



HAL
open science

**Impact du titre des anticorps
anti-peptides-cycliques-citrullinés sur l'obtention de la
rémission dans la polyarthrite rhumatoïde traitée par
abatacept, tocilizumab ou anti-TNF- α**

Pierre Protat

► **To cite this version:**

Pierre Protat. Impact du titre des anticorps anti-peptides-cycliques-citrullinés sur l'obtention de la rémission dans la polyarthrite rhumatoïde traitée par abatacept, tocilizumab ou anti-TNF- α . Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03377990

HAL Id: dumas-03377990

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03377990v1>

Submitted on 14 Oct 2021

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

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

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Pierre PROTAT

Né le 11 septembre 1992 à Évreux

Présentée et soutenue publiquement le 27/09/2021

Impact du titre des anticorps anti-peptides-cycliques-citrullinés sur l'obtention de la rémission dans la polyarthrite rhumatoïde traitée par abatacept, tocilizumab ou anti-TNF- α .

PRESIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur Olivier VITTECOQ

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Thierry LEQUERRÉ

MEMBRES DU JURY : Madame le Professeur Sophie CANDON

Madame le Docteur Fabienne JOUEN

Madame le Docteur Hélène BACQUET-DESCHRYVER

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie

Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>seudonyme</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale

Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN** HCN Anatomie
Mr Julien **WILS** HCN Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine **SAULNIER** UFR Biologie

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Chervin HASSEL	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN**

Virologie

M. Henri **GONDÉ**

Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI**

Informatique

Mme Clémence **MEAUSOONE**

Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**

Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**

Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON**

Chimie thérapeutique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**

Physiologie

Mme Elisabeth **CHOSSON**

Botanique

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**

Législation et économie de la santé

Mme Isabelle **DUBUS**

Biochimie

Mr Abdelhakim **EL OMRI**

Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR**

Chimie organique

Mr Loïc **FAVENNEC**

Parasitologie

Mr Michel **GUERBET**

Toxicologie

Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG)	UFR	Médecine générale
------------------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG)	UFR	Médecine générale
-------------------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia BOURDON	UFR	Médecine Générale
Mme Elsa FAGOT-GRIFFIN	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

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

Table des matières

1. Introduction	16
2. Matériels et méthodes	18
a. <i>Type d'étude</i>	18
b. <i>Lieu et période de l'étude</i>	18
c. <i>Population étudiée</i>	18
1. Critères d'inclusion	18
2. Critères de non inclusion	19
d. <i>Autorisation de collecte des données</i>	19
e. <i>Recueil des données</i>	19
f. <i>Analyse statistique</i>	20
3. Résultats	21
a. <i>Patients sélectionnés</i>	21
b. <i>Caractéristiques de l'ensemble de l'échantillon</i>	22
c. <i>Caractéristiques initiales des patients selon les anti-CCP par biomédicament</i>	23
d. <i>Analyse de la rémission et de la faible activité</i>	26
1. Impact du titre des anti-CCP sur la rémission	26
2. Impact du titre des anti-CCP sur la faible activité	26
e. <i>Analyse en sous-groupe des patients traités par anti-TNF-α</i>	30
4. Discussion	31
Table des illustrations	35
Table des tableaux	36
Annexes	37
Bibliographie:	39
Liste des abréviations	42
Résumé	43

1. INTRODUCTION

La PR est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Elle entraîne une destruction des articulations qui altère la qualité de vie des patients du fait des douleurs, de la gêne fonctionnelle et des déformations occasionnées. Ces dernières années, plusieurs molécules sont venues enrichir l'arsenal thérapeutique, notamment les biomédicaments.

Ces traitements sont très efficaces et ont considérablement changé la qualité de vie des patients. Cependant, ils ne sont pas sans risque et sont très onéreux. Il est donc indispensable de proposer la bonne molécule au bon patient dans un objectif de médecine personnalisée.

Les critères de sélection du traitement le plus efficace pour chaque individu ne sont pas clairement définis. Actuellement, les recommandations de la Société Française de Rhumatologie s'appuient sur des facteurs prédictifs de sévérité et sur l'échec des traitements de première ligne pour poser l'indication d'un traitement par biomédicament. Cependant, il n'y a pas de preuve significative qu'un biomédicament soit plus efficace qu'un autre à l'échelle d'un patient donné. Certaines comorbidités peuvent déterminer quels biomédicaments sont à éviter et on peut être guidé par les préférences des patients en terme de mode et de fréquence d'administration, mais il y a peu de données d'efficacité à partir des caractéristiques cliniques ou paracliniques individuelles des patients.

Les anti-CCP sont des biomarqueurs fiables, facilement accessibles en pratique courante pour caractériser les patients. Ils ont un rôle dans la physiopathologie de la PR (1). Ils font partie des critères de classification 2010 de la PR selon l'ACR et l'EULAR (2). Leur sensibilité est similaire à celle du facteur rhumatoïde (67% contre 69% pour le FR) mais leur spécificité est meilleure (95% contre 85%) (3). La présence d'anti-CCP est associée à une augmentation de l'activité de la maladie, de la progression radiologique et de la mortalité (4–8). Ils sont également associés à un sur-risque d'atteinte pulmonaire et de morbidité cardiovasculaire (9,10).

La réponse aux biomédicaments pourrait être influencée par les anti-CCP. Il a été montré que la positivité des anti-CCP était associée à une meilleure réponse et un meilleur maintien thérapeutique sous abatacept (11–14). Dans une analyse post-hoc de l'étude AMPLE et plus récemment de l'étude CERTAIN, l'abatacept était plus efficace chez les patients dont les concentrations des anti-CCP étaient les plus élevées (15,16).

Il y a également des arguments pour une meilleure réponse au rituximab chez les sujets immunopositifs (FR et anti-CCP) (17–19). Pour le tocilizumab, il ne semble pas y avoir d'impact de la positivité des anti-CCP sur la réponse au traitement (20,21).

Pour les anti-TNF- α , les résultats des études sont hétérogènes. Une méta-analyse publiée en 2014 n'a pas retrouvé d'association entre le statut des anti-CCP et la réponse au traitement (22). Plus récemment, le statut des anti-CCP a été étudié sur la réponse à un 2nd anti-TNF- α après échec ou intolérance d'un 1^{er} anti-TNF- α , sans impact significatif (23). Ces résultats sont confortés par une analyse post-hoc de l'étude CERTAIN où le titre des anti-CCP n'avait pas d'impact sur la réponse aux anti-TNF- α (16).

La plupart des études ont comparé la présence à l'absence des anti-CCP, sans prendre en compte leurs titres. Celles qui l'ont fait ont utilisé des seuils différents, non utilisables en pratique courante, fondés sur les quartiles de leur échantillon.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si le titre des anti-CCP est prédictif de la rémission sous abatacept, tocilizumab et anti-TNF- α .

L'objectif secondaire de cette étude était de déterminer si le titre des anti-CCP est prédictif d'une faible activité de la PR sous abatacept, tocilizumab et anti-TNF- α .

Nous avons également réalisé une analyse en sous-groupe en distinguant, parmi les patients traités par anti-TNF- α , les patients traités par etanercept de ceux traités par des anticorps monoclonaux (adalimumab, certolizumab, infliximab, golimumab).

2. MATERIELS ET METHODES

a. Type d'étude

Pour répondre aux objectifs de cette étude, nous avons effectué une étude observationnelle, rétrospective, longitudinale, monocentrique, concernant les patients atteints de PR traités par abatacept, tocilizumab ou anti-TNF- α suivis au C.H.U. de Rouen.

b. Lieu et période de l'étude

Le recueil des données a été effectué sur une période allant du 01 octobre 2009 au 30 mai 2021, soit un temps de recueil de 11 ans et 8 mois. Ce délai a été choisi car la méthode de dosage des anti-CCP a changé en octobre 2009 au laboratoire immunologique du C.H.U. de Rouen, afin que tous les sujets aient bénéficié de la même méthode de dosage.

c. Population étudiée

Les patients ont été trouvés grâce à une recherche dans l'entrepôt des données informatiques du C.H.U. de Rouen en associant le terme « polyarthrite rhumatoïde » et les différents noms des biomédicaments et biosimilaires utilisés dans le service de rhumatologie (abatacept, Oencia, tocilizumab, Roactemra, infliximab, Inflectra, Rémicade, adalimumab, Humira, Amgevita, golimumab, Simponi, etanercept, Enbrel, Erelzi, Certolizumab, Cimzia). Un même patient pouvait être inclus plusieurs fois dans l'étude, à l'occasion d'un changement de biomédicament.

1. Critères d'inclusion

Les sujets inclus étaient les patients majeurs avec un diagnostic de PR, suivis dans le service de rhumatologie du C.H.U. de Rouen et traités soit par un des anti-TNF- α , soit par tocilizumab ou par abatacept.

2. Critères de non inclusion

Ont été exclus les patients dont le diagnostic n'était pas certain, ceux dont le biomédicament n'avait pas été introduit au C.H.U. de Rouen, ceux qui n'ont pas bénéficié d'une consultation de réévaluation dans les délais prévus de l'étude, ceux qui n'avaient pas d'anti-CCP disponible avec la bonne méthode de dosage, ceux qui avaient des données manquantes pour le calcul du DAS28, ceux qui ont arrêté précocement le biomédicament pour une autre raison que l'inefficacité (intolérance, raison médico-chirurgicale).

d. Autorisation de collecte des données

Ce travail a été étudié par la commission de qualification de la direction de la recherche clinique et de l'innovation du C.H.U. de Rouen, et a été classé hors loi Jardé.

e. Recueil des données

Les données cliniques, radiographiques et biologiques ont été recueillies via les comptes-rendus informatisés standardisés d'hospitalisation de jour, de suivi en consultation et d'examen de laboratoire inclus dans le logiciel informatique CDP2 utilisé dans l'établissement.

Ces données ont été recueillies à 2 temps : lors de l'introduction du biomédicament et lors d'une consultation de réévaluation, qui dans notre service se déroule habituellement à 12 mois de traitement. Afin de prendre en compte les délais de consultation en vie réelle, nous avons inclus les consultations ayant eu lieu entre 8 et 14 mois après le début du biomédicament. Les arrêts plus précoces pour inefficacité ont également été inclus.

Le critère de jugement principal était la proportion de patient atteignant la rémission lors de la consultation de réévaluation, ce qui correspond à un DAS28 < 2,6. Le critère secondaire était la proportion de patient atteignant un faible niveau d'activité, ce qui correspond à un DAS28 < 3,2. Nous avons choisi d'utiliser le DAS28 CRP. Lorsqu'il n'y avait pas de CRP disponible, le DAS28 VS était utilisé. Lorsque cela était possible, le DAS28 était calculé grâce aux données disponibles (NAD, NAG, EVA, CRP, VS) selon la formule $DAS28\ CRP = 0,56 \times \sqrt{NAD} + 0,28 \times \sqrt{NAG} + 0,36 \times \ln(CRP + 1) + 0,014 \times EVA + 0,96$ ou $DAS28\ VS = 0,56 \times \sqrt{NAD} + 0,28 \times \sqrt{NAG} + 0,7 \times \ln(VS) + 0,014 \times EVA$. Lorsque ces données n'étaient pas disponibles mais qu'il y avait un DAS28 calculé dans le dossier, celui-ci était inclus directement.

Les dosages des anti-CCP devaient être réalisés grâce à la méthode de dosage en vigueur depuis octobre 2009 au C.H.U. de Rouen soit avec la trousse ELiA anti-CCP sur l'automate Unicap 250 de la société Thermo Fisher. Les résultats rendus par cette méthode sont considérés comme négatifs si le dosage est < 7 UI/mL, indéterminés entre 7 et 10 UI/mL, positifs > 10 UI/mL. Le statut sérologique des patients a été divisé en 3 groupes : anti-CCP négatifs, anti-CCP positifs < 340 UI/mL, anti-CCP positifs > 340 UI/mL. Ce seuil de 340 UI/mL a été choisi car c'est le résultat maximal rendu par le laboratoire. Lorsque plusieurs dosages étaient disponibles, le plus récent par rapport à l'introduction du biomédicament était inclus.

f. Analyse statistique

Les données qualitatives ont été exprimées en effectifs et en pourcentages. Les données quantitatives en médiane avec quartiles (1 et 3, respectivement Q1 et Q3) ou en moyenne avec écart-type si la distribution des variables suivait une loi Normale. Le test de Normalité de Shapiro-Wilk a été utilisé pour déterminer si la distribution des données suivait une loi Normale.

Les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel XLSTAT 2021. Les calculs ont été effectués avec un risque alpha fixé à 5%.

Pour les analyses univariées, concernant les variables qualitatives, le test du Chi2 a été utilisé ou le test exact de Fisher lorsque les effectifs étaient trop faibles. Concernant les variables quantitatives, une ANOVA était réalisée ou un test de Kruskal-Wallis si la distribution de la variable ne suivait pas une loi Normale.

Pour les analyses multivariées, nous avons utilisé un modèle de régression logistique en incluant pour chaque biomédicament les variables qui différaient en analyse univariée avec un $p < 0,25$ et qui pouvaient a priori avoir un impact sur la rémission/faible activité. Le nombre de variable incluse dans chaque modèle différait selon le biomédicament pour des raisons d'effectifs et de validité méthodologique.

Les tests étaient considérés comme statistiquement significatifs si le p était $< 0,05$.

3. RESULTATS

a. Patients sélectionnés

La recherche dans l'entrepôt des données informatiques a recensé 1310 dossiers pouvant correspondre à des patients atteints de PR traités par un des biomédicaments d'intérêt entre le 01 octobre 2009 et le 30 mai 2021. Après analyse des dossiers, 202 ont été exclus car le diagnostic de PR n'était pas certain et 328 l'ont été car ils n'avaient pas reçu un des biomédicament d'intérêt. Il y avait donc 780 dossiers de patients atteints de PR qui ont été traités par un des biomédicaments d'intérêt. Parmi eux, 451 ont été exclus car ils présentaient des critères d'exclusion (**Figure 1**). Les 329 dossiers restants ont été analysés.

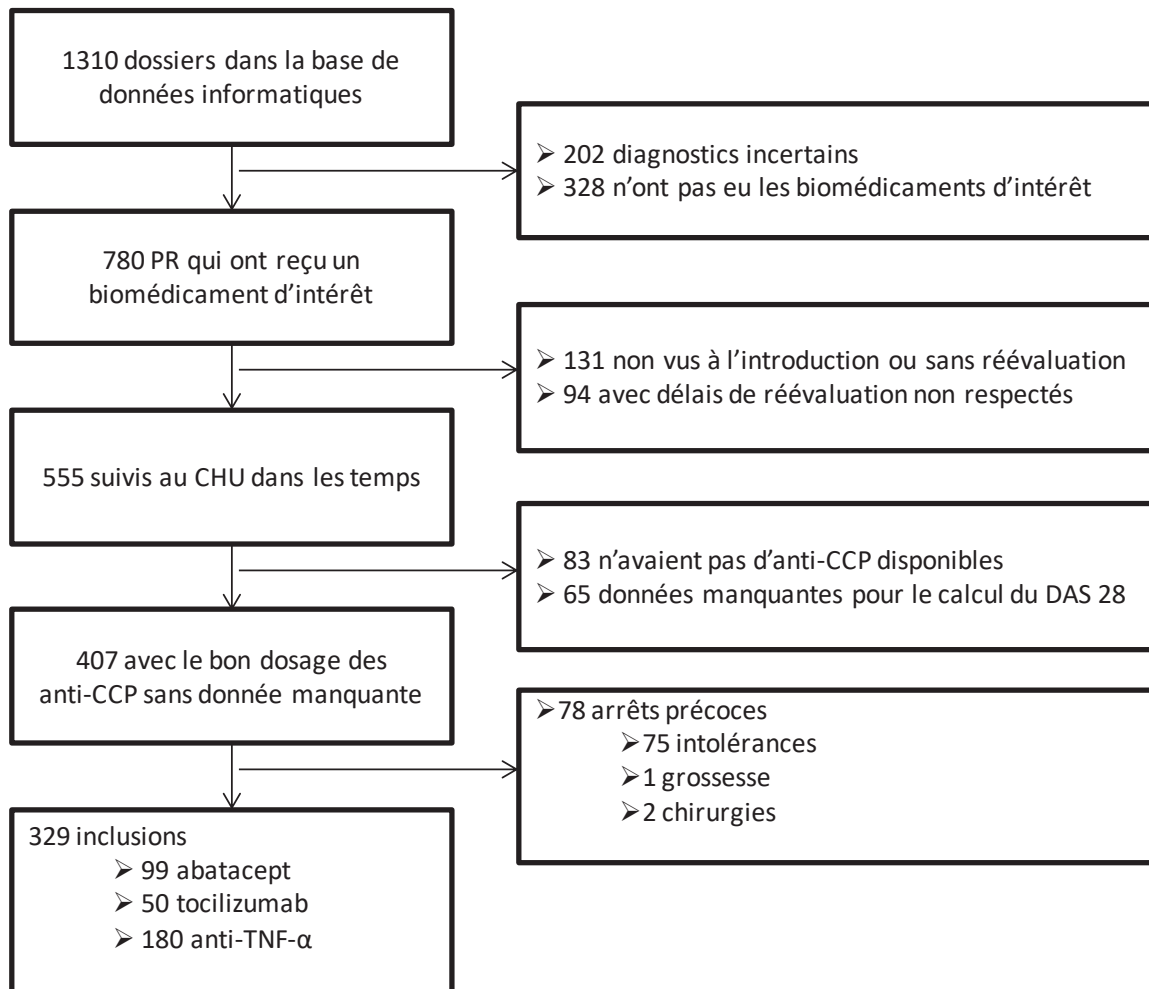


Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude.

b. Caractéristiques de l'ensemble de l'échantillon

L'âge médian des patients à l'introduction du biomédicament était de 57 [47 ; 67] ans. Les femmes représentaient 74,8 % de la population. Le sex-ratio était de 2,96 femmes pour 1 homme. 73 patients présentaient un tabagisme actif à l'introduction du biomédicament (soit 27,2% de la population, 61 données manquantes sur ce paramètre). Le poids médian de la population était de 69 [60 ; 80] kg. Le délai médian de réévaluation était de 12 [10 - 12] mois.

Concernant le statut immunologique, 77 (23,4%) patients avaient des anti-CCP négatifs, 156 (47,4%) des anti-CCP positifs < 340 UI/mL et 96 (29,2%) des anti-CCP positifs > 340 UI/mL. Le titre moyen des anti-CCP du groupe anti-CCP positifs < 340 UI/mL était de $128,9 \pm 102,4$ UI/mL. 206 patients avaient des facteurs rhumatoïdes (62,6%, 13 données manquantes sur ce paramètre).

Au sujet des biomédicaments, 99 (30,1%) patients étaient traités par abatacept, 50 (15,2%) par tocilizumab et 180 (54,7%) par anti-TNF- α (dont 33 (18,3%) traités par adalimumab, 23 (12,8%) par certolizumab, 94 (52,2%) par etanercept, 15 (8,3%) par golimumab et 15 (8,3%) par infliximab). 184 (55,9%) patients n'avaient jamais eu de biomédicament au préalable, 72 (21,9%) avaient déjà eu un biomédicament, et 73 (22,2%) avaient déjà eu au moins deux biomédicaments. 194 (59,0%) patients bénéficiaient d'un traitement par méthotrexate. La posologie médiane du méthotrexate était de 20,0 [15,0 – 20,0] mg/semaine. 16 (4,9%) patients étaient traités par salazopyrine, 27 (8,2%) patients par leflunomide et 8 (2,4%) par hydroxychloroquine. 184 (55,9%) étaient traités par corticoïdes à l'introduction du biomédicament. La posologie médiane de la corticothérapie à l'initiation du biomédicament était de 10,0 [5,0 – 12,0] mg.

La durée d'évolution médiane de la PR avant l'initiation du biomédicament était de 7 [2 ; 12] ans. 242 (73,6%) patients présentaient une PR avec atteinte structurale.

A l'initiation du biomédicament, il n'y avait pas de différence significative entre le DAS28 CRP ($4,73 \pm 1,30$) et le DAS 28 VS ($4,92 \pm 1,52$) $p = 0,097$. Le DAS28 CRP n'était pas disponible pour trois patients. Pour ceux-ci, le DAS28 VS a été utilisé. Le DAS28 moyen à l'initiation du biomédicament était de $4,71 (\pm 1,31)$.

A la consultation de réévaluation, il n'y avait pas de différence significative entre le DAS28 CRP ($3,23 [2,16 - 4,49]$) et le DAS28 VS ($3,32 [2,14 - 4,87]$) $p = 0,355$. Le DAS28 CRP n'était pas disponible pour trois patients. Pour ceux-ci, le DAS 28 VS a été utilisé. Le DAS28 médian à la consultation de réévaluation était de $3,21 [2,17 - 4,45]$.

Concernant les critères de réponse EULAR selon le DAS28, 120 patients étaient considérés comme bons répondeurs (36,5 %) ; 100 patients étaient considérés comme modérément répondeurs (30,4 %) et 109 patients étaient considérés comme non répondeurs (33,1%).

c. Caractéristiques initiales des patients selon les anti-CCP par biomédicament

Parmi les patients traités par abatacept, il y avait 28 (28,3%) patients anti-CCP négatifs, 40 (40,4%) anti-CCP positifs < 340 UI/mL et 31 (31,3%) anti-CCP positifs > 340 UI/mL. Les trois groupes étaient comparables sur l'âge et le poids. Il y avait numériquement une proportion de femmes moins importante dans le groupe anti-CCP positifs > 340 UI/mL mais sans différence significative ($p = 0,225$). Il y avait significativement moins de FR positifs dans le groupe anti-CCP négatifs ($p < 0,0001$). Il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre de biomédicaments déjà utilisés, ni sur la corticothérapie, ni sur l'utilisation des traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD) sauf pour la salazopyrine qui était plus utilisée dans le groupe anti-CCP positifs > 340 UI/mL ($p = 0,004$). Malgré une différence numérique, la proportion de patients présentant une atteinte structurale était similaire entre les trois groupes ($p = 0,612$). La durée d'évolution et le DAS28 moyen initial ne différaient pas entre les trois groupes (**tableau 1**).

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients traités par abatacept selon le titre des anti-CCP.

Caractéristiques	Anti-CCP négatifs n = 28	Anti-CCP positifs < 340 n = 40	Anti-CCP positifs > 340 n = 31
Femmes, n (%)	22 (78,6%)	31 (77,5%)	19 (61,3%)
Âge médian à l'introduction [Q1 ; Q3]	62,5 [55,5 – 71,8]	60,5 [52,0 – 70,3]	56,0 [57,0 – 72,5]
Tabagisme actif, n (%)	6 (24,0%)	8 (25,0%)	5 (19,2%)
Poids médian à l'initiation en kg [Q1 ; Q3]	70,0 [59,8 – 80,0]	71,0 [61,0 – 90,8]	70,0 [63,0 – 77,5]
FR positif, n (%)	7 (25,9%)	32 (86,5%)	25 (86,2%)
Biomédicaments précédents, n (%)			
- 0	12 (42,9%)	22 (55,0%)	14 (45,2%)
- 1	8 (28,6%)	10 (25,0%)	10 (32,3%)
- 2+	8 (28,6%)	8 (20,0%)	7 (22,6%)
csDMARD, n (%)			
- Méthotrexate	12 (42,9%)	23 (57,5%)	17 (54,8%)
- Salazopyrine	0 (0,0%)	1 (2,5%)	6 (19,4%)
- Leflunomide	4 (14,3%)	3 (7,5%)	2 (6,5%)
- Hydroxychloroquine	1 (3,6%)	1 (2,5%)	1 (3,2%)
Méthotrexate en mg/semaine médiane [Q1 ; Q3]	20,0 [15,0 – 21,3]	20,0 [16,3 – 22,5]	20,0 [15,0 – 20,0]
Corticothérapie, n (%)	19 (67,9%)	26 (65,0%)	21 (67,7%)
Posologie corticothérapie en mg médiane [Q1 ; Q3]	7,0 [5,0 – 10,0]	10,0 [5,0 – 14,4]	10,0 [5,0 – 12,5]
Durée d'évolution médiane en année [Q1 ; Q3]	11,0 [3,8 – 18,3]	10,5 [3,0 – 19,8]	7,0 [3,0 – 10,5]
Atteinte structurale, n (%)	19 (67,9%)	31 (77,5%)	24 (77,4%)
DAS 28 moyen à l'initiation (écart-type)	4,90 ($\pm 1,11$)	4,72 ($\pm 1,26$)	4,90 ($\pm 1,36$)

Données manquantes pour le tabagisme : 3 pour Anti-CCP négatifs, 8 pour Anti-CCP positifs < 340, 5 pour Anti-CCP positifs > 340, 16 au total.

Données manquantes sur le FR : 1 pour les anti-CCP négatifs, 3 pour les anti-CCP positifs < 340 et 2 pour les anti-CCP positifs > 340, 6 au total.

Parmi les patients traités par anti-TNF- α , il y avait 38 (21,1%) patients anti-CCP négatifs, 93 (51,7%) anti-CCP positifs < 340 UI/mL et 49 (27,2%) anti-CCP positifs > 340 UI/mL. Il y avait numériquement des proportions de femmes et de tabagisme actif moins élevées dans les groupes anti-CCP positifs < 340 UI/mL et > 340 UI/mL, sans différence significative (respectivement $p = 0,073$ et $p = 0,671$). Les groupes étaient comparables sur l'âge et le poids à l'introduction. Il y avait significativement moins de FR positifs dans le groupe anti-CCP négatifs ($p < 0,0001$). Il n'y avait pas de différence significative concernant l'utilisation des csDMARD, sur la corticothérapie et sur le nombre de biomédicaments déjà utilisés. Comme pour l'abatacept, il semblait y avoir moins d'atteinte structurale dans le groupe anti-CCP négatifs mais la différence n'était pas significative ($p = 0,057$). La durée d'évolution de la PR et le DAS28 à l'initiation étaient comparables entre les trois groupes (**tableau 2**).

Tableau 2 : Caractéristiques initiales des patients traités par anti-TNF- α selon le titre des anti-CCP.

Caractéristiques	Anti-CCP négatifs n = 38	Anti-CCP positifs < 340 n = 93	Anti-CCP positifs > 340 n = 49
Femmes, n (%)	33 (86,8%)	67 (72,0%)	32 (65,3%)
Âge médian à l'introduction [Q1 - Q3]	56,0 [47,8 – 64,8]	51,0 [39,0 – 60,0]	56,0 [50,0 – 64,0]
Tabagisme actif, n (%)	12 (38,7%)	24 (32,0%)	10 (28,6%)
Poids médian à l'initiation en kg [Q1 - Q3]	68,5 [60,5 – 78,5]	66,0 [58,5 – 79,0]	71,0 [63,0 – 80,0]
FR positif, n (%)	5 (13,5%)	64 (71,1%)	40 (85,1%)
Biomédicaments précédents, n (%)			
- 0	30 (78,9%)	63 (67,7%)	31 (63,3%)
- 1	5 (13,2%)	19 (20,4%)	10 (20,4%)
- 2+	3 (7,9%)	11 (11,8%)	8 (16,3%)
csDMARD, n (%)			
- Méthotrexate	25 (65,8%)	63 (67,7%)	32 (65,3%)
- Salazopyrine	1 (2,6%)	2 (2,2%)	2 (4,1%)
- Leflunomide	2 (5,3%)	7 (7,5%)	7 (14,3%)
- Hydroxychloroquine	1 (2,6%)	4 (4,3%)	0 (0,0%)
Méthotrexate en mg/semaine médiane [Q1 - Q3]	20,0 [20,0 – 20,0]	20,0 [17,5 – 20,0]	20,0 [14,4 – 20,0]
Corticothérapie, n (%)	23 (60,5%)	45 (48,4%)	20 (40,8%)
Posologie corticothérapie en mg médiane [Q1 - Q3]	7,0 [5,0 – 10,0]	10,0 [7,0 – 15,0]	10,0 [5,0 – 10,5]
Durée d'évolution médiane en année [Q1 - Q3]	4,0 [2,0 – 10,0]	6,0 [2,0 – 10,0]	6,0 [2,0 – 11,0]
Atteinte structurale, n (%)	21 (55,3%)	68 (73,1%)	38 (77,6%)
DAS 28 moyen à l'initiation (écart-type)	4,37 ($\pm 1,37$)	4,52 ($\pm 1,29$)	4,57 ($\pm 1,24$)

Données manquantes pour le tabagisme : 7 pour Anti-CCP négatifs, 18 pour Anti-CCP positifs < 340, 14 pour Anti-CCP positifs > 340, 39 au total.

Données manquantes sur le FR : 1 pour les anti-CCP négatifs, 3 pour les anti-CCP positifs < 340 et 2 pour les anti-CCP positifs > 340, 6 au total.

Parmi les patients traités par tocilizumab, il y avait 11 (22,0%) patients anti-CCP négatifs, 23 (46%) anti-CCP positifs < 340 UI/mL et 16 (32%) anti-CCP positifs > 340 UI/mL. Il y avait significativement moins de patients FR positifs dans le groupe anti-CCP négatifs ($p < 0,0001$). Il n'y avait pas d'autre différence significative sur les caractéristiques étudiées malgré des valeurs numériques discordantes : il semblait y avoir une proportion de femmes plus faible dans le groupe anti-CCP positifs > 340 UI/mL ; il n'y avait pas de tabagisme actif dans le groupe anti-CCP négatifs ; l'utilisation du méthotrexate semblait supérieure dans le groupe anti-CCP négatifs ; la durée d'évolution de la PR semblait plus courte dans le groupe anti-CCP positifs > 340 UI/mL ; le DAS28 initial semblait plus élevé dans le groupe anti-CCP positifs > 340 UI/mL. La proportion d'atteinte structurale ne différait pas entre les trois groupes (**tableau 3**).

Tableau 3 : Caractéristiques initiales des patients traités par tocilizumab selon le titre des anti-CCP.

Caractéristiques	Anti-CCP négatifs n = 11	Anti-CCP positifs < 340 n = 23	Anti-CCP positifs > 340 n = 16
Femmes, n (%)	10 (90,9%)	20 (87,0%)	12 (75,0%)
Âge médian à l'introduction [Q1 - Q3]	57,0 [48,0 – 71,5]	58,0 [43,0 – 67,0]	59,5 [50,3 – 72,8]
Tabagisme actif, n (%)	0 (0,0%)	5 (21,7%)	3 (23,1%)
Poids médian à l'initiation en kg [Q1 - Q3]	72,0 [64,3 – 80,3]	70,0 [57,5 – 98,0]	68,0 [61,3 – 80,8]
FR positif, n (%)	1 (9,1%)	19 (86,4 %)	13 (81,3%)
Biomédicaments précédents, n (%)			
- 0	3 (27,3%)	4 (17,4%)	5 (31,3%)
- 1	3 (27,3%)	4 (17,4%)	3 (18,8%)
- 2+	5 (45,5%)	15 (65,2%)	8 (50,0%)
csDMARD, n (%)			
- Méthotrexate	8 (72,7%)	8 (34,8%)	6 (37,5%)
- Salazopyrine	0 (0,0%)	3 (13,0%)	1 (6,3%)
- Leflunomide	0 (0,0%)	2 (8,7%)	0 (0,0%)
- Hydroxychloroquine	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Méthotrexate en mg/semaine médiane [Q1 - Q3]	20,0 [20,0 – 20,0]	20,0 [18,8 – 20,0]	17,5 [15,0 – 20,0]
Corticothérapie, n (%)	6 (54,5%)	13 (56,5%)	11 (68,8%)
Posologie corticothérapie en mg médiane [Q1 - Q3]	10,0 [10,0 – 12,3]	10,0 [8,0 – 10,0]	8,0 [5,0 – 10,0]
Durée d'évolution médiane en année [Q1 - Q3]	11,0 [3,0 – 17,0]	10,0 [5,0 – 16,5]	6,5 [4,8 – 10,5]
Atteinte structurale, n (%)	9 (81,8%)	19 (82,6%)	13 (81,3%)
DAS 28 moyen à l'initiation (écart-type)	4,72 (\pm 1,15)	5,14 (\pm 1,08)	5,84 (\pm 1,59)

Données manquantes pour le tabagisme : 2 pour Anti-CCP négatifs, 0 pour Anti-CCP positifs < 340, 3 pour Anti-CCP positifs > 340, 5 au total.

Données manquantes sur le FR : 0 pour les anti-CCP négatifs, 1 pour les anti-CCP positifs < 340 et 0 pour les anti-CCP positifs > 340, 1 au total.

d. Analyse de la rémission et de la faible activité

1. Impact du titre des anti-CCP sur la rémission

Pour les patients traités par abatacept, il n'y avait pas d'impact significatif du titre des anti-CCP sur la proportion de patients atteignant la rémission que ce soit en analyse univariée (**figure 2A**) ou en analyse multivariée (**figure 3**).

Pour les patients traités par anti-TNF- α , la proportion de patients atteignant la rémission semblait plus faible chez les patients anti-CCP négatifs (26,3% vs. 46,2% vs. 44,9% respectivement pour les groupes anti-CCP négatifs, positifs < 340 UI/mL et positifs > 340 UI/mL) mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,096$) (**figure 2B**). Il n'y avait pas d'association significative entre le titre des anti-CCP et la proportion de patients atteignant la rémission en analyse multivariée (**figure 3**).

Pour le tocilizumab, il y avait numériquement plus de patients en rémission dans les groupes anti-CCP positifs, du même ordre de grandeur (30,4% et 31,3% respectivement pour les anti-CCP positifs < 340 UI/mL et > 340 UI/mL), comparativement au groupe anti-CCP négatifs (18,2%) mais la différence n'était pas significative ($p = 0,779$) (**figure 2C**). L'analyse multivariée n'a pas pu être réalisée à cause de l'effectif insuffisant de patients traités par tocilizumab.

2. Impact du titre des anti-CCP sur la faible activité

Pour les patients traités par abatacept, la proportion de patients atteignant la faible activité semblait augmenter avec le titre des anti-CCP (35,7% vs. 40,0% vs. 45,2% respectivement pour les groupes anti-CCP négatifs, anti-CCP positifs < 340 UI/mL et anti-CCP positifs > 340 UI/mL) mais la différence n'était pas significative ($p = 0,760$) (**figure 2A**). Cette tendance restait non significative après ajustement sur les caractéristiques initiales (**figure 4**).

Pour les patients traités par anti-TNF- α , il ne semblait pas y avoir d'impact du titre des anti-CCP sur la proportion de patients atteignant la faible activité que ce soit en analyse univariée (**figure 2B**) ou en analyse multivariée (**figure 4**).

Pour les patients traités par tocilizumab, il n'y avait pas d'impact significatif du titre des anti-CCP sur la proportion de patients atteignant la faible activité (45,5% vs. 52,2% vs. 43,8% respectivement pour les groupes anti-CCP négatifs, anti-CCP positifs < 340 UI/mL et anti-CCP positifs > 340 UI/mL) (**figure 2C**). L'analyse multivariée n'a pas pu être réalisée à cause de l'effectif trop faible de patients traités par tocilizumab.

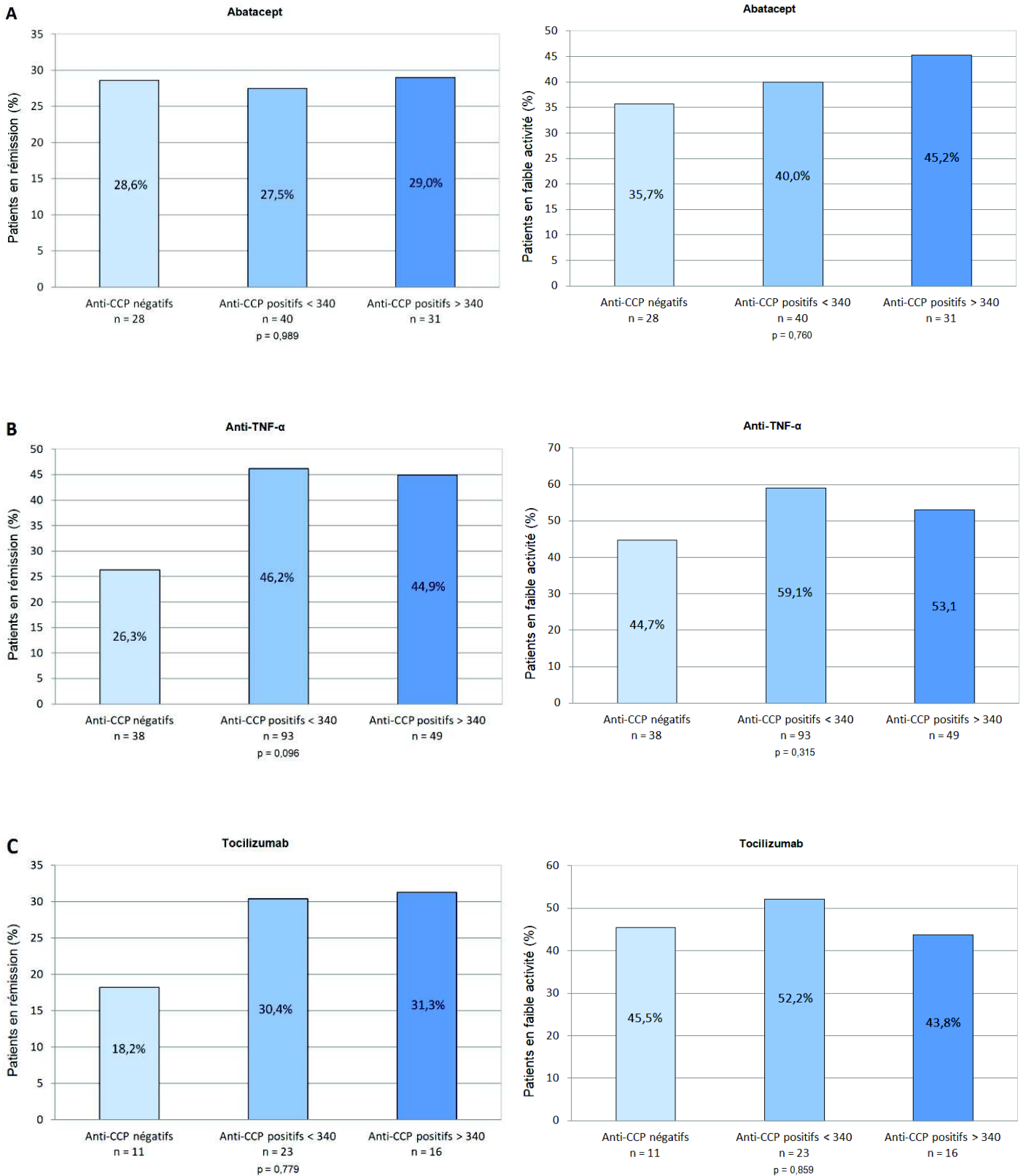


Figure 2 : Proportions de patients atteignant la rémission (colonne de gauche) et la faible activité (colonne de droite) à la consultation de réévaluation selon le titre des anti-CCP sous différents traitements : abatacept (A), anti-TNF-α (B), tocilizumab (C).

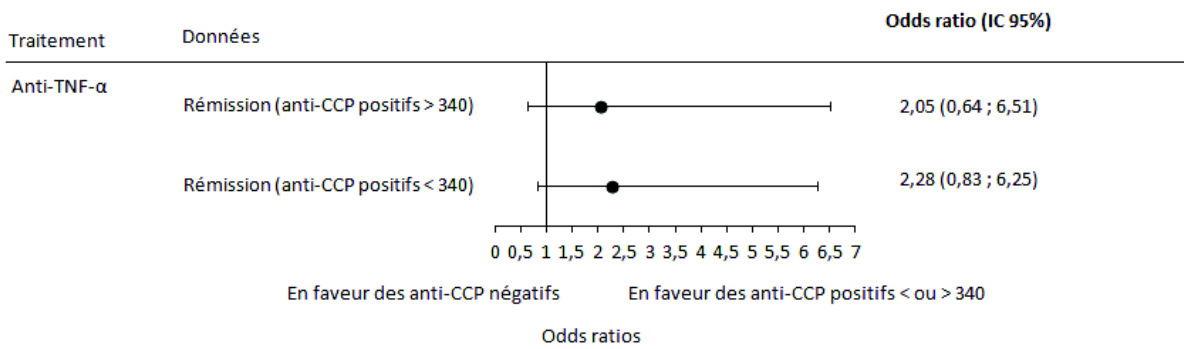
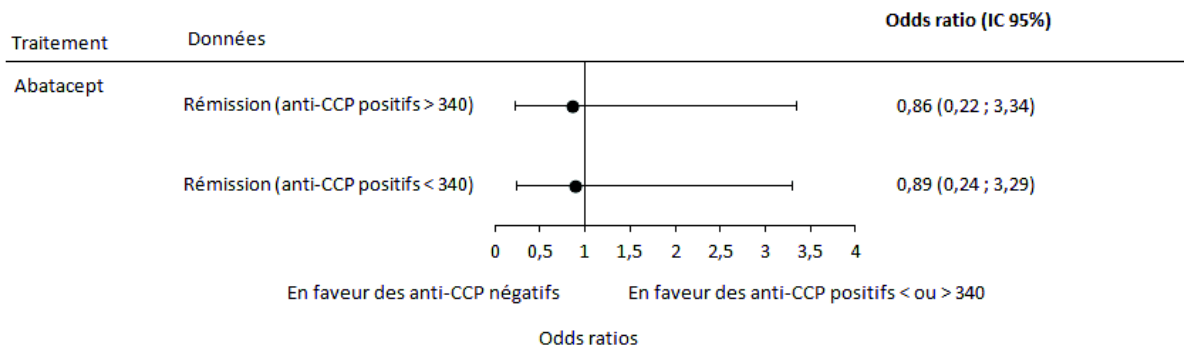


Figure 3 : Association entre le titre des anti-CCP et la rémission sous abatacept et anti-TNF- α (modèles multivariés). Pour l'abatacept, modèle ajusté sur le sexe, le facteur rhumatoïde et la durée d'évolution de la PR. Pour les anti-TNF- α , modèle ajusté sur le sexe, le facteur rhumatoïde, l'âge, l'utilisation de corticoïdes, l'atteinte structurale. Pour tous les paramètres, le p était supérieur à 0,10.

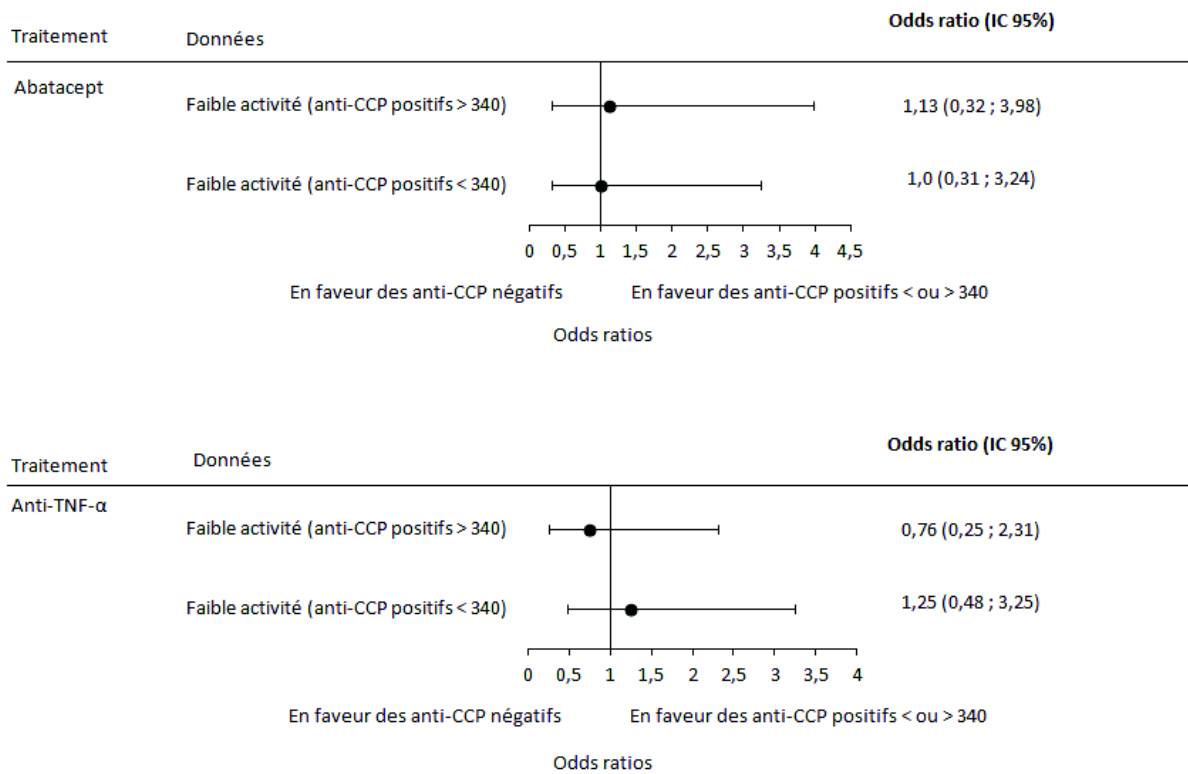


Figure 4 : Association entre le titre des anti-CCP et la faible activité sous abatacept et anti-TNF- α (modèles multivariés). Pour l'abatacept, modèle ajusté sur le sexe, le facteur rhumatoïde et la durée d'évolution de la PR. Pour les anti-TNF- α , modèle ajusté sur le sexe, le facteur rhumatoïde, l'âge, l'utilisation de corticoïdes, l'atteinte structurale. Pour tous les paramètres, le p était supérieur à 0,50.

e. Analyse en sous-groupe des patients traités par anti-TNF- α

Parmi les patients traités par anti-TNF- α , il y avait 94 (52,2%) patients traités par etanercept (24 (25,5%) anti-CCP négatifs, 44 (46,8%) anti-CCP positifs < 340 UI/mL et 26 (27,7%) anti-CCP positifs > 340 UI/mL) et 86 (47,8%) par anticorps monoclonaux (14 (16,3%) anti-CCP négatifs, 49 (57,0%) anti-CCP positifs < 340 UI/mL et 23 (26,7%) anti-CCP positifs > 340 UI/mL). Concernant les caractéristiques initiales, le FR était plus fréquemment négatif chez les patients anti-CCP négatifs ($p < 0,0001$) pour ces 2 groupes de traitements. Parmi les patients traités par anticorps monoclonaux, les patients étaient plus jeunes dans le groupe anti-CCP positifs < 340 UI/mL ($p = 0,04$). Il n'y avait pas d'autre différence statistiquement significative concernant les caractéristiques initiales en fonction du titre des anti-CCP dans ces deux groupes de traitements (**annexes 1 et 2**).

En analyse univariée, il existait une augmentation significative de l'obtention de la rémission chez les patients traités par etanercept avec le titre des anti-CCP (20,8% vs. 54,4% vs. 65,4% respectivement chez les patients anti-CCP négatifs, anti-CCP positifs < 340 UI/mL et anti-CCP positifs > 340 UI/mL, $p = 0,004$). Cette association n'était pas retrouvée chez les patients traités par anticorps monoclonaux (35,7% vs. 38,8% vs. 21,7% respectivement chez les patients anti-CCP négatifs, anti-CCP positifs < 340 UI/mL et anti-CCP positifs > 340 UI/mL, $p = 0,376$) (**figure 5**).

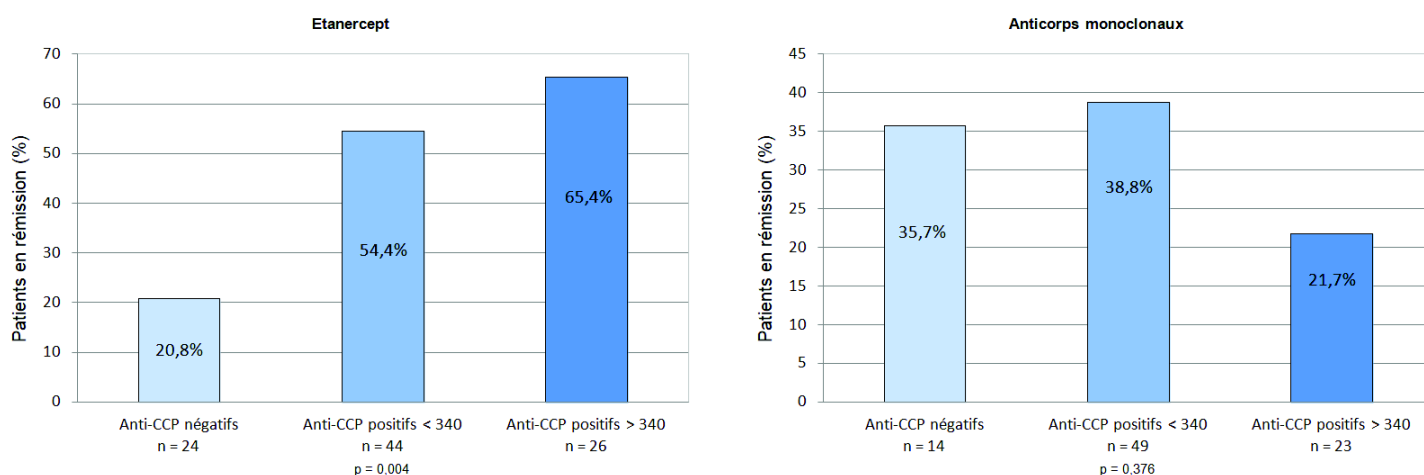


Figure 5 : Proportions de patients atteignant la rémission selon le titre des anti-CCP pour l'etanercept (à gauche) et les anti-TNF- α monoclonaux (à droite).

En analyse multivariée, après ajustement sur le sexe, le facteur rhumatoïde, l'âge, l'utilisation de corticoïdes et l'atteinte structurale, l'association n'était plus significative pour les patients traités par etanercept (OR = 2,28 [0,83 – 6,25] en faveur des anti-CCP positifs < 340 UI/mL ($p = 0,109$) et OR = 2,05 [0,64 – 6,51] en faveur des anti-CCP positifs > 340 UI/mL ($p = 0,224$)) et restait non significative pour les patients traités par anticorps monoclonaux (OR = 0,56 [0,10 – 3,07] en faveur des anti-CCP positifs < 340 UI/mL ($p = 0,505$) et OR = 0,20 [0,03 – 1,47] en faveur des anti-CCP positifs > 340 UI/mL ($p = 0,113$)).

On retrouvait une tendance à une augmentation de l'obtention de la faible activité avec le titre des anti-CCP pour les patients traités par etanercept mais de façon non significative (45,8% vs. 70,5% vs. 73,1% respectivement chez les patients anti-CCP négatifs, anti-CCP positifs < 340 UI/mL et anti-CCP positifs > 340 UI/mL ($p = 0,075$)). Cela n'était pas le cas pour les patients traités par anticorps monoclonaux (42,9% vs. 49,0% vs. 30,4% respectivement chez les patients anti-CCP négatifs, anti-CCP positifs < 340 UI/mL et anti-CCP positifs > 340 UI/mL ($p = 0,334$)). Les résultats restaient non significatifs en analyse multivariée après ajustement sur les mêmes paramètres que pour l'analyse portant sur la rémission.

4. DISCUSSION

Cette étude n'a pas permis de démontrer que le titre des anti-CCP avait un impact significatif sur la proportion de patients atteignant la rémission ou la faible activité, définies selon le DAS28, que ce soit pour les patients traités par abatacept, anti-TNF- α ou tocilizumab.

Pour chacune des molécules, les caractéristiques initiales des patients étaient comparables quel que soit le titre des anti-CCP, sauf pour le FR dont la positivité était moins fréquente dans les groupes anti-CCP négatifs. Ce résultat est concordant avec les autres études de conception similaire (15,16). En revanche, nous n'avons pas identifié les différences habituellement retrouvées sur l'impact du titre des anti-CCP concernant l'atteinte structurale ou l'activité de la maladie, probablement à cause d'un manque de puissance (24).

Pour l'abatacept, nous avons retrouvé une tendance (non significative) d'une meilleure obtention de la faible activité avec les titres d'anti-CCP les plus élevés. Ce qui n'était pas le cas pour l'obtention de la rémission.

Ces résultats sont divergents de ceux des autres études pour lesquelles il existait une association significative entre la positivité des anti-CCP et la réponse au traitement. Néanmoins cette association a été montrée en utilisant des scores différents : le CDAI, le SDAI, la réponse EULAR (12–14,16). On retrouve des résultats similaires aux nôtres dans les études ayant utilisé la

rémission selon le DAS28. Une étude a démontré une association significative de la positivité des anti-CCP sur la diminution du CDAI, mais n'a pas retrouvé cette différence lorsque l'analyse portait sur la rémission mesurée avec le DAS28 (25). On retrouvait alors des résultats du même ordre de grandeur que les nôtres (rémission de 33,3% chez les patients anti-CCP positifs vs. 25,5% chez les anti-CCP négatifs) et malgré une tendance numérique et un effectif plus important (637 patients), la différence n'était pas significative ($p = 0,053$). L'utilisation d'un score différent pourrait donc expliquer en partie cette différence.

Une analyse post-hoc des données de l'étude AMPLE a montré un impact significatif du titre des anti-CCP sur la proportion de patients atteignant la rémission selon le DAS28 à 729 jours de traitement. La différence n'était pas significative à 365 jours de traitement (15). Ce délai pourrait également expliquer cette divergence étant donné que les patients de notre étude avaient au maximum 14 mois de recul. L'impact du titre des anti-CCP sur la réponse à l'abatacept semble donc modeste et est possiblement observable sur des délais plus longs.

Pour les anti-TNF- α , nous n'avons pas démontré d'impact significatif du titre des anti-CCP sur l'obtention de la rémission ou de la faible activité.

Il existait une tendance (non significative) de meilleure réponse chez les patients anti-CCP positifs indépendamment de leur titre (rémission de 46,2% et 44,9% respectivement chez les patients anti-CCP positifs < 340 UI/mL et > 340 UI/mL contre 26,3% chez les patients anti-CCP négatifs). Une étude a montré des résultats similaires avec une proportion de patients atteignant la rémission de 37,7% chez les patients ACPA positifs contre 29,0% des ACPA négatifs, différence statistiquement significative. En revanche, cette différence n'était pas retrouvée sur l'amélioration du CDAI, ni sur le maintien thérapeutique (25). L'analyse post-hoc de l'étude AMPLE présentait des résultats allant dans ce sens pour l'adalimumab, avec une meilleure réponse des patients anti-CCP positifs mais sans impact significatif du titre (15). Inversement, une méta-analyse portant sur 14 études (dont 10 sur les anti-CCP) avait étudié l'impact du statut des anti-CCP sur la réponse aux anti-TNF- α et n'avait pas retrouvé d'association entre le statut immunologique et la réponse aux anti-TNF- α (22). Dans une autre étude, il n'y avait pas d'impact de la positivité des anti-CCP sur la rémission définie par le CDAI chez les patients traités par anti-TNF- α (14,9% pour les patients anti-CCP positifs contre 14,4% pour les patients anti-CCP négatifs) (12). La même auteure a récemment étudié l'impact de différents titres d'anti-CCP sur la réponse aux anti-TNF- α , sans montrer d'association significative (16).

Dans l'analyse en sous-groupe, nous avons montré une association entre la proportion de patients obtenant la rémission et le titre des anti-CCP pour l'etanercept, mais pas pour les anticorps monoclonaux. Cela n'était pas significatif après ajustement sur les caractéristiques initiales en analyse multivariée. Une analyse post-hoc de l'étude EMPIRE avait retrouvé une diminution plus importante du DAS28-CRP chez les patients traités par etanercept ACPA positifs comparativement aux patients ACPA négatifs (26). Cela n'était néanmoins pas retrouvé pour

toutes les consultations de suivi. Une autre étude n'avait pas retrouvé d'impact de la positivité des anti-CCP sur la diminution du DAS28 chez les patients traités par etanercept (27). A l'inverse, une équipe avait mis en évidence une diminution du titre des anti-CCP chez les patients traités par etanercept et il existait une corrélation avec l'amélioration du DAS28 (28).

Dans notre échantillon, l'effet du titre des anti-CCP sur la rémission des patients traités par anti-TNF- α semble donc être causé essentiellement par l'etanercept. Cependant, l'impact du titre des anti-CCP sur la réponse à l'etanercept reste incertain, et il faut donc interpréter ces résultats avec prudence, d'autant plus que le résultat n'était pas significatif en analyse multivariée. Les anti-CCP ne semblent donc pas être suffisamment fiables pour prédire la réponse aux anti-TNF- α .

Par ailleurs, les patients traités par anti-TNF- α semblaient présenter une meilleure réponse que les patients traités par abatacept ou tocilizumab. Cependant, les anti-TNF- α étaient plus fréquemment utilisés en première ligne et les patients semblaient avoir des PR évoluant depuis moins longtemps à l'introduction du traitement. Or, il a été démontré que les patients traités plus précocement répondaient mieux aux biomédicaments que ceux traités plus tardivement (29). Ce résultat ne peut donc pas être interprété.

Pour le tocilizumab, nous n'avons pas démontré d'impact significatif du titre des anti-CCP sur l'obtention de la rémission ou de la faible activité.

Ce résultat avait déjà été mis en évidence par d'autres études qui ne retrouvaient pas d'association significative entre le statut des anti-CCP et la réponse au tocilizumab (20,21). Néanmoins, on retrouvait une tendance (non significative) à une meilleure proportion de rémission chez les patients anti-CCP positifs, indépendamment de leur titre, comparativement aux patients anti-CCP négatifs (rémission de 30,4% et 31,3% respectivement chez les patients anti-CCP positifs < 340 UI/mL et > 340 UI/mL contre 18,2% chez les patients anti-CCP négatifs). Mais, le faible effectif de ce groupe, l'absence d'analyse multivariée et le fait que ce ne soit pas retrouvé sur l'obtention de la faible activité, ne nous permettent pas d'interpréter cette tendance. Récemment, une étude ayant analysé 16 registres nationaux sur la polyarthrite rhumatoïde a démontré un meilleur taux de rémission chez les sujets séropositifs traités par tocilizumab. Cependant, ce résultat était à la limite de la significativité, de faible amplitude (différence de 0,9% (IC95% = [0,3 – 1,5]) entre les sujets séropositifs et séronégatifs) et la séropositivité était définie par la positivité du FR et/ou des anti-CCP (30). L'impact du titre des anti-CCP sur la réponse au tocilizumab ne peut donc pas être retenu dans l'état actuel des connaissances.

Du fait des effets propres du tocilizumab sur la CRP, l'utilisation très majoritaire du DAS28 CRP pouvait sous-estimer l'activité de la maladie dans ce groupe de patient. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'autre étude ayant étudié l'impact du titre des anti-CCP sur la réponse au tocilizumab.

L'une des forces de cette étude est que nous nous sommes intéressés à un titre utilisable en pratique courante, à savoir le résultat maximal rendu par le laboratoire. Si le titre des anti-CCP avait un impact sur la réponse au traitement, prendre les titres les plus élevés auraient donné plus de chance de le mettre en évidence. De plus, le titre était obtenu directement via les résultats du laboratoire et tous les patients avaient bénéficié de la même méthode de dosage pour déterminer le titre des anti-CCP, ce qui les rendait comparables sur ce point. Par ailleurs, il s'agit d'une étude effectuée sur des caractéristiques mesurées en pratique quotidienne, non issues d'un essai thérapeutique et donc proche de la vraie vie.

La principale limite de cette étude est son caractère observationnel et rétrospectif, le recueil était donc limité par les données disponibles. Beaucoup de patients ont été exclus pour des données manquantes et pour des délais de réévaluation non respectés, limitant ainsi notre effectif et la puissance de notre étude (principalement pour les patients traités par tocilizumab, et par abatacept). De plus, nous n'avons pas réalisé de comparaison entre les patients inclus et les patients exclus, on ne peut donc pas affirmer la représentativité de cet échantillon. De surcroît, l'étude était monocentrique, ce qui limite l'extrapolation des résultats. Une autre limite est l'absence de prise en compte des traitements antalgiques associés, ce qui pourrait sous-estimer l'activité du rhumatisme et donc constituer un biais de confusion si l'usage des antalgiques différait entre les groupes.

En conclusion, cette étude ne nous a pas permis de démontrer d'association entre le titre des anti-CCP et la rémission des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par abatacept, anti-TNF- α ou tocilizumab. Le titre des anti-CCP ne semble donc pas être un paramètre suffisamment fiable pour justifier à lui seul le choix d'un de ces biomédicaments par rapport à un autre.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude.

Figure 2 : Proportions de patients en rémission et en faible activité à la consultation de réévaluation selon les anti-CCP sous différents traitements : abatacept, anti-TNF- α , tocilizumab.

Figure 3 : Association entre le titre des anti-CCP et la rémission sous abatacept et anti-TNF- α (modèles multivariés).

Figure 4 : Association entre le titre des anti-CCP et la faible activité sous abatacept et anti-TNF- α (modèles multivariés).

Figure 5 : Proportions de patients atteignant la rémission selon les anti-CCP pour l'etanercept et les anti-TNF- α monoclonaux.

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients traités par abatacept selon les anti-CCP.

Tableau 2 : Caractéristiques initiales des patients traités par anti-TNF- α selon les anti-CCP.

Tableau 3 : Caractéristiques initiales des patients traités par tocilizumab selon les anti-CCP.

ANNEXES

Annexe 1 : Caractéristiques initiales des patients traités par etanercept selon le titre des anti-CCP.

Caractéristiques	Anti-CCP négatifs n = 24	Anti-CCP positifs < 340 n = 44	Anti-CCP positifs > 340 n = 26
Femmes, n (%)	19 (79,2%)	30 (68,2%)	16 (61,5%)
Âge médian à l'introduction [Q1 - Q3]	55,5 [39,3 – 64,3]	49,5 [39,8 – 60,3]	55,5 [52,3 – 64,8]
Tabagisme actif, n (%)	8 (36,4%)	13 (34,2%)	3 (18,8%)
Poids médian à l'initiation en kg [Q1 - Q3]	70,5 [62,8 – 80,0]	66,5 [59,0 – 78,0]	68,0 [63,3 – 81,5]
FR positif, n (%)	3 (12,5%)	31 (73,8%)	19 (79,2%)
Biomédicaments précédents, n (%)			
- 0	23 (95,8%)	35 (79,5%)	25 (96,2%)
- 1	0 (0,0%)	9 (20,5%)	1 (3,8%)
- 2+	1 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
csDMARD, n (%)			
- Méthotrexate	15 (62,5%)	33 (75,0%)	17 (65,4%)
- Salazopyrine	1 (4,2%)	2 (4,5%)	1 (3,8%)
- Leflunomide	1 (4,2%)	2 (4,5%)	4 (15,4%)
- Hydroxychloroquine	1 (4,2%)	2 (4,5%)	0 (0,0%)
Méthotrexate en mg/semaine médiane [Q1 - Q3]	20,0 [18,8 – 20,0]	20,0 [20,0 – 20,0]	20,0 [20,0 – 20,0]
Corticothérapie, n (%)	15 (62,5%)	20 (45,5%)	9 (34,6%)
Posologie corticothérapie en mg médiane [Q1 - Q3]	7,5 [5,5 – 10,0]	10,0 [7,0 – 15,0]	10,0 [10,0 – 12,0]
Durée d'évolution médiane en année [Q1 - Q3]	3,0 [1,8 – 9,0]	4,0 [2,0 – 10,0]	4,0 [1,0 – 10,5]
Atteinte structurale, n (%)	15 (62,5%)	33 (75,0%)	19 (73,1%)
DAS 28 moyen à l'initiation (écart-type)	4,18 (± 1,26)	4,46 (± 1,26)	4,34 (± 1,24)

Données manquantes pour le tabagisme : 2 pour Anti-CCP négatifs, 6 pour Anti-CCP positifs < 340, 10 pour Anti-CCP positifs > 340, 18 au total.

Données manquantes sur le FR : 0 pour les anti-CCP négatifs, 2 pour les anti-CCP positifs < 340 et 2 pour les anti-CCP positifs > 340, 4 au total.

Annexe 2 : Caractéristiques initiales des patients traités par les anti-TNF- α monoclonaux selon le titre des anti-CCP.

Caractéristiques	Anti-CCP négatifs n = 14	Anti-CCP positifs < 340 n = 49	Anti-CCP positifs > 340 n = 23
Femmes, n (%)	14 (100%)	37 (75,5%)	16 (69,6%)
Âge médian à l'introduction [Q1 - Q3]	60,5 [55,0 – 65,5]	52,0 [39,0 – 60,0]	57,0 [46,0 – 62,5]
Tabagisme actif, n (%)	4 (44,4%)	11 (29,7%)	7 (36,8%)
Poids médian à l'initiation en kg [Q1 - Q3]	65,5 [57,3 – 70,0]	66,0 [55,0 – 80,0]	73,0 [61,5 – 79,0]
FR positif, n (%)	2 (15,4%)	33 (68,8%)	21 (91,3%)
Biomédicaments précédents, n (%)			
- 0	7 (50,0%)	28 (57,1%)	6 (26,1%)
- 1	5 (35,7%)	10 (20,4%)	9 (39,1%)
- 2+	2 (14,3%)	11 (22,4%)	8 (34,8%)
csDMARD, n (%)			
- Méthotrexate	10 (71,4%)	30 (61,2%)	15 (65,2%)
- Salazopyrine	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)
- Leflunomide	1 (7,1%)	5 (10,2%)	2 (8,7%)
- Hydroxychloroquine	0 (0,0%)	2 (4,1%)	0 (0,0%)
Méthotrexate en mg/semaine médiane [Q1 - Q3]	20,0 [20,0 – 20,0]	20,0 [15,0 – 20,0]	20,0 [11,3 – 20,0]
Corticothérapie, n (%)	8 (57,1%)	25 (51,0%)	11 (47,8%)
Posologie corticothérapie en mg médiane [Q1 - Q3]	5,5 [4,4 – 11,3]	10,0 [5,0 – 15,0]	7,0 [5,0 – 10,0]
Durée d'évolution médiane en année [Q1 - Q3]	6,5 [2,3 – 10,8]	7,0 [2,0 – 10,0]	6,0 [5,0 – 11,0]
Atteinte structurale, n (%)	6 (42,9%)	35 (71,4%)	19 (82,6%)
DAS 28 moyen à l'initiation (écart-type)	4,71 (\pm 1,53)	4,58 (\pm 1,33)	4,82 (\pm 1,22)

Données manquantes pour le tabagisme : 5 pour Anti-CCP négatifs, 12 pour Anti-CCP positifs < 340, 4 pour Anti-CCP positifs > 340, 21 au total.

Données manquantes sur le FR : 1 pour les anti-CCP négatifs, 1 pour les anti-CCP positifs < 340 et 0 pour les anti-CCP positifs > 340, 2 au total.

BIBLIOGRAPHIE:

1. England BR, Thiele GM, Mikuls TR. Anticitrullinated protein antibodies: origin and role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* janv 2017-29(1):57-64.
2. 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.
3. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. :19.
4. Kastbom A. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis.* 1 sept 2004-63(9):1085-9.
5. Kroot E-JJA. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. :5.
6. Kuller LH, Mackey RH, Walitt BT, Deane KD, Holers VM, Robinson WH, et al. Determinants of Mortality Among Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative Who Report Rheumatoid Arthritis: Rheumatoid Arthritis and Mortality. *Arthritis Rheumatol.* mars 2014-66(3):497-507.
7. Berglin E. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis.* 1 avr 2006-65(4):453-8.
8. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* sept 2005-7(5):R949.
9. Zhu J, Zhou Y, Chen X, Li J. A Metaanalysis of the Increased Risk of Rheumatoid Arthritis-related Pulmonary Disease as a Result of Serum Anticitrullinated Protein Antibody Positivity. *J Rheumatol.* juill 2014-41(7):1282-9.
10. López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I, González-Díaz de Rábago E, Sánchez-Ramón S, Rodríguez-Mahou M, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 15 avr 2009-61(4):419-24.
11. Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM, Schaeffer T, et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis.* nov 2012-71(11):1815-9.
12. Harrold LR, Litman HJ, Connolly SE, Kelly S, Hua W, Alemao E, et al. Effect of Anticitrullinated Protein Antibody Status on Response to Abatacept or Antitumor Necrosis Factor- α Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis: A US National Observational Study. *J Rheumatol.* janv 2018-45(1):32-9.

13. Alten R, Nüßlein HG, Mariette X, Galeazzi M, Lorenz H-M, Cantagrel A, et al. Baseline autoantibodies preferentially impact abatacept efficacy in patients with rheumatoid arthritis who are biologic naïve: 6-month results from a real-world, international, prospective study. *RMD Open*. févr 2017-3(1):e000345.
14. Kida D, Takahashi N, Kaneko A, Hirano Y, Fujibayashi T, Kanayama Y, et al. A retrospective analysis of the relationship between anti-cyclic citrullinated peptide antibody and the effectiveness of abatacept in rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep*. déc 2020-10(1):19717.
15. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt ME, Connolly SE, Johnsen A, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. avr 2016-75(4):709-14.
16. Harrold LR, Bryson J, Lehman T, Zhuo J, Gao S, Han X, et al. Association Between Baseline Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibodies and 6-Month Clinical Response Following Abatacept or TNF Inhibitor Treatment: A Real-World Analysis of Biologic-Experienced Patients with RA. *Rheumatol Ther*. juin 2021-8(2):937-53.
17. Lal P, Su Z, Holweg CTJ, Silverman GJ, Schwartzman S, Kelman A, et al. Inflammation and autoantibody markers identify rheumatoid arthritis patients with enhanced clinical benefit following rituximab treatment. *Arthritis Rheum*. déc 2011-63(12):3681-91.
18. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. mars 2013-72(3):329-36.
19. Lemos LLP de, Costa J de O, Machado MA de Á, Almeida AM, Barbosa MM, Kakehasi AM, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis treatment: a systematic review. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. mai 2014-54(3):220-30.
20. Pers Y-M, Fortunet C, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, De Jong A, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology*. janv 2014-53(1):76-84.
21. Cappelli LC, Palmer JL, Kremer J, Bingham CO. Tocilizumab treatment leads to improvement in disease activity regardless of CCP status in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. oct 2017-47(2):165-9.
22. Lv Q, Yin Y, Li X, Shan G, Wu X, Liang D, et al. The Status of Rheumatoid Factor and Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Are Not Associated with the Effect of Anti-TNF α Agent Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Gualillo O, éditeur. PLoS ONE*. 27 févr 2014-9(2):e89442.
23. Reams J, Berger A, Denio A. Efficacy predictors of a second tumor necrosis factor inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 28 août 2020-99(35):e21827.
24. Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E, Chiowchanwesawakit P, Muengchan C. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease

progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* oct 2015-35(10):1693-9.

25. Tymms K, Butcher B, Smith T, Littlejohn G, OPAL Consortium. Impact of anti-citrullinated protein antibody on tumor necrosis factor inhibitor or abatacept response in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol.* 5 mai 2021-8(2):67-72.
26. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, Wakefield RJ, Conaghan PG, Green MJ, et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis.* juin 2014-73(6):1027-36.
27. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, Lunt M, Plant D, Symmons DPM, et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or *PTPN22* susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* janv 2009-68(1):69-74.
28. Chen HA. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 janv 2006-65(1):35-9.
29. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis -- is there a window of opportunity? *J Rheumatol.* 1 nov 2007-80:1.
30. Courvoisier DS, Chatzidionysiou K, Mongin D, Lauper K, Mariette X, Morel J, et al. The impact of seropositivity on the effectiveness of biologic anti-rheumatic agents: results from a collaboration of 16 registries. *Rheumatology.* 1 févr 2021-60(2):820-8.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACR : *American College of Rheumatology*

ACPA : Anticorps Anti-Protéines-Citrullinées

Anti-CCP : Anticorps anti-Peptides-Cycliques-Citrullinées

C.H.U. : Centre Hospitalier Universitaire

CRP : *C-Reactive Protein*

csDMARD : Traitements de fond conventionnels synthétiques (*conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*)

DAS : *Disease Activity Score*

EULAR : *European League Against Rheumatism*

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FR : Facteur Rhumatoïde

NAD : Nombre d'Articulation Dououreuse

NAG : Nombre d'Articulation Gonflée

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

VS : Vitesse de sédimentation

RESUME

Introduction

Les anticorps anti-peptides-cycliques-citrullinées (anti-CCP) sont des biomarqueurs fiables pour caractériser les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR). Des études ont montré que leur positivité pouvait influencer la réponse aux biomédicaments. L'objectif de notre étude était de déterminer si le titre des anti-CCP à l'introduction du traitement est prédictif de rémission chez les patients traités par abatacept, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF- α) ou tocilizumab.

Matériels et méthodes

Dans cette étude observationnelle, rétrospective, ont été inclus des patients atteints de PR suivis au C.H.U. de Rouen, traités par abatacept, anti-TNF- α ou par tocilizumab entre octobre 2009 et mai 2021. Les patients ont été séparés en 3 groupes : anti-CCP négatifs, anti-CCP positifs < 340 UI/mL et anti-CCP positifs > 340 UI/mL, et cela pour chaque biomédicament. Pour savoir s'il existe un lien entre le titre des anti-CCP et l'obtention d'une rémission ou d'une faible activité (définies par le DAS28) à 12 mois de traitement, des analyses univariées et multivariées avec ajustement sur les caractéristiques initiales ont été réalisées. Une analyse en sous groupe a également été effectuée en distinguant parmi les patients traités par anti-TNF- α ceux traités par etanercept de ceux traités par un anti-TNF- α monoclonal.

Résultats

Parmi les 329 patients inclus, 99 étaient traités par abatacept (28 anti-CCP négatifs, 40 anti-CCP positifs < 340 UI/mL et 31 anti-CCP positifs > 340 UI/mL), 180 par anti-TNF- α (38 anti-CCP négatifs, 93 anti-CCP positifs < 340 UI/mL et 49 anti-CCP positifs > 340 UI/mL) et 50 par tocilizumab (11 anti-CCP négatifs, 23 anti-CCP positifs < 340 UI/mL et 16 anti-CCP positifs > 340 UI/mL). L'âge médian des patients à l'introduction du traitement était de 57 [47 - 67] ans. Le sex-ratio était de 2,96 femmes pour 1 homme. La durée d'évolution médiane de la PR avant l'initiation du biomédicament était de 7 [2 - 12] ans ; 73,6% des patients présentaient une atteinte structurale. Pour chacune des molécules, les caractéristiques des patients à l'introduction du biomédicament étaient comparables, quel que soit le titre des anti-CCP, sauf pour les facteurs rhumatoïdes (FR) dont la positivité était moins fréquente dans les groupes anti-CCP négatifs. Après analyse univariée puis ajustement sur les caractéristiques initiales, aucune association significative n'a été montrée entre le titre des anti-CCP et la proportion de rémission ou de faible activité chez les patients traités par abatacept, anti-TNF- α ou tocilizumab. Dans l'analyse en sous groupe, le titre des anti-CCP semblait influencer la rémission avec l'etanercept, mais pas avec les anti-TNF- α monoclonaux. Cette association n'était pas retrouvée en analyse multivariée.

Conclusion

Le titre des anti-CCP à l'introduction du biomédicament n'a pas d'impact sur l'obtention d'une rémission selon le DAS28 après un délai de 12 mois de traitement par abatacept, anti-TNF- α ou tocilizumab.

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde – abatacept – inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha – tocilizumab – anticorps anti-peptides-cycliques-citrullinées – rémission