



**HAL**  
open science

# Étude du biomarqueur sérique sTREM-1 dans la polyarthrite rhumatoïde et la fièvre méditerranéenne familiale

Clémence Tawil Gorlier

► **To cite this version:**

Clémence Tawil Gorlier. Étude du biomarqueur sérique sTREM-1 dans la polyarthrite rhumatoïde et la fièvre méditerranéenne familiale. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03603076

**HAL Id: dumas-03603076**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03603076v1>

Submitted on 9 Mar 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 55

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Étude du biomarqueur sérique sTREM-1 dans la polyarthrite  
rhumatoïde et la fièvre méditerranéenne familiale

Présentée et soutenue publiquement  
le 18 avril 2019

Par

***Clémence TAWIL GORLIER***

Née le 7 octobre 1990 à Neuilly-sur-Seine (92)

Dirigée par M. Le Professeur Jérémie Sellam, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Francis Berenbaum, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Hafid Ait-Oufella, PU-PH

Mme Le Docteur Sophie Georgin-Lavialle, MCU-PH

Mme Le Docteur Gaëtane Nocturne, MCU-PH



## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, le Professeur Jérémie Sellam, qui m'a permis de réaliser ce travail et m'a accompagnée tout au long de ce dernier. Je le remercie également pour son investissement dans ma formation d'interne qui m'a permis de beaucoup progresser.

Je remercie le Professeur Francis Berenbaum, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse et suivi mon parcours depuis mon passage dans son service. Merci pour la qualité de votre enseignement.

Je remercie mes autres membres du jury, le Docteur Sophie Georgin-Lavialle et le Professeur Hafid Ait-Oufella pour leur participation dans la conception de l'étude et leur aide dans la collecte et l'analyse des résultats. Je remercie également le Docteur Gaëtane Nocturne auprès de laquelle j'ai beaucoup appris.

Au Professeur Tabassome Simon pour sa participation à la conception de l'étude.

Au Professeur Jean-Eric Gottenberg pour avoir mis à disposition les sérums de la cohorte ROC sans lesquels cette étude n'aurait pas été possible.

A Alexandra Rousseau et Sophie Tuffet-Souloumiac pour avoir conseillé la méthodologie statistique.

Aux Docteur Jean-Philippe Bastard et au Docteur Soraya Fellahi pour la mise à disposition des sérums de patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale.

A Ludivine Laurans pour avoir réalisé tous les dosages.

Au Professeur Gilles Grateau, au Docteur Samuel Deshayes et au Docteur Irina Giurgea pour leur participation à l'étude FMF.

Je remercie l'ensemble des amis qui m'ont épaulée depuis le début de mes études, groupe de travail, sous-colle, amis de Laennec, co-internes, amis du lycée. Une pensée particulière pour Agathe et Laura qui accompagnent mes joies et mes doutes au quotidien.

A mon ancienne co-interne Solange, pour ses conseils avisés.

A Tiphaine, pour son amitié et son soutien lors de la préparation du concours.

Je remercie également l'ensemble des enseignants et praticiens qui se sont investis dans ma formation et m'ont permis de devenir le médecin que je suis aujourd'hui. Une pensée particulière à l'équipe de Saint-Camille qui m'a orientée vers la rhumatologie.

Bien évidemment, un grand merci à mes parents, à qui je dois la réussite de mes études, grâce à leur amour et leur inconditionnel soutien.

A ma sœur Margaux, pour sa disponibilité et sa joie de vivre. A mes grands-parents, pour leur accompagnement dans les moments de travail et de repos !

A ma belle-famille, pour leur accueil et leur compréhension.

Et le plus important, à François, mon époux, pour son amour, sa patience et son soutien inébranlable durant ces onze années, avec une tendre pensée pour Rose, notre adorable petite fille, qui comble notre vie de bonheur.

## **Publications**

Ce travail a fait l'objet de deux présentations à titre de :

- Poster commenté au 31<sup>ème</sup> congrès de la Société Française de Rhumatologie en décembre 2018
- Poster au congrès de l'American College of Rheumatology en octobre 2018.

Deux articles ont été soumis et sont actuellement en révision :

- Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) is a new biomarker of disease activity in rheumatoid arthritis, C. Gorlier, J-E. Gottenberg, L. Laurans, T. Simon, H. Ait-Oufella, J. Sellam. International Journal of Rheumatic Diseases
- In familial Mediterranean fever, soluble TREM-1 plasma level is higher in case of amyloidosis. C. Gorlier, J. Sellam, L. Laurans, T. Simon, I. Giurgea, J-P. Bastard, S. Fellahi, S. Deshayes, G. Grateau, H. Ait-Oufella, S. Georgin-Lavialle. Innate Immunity.

## **Financements**

Cette étude a été financée par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) (Fond d'amorçage 2016).

## **Abréviations**

ACR : American College of Rheumatology

Ac anti-CCP : anticorps anti-peptide citrulliné

AP1 : Activator protein 1

APRIL : A proliferation-inducing ligand

ANCA-MPO : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles de spécificité anti-myéloperoxydase

ASC : adaptor protein apoptosis-associated speck-like protein

BAFF : B-cell activating factor

CCL : chemokine ligand

CeRÉMAIA : centre national de référence dédié aux maladies auto-inflammatoires rares et des amyloses

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CRP : C-reactive protein

DAS28 : Disease Activity Score 28

DMARDs : Disease-modifying antirheumatic drug

bDMARDs : DMARDs biologiques

    boDMARDs : DMARDs biologiques originaux

    bsDMARDs : DMARDs biosimilaires

csDMARDs : DMARDs conventionnels synthétiques

tsDMARDs : DMARDs synthétiques ciblés

DAP12 : DNAX activating protein of 12 kDa

DAMPs : damage-associated molecular patterns

DMARDs : disease-modifying antirheumatic drugs

Elk1 : ETS domain-containing protein

ERK : Extracellular signal-regulated kinases (ERK).

e.t : écart-type

EULAR : European League Against Rheumatism

EVA : échelle visuelle analogique

Fc : Fragment Cristallisable

FMF : fièvre méditerranéenne familiale

FR : facteur rhumatoïde

G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor

GM-CSF : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor  
HMGB1 : high mobility group Box 1  
IMC : Indice de masse corporelle  
IC : intervalle de confiance  
iE-DAP : D-glutamylmeso-diaminopimélique  
Ig : Immunoglobuline  
IL : interleukine  
IPEX : immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked  
  
IRAK1 : Interleukin-1 receptor-associated kinase 1  
LPS : lipopolysaccharide  
LRR : leucine-rich repeat  
MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein 1  
MDP : muramyl dipeptide  
MIP1 : macrophage inflammatory protein 1  
MMPs : métallo-protéinases  
NAD : nombre d'articulations douloureuses  
NAG : nombre d'articulations gonflées  
NFAT : Nuclear Factor of Activated T-Cells  
Nf- $\kappa$ B : Nuclear Factor-kappa B  
NOD : nucleotide- binding oligomerization domain  
NETs : neutrophil extracellular traps.  
NLRs : nucleotide- binding oligomerization domain – NOD – receptors  
NLRP : NOD-, LRR-, and pyrin domain-containing  
OR : Odd ratio  
PAMPs : pathogen-associated molecular patterns  
PI3K : Phosphoinositide 3-kinase  
PGLYRP1 : Peptidoglycan recognition receptor 1  
PLC-Gamma : Phospholipase-C-Gamma  
PNN : polynucléaires neutrophiles  
PR : polyarthrite rhumatoïde  
PRR : pattern recognition receptor  
R : coefficient de corrélation de Spearman  
RANKL : Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand



ROS : Reactive Oxygen Species

S24 : semaine 24

SAA : serum amyloïd A

SCHOOL : signalling chain homo oligomerization

sTREM : soluble TREM

TLR : Toll-like receptor

TNF : tumor necrosis factor

TREM : triggering receptor expressed on myeloid cells

VS : Vitesse de sedimentation

## TABLE DES MATIERES

---

1	Introduction et rationnel.....	12
2	Rappels et revue de la littérature .....	15
2.1	Le récepteur TREM-1 .....	15
2.1.1	Voie de signalisation TREM-1.....	16
2.1.2	Fonction de TREM-1 .....	19
2.1.3	Ligands de TREM-1 .....	21
2.1.4	Fonction du sTREM-1 .....	22
2.2	Polyarthrite rhumatoïde .....	23
2.2.1	Généralités.....	23
2.2.2	Diagnostic .....	23
2.2.3	Traitement.....	25
2.2.4	Rôle des PNN dans la PR.....	28
2.3	La fièvre méditerranéenne familiale.....	32
2.3.1	Généralités.....	32
2.3.2	Physiopathologie.....	33
2.3.3	Diagnostic .....	34
2.3.4	Complications chroniques .....	38
2.3.5	Traitement.....	40
2.3.6	Rôle des PNN dans la FMF .....	41
2.4	Données de la littérature concernant le système sTREM-1 / TREM-1 dans la PR ou la FMF .....	42
2.4.1	Association TREM-1 et PR .....	42
2.4.2	Association TREM-1 et FMF .....	43
3	Travail original.....	44
3.1	Originalité et caractère innovant.....	44
3.2	Objectifs .....	44
3.3	Patients et méthodes.....	44
3.3.1	Populations d'étude .....	44
3.3.2	Détermination du taux sérique du sTREM-1 .....	47
3.3.3	Analyses statistiques .....	47
3.4	Résultats .....	48
3.4.1	Polyarthrite rhumatoïde.....	48
3.4.2	Fièvre méditerranéenne familiale.....	56
3.5	Discussion .....	63

4	Conclusion .....	68
5	Références.....	69
6	Annexes .....	81
7	Résumé SFR .....	82
8	Articles .....	85
9	Résumé .....	101

# 1 INTRODUCTION ET RATIONNEL

---

On définit habituellement les maladies inflammatoires comme l'ensemble des pathologies liées à un dysfonctionnement du système immunitaire. Classiquement, les pathologies inflammatoires sont divisées en deux grandes entités nosologiques :(1)

- Les maladies auto-immunes systémiques (non spécifiques d'organe) et localisées (spécifiques d'organe), caractérisées par un dysfonctionnement du système immunitaire adaptatif
- Les maladies auto-inflammatoires, caractérisées par un dysfonctionnement du système immunitaire inné.

Cette séparation dichotomique entre auto-immunité et auto-inflammation se heurte néanmoins au polymorphisme de certaines de ces pathologies suggérant qu'une même entité puisse être liée à des mécanismes moléculaires différents. A titre d'exemple la polyarthrite rhumatoïde (PR) peut être une maladie articulaire extrêmement agressive ou inversement une forme bénigne non destructrice.

C'est pour répondre à ce paradigme que McGonagle et McDermott ont proposé en 2006 un modèle de continuum de l'immunologie, plaçant les maladies inflammatoires sur un spectre allant de l'auto-immunité à l'auto-inflammation, en s'appuyant sur les avancées des études génétiques et moléculaires et l'amélioration des connaissances cliniques des pathologies.(2)

A une extrémité du spectre, se placent les maladies auto-inflammatoires, rassemblant les pathologies caractérisées par une dysrégulation de la réponse immunitaire innée, médiée par des cellules incluant les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les macrophages, ainsi que le complément. Il s'agit par exemple des fièvres périodiques, comme la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), maladies monogéniques au cours desquelles l'homéostasie des cascades cytokiniques est perturbée, ou la maladie de Crohn, pathologie auto-inflammatoire polygénique au cours de laquelle la détection bactérienne est aberrante. Dans ces pathologies, les lésions tissulaires prédisposent à une inflammation propre au site indépendante des réactions immunitaires adaptatives.

A l'autre extrémité du spectre se placent les maladies auto-immunes caractérisées par une réponse immunitaire adaptative aberrante avec hyperactivation dans les organes lymphoïdes primaires et secondaires des lymphocytes B, T et des cellules dendritiques. La manifestation immunologique est une rupture de tolérance avec développement d'une réponse immunitaire dirigée contre les antigènes du soi. Ces auto-anticorps spécifiques d'organe peuvent précéder l'expression clinique de la maladie de plusieurs années et être détectés avant que les dommages tissulaires ne soient perceptibles, comme c'est par exemple le cas dans la PR, exemple de pathologie auto-immune polygénique. Les maladies auto-immunes monogéniques sont rares et graves : il s'agit la polyendocrinopathie auto-immune de type 1 et du syndrome IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked syndrome).

