Ther.* 3 févr 2016;18:39.
 48. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, et al. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med.* janv 2013;13(1):24-57.
 49. Schäfer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends Biochem Sci.* avr 1996;21(4):134-40.
 50. Rammes A, Roth J, Goebeler M, Klempt M, Hartmann M, Sorg C. Myeloid-related

- protein (MRP) 8 and MRP14, calcium-binding proteins of the S100 family, are secreted by activated monocytes via a novel, tubulin-dependent pathway. *J Biol Chem.* 4 avr 1997;272(14):9496-502.
51. Edgeworth J, Gorman M, Bennett R, Freemont P, Hogg N. Identification of p8,14 as a highly abundant heterodimeric calcium binding protein complex of myeloid cells. *J Biol Chem.* 25 avr 1991;266(12):7706-13.
 52. Broome A-M, Ryan D, Eckert RL. S100 protein subcellular localization during epidermal differentiation and psoriasis. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc.* mai 2003;51(5):675-85.
 53. Lim SY, Raftery MJ, Geczy CL. Oxidative modifications of DAMPs suppress inflammation: the case for S100A8 and S100A9. *Antioxid Redox Signal.* 15 oct 2011;15(8):2235-48.
 54. Korndörfer IP, Brueckner F, Skerra A. The crystal structure of the human (S100A8/S100A9)₂ heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting alpha-helices can determine specific association of two EF-hand proteins. *J Mol Biol.* 27 juill 2007;370(5):887-98.
 55. Pruenster M, Kurz ARM, Chung K-J, Cao-Ehlker X, Bieber S, Nussbaum CF, et al. Extracellular MRP8/14 is a regulator of β 2 integrin-dependent neutrophil slow rolling and adhesion. *Nat Commun.* 20 avr 2015;6:6915.
 56. van Lent PLEM, Grevers L, Blom AB, Sloetjes A, Mort JS, Vogl T, et al. Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis.* déc 2008;67(12):1750-8.
 57. Dale I, Fagerhol MK, Naesgaard I. Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen. *Eur J Biochem.* 15 juill 1983;134(1):1-6.
 58. Berthier S, Nguyen MVC, Baillet A, Hograindleur M-A, Paclet M-H, Polack B, et al. Molecular interface of S100A8 with cytochrome b558 and NADPH oxidase activation. *PLoS One.* 2012;7(7):e40277.

59. Baillet A, Trocmé C, Romand X, Nguyen CMV, Courtier A, Toussaint B, et al. Calprotectin discriminates septic arthritis from pseudogout and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 28 mars 2019;
60. 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.
61. 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.
62. Nordal HH, Brun JG, Hordvik M, Eidsheim M, Jonsson R, Halse A-K. Calprotectin (S100A8/A9) and S100A12 are associated with measures of disease activity in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Scand J Rheumatol*. juill 2016;45(4):274-81.
63. 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.
64. Kang KY, Woo J-W, Park S-H. S100A8/A9 as a biomarker for synovial inflammation and joint damage in patients with rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. janv 2014;29(1):12-9.
65. Nielsen UB, Bruhn LV, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Hornung N. Calprotectin in patients with chronic rheumatoid arthritis correlates with disease activity and responsiveness to methotrexate. *Scand J Clin Lab Invest*. avr 2018;78(1-2):62-7.
66. Hurnakova J, Hulejova H, Zavada J, Hanova P, Komarc M, Mann H, et al. Relationship between serum calprotectin (S100A8/9) and clinical, laboratory and ultrasound parameters of disease activity in rheumatoid arthritis: A large cohort study. *PLoS ONE* [Internet]. 2017 [cité 12 mai 2018];12(8).
67. 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.

68. Inciarte-Mundo J, Victoria Hernández M, Ruiz-Esquide V, Raquel Cabrera-Villalba S, Ramirez J, Cuervo A, et al. Serum Calprotectin Versus Acute-Phase Reactants in the Discrimination of Inflammatory Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Care Res.* 2016;68(7):899-906.
69. Patro PS, Singh A, Misra R, Aggarwal A. Myeloid-related Protein 8/14 Levels in Rheumatoid Arthritis: Marker of Disease Activity and Response to Methotrexate. *J Rheumatol.* avr 2016;43(4):731-7.
70. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Foell D, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* mars 2015;74(3):499-505.
71. 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.
72. Nordal HH, Brokstad KA, Solheim M, Halse A-K, Kvien TK, Hammer HB. Calprotectin (S100A8/A9) has the strongest association with ultrasound-detected synovitis and predicts response to biologic treatment: results from a longitudinal study of patients with established rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 12 2017;19(1):3.
73. Jonsson MK, Sundlisæter NP, Nordal HH, Hammer HB, Aga A-B, Olsen IC, et al. Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* déc 2017;76(12):2031-7.
74. 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.
75. 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.

76. Hurnakova J, Hulejova H, Zavada J, Komarc M, Cerezo LA, Mann H, et al. Serum calprotectin may reflect inflammatory activity in patients with active rheumatoid arthritis despite normal to low C-reactive protein. *Clin Rheumatol*. août 2018;37(8):2055-62.
77. Inciarte-Mundo J, Ruiz-Esquide V, Hernández MV, Cañete JD, Cabrera-Villalba SR, Ramirez J, et al. Calprotectin more accurately discriminates the disease status of rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab than acute phase reactants. *Rheumatol Oxf Engl*. déc 2015;54(12):2239-43.
78. Ramírez J, Narváez JA, Ruiz-Esquide V, Hernández-Gañán J, Cuervo A, Inciarte-Mundo J, et al. Clinical and sonographic biomarkers of structural damage progression in RA patients in clinical remission: A prospective study with 12 months follow-up. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(3):303-9.
79. 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*. 15 sept 2015;17:252.
80. 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.
81. Hurnakova J, Hulejova H, Zavada J, Komarc M, Hanova P, Klein M, et al. Serum Calprotectin Discriminates Subclinical Disease Activity from Ultrasound-Defined Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission. *PloS One*. 2016;11(11):e0165498.
82. Inciarte-Mundo J, Ramirez J, Hernández MV, Ruiz-Esquide V, Cuervo A, Cabrera-Villalba SR, et al. Calprotectin and TNF trough serum levels identify power Doppler ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients in remission or with low disease activity. *Arthritis Res Ther*. 08 2016;18(1):160.
83. Sakellariou G, Lombardi G, Vitolo B, Gomarasca M, Faraldi M, Caporali R, et al. Serum calprotectin as a marker of ultrasound-detected synovitis in early psoriatic and rheumatoid arthritis: results from a cross-sectional retrospective study. *Clin Exp*

- Rheumatol. juin 2019;37(3):429-36.
84. Obry A, Lequerré T, Hardouin J, Boyer O, Fardellone P, Philippe P, et al. Identification of S100A9 as biomarker of responsiveness to the methotrexate/etanercept combination in rheumatoid arthritis using a proteomic approach. *PloS One*. 2014;9(12):e115800.
 85. Smith SL, Plant D, Eyre S, Hyrich K, Morgan AW, Wilson AG, et al. The predictive value of serum S100A9 and response to etanercept is not confirmed in a large UK rheumatoid arthritis cohort. *Rheumatol Oxf Engl*. 01 2017;56(6):1019-24.
 86. Chevreau M, Paclet M-H, Romand X, Quesada J-L, Vittecoq O, Dieudé P, et al. Calprotectin is not independent from baseline erosion in predicting radiological progression in early rheumatoid arthritis. Comment on « Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis » by Jonsson et al. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):e84.
 87. Yunchun L, Yue W, Jun FZ, Qizhu S, Liumei D. Clinical Significance of Myeloid-Related Protein 8/14 as a Predictor for Biological Treatment and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Ann Clin Lab Sci*. janv 2018;48(1):63-8.
 88. Anink J, Van Suijlekom-Smit LWA, Otten MH, Prince FHM, van Rossum MAJ, Dolman KM, et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 7 août 2015;17:200.
 89. Møller-Bisgaard S, Hørslev-Petersen K, Ejbjerg B, Hetland ML, Ørnbjerg LM, Glinatsi D, et al. Effect of Magnetic Resonance Imaging vs Conventional Treat-to-Target Strategies on Disease Activity Remission and Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis: The IMAGINE-RA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 05 2019;321(5):461-72.
 90. Nordal HH, Fagerhol MK, Halse A-K, Hammer HB. Calprotectin (S100A8/A9) should preferably be measured in EDTA-plasma; results from a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Clin Lab Invest*. avr 2018;78(1-2):102-8.
 91. Whitehead SJ, French J, Brookes MJ, Ford C, Gama R. Between-assay variability of faecal calprotectin enzyme-linked immunosorbent assay kits. *Ann Clin Biochem*. janv 2013;50(Pt 1):53-61.

THESE SOUTENUE PAR : Margot CLAPASSON

TITRE : EVALUATION DE LA CALPROTECTINE COMME FACTEUR PREDICTIF DE RECHUTE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, LORS DE LA DECROISSANCE DES ANTI-TNFALPHA, UNE ANALYSE POST-HOC DE L'ETUDE STRASS.

CONCLUSION

La recherche d'outils pronostiques de la décroissance des biothérapies chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), est un enjeu majeur pour guider leur prise en charge. Notre objectif était de déterminer si la concentration sérique initiale en calprotectine était associée à un risque de rechute dans les 18 mois, chez les patients atteints de PR en rémission prolongée sous anti TNF α débutant une décroissance de l'Etanercept ou l'Adalimumab.

Nous avons inclus dans cette étude, les patients présentant une PR en rémission prolongée selon le DAS28, traités par Etanercept ou Adalimumab, issus du bras de randomisation «espacement thérapeutique» de l'étude STRASS. La concentration sérique de calprotectine était évaluée chez les patients par un test Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) avant de débiter la décroissance. L'activité de la maladie était évaluée tous les 3 mois dans chaque centre par un rhumatologue.

Le taux de calprotectine initial a été dosé dans le sérum de 61 patients du bras «espacement» de l'étude STRASS, et 54 ont été inclus dans l'analyse per protocole. L'analyse per protocole n'a révélé aucune association significative entre la survenue d'au moins une rechute dans les 18 mois et la concentration de calprotectine initiale dans le bras « espacement », (1309 ng/mL [879; 2273] versus 1011 ng/mL [605; 2112] chez les patients n'ayant pas présenté de rechute) $p = 0,1396$. Il n'y avait pas non plus d'association significative entre la concentration de calprotectine et la survenue d'au moins une rechute en 18 mois en utilisant un modèle multivarié, (OR 0,99 (95% IC 0,99 à 1,00), $p = 0,929$).

Le taux de calprotectine sérique initial chez un patient atteint de PR en rémission prolongée sous anti-TNF α ne permet pas de prédire son risque de rechute lors de la réduction progressive de l'Etanercept ou de l'Adalimumab.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble le 30/09/19

LE DOYEN



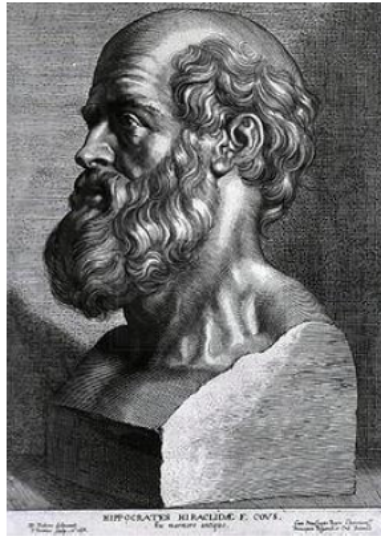
Pr Patrice MORAND

Pour le Président
et par délégation
—
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRESIDENT DE LA THESE



Pr Philippe GAUDIN



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 donnerai 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.

**Évaluation de la calprotectine comme facteur prédictif de rechute dans la polyarthrite rhumatoïde, lors de la décroissance des anti-TNF α ,
Une analyse post-hoc de l'étude STRASS**

La recherche d'outils pronostiques de la décroissance des biothérapies chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), est un enjeu majeur pour guider leur prise en charge. Notre objectif était de déterminer si la concentration sérique initiale en calprotectine était associée à un risque de rechute dans les 18 mois, chez les patients atteints de PR en rémission prolongée, débutant une décroissance de leur anti-TNF α .

Nous avons inclus dans cette étude, les patients présentant une PR en rémission prolongée selon le DAS28, traités par Etanercept ou Adalimumab, issus du bras de randomisation «espacement thérapeutique» de l'étude STRASS. La concentration sérique de calprotectine était évaluée chez les patients par un test Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) avant de débuter la décroissance. L'activité de la maladie était évaluée tous les 3 mois dans chaque centre par un rhumatologue.

Le taux de calprotectine initial a été dosé dans le sérum de 61 patients du bras «espacement thérapeutique» de l'étude STRASS, et 54 ont été inclus dans l'analyse per protocole. Cette analyse n'a révélé aucune association significative entre la survenue d'au moins une rechute dans les 18 mois et la concentration de calprotectine initiale dans le bras «espacement thérapeutique», (1309 ng/mL [879; 2273] versus 1011 ng/mL [605; 2112] chez les patients n'ayant pas présenté de rechute, $p = 0,1396$). Il n'y avait pas non plus d'association significative entre la concentration de calprotectine et la survenue d'au moins une rechute en 18 mois en utilisant un modèle multivarié, (OR 0,99 (95% IC 0,99 à 1,00), $p = 0,929$).

Le taux de calprotectine sérique initial chez un patient atteint de PR en rémission prolongée sous anti-TNF α ne permet pas de prédire son risque de rechute lors de la décroissance progressive de l'Etanercept ou de l'Adalimumab.

**Evaluation of calprotectin as predictive factor of relapse for established rheumatoid arthritis with step down strategy of spacing TNF-blocker injections
A post-hoc analysis of STRASS study**

The search for prognostic tools for the biological treatment tapering in patients with rheumatoid arthritis (RA), is a major challenge to decide their management. Our objective was to determine whether serum calprotectin concentration at baseline was associated with relapse within 18 months, in patients with rheumatoid arthritis in sustained remission during TNF-blocker tapering.

We included patients presenting rheumatoid arthritis in sustained DAS28 remission, treated with Etanercept or Adalimumab, from the spacing randomization arm of STRASS study. Serum calprotectin concentration was assessed in patients by enzyme-linked immunosorbent assay at baseline. Disease activity was assessed every 3 months in each center by a rheumatologist.

We assessed calprotectin concentration in 61 serums from patients of STRASS spacing arm, and 54 were included in per protocol analysis. No significant association was found in the per protocol analysis between the occurrence of at least one relapse within 18 months and baseline calprotectin concentration in spacing arm, (1309 ng/mL [879;2273] vs 1011 ng/mL [605;2112] in patients without relapse, $p=0,1396$). There was neither significant association between calprotectin concentration and at least one relapse in 18 months with multivariable model, (OR 0.99 (95% IC 0.99 to 1.00), $p=0.929$).

Serum calprotectin concentration in patient with RA in remission with TNF-blocker does not predict relapse during Etanercept and Adalimumab tapering.

MOTS CLES : calprotectine, polyarthrite rhumatoïde, biomarqueur, anti-TNF alpha,

FILIERE: Médecine