Partant de ces définitions, McGonagle et McDermott ont proposé une conceptualisation des maladies immunologiques comme étant purement auto-inflammatoires ou auto-immunes, ou comme étant une combinaison de mécanismes auto-inflammatoires et auto-immuns interagissant de manière variable dans l'expression phénotypique de la maladie. C'est par exemple le cas des affections liées au HLA-B27 ou plus généralement au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I, comme la spondylarthrite ankylosante ou la maladie de Behçet, considérées comme des maladies intermédiaires, ou « à mi-chemin » entre l'auto-inflammation et l'auto-immunité, l'hypothèse sous-jacente étant que leur physiopathologie implique de manière étroite des facteurs tissulaires pathogènes spécifiques aux sites prédisposés, et une présentation antigénique pathologique par les molécules du CMH de type I.

Le concept de continuum des maladies inflammatoires est illustré dans la **Figure 1**.

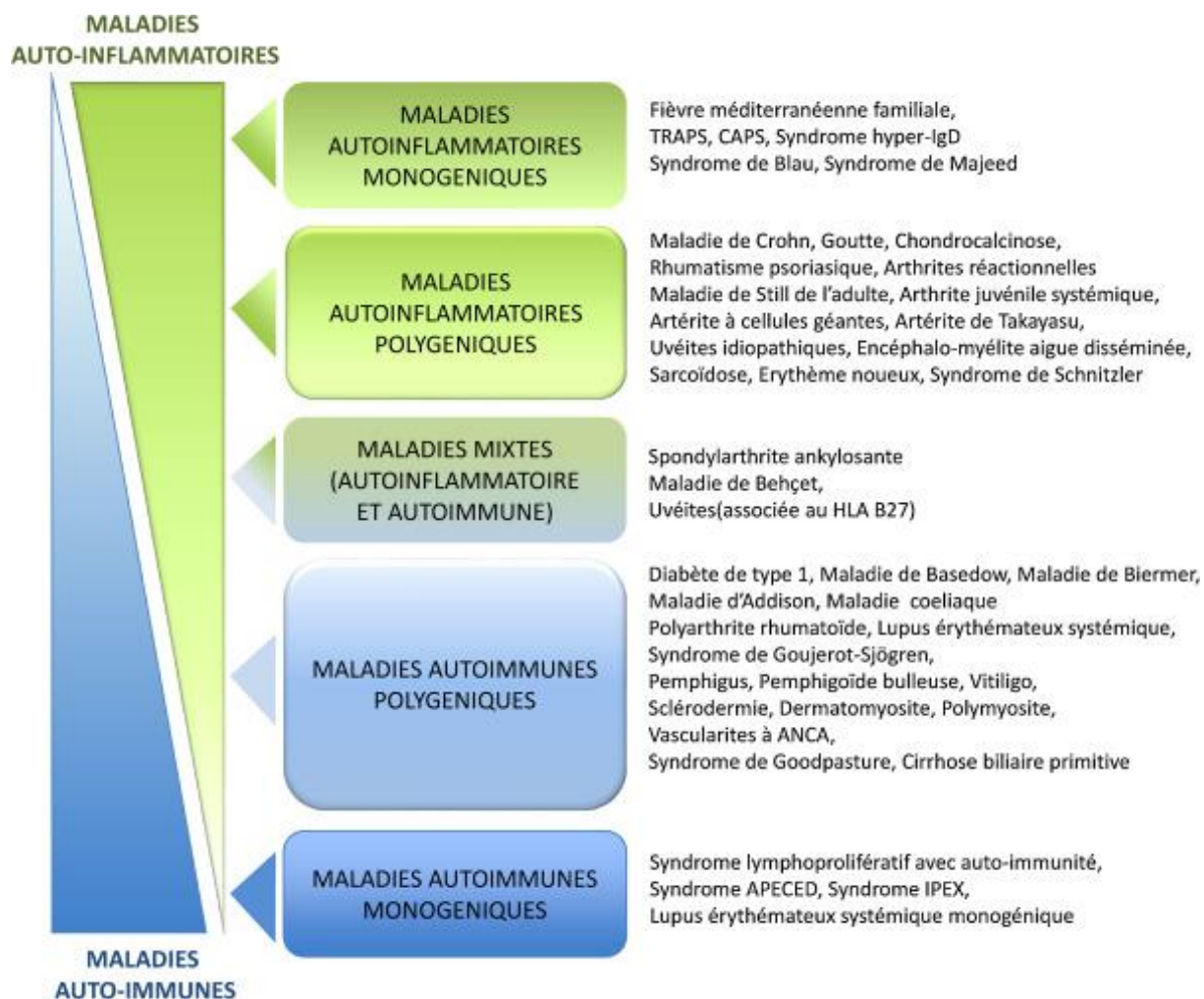


FIGURE 1 - LE CONTINUUM DES MALADIES INFLAMMATOIRES

Source : *Inflammasomes in human diseases*. Y. Jamilloux, P. Sève, T. Henry. *La Revue de Médecine Interne*  
Traduction obtenue à partir de l'article de McGonagle D, McDermott MF. *A Proposed Classification of the Immunological Diseases*. *PLOS Medicine*.

FMF et PR sont des maladies inflammatoires chroniques caractérisées par des épisodes de poussées entrecoupées de périodes libres de symptômes. Le risque à long terme est essentiellement fonctionnel pour la PR, conséquence des destructions articulaires, et rénal dans la FMF par survenue d'une amylose secondaire. La connaissance des processus pathologiques à l'échelle cellulaire permet de mieux comprendre la pathogénie de ces maladies et donc à terme, d'orienter la stratégie thérapeutique.

Dans ce sens, de récents travaux se sont intéressés au rôle de récepteurs activateurs de l'immunité innée, notamment le Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (TREM-1), dans les maladies inflammatoires. Le récepteur TREM-1

est un récepteur membranaire exprimé par les PNN et les monocytes / macrophages, capable de reconnaître des signaux infectieux et non infectieux. L'activation de TREM-1 amplifie l'activation des récepteurs de l'immunité innée (Toll-Like Receptor [TLR] 2 et 4) et aboutit à la production de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires (Tumor Necrosis Factor [TNF], Interleukine [IL] 1 $\beta$ , IL-8) ainsi qu'à la dégranulation des PNN.

L'objectif de ce travail était d'étudier le marqueur sérique soluble TREM-1 (sTREM-1), libéré dans le milieu suite à l'activation de TREM-1 et accessible aux dosages biologiques, au cours de ces deux maladies inflammatoires situées sur le continuum que sont la PR et la FMF. En particulier, nos objectifs étaient :

- (1) De mesurer le taux sérique de sTREM1 dans ces deux modèles
- (2) De déterminer si le sTREM-1 peut être un biomarqueur d'activité de la PR et de la FMF
- (3) De déterminer si le sTREM-1 peut prédire la réponse au traitement biologique dans la PR.

## 2 RAPPELS ET REVUE DE LA LITTERATURE

---

### 2.1 LE RECEPTEUR TREM-1

Les Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells (TREM) sont une famille de récepteurs de l'immunité innée appartenant à la famille des Pattern Recognition Receptors (PRRs), interagissant avec les TLR et modulant l'intensité de la réponse inflammatoire.(3)

La famille des TREMs comprend à la fois des récepteurs activateurs (c'est le cas de TREM-1) et inhibiteurs (par exemple le TREM-2).

L'activation de TREM-1 est donc connue pour déclencher et amplifier la réponse inflammatoire, en particulier par synergie avec la signalisation TLR. Peu de temps après la découverte de TREM-1, on croyait que TREM-1 n'était impliqué que dans des cas infectieux et la recherche s'est principalement concentrée sur l'interaction TREM-pathogène.(4–7) Cependant, des recherches plus récentes montrent que

TREM-1 est également impliqué dans les maladies non infectieuses. Une récente revue de la littérature a repris les connaissances existantes sur la voie de signalisation TREM-1 et ses ligands potentiels.(8)

## 2.1.1 Voie de signalisation TREM-1

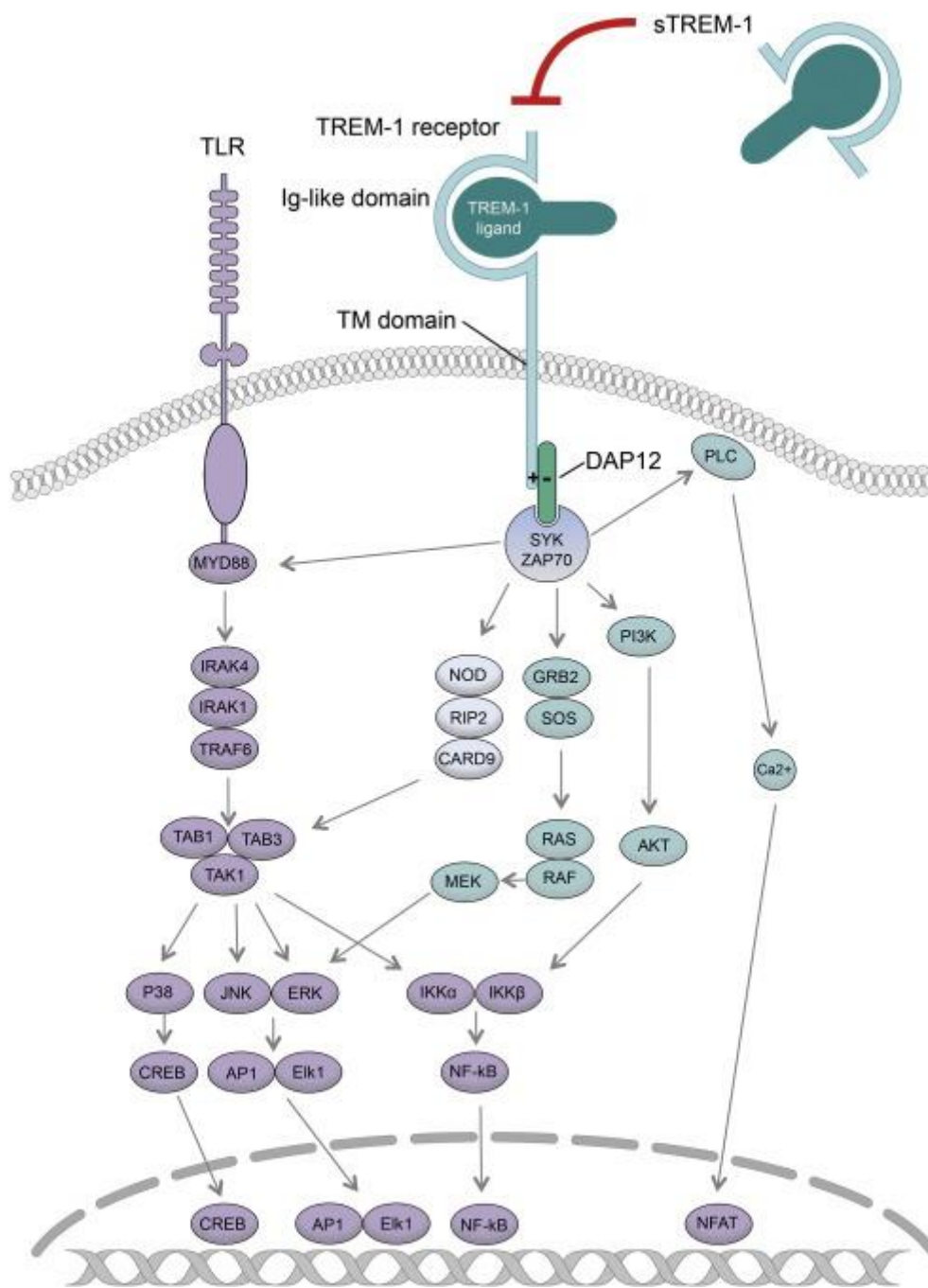
### 2.1.1.1 *Expression cellulaire*

Les premières expériences réalisées par Colonna et coll. ont montré que TREM-1 est principalement exprimé sur les PNN et les cellules myéloïdes telles que les monocytes/macrophages. Ultérieurement, il a été démontré que TREM-1 pouvait être détecté en contexte inflammatoire sur des cellules épithéliales telles que les cellules épithéliales bronchiques, cornéennes et épithéliales gastriques ainsi que sur les cellules endothéliales hépatiques.(9–12)

### 2.1.1.2 *Isoformes*

TREM-1 est présent sous 2 formes : comme récepteur membranaire et comme protéine soluble (**Figure 2**).





**FIGURE 2 VOIE DE SIGNALISATION DE TREM-1 ET SES INTERACTIONS AVEC LE STREM-1 ET LE TLR**

Source : Tammara A et coll. *TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives. Pharmacology & Therapeutics. sept 2017;177:81-95.*

Le récepteur membranaire TREM-1 comporte 3 domaines distincts : une structure de type immunoglobuline-like (très probablement responsable de la liaison avec les ligands), une structure transmembranaire et une queue cytoplasmique s'associant à la molécule DNAX activating protein of 12 kDa (DAP12).(13) Suite à l'activation de

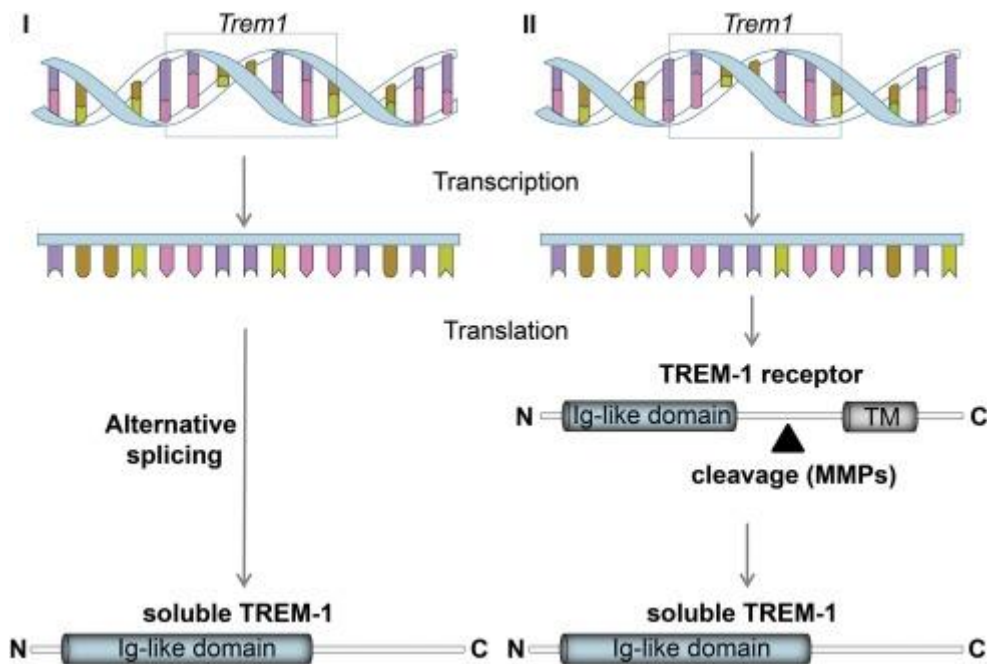
TREM-1, la partie cytoplasmique de DAP12 est phosphorylée au niveau de ses résidus de tyrosine, fournissant un site d'ancrage à des tyrosines kinases permettant à leur tour le recrutement et la phosphorylation de complexes adaptateurs. La transduction du signal est assurée par l'intermédiaire de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K), Phospholipase-C-Gamma (PLC-Gamma) et les voies Extracellular signal-regulated kinases (ERK).

Ces voies induisent une mobilisation de Ca<sup>2+</sup>, une réorganisation du cytosquelette d'actine et l'activation des facteurs de transcription tels que ETS domain-containing protein (Elk1), Nuclear Factor of Activated T-Cells (NFAT), Activator protein 1 (AP1), c-Fos, c-Jun et Nuclear Factor-kappa B (Nf-κB), qui transcrivent des gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines et des molécules de surface cellulaire. L'activation des voies PI3K et ERK, induite par l'activation de la voie TREM1, favorise également l'intégrité mitochondriale et la survie cellulaire en inactivant des facteurs pro-apoptotiques et en inhibant la libération de Cytochrome-C par les mitochondries.(14)

Outre le récepteur membranaire, une forme soluble de TREM-1, appelée sTREM-1, a également été décrite.(15) Bien que l'origine et la fonction de sTREM-1 soient encore mal connues, cette forme soluble fait part d'un intérêt croissant pour ses fonctions de biomarqueur voire de cible thérapeutique dans de nombreuses maladies infectieuses ou inflammatoires non infectieuses.

En termes de structure moléculaire, sTREM-1 n'est constitué que de la partie extracellulaire du récepteur (domaine de type Ig), servant de site de liaison à ses ligands. Ne possédant ni de domaine transmembranaire, ni de domaine intracellulaire, il est donc privé de propriétés transductrices. Gingras *et coll.* ont été les premiers à proposer l'origine du sTREM-1 décrivant une variante de TREM-1 par épissage (TREM-1sv), isolée à partir de cellules CD34+ de la moelle osseuse et de cellules monocytes matures.(16) Plus récemment, Baruah *et coll.* ont décrit une seconde variante d'épissage au sein de granules neutrophiliques, capable de moduler la réponse inflammatoire en inhibant la migration des neutrophiles régulée par le récepteur membranaire TREM-1 en agissant comme un récepteur « leurre » dans la circulation.(17) Enfin, en plus de l'hypothèse de la variante d'épissage, une source alternative de sTREM-1 a été proposée, comme secondaire au clivage protéolytique du récepteur membranaire par des métallo-protéinases (MMPs).(18)

Les hypothèses des origines du sTREM-1 sont illustrées dans la **Figure 3**.



**FIGURE 3 - ORIGINES PROPOSEES DE LA PROTEINE STREM-1**

Source : Tammaro A et coll. TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives. *Pharmacology & Therapeutics*. sept 2017;177:81-95.

## 2.1.2 Fonction de TREM-1

L'activation de TREM-1 déclenche et amplifie la réponse inflammatoire, en particulier par synergie avec la signalisation TLR.

### 2.1.2.1 Interaction TREM-1-TLR

Les TLR sont des PRR reconnaissant les Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs), signaux jouant un rôle essentiel dans l'immunité innée ainsi que les Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs), relargués en cas d'agression tissulaire non infectieuse. L'activation du TLR entraîne l'induction de la transcription de divers gènes, en particulier des gènes codant pour des médiateurs pro-inflammatoires (**Figure 2**). L'activation du TLR conduit également à une régulation à la hausse de l'expression TREM-1 qui dépend de MyD88 et implique une transcription des facteurs Nf-kB, PU.1 et AP1.(4,19,20)

Plusieurs études appréhendent la nature de l'interaction TREM-1-TLR. Après stimulation des neutrophiles par le LPS, TREM-1 est recruté au sein de rafts lipidiques et co-localisé avec TLR4.(21) L'inactivation de TREM-1 induit une baisse de la régulation de plusieurs gènes impliqués dans la voie TLR4, même lorsque l'expression de TLR4 n'est pas modifiée.(22,23). L'activation simultanée de TREM-1 et du TLR4 conduit à la production synergique de médiateurs pro-inflammatoires, par l'activation d'une voie de signalisation commune, incluant l'activation de PI3K, ERK1/2, Interleukin-1 receptor-associated kinase 1 (IRAK1) et Nf-κB.(24) L'inhibition de TREM-1 par peptides inhibiteurs est liée à une diminution de la production de cytokines induites par le lipopolysaccharide (LPS) y compris Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1), IL-8 et IL-10.(22,25,26) De manière intéressante, l'inactivation de TREM-1 seule n'entraîne pas une inflammation soutenue, confirmant que le TREM-1 amplifie la réponse inflammatoire initiée par l'activation du TLR.

### *2.1.2.2 Interaction TREM-1-NLR*

L'interaction de TREM-1 avec les Nucleotide- Binding Oligomerization Domain (NOD) – Receptors (NLRs) a été proposée par les équipes de Netea *et coll.* et Pfüfer *et coll.* Les NLRs sont d'autres membres de la famille des PRR impliqués dans la détection des lésions tissulaires infectieuses et non infectieuses. Les NLR peuvent coopérer avec les TLR et réguler les réponses inflammatoires et apoptotiques. Parmi les NLRs, NOD1 et NOD2 sont deux PRRs cytosoliques bien définis qui reconnaissent spécifiquement les fragments protéiques contenant de l'acide D-glutamylmeso-diaminopimélique (iE-DAP) pour NOD1 et du muramyldipeptide pour NOD2. Les récepteurs NOD1/2 sont également activés par des molécules libérées en cas de mort cellulaire.

L'interaction TREM-1-NLR est encore mal définie. Il semblerait que le TREM-1 ait un effet synergique sur la production de médiateurs pro-inflammatoires induits par les ligands de NOD1 et NOD2.(27,28). Cette synergie demande à être précisée ; il reste notamment à définir comment le TREM-1 et les (autres) NLRs interagissent dans différentes maladies inflammatoires et si cette interaction est significative par rapport aux autres voies de signalisation incluant le TREM-1.

### 2.1.3 Ligands de TREM-1

Les ligands de TREM-1 n'ont pas encore été formellement identifiés. En situation infectieuse, on décrit un rôle possible de la glycoprotéine de surface des filovirus comme ligand exogène.(29) D'autres ligands endogènes sont également suspectés :

- La protéine High mobility group Box 1 (HMGB1) : protéine nucléaire ubiquitaires qui interagit avec les nucléosomes, les facteurs de transcription et les histones pour réguler la transcription. En contexte inflammatoire, elle est sécrétée par les cellules myéloïdes activées ou bien libérée par les cellules nécrotiques ou mourantes. La protéine HMGB1 signale par l'intermédiaire de plusieurs récepteurs, y compris le TLR, pour induire une réponse inflammatoire pathogène, fonctionnant ainsi comme une molécule DAMP. Wu *et coll.* ont décrit une interaction directe entre le TREM-1 et la protéine HMGB1 et ont montré que le sTREM-1 était capable d'inhiber la réponse inflammatoire induite par des lysats de cellules nécrotiques.(30) Néanmoins, cette interaction reste à préciser ; selon Lo *et coll.*, la protéine HMGB1 seule semble incapable de déclencher l'activation de TREM-1 et aurait besoin de molécules co-activantes.(31) De plus, à l'heure actuelle, on ne sait pas dans quelle mesure la signalisation HMGB1/TREM-1 est significative par rapport à celle induite via d'autres PRR dans des conditions non infectieuses.
- Le Peptidoglycan Recognition Receptor 1 (PGLYRP1) : le PGLYRP1 est une protéine se trouvant principalement dans les granules des PNN et connue pour ses propriétés bactéricides, notamment via sa liaison au peptidoglycane (PGN) et à d'autres composants de la paroi cellulaire tels que le LPS, induisant ainsi une dépolarisation létale des membranes et un stress oxydatif chez les bactéries. Récemment, Read *et coll.* ont identifié le PGLYRP1 comme un ligand potentiel de TREM-1 montrant que des surnageants de neutrophiles activés par le PGN (mais pas par d'autres ligands TLR/NOD) étaient capables d'activer le TREM-1.(32) En situation non infectieuse, il a été montré que l'expression tissulaire des ARNm du PGLYRP1 et de TREM-1 était régulée à la hausse, bien que leurs expressions protéiques n'aient pas encore été étudiées. L'interaction entre

le TREM-1 et le PGLYRP1 et son implication dans les maladies inflammatoires reste à préciser.

- L'actine extra cellulaire : protéine du cytosquelette cellulaire présentée à la surface des plaquettes au repos et après activation par la thrombine. Haselmayer *et coll.* ont décrit une liaison entre ce récepteur plaquettaire et la protéine soluble recombinante rsTREM-1, constituée du domaine extracellulaire de TREM-1 et du Fragment Cristallisable (Fc) de l'immunoglobuline (Ig) G humaine, et cette liaison était inhibée par la protéine soluble concurrente. La protéine recombinante soluble de TREM-1 n'était en revanche pas capable d'entraîner une activation plaquettaire.(33)

#### 2.1.4 Fonction de sTREM-1

Jusqu'à présent, la fonction principale de sTREM-1 semble être la neutralisation de l'effet inflammatoire de TREM-1.(6) Une fois sécrété, sTREM-1 devient détectable dans les liquide biologiques.

sTREM-1 a été décrit comme augmenté dans de nombreuses situations inflammatoires d'origine non infectieuse telles que l'ischémie rénale, l'insuffisance rénale chronique hémodialysée, l'infarctus du myocarde, les maladies inflammatoires chroniques intestinales, la goutte ou la PR, suggérant un potentiel d'activité biologique du récepteur soluble.

De manière intéressante, sTREM-1 a été identifié comme biomarqueur prédictif de mortalité au cours du choc septique.(34,35) De même, dans la cohorte française FAST-MI regroupant près de 1000 patients pris en charge à la phase aigüe d'un infarctus du myocarde, un taux plasmatique élevé de sTREM-1 était associé à un risque accru de décès à 2 ans et ce même après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire, les traitements, et le taux de CRP.(36) La pertinence biologique du dosage du sTREM-1 dans d'autres situations inflammatoires non infectieuses est ainsi actuellement un sujet de recherche actif.

## 2.2 POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

### 2.2.1 Généralités

La PR est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par des douleurs et des gonflements articulaires associées à la destruction des articulations synoviales, entraînant une invalidité grave et une mortalité prématurée.(37) En France, sa prévalence est estimée entre 0,3 et 0,8 % de la population adulte avec un sex ratio de 3 femmes pour 1 homme avant 70 ans.(38) La PR est considérée comme une maladie auto-immune du fait de la présence d'auto-anticorps, en particulier le facteur rhumatoïde (FR) et l'anticorps anti-peptide citrulliné (Ac anti-CCP).(37,39) Ces auto-anticorps peuvent précéder de nombreuses années les manifestations cliniques de la PR.(40–43)

La synovite inflammatoire est la lésion élémentaire responsable de la destruction articulaire. Du fait du caractère systémique de la maladie, des manifestations extra-articulaires peuvent s'associer, selon une incidence cumulative évaluée à 50% à dix ans pour l'ensemble de ces manifestations (comprenant, entre autres, le syndrome de Sjögren secondaire, l'atteinte parenchymateuse pulmonaire, les nodules rhumatoïdes) et 7% pour les manifestations sévères (comprenant notamment la vascularite rhumatoïde, les atteintes séreuses, rénales, neurologiques et oculaires).(44)

Le mécanisme de déclenchement du processus pathologique reste à ce jour inconnu. Des facteurs de prédisposition ont été identifiés, en particulier certains terrains génétiques (HLA-DR4, antécédent familial de PR), le tabagisme et les stéroïdes sexuels (maladie fréquente chez les femmes, améliorée transitoirement par la grossesse).

### 2.2.2 Diagnostic

Le diagnostic de la PR repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, et radiologiques. Un important travail réalisé par l'American College of Rheumatology (ACR) et l'European League Against Rheumatism (EULAR) en 2010 a abouti au développement de nouveaux critères de classification, remplaçant les critères ACR

de 1987 qui étaient critiqués pour leur manque de sensibilité aux stades précoces de la maladie.(45) Ces critères sont représentés dans la **Figure 4**.

<b>Population cible : patients avec</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>≥ 1 articulation gonflée</b></li> <li>• <b>Radiographies normales</b></li> <li>• <b>Absence d'argument pour un autre diagnostic</b></li> </ul>		
<b>Domaines</b>	<b>Items</b>	<b>Score</b>
<b>Articulations atteintes</b>	1 grosse articulation	0
	2-10 grosses articulations	1
	1-3 petites articulations	2
	4-10 petites articulations	3
	> 10 articulations dont au moins 1 petite	5
<b>Sérologie</b>	FR et Ac anti-CCP négatifs	0
	FR et/ou Ac anti-CCP positifs à taux faibles	2
	FR et/ou Ac anti-CCP positifs à forts taux	3
<b>Marqueurs d'inflammation</b>	VS et CRP normales	0
	VS et/ou CRP anormales	1
<b>Durée d'évolution</b>	< 6 semaines	0
	≥ 6 semaines	1
<b>Polyarthrite rhumatoïde définie : score ≥ 6/10</b>		

*FIGURE 4 - CRITERES ACR/EULAR 2010 POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DEBUTANTE*

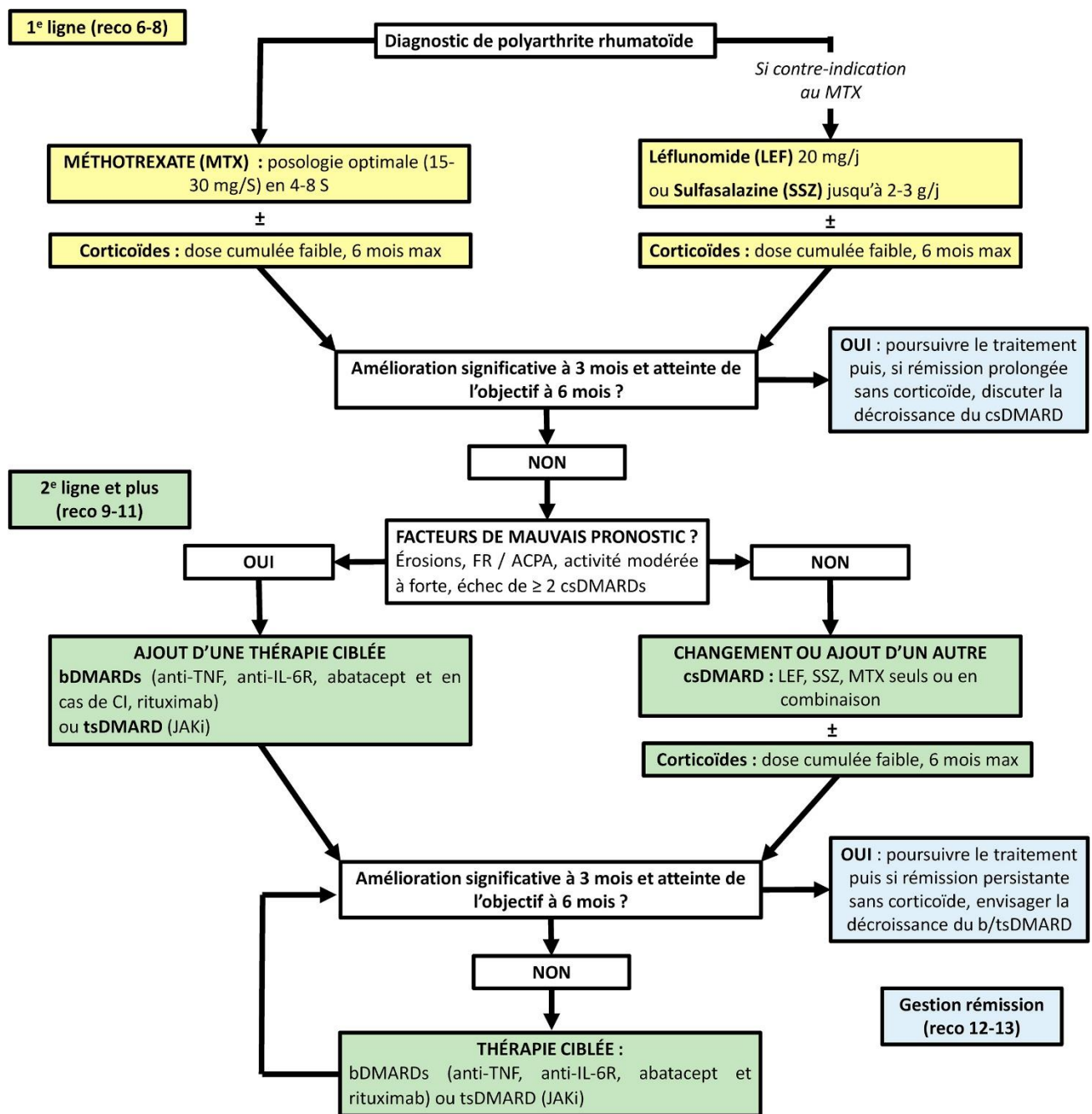
ACR : American College of Rheumatology ; EULAR : EUropean League Against Rheumatism ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; FR : facteur rhumatoïde ; Ac anti-CCP : anticorps anti-protéines citrullinées ; CRP : c-réactive protéine ; VS : vitesse de sédimentation.

Grosses articulations : épaules, coudes, hanches, genoux, chevilles ; Petites articulations : articulations métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales, métatarso-phalangiennes II à V, interphalangiennes du pouce, poignets ; Faibles taux : taux inférieurs ou égaux à trois fois la limite supérieure de la normale ; Forts taux : taux supérieurs à trois fois la limite supérieure de la normale.



### 2.2.3 Traitement

Les thérapeutiques modernes (méthotrexate et biothérapies) ont largement participé à l'amélioration du pronostic de la PR, maladie autrefois très invalidante et maintenant compatible chez plus de 80 % des patients avec une vie privée et professionnelle normale.(39) Ces thérapeutiques sont d'autant plus efficaces que le traitement de fond est débuté rapidement, avec donc l'absolue nécessité d'un diagnostic précoce, si possible au cours des trois premiers mois d'évolution. La prise en charge de la PR fait l'objet actuellement de recommandations publiées en 2014 et actualisées en 2018 par la Société Française de Rhumatologie. Ces recommandations sont représentées sur la **Figure 5**.



**FIGURE 5 - RECOMMANDATIONS DE LA SFR (2018) POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

ACPA : anticorps anti-peptides citrulinées ; bDMARD : traitement de fond biologique ; CI : contre-indication ; csDMARD : traitement de fond conventionnel synthétique ; FR : facteur rhumatoïde ; IL-6R : récepteur de l'interleukine 6 ; LEF : leflunomide ; MTX : méthotrexate ; reco : recommandations ; SSZ : sulfasalazine ; TNF : tumor necrosis factor ; tsDMARD : traitement de fond synthétique ciblé.

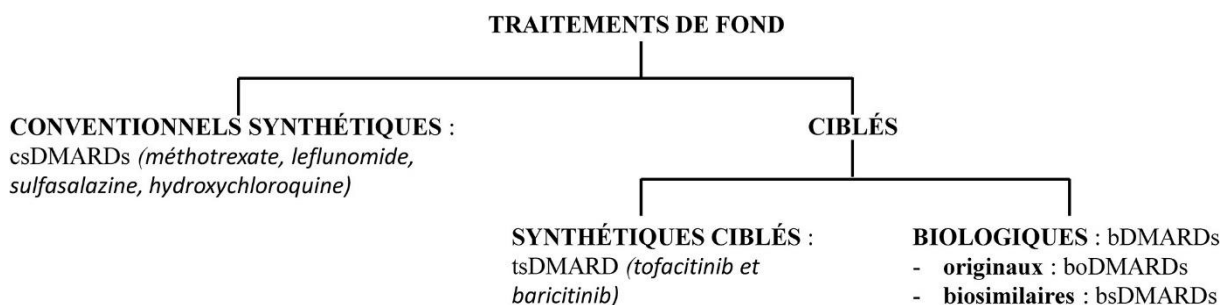
Source : Claire Daien et coll. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, *Revue du Rhumatisme*, Volume 86, Issue 1, January 2019, Pages 8-24

Plusieurs familles de traitement sont disponibles dans la PR. On distingue :

- Les traitements de fond conventionnels synthétiques ou Disease-modifying antirheumatic drug -DMARDs- conventionnels synthétiques (csDMARDs) : comprenant le méthotrexate, le léflunomide, la salazopyrine et l'hydroxychloroquine, généralement administrés en première intention.
- Les traitements de fond ciblés, comprenant :
  - Les DMARDs biologiques (bDMARDs), ou biomédicaments, parmi lesquels on distingue :
    - Les agents anti-TNF $\alpha$  tels que l'infliximab, l'adalimumab, l'etanercept, le certolizumab et le golimumab.
    - Les agents non anti-TNF $\alpha$  tels que le tocilizumab (anti-IL 6), l'abatacept (inhibiteur de la costimulation lymphocytaire), le rituximab (anti-lymphocytaire B)
  - Les DMARDs synthétiques ciblés (tsDMARDs) : tofacitinib, baracitinib

Certains DMARDs biologiques ont été récemment biosimilarisés (infliximab, adalimumab, etanercept et rituximab).

La **Figure 6** résume les différents traitements de fond utilisés dans la PR



**FIGURE 6 - NOMENCLATURE DES TRAITEMENTS DE FOND**

bo : biological originator ; bs : biosimilar ; cs : conventional synthetic ; DMARD : disease-modifying antirheumatic drug ; ts : targeted synthetic.

Source : Claire Daien et coll. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, Revue du Rhumatisme, Volume 86, Issue 1, January 2019, Pages 8-24

Si le traitement de la PR a été révolutionné par l'apparition et le développement des traitements ciblés, il a également été nettement amélioré par l'émergence de

nouveaux concepts tels que le contrôle serré (*tight control*) et traitement par objectif (*treat to target*).<sup>(46)</sup> En particulier, la nécessité de l'utilisation d'un instrument de mesure objectif et précis de l'activité de la maladie a été démontrée.<sup>(47)</sup> Le Disease Activity Score 28 (DAS28) est le score le plus utilisé, basé sur :

- Le nombre d'articulations douloureuses sur les 28 sites articulaires proposés par l'EULAR, évaluées par mobilisation ou pression
- Le nombre d'articulations gonflées, ou nombre de synovites, évaluées sur ces mêmes 28 sites articulaires
- L'échelle visuelle analogique (EVA) « appréciation globale par le patient de l'activité de la maladie » en se référant aux 48 dernières heures, sur une échelle visuelle analogique graduée de 0-100
- La vitesse de sédimentation (mm/h) ou la CRP (mg/L).<sup>(48)</sup>

Outre l'évaluation du statut du patient, le score DAS28 est largement utilisé en recherche clinique pour l'analyse de la réponse EULAR au traitement : sont alors utilisées la valeur initiale du DAS28 et la variation du DAS28 entre deux points d'évaluation.<sup>(49)</sup> Les critères de réponse EULAR sont présentés dans la **Figure 7**.

DAS28 à JN	Amélioration du DAS par rapport à J0		
	> 1,2	> 0,6 et ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2	Bon répondeur		
> 3,2 et ≤ 5,1	Répondeur modéré		
≥ 5,1	Non répondeur		

FIGURE 7 - CRITERES DE REPONSE THERAPEUTIQUE DE L'EULAR

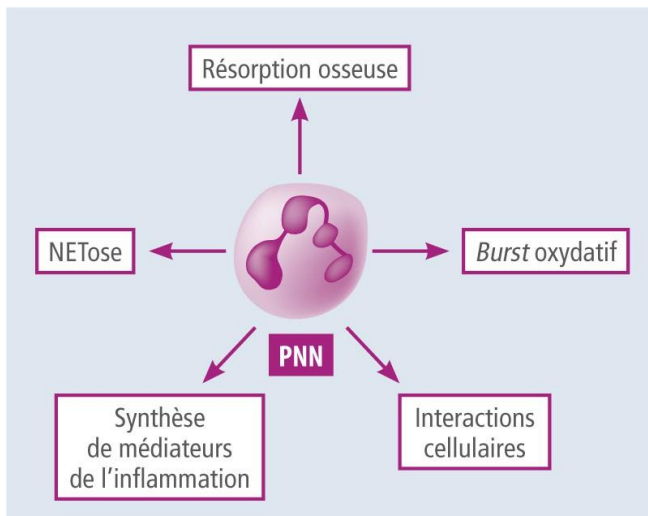
DAS : Disease Activity Score

#### 2.2.4 Rôle des PNN dans la PR

Pendant de nombreuses années, la principale contribution des neutrophiles à la pathologie des maladies inflammatoires telles que la PR a été considérée comme la libération de produits cytotoxiques, incriminés dans les dommages tissulaires. Cependant, il est maintenant reconnu que les neutrophiles jouent non seulement un rôle actif dans l'orchestration de la progression de l'inflammation, en régulant les

fonctions des autres cellules immunitaires mais en devenant également une source d'autoantigènes, après apoptose par exposition de molécules de surface ou par la libération de réseaux de chromatine décondensés, les Neutrophil Extracellular Traps (NETs).(50,51) L'altération des mécanismes de recrutement, d'activation et de mort du PNN joue ainsi un rôle central dans l'entretien de la réponse inflammatoire et la progression de la maladie.(52)

Les principales fonctions exercées par le PNN dans la PR sont présentées sur la **Figure 8.**



**FIGURE 8 - PRINCIPALES FONCTIONS EXERCÉES PAR LES PNN DANS LA PR**

Source : *Le polynucléaire neutrophile dans la polyarthrite rhumatoïde : une cellule oubliée ?*

*Neutrophils in rheumatoid arthritis: a forgotten cell? A. Contis, M. Kostine, C. Richez La Lettre du Rhumatologue • No 407 - décembre 2014*

#### 2.2.4.1 Synthèse de médiateurs de l'inflammation

À la suite de leur recrutement sur le site de l'inflammation, les PNN exercent un rôle crucial dans l'amplification de la réponse inflammatoire et dans l'induction d'une réponse immune adaptative. Ils produisent ainsi des médiateurs lipidiques de l'inflammation et différentes cytokines, dont des IL (IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-6, IL-12, TNF $\alpha$ , etc.), des chimiokines (IL-8, chemokine ligand [CCL] 3 et 4 etc.) et des facteurs de croissance (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [GM-CSF]), qui vont recruter localement davantage de PNN, mais aussi d'autres types cellulaires, et moduler leur état d'activation.(50)

#### *2.2.4.2 Interactions cellulaires*

Grâce à son réseau cytokinique, le PNN interagit avec les cellules environnantes de l'immunité innée (macrophages, cellules dendritiques) et de l'immunité adaptative (lymphocytes B et T). Ainsi, la sécrétion d'IL-8 et de Macrophage Inflammatory Protein 1 (MIP1) exerce un effet chimio-attractif sur les macrophages et favorise leur différenciation vers un phénotype pro-inflammatoire avec production d'IL-1 $\beta$ , d'IL-6, de TNF $\alpha$  ou de G-CSF. De même, le TNF $\alpha$  ou certaines protéines granulaires comme les alarmines induisent la maturation des cellules dendritiques et leur recrutement au sein de l'articulation.(53)

Les PNN sont capables d'activer les lymphocytes T par leur sécrétion cytokinique d'IL-12 et par leur rôle de cellule présentatrice d'antigène accessoire.

Réciproquement, les lymphocytes T, et plus particulièrement la sous-population Th17, qui joue un rôle majeur dans l'articulation rhumatoïde, influencent les fonctions neutrophiliques en stimulant la granulopoïèse et le recrutement des PNN, et en allongeant la durée de vie de ces derniers par le biais de l'IL-17.(54,55)

Le PNN demeure cependant un partenaire privilégié des lymphocytes B. Il constitue une source majeure de cytokines cruciales pour la survie, la maturation et la différenciation des cellules B : B-cell activating factor (BAFF) et A Proliferation-Inducing Ligand (APRIL). Leurs taux sont ainsi augmentés dans le sérum et d'autant plus dans le liquide synovial des patients atteints de PR. La stimulation concomitante des PNN par le Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) et le TNF $\alpha$  induit une libération rapide du BAFF membranaire, avec pour conséquence la prolifération des lymphocytes B et l'allongement de leur durée de vie, entretenant la production d'auto-anticorps.(54,56)

#### *2.2.4.3 Stress oxydatif*

Dans le liquide synovial, l'interaction des PNN avec les complexes immuns et le FR induit leur dégranulation et la production de Reactive Oxygen Species (ROS). Libérés dans le milieu extracellulaire, ces ROS interagissent avec les enzymes dégranulées par les PNN. Les ROS endommagent les acides nucléiques, oxydent les lipides, les protéines et les lipoprotéines, et semblent impliqués dans des mutations de gènes codant pour les Ig, ce qui conduit à la formation du FR.(57) En outre, les ROS protègent les enzymes dégranulées par le PNN de l'action des

antiprotéases. Ces enzymes (collagénases et gélatinases) exercent alors leur activité destructrice sur la matrice collagène du cartilage. Via leur activité protéolytique, elles sont également des médiateurs de l'inflammation en clivant les précurseurs du TNF $\alpha$ , de l'IL-1 $\beta$  et de l'IL-8 en formes actives. Enfin, les ROS activent la voie NF- $\kappa$ B des PNN, impliquée dans la synthèse de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires.

#### *2.2.4.4 Résorption osseuse*

Les érosions caractéristiques de la PR sont la conséquence de l'activité des ostéoclastes, elle-même régulée par le Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand (RANKL). Ce ligand ainsi que son récepteur leurre, l'ostéoprotégérine, sont présents à des taux élevés dans le liquide synovial de PR actives. Les PNN articulaires de PR surexpriment le RANKL, comparativement aux PNN de sujets sains.(54) Ainsi, leur présence en nombre à l'interface pannus synovial / os facilite l'interaction du RANKL avec les récepteurs RANK exprimés à la surface des ostéoclastes, et potentialise le remodelage osseux. En outre, les PNN sont capables d'induire leur propre différenciation et celle des monocytes en ostéoclastes.(52)

#### *2.2.4.5 NETose*

La NETose est une forme de mort cellulaire des PNN conduisant à la libération des NETs. L'un des stimuli conduisant à ce processus serait la citrullination des histones. Dans la PR, la NETose des PNN circulants et articulaires apparaît significativement augmentée, comparativement à des sujets sains ou atteints d'arthrose. Elle semble corrélée aux marqueurs de l'inflammation systémique mais également à la présence d'Ac anti-CCP. En effet, par l'exposition au sein des NETs d'autoantigènes citrullinés, elle induit in vitro la production d'Ac anti-CCP mais aussi de chimiokines et de cytokines (IL-6, IL-8). Les Ac anti-CCP produits et d'autres cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$  et IL-17) entretiennent le processus de NETose, perpétuant l'inflammation.(58)

## 2.3 LA FIEVRE MEDITERRANEENNE FAMILIALE

### 2.3.1 Généralités

Contrairement à la PR, la FMF fait partie du spectre des maladies auto-inflammatoires caractérisées par une dysrégulation exclusive du système immunitaire inné. Le système immunitaire adaptatif n'étant pas affecté, il n'y a pas de production d'auto-anticorps ni d'activation de lymphocytes T auto-réactifs.(59) On estime à 100 000 le nombre de personnes atteintes de FMF dans le monde et entre 5000 et 10 000 en France.(60)

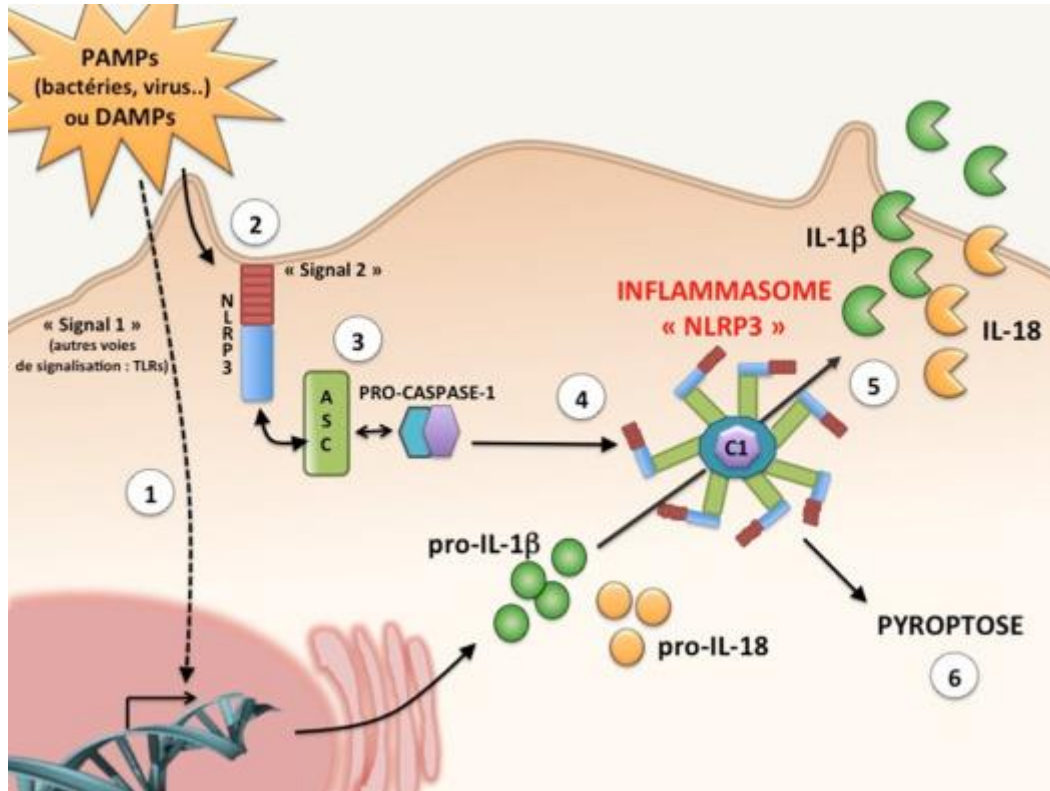
La voie de signalisation commune à de nombreuses maladies auto-inflammatoires est la surproduction d'une cytokine pro-inflammatoire, l'IL-1 $\beta$ . Cette cytokine est produite par de large complexes protéiques cytoplasmiques appelés inflammasomes. De nombreux inflammasomes ont été identifiés, le mieux caractérisé étant l'inflammasome NOD-, leucine-rich repeat (LRR)-, and pyrin domain-containing (NLRP) 3.(61) L'inflammasome NLRP3 est constitué de trois protéines distinctes :

- La protéine NLRP3 : protéine constituée d'un domaine LRR, d'un domaine nucleotide binding and oligomerisation (NACHT) et d'un domaine pyrine. Le domaine LRR est capable de détecter une large variété de signaux de dangers issus de cellules altérées ou de micro-organismes. Cette reconnaissance induit un changement conformationnel activant le domaine NACHT et permettant la liaison du NLRP3 avec,
- La protéine adaptor protein apoptosis-associated speck-like protein (ASC), qui en retour recrute,
- La protéine effectrice pro-caspase 1

Ces trois partenaires s'oligomérisent pour former un hétéro-heptamère qui constitue la plateforme de l'« inflammasome NLRP3 » dans laquelle est activée la caspase-1. Caspase-1 active clive le pro-domaine des pro-cytokines IL-1 $\beta$  et IL-18 inactives. Ce clivage entraîne leur activation et leur sécrétion. Dans le même temps, la caspase-1 déclenche la mort inflammatoire de la cellule dans un processus appelé pyroptose.(62)



La structure et le fonctionnement de l'inflammasomes NLRP3 sont illustrés dans la **Figure 9**.



**FIGURE 9 - STRUCTURE ET FONCTIONNEMENT DE L'INFLAMMASOME NLRP3**

PAMPs : pathogen-associated molecular patterns; DAMPs : damage-associated molecular patterns ; TLR : Toll-like receptor; NLRP : NOD-, LRR-, and pyrin domain-containing; NOD : nucleotide- binding oligomerization domain; LRR : leucine-rich repeat domain; C1 : caspase 1; IL : interleukine.

Source : Y. Jamilloux et coll. *Les inflammasomes et les maladies humaines*, La revue de médecine interne, Volume 35, numéro 11 pages 730-741 (novembre 2014)

### 2.3.2 Physiopathologie

La FMF est une maladie monogénique autosomique récessive, le gène en cause étant le gène MEFV codant pour la protéine pyrine, produite très spécifiquement au sein des leucocytes du sang périphérique, très fortement par les neutrophiles et les éosinophiles, plus faiblement et de façon variable d'une cellule à l'autre par les monocytes. Il n'est pas exprimé par les lymphocytes.(63) Il est aujourd'hui admis que la pyrine intervient dans la formation d'un inflammasome intracellulaire responsable de la production d'IL-1. En cas d'activation de la cellule immunitaire via des signaux

de dangers, l'inflammasome pyrine se forme par polymérisation et entraîne une production d'IL-1. En l'absence de stimulation, la pyrine est inhibée grâce à une protéine régulatrice dénommée Pyr 14.3.3 qui se fixe à la pyrine via un résidu phosphorylé lui-même dépendant de la protéine transmembranaire RhoA GTPase. En l'absence de stimulation de la RhoA GTPase transmembranaire, celle-ci entraîne une phosphorylation de la pyrine qui permet la liaison avec la protéine régulatrice. En cas de mutation de la pyrine, la phosphorylation ne peut pas s'effectuer, on observe donc une activation constitutionnelle de l'inflammasome pyrine responsable d'une sécrétion accrue d'IL-1.(60)

### 2.3.3 Diagnostic

Les premiers symptômes apparaissent avant l'âge de 20 ans dans 90 % des cas, en moyenne à l'âge de 4 ans, et dans 10 % des cas avant l'âge de 1 an.(60)

Cliniquement, la FMF s'exprime par des accès de fièvre à répétition d'une durée de 6 à 72 heures en moyenne, pouvant s'accompagner de douleurs abdominales intenses, de douleurs thoraciques et articulaires, voire d'arthrites spontanément résolutive. Les accès symptomatiques sont accompagnés d'une inflammation sanguine se traduisant par l'augmentation des marqueurs de l'inflammation (CRP élevée, polynucléose neutrophile). La FMF est plus fréquente chez les sujets originaires du pourtour méditerranéen ; les populations les plus touchées sont les Arméniens, Turcs, Juifs sépharades, Arabes de l'Est et de l'Ouest.(61)

#### 2.3.3.1 Critères diagnostiques

Le diagnostic de la FMF est basé sur des critères cliniques, le premier jeu de critères dit du « Tel Hashomer » ayant été proposé par les israéliens en 1997.(64,65) Puis, un des médecins du Tel Hashomer a proposé des critères simplifiés dits de Livneh ayant une sensibilité et une spécificité > 95%.(66) Des critères propres aux enfants ont été élaborés par une équipe turque en 2009, les critères de Yalçinkaya et validés par l'équipe française du Centre national de référence dédié aux maladies auto-inflammatoires rares et des amyloses (CeRéMAIA) dans une population où la maladie n'est pas aussi endémique.(67,68)

Un jeu de critères de classification de la FMF par rapport aux autres fièvres récurrentes monogéniques historiques a été proposé par les européens de la cohorte

Eurofever, mais il s'agit d'une étude basée uniquement sur une population pédiatrique.(69)

Les différents critères diagnostiques de la FMF sont présentés dans le **Tableau 1**.

<b>Critères de Tel Hashomer(64,65)</b>	
<b>Critères majeurs</b>	<b>Diagnostic</b> $\geq 2$ critères majeurs Ou 1 critère majeur et $\geq 2$ critères mineurs
Épisodes fébriles récurrents avec péritonite, arthrite ou pleurésie	
Amylose de type AA sans cause identifiée	
Réponse favorable à un traitement continu par colchicine	
<b>Critères mineurs</b>	
Épisodes fébriles isolés récurrents	
Pseudoérysipèle	
FMF chez un parent du premier degré	

<b>Critères simplifiés de Livneh(66)</b>	
<b>Critères majeurs</b>	<b>Diagnostic</b> $\geq 1$ critère majeur Ou $\geq 2$ critères mineurs
Péritonite (généralisée)	
Pleurite (unilatérale) ou péricardite	
Monoarthrite (hanche, genou, cheville)	
Fièvre isolée	
<b>Critères mineurs</b>	
Attaques incomplètes sur un ou plusieurs sites : abdomen, poumon, articulation	
Douleur des jambes à l'effort	
Réponse à la colchicine	

<b>Critères pédiatriques de Yalçinkaya(67)</b>	
Fièvre d'une durée 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes fébriles	<b>Diagnostic</b> Population avec haute endémicité de FMF : $\geq 2$ critères Population non obligatoirement méditerranéenne : $\geq 3$ critères
Douleurs abdominales d'une durée 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes douloureux	
Douleurs thoraciques d'une durée 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes douloureux	
Arthrite d'une durée de 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes d'arthrite	
Histoire familiale de FMF	

*TABLEAU 1 – CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA FMF*

En pratique, chez l'adulte, les critères de Livneh permettent d'aboutir au diagnostic dans la grande majorité des cas uniquement avec la clinique, l'anamnèse et la confirmation d'un syndrome inflammatoire biologique en crise. La conférence de consensus européenne a conclu que le diagnostic de FMF est clinique, qui peut être soutenu mais pas nécessairement exclu par une analyse génétique.(70) Chez l'adulte, un algorithme décisionnel a été proposé par Livneh et reste d'actualité pour décider après avoir appliqué ses critères de la nécessité ou non de demander une analyse génétique (**Figure 10**). Chez l'enfant l'examen génétique reste conseillé.(71).

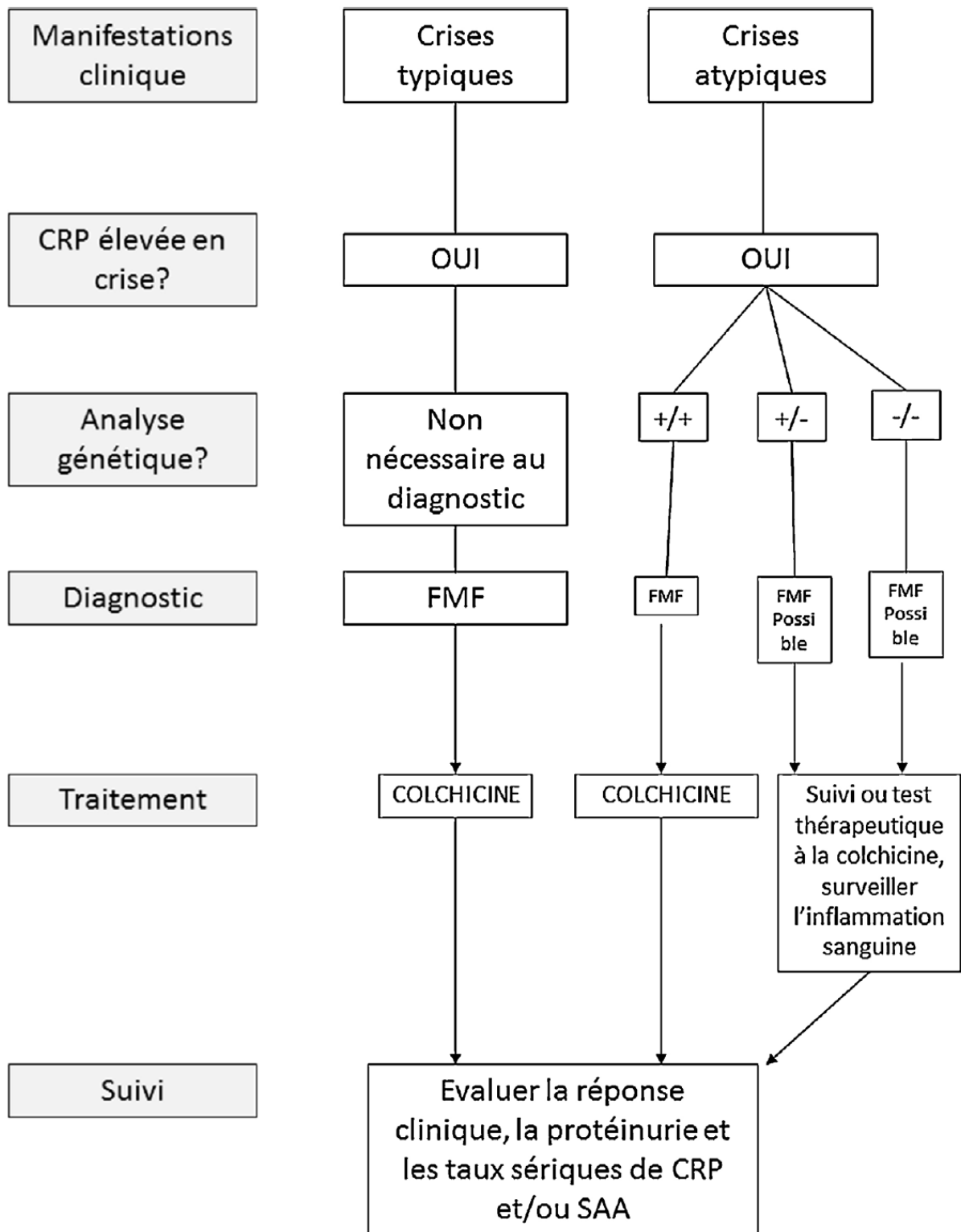


FIGURE 10 – INDICATION DE L'ANALYSE GÉNÉTIQUE DANS LA FMF : ARBRE DECISIONNEL PROPOSÉ PAR LIVNEH

CRP : C-reactive protein; SAA : serum amyloid A

Source : Georgin-Lavialle S, et coll. La fièvre méditerranéenne familiale. Rev Med Interne (2017)

### 2.3.3.2 Génétique

A ce jour plus de 300 variants de MEFV ont été décrits. Tous ne sont pas pathogènes et les mutations considérées comme pathogènes sont situées dans l'exon 10 et sont les suivantes : M680I, M694V, M694I, V726A, I692del, K695R, R761H, la mutation M694V étant la plus fréquente.(60)

La FMF étant une maladie autosomique récessive, les patients homozygotes et hétérozygotes composites pour les mutations citées développeront le phénotype le plus typique de la FMF. Néanmoins, il faut préciser que :

- Très exceptionnellement des patients homozygotes pour M694V sont totalement asymptomatiques
- Certains génotypes hétérozygotes particuliers (essentiellement M694V hétérozygote) peuvent entraîner l'apparition de signes cliniques inflammatoires, selon un phénotype généralement peu sévère

Bien que le diagnostic soit clinique, de plus en plus de patients bénéficient d'un test génétique dont l'interprétation n'est pas toujours facile. Ainsi, compte tenu des difficultés d'interprétation possibles des résultats du séquençage de MEFV et de certains tableaux cliniques atypiques, la décision d'introduire un traitement est parfois délicate ; de même la décision de demander un test génétique n'est pas toujours légitime. Ainsi une consultation initiale avec un médecin spécialisé dans les maladies auto-inflammatoires peut être utile pour poser l'indication d'un test génétique, aider son interprétation et à proposer ou non un traitement de fond.(72)

## 2.3.4 Complications chroniques

### 2.3.4.1 L'amylose inflammatoire

La principale complication de la FMF et la plus grave est l'amylose inflammatoire ou amylose secondaire ou amylose AA.(73) Les dépôts amyloïdes sont formés de la protéine amyloïde A, qui dérive du clivage protéolytique de la protéine serum amyloïde A (SAA), dont la concentration sérique est multipliée par un facteur de 10 à 1 000 au cours de la réaction inflammatoire.(74) On estime qu'avant l'ère du traitement par la colchicine, la prévalence de l'amylose était de 25 à 30 % conduisant au décès dans 90 % des cas avant l'âge de 40 ans.(75–77) L'amylose AA est de façon générale déterminée par la durée et l'intensité de l'inflammation chronique

mais des facteurs environnementaux (le pays) et génétiques semblent également intervenir.(75) Il s'agit d'une amylose multisystémique atteignant dans tous les cas les reins s'exprimant sous forme de néphropathie glomérulaire qui se manifeste par l'apparition d'une protéinurie et qui évolue vers une insuffisance rénale terminale.(78,79) Dans 5 % des cas l'atteinte est purement vasculaire et se manifeste par une insuffisance rénale sans protéinurie.(79) Les autres sièges de cette amylose sont : le tube digestif (dont les symptômes associés sont des troubles du transit, une malabsorption, des hémorragies et perforations) et la thyroïde, s'exprimant par l'apparition d'un goitre parfois volumineux.(80) L'atteinte cardiaque est très rare et survient quasi exclusivement chez les malades en insuffisance rénale terminale.(80) Quelques cas exceptionnels de FMF se révèlent d'emblée par une amylose secondaire AA (FMF dite « de phénotype II ») ; la FMF doit donc être évoquée devant une amylose secondaire inexplicée.(81)

Le diagnostic positif d'amylose AA est histo-pathologique ; les sites de biopsie étant, par ordre d'intention, les glandes salivaires accessoires, le rectum, l'estomac ou le duodénum.(82) Une coloration par le rouge Congo doit être demandée spécifiquement et une caractérisation de la protéine spécifique (SAA) doit être réalisée par technique immunohistochimique.

#### *2.3.4.2 La coxite*

La hanche est la troisième articulation atteinte dans les arthrites de la FMF après le genou et la cheville. Elle se distingue par son risque de chronicité.(83,84) Une revue de la littérature fait état de 106 coxites depuis 1913 dont 80 aboutissent à une incapacité fonctionnelle résiduelle (76 %) avec 45 arthroplasties, souvent à des âges très jeunes (âge moyen 29 ans) ; l'atteinte peut être bilatérale (29 % des cas). En particulier, l'arthrite subaiguë, définie par une atteinte durant plus de 3 semaines, a un pronostic redoutable (90 % de séquelles). Il existe des formes trompeuses (douleurs mécaniques progressives sans manifestations articulaires lors des crises ou apparition lente d'une raideur entre les poussées). La radiographie montre souvent un pincement articulaire diffus. Il faut toujours éliminer une spondyloarthrite associée (7 % des cas) et l'arthroplastie semble être le seul traitement efficace.(85)

#### *2.3.4.3 La péritonite chronique*

Une péritonite chronique parfois massive a été rapportée au cours de la FMF dans une quinzaine d'observations, non liée à une amylose secondaire. Elle survient tardivement au cours de l'évolution de la maladie, résultant probablement de phénomènes locaux inflammatoires, mais elle peut être précoce et inaugurale. L'ascite est donc riche en protéines, avec une prédominance de PNN et/ou de lymphocytes et/ou de cellules mésothéliales. Un aspect de péritonite encapsulée est possible avec un épaississement fibreux du péritoine, s'accompagnant d'une ascite, d'une occlusion intestinale aiguë ou subaiguë, ou d'une masse abdominale.(86–88) Des ponctions itératives sont parfois nécessaires à visée symptomatique, mais le traitement repose essentiellement sur un meilleur contrôle de l'inflammation. Cependant, en cas d'échec thérapeutique, une biopsie péritonéale par voie coelioscopique est à envisager afin de confirmer le diagnostic et d'écartier une autre cause comme des tumeurs mésothéliales pouvant être bénignes à type de mésothéliome kystique bénin, mais également malignes, la prolifération mésothéliale étant secondaire à l'inflammation péritonéale chronique, en l'absence d'exposition à l'amiante classique au cours des mésothéliomes péritonéaux.(89,90)

#### *2.3.4.4 Qualité de vie*

La qualité de vie des patients ayant une FMF a été étudiée et mise en avant dans plusieurs études sur ces 20 dernières années. Elle apparaît inférieure à celle des témoins sains, inversement corrélée avec le nombre de crises annuelles et d'hospitalisations.(91) Le fonctionnement physique apparaît altéré, avec un retentissement émotionnel et sur l'état de santé en général.(92–94)

### **2.3.5 Traitement**

Idéalement, la FMF devrait être diagnostiquée et le traitement mis en route par un clinicien ayant l'expérience de la FMF. En France, le CeRéMAIA est un centre national de référence dédié aux maladies auto-inflammatoires rares et des amyloses. Le traitement de fond a trois objectifs principaux :(70)

- Prévenir la survenue des crises inflammatoires, ou au moins en limiter le nombre, la durée et l'intensité ;



- Supprimer l'inflammation chronique infra-clinique et l'élévation des marqueurs de l'inflammation, en particulier la protéine SAA, et ses conséquences incluant la survenue de l'amylose inflammatoire (AA) ;
- Optimiser la qualité de vie des patients et de leurs aidants.

La colchicine est le traitement de référence qui a prouvé son efficacité dans la FMF.(95,96) Elle doit être débutée dès que le diagnostic est confirmé ou au moins fortement suspecté et doit être prescrite au long cours ; la dose de départ est généralement de 1 mg par jour, sauf chez le petit enfant de moins de 5 ans chez qui la dose de départ est de 0,5 mg par jour. En cas de réponse jugée insuffisante, des paliers de 0,5 mg chez l'adulte ou 0,25 mg chez l'enfant de moins de 10 ans doivent être effectués, en respectant des périodes suffisamment longues pour juger de l'efficacité de la nouvelle dose, en général au moins 3 mois. La dose maximale au long cours est de 2,5 mg par jour, parfois 3 mg par jour chez les adultes pour des périodes de moins de 3 mois avec une surveillance accrue des effets secondaires. La dose doit être diminuée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques et les sujets très âgés.(70)

En cas d'amylose AA associée, le traitement doit être intensifié jusqu'à la dose maximale tolérée par la fonction rénale et permettant de normaliser les paramètres inflammatoires.(70)

En cas de colchicino-résistance prouvée, qui est une situation rare (< 5%), un traitement biologique (notamment anti-IL 1) pourra être proposé, sur avis spécialisé.(70)

### 2.3.6 Rôle des PNN dans la FMF

Comme décrit précédemment, la physiopathologie de la FMF est sous-tendue par une activation constitutionnelle de l'inflammasome pyrine responsable d'une sécrétion accrue d'IL-1.

Cliniquement, l'activation anormale des PNN se traduit par un afflux pathologique de ces cellules aux sites affectés.(97,98) En particulier, les épanchements stériles dans les cavités séreuses des personnes en poussée sont presque exclusivement composés de PNN activés.(64,99)

De plus, pharmacologiquement, la colchicine, en tant qu'inhibiteur de l'adhésion, de la chimiotaxie et de la phagocytose des PNN, prévient efficacement les poussées et l'amylose chez les sujets atteints de FMF.(100)

## 2.4 DONNEES DE LA LITTERATURE CONCERNANT LE SYSTEME sTREM-1 / TREM-1 DANS LA PR OU LA FMF

Bien que le rôle physiopathologique de TREM-1 ait été identifié pour la première fois lors de maladies infectieuses(19), on considère aujourd'hui que TREM-1 joue un rôle crucial dans les formes aiguës (ischémie-reperfusion, choc hémorragique, pancréatite, thrombose) et chroniques (maladies inflammatoires intestinales, maladies rhumatismales, athérosclérose, psoriasis et mucoviscidose) d'inflammation aseptique.(8,102–104) En effet, la théorie du danger par Matzinger décrit les DAMPs comme activateurs des PRR en situation non infectieuse, à l'image des PAMPs en situation d'infection.(105) Ceci explique les similitudes observées entre les cascades d'événements survenant lors d'une inflammation stérile ou infectieuse, y compris l'activation de TREM-1 comme amplificateur des TLRs.

### 2.4.1 Association TREM-1 et PR

Le rôle de TREM-1 dans l'inflammation de la PR a d'abord été étudié par Collins *et coll.* et Kuai *et coll.* en 2009. Les auteurs ont montré que l'expression de TREM-1 augmentait dans les cellules CD45+/ CD14+ dans des échantillons synoviaux de patients atteints de PR et de souris atteintes d'arthrite au collagène, alors que le TREM-1 n'était pas détectable dans les synoviocytes.(106,107) Cette surexpression de TREM-1 était également liée à une augmentation des médiateurs inflammatoires. En effet, *in vitro*, la stimulation de cellules synoviales primitives humaines, isolées sur des échantillons de biopsies synoviale de patients atteints de PR (comprenant des synoviocytes mais aussi des leucocytes infiltrés), avec un agoniste de TREM-1 a montré une production accrue de cytokines (TNF $\alpha$ , IL-8, IL-1 $\beta$ , GM-CSF).(107) Plus récemment, Canavan *et coll.* ont montré que le TREM-1 était capable d'activer les cellules dendritiques synoviales CD141<sup>+</sup>, stimulant leur capacité migratoire et la

production de cytokines pro-inflammatoires dans des échantillons de liquide synovial de patients atteints d'arthrite inflammatoire.(108) Ces données suggèrent un rôle potentiel de TREM-1 dans l'amplification de la réponse inflammatoire dans l'arthrite rhumatoïde ; ainsi sa modulation pourrait réduire la production excessive de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires. Cette hypothèse a été explorée dans des modèles expérimentaux d'arthrite au collagène. Murakami *et coll.* ont été les premiers à montrer que l'inhibition de TREM-1 (par protéine de fusion recombinante inactive ou antagonisation inhibitrice) était associée à une forte réduction des signes cliniques, de façon proportionnelle à l'inhibition.(109) Plus récemment, Fan *et coll.* ont montré que le triptolide (TP), un composant actif issu de la plante *Tripterygium wilfordii* Hook F, était capable de moduler l'expression de plusieurs substances inflammatoires et notamment la voie de signalisation TREM-1, s'accompagnant d'une réduction du score arthritique dans un modèle d'arthrite au collagène.(110) Enfin, Shen et Sigalov ont montré que le nanopeptide inhibiteur de TREM-1 GF9 développé à partir du modèle *signalling chain homo oligomerization* (SCHOOL) améliorait les signes cliniques, diminuait le taux de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance des macrophages et protégeait des dommages ostéo-cartilagineux dans le modèle d'arthrite au collagène.(111)

#### 2.4.2 Association TREM-1 et FMF

A notre connaissance, le TREM-1 n'a encore jamais été étudié dans la FMF ou autre syndrome auto-inflammatoire monogénique. En revanche, il fait l'objet de recherches assez actives dans le cadre de maladies auto-inflammatoires polygéniques telles que la maladie de Crohn ou la goutte.(112–118)

## 3 TRAVAIL ORIGINAL

---

### 3.1 ORIGINALITE ET CARACTERE INNOVANT

Afin de déterminer si TREM-1 était impliqué dans la physiopathologie des maladies inflammatoires, nous avons étudié le taux sérique de sTREM-1 afin de voir s'il était corrélé :

- A l'activité de la maladie et à la réponse au traitement dans la PR, en tant que modèle de maladie auto-immune inflammatoire.
- A l'activité de la maladie dans la FMF, en tant que modèle de maladie monogénique rare auto-inflammatoire.

Ce travail pluridisciplinaire a fait appel aux Services de Rhumatologie de l'hôpital Saint-Antoine et au Service de Médecine Interne de l'hôpital Tenon s'occupant de maladies inflammatoires (dont le centre maladies rares-FMF CeRÉMAIA) et à l'expertise de deux équipes (réanimation médicale, pharmacologie) qui ont déjà travaillé sur sTREM-1 dans la maladie coronaire avec la cohorte FAST-MI.(36)

### 3.2 OBJECTIFS

Les objectifs étaient :

- Tout d'abord de mesurer dans les populations de PR et de FMF le taux sérique de sTREM-1.
- Puis, de déterminer si le taux de sTREM-1 pouvait être un biomarqueur d'activité de ces maladies.
- Enfin, dans la PR, de déterminer si le taux de sTREM-1 à l'inclusion pouvait être un biomarqueur associé à la réponse ultérieure au traitement par biomédicament en 2<sup>ème</sup> ligne.

### 3.3 PATIENTS ET METHODES

#### 3.3.1 Populations d'étude

Deux populations correspondant aux deux maladies d'intérêt ont été étudiées.

Pour la PR, une étude ancillaire de l'essai national français ROC (*Rotation or Change*) NCT01000441 a été réalisée.(119) Dans cet essai, 300 patients adultes présentant une PR érosive ayant une réponse inadéquate à une première ligne de traitement par anti-TNF étaient randomisés pour recevoir soit un deuxième traitement anti-TNF (population « rotation ») soit un agent non anti-TNF (population « changement »).

Les autres critères d'inclusion étaient : un DAS28 > 3,2, traduisant une activité au moins modérée de la maladie, une dose stable de corticoïdes  $\leq$  15mg/jour d'équivalent prednisone dans les 4 semaines précédant l'inclusion, une dose stable de DMARDs synthétiques dans les 4 semaines précédant l'inclusion, l'obtention d'un consentement écrit. Les critères d'exclusion étaient : l'arrêt de la première ligne de traitement par anti-TNF du seul fait de survenue d'un événement indésirable, une antériorité de traitement par  $\geq$  2 anti-TNF, une antériorité de traitement par abatacept, rituximab ou tocilizumab, une contre-indication aux biomédicaments (infection active, cancer < 5 ans à l'inclusion excepté les cancers cutanés non mélanocytaires), la grossesse et l'allaitement. L'évaluation de la réponse au traitement était réalisée à la semaine 24 (S24). Les critères de réponse EULAR étaient utilisés.

Le design de l'étude ROC est présenté dans la **Figure 11**.

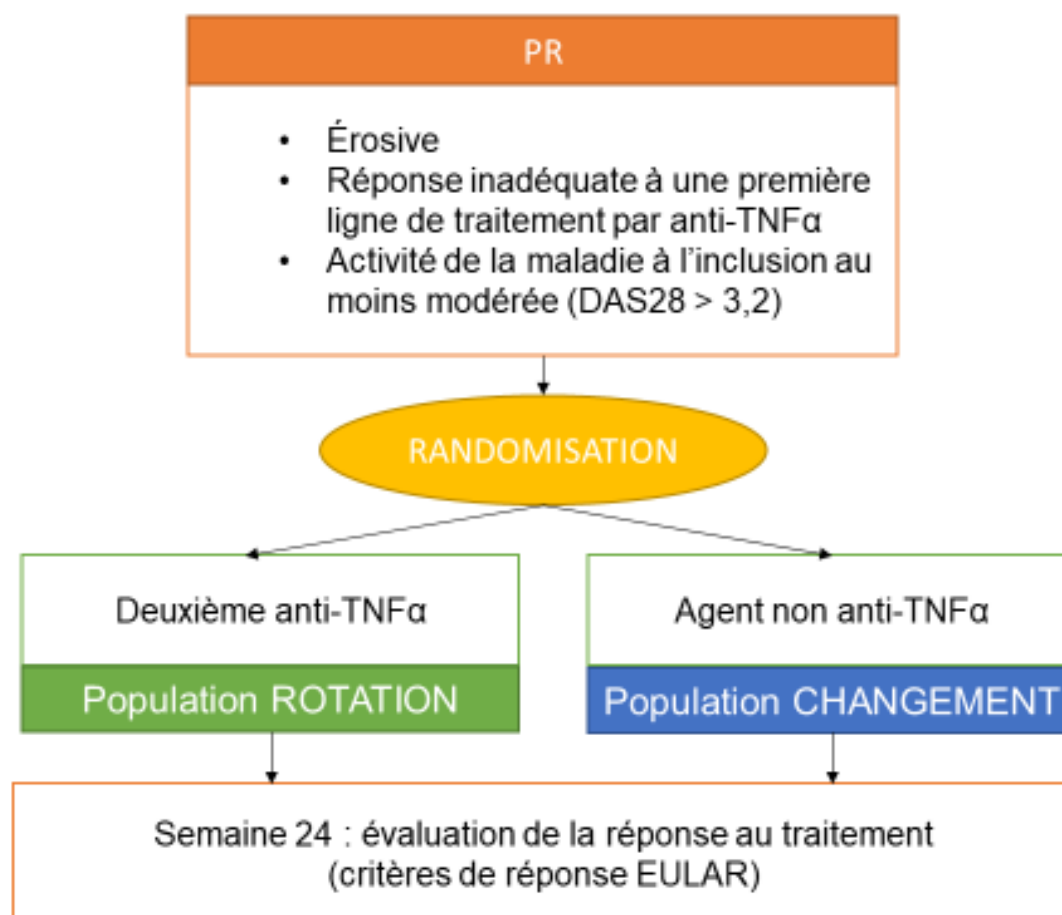


FIGURE 11 – DESIGN DE L'ÉTUDE ROC

PR : polyarthrite rhumatoïde; TNF : Tumor Necrosis Factor; DAS28 : Disease activity Score 28; EULAR : European League Against Rheumatism

Sur les 300 patients randomisés, la population ROC regroupait 243 (83,2 %) femmes, d'âge moyen 57.1 (écart-type [e.t]: 12.2) ans. Le DAS28-vitesse de sédimentation (VS) à l'inclusion était de 5,1 (e.t : 1,1). 269 (89,7 %) patients ont complété l'étude. A S24, 101 des 146 patients (69 %) du groupe non-TNF $\alpha$  et 76 (52 %) du deuxième groupe anti-TNF $\alpha$  obtenaient une réponse EULAR bonne ou modérée (odd ratio [OR] = 2,06 ; intervalle de confiance [IC] 95 % [1,27-3,37] ; p = 0,004; différence absolue, 17,2 % ; IC 95 %, 6,2 à 28,2 %). Le DAS28-VS était plus faible dans le groupe non-TNF $\alpha$  que dans le groupe deuxième anti-TNF $\alpha$  (différence moyenne ajustée, -0,43 ; IC95 %, -0,72 à -0,14 ; p = 0,004). A S24, un plus grand nombre de patients dans le groupe non-TNF $\alpha$  par rapport au groupe deuxième anti-TNF $\alpha$  présentaient une activité faible de la maladie (45 % vs 28 % ; OR = 2,09 ; IC 95 %, [1,27- 3,43] ; p = 0.004).

Concernant la FMF, les patients ayant une FMF selon les critères de Livneh avec 2 mutations pathogènes du gène MEFV suivis à l'hôpital Tenon, service de médecine interne, au sein du centre de référence CeréMAIA ont été sélectionnés. Les patients étaient ensuite classés selon le degré d'activité de la maladie (en poussée oui/non) selon l'appréciation du médecin qui réalisait la consultation.

### 3.3.2 Détermination du taux sérique du sTREM-1

Tous les dosages du sTREM-1 étaient réalisés sur des sérum déjà prélevés au moyen d'un kit ELISA (Human TREM-1 Quantikine ELISA Kit, R&D, seuil de détection 12.5pg/mL) sur une quantité minimale de 50 microL, en duplicat au laboratoire INSERM U970 (Pr Hafid AIT-OUFELLA).

Dans l'essai ROC, les sérums étaient prélevés à l'inclusion, soit avant la deuxième ligne de traitement.

Dans la population FMF, le taux de CRP ultra-sensible était également déterminé.

Les autres paramètres clinico-biologiques utiles aux analyses étaient extraites de la base de données de l'étude ROC pour la PR et des dossiers médicaux pour la FMF.

### 3.3.3 Analyses statistiques

Dans un premier temps, des analyses descriptives étaient réalisées afin de caractériser les populations d'étude.

Dans la population de PR, les concentrations sériques de sTREM-1 étaient comparées au moyen de tests non paramétriques pour les variables catégorielles comme le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC) (non obèse :  $IMC < 30\text{kg/m}^2$  et obèse :  $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ), le score DAS28-CRP (activité faible :  $DAS28-CRP \leq 3,2$ , activité modérée :  $DAS28-CRP > 3,2$  et  $\leq 5,1$ , activité forte :  $DAS28-CRP > 5,1$ ). Le taux de sTREM-1 était corrélé à l'âge, aux mesures d'activité (DAS28-CRP, taux de CRP, nombre d'articulations douloureuses (NAD), nombre d'articulations gonflées (NAG) et EVA globale patient) (test de Spearman). Une régression logistique uni puis multivariée (incluant les variables significatives selon un degré de significativité  $p < 0,20$ ) était utilisée pour déterminer si le taux de sTREM-1 à l'inclusion était associé à une réponse EULAR à S24 dans chaque groupe de traitement. La

concentration de sTREM-1 n'ayant pas une répartition normale, pour la régression logistique, une transformation logarithmique était utilisée.

Dans la population de FMF, les concentrations sériques de sTREM-1 étaient comparées au moyen de tests non paramétriques pour les variables catégorielles comme le sexe, la présence ou l'absence de poussée au moment du prélèvement, la présence ou absence d'amylose AA associée. Le taux de sTREM-1 était corrélé à l'âge, aux marqueurs biologiques d'inflammation tels que le taux CRP et de protéine SAA et au taux de créatinine (test de Spearman).

Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel R software, version 3.4.3.

## 3.4 RESULTATS

### 3.4.1 Polyarthrite rhumatoïde

#### 3.4.1.1 Population

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le **Tableau 2**. Le taux sérique de sTREM-1 était mesuré chez 272 patients ayant du sérum disponible à l'inclusion : 83,1% des patients étaient des femmes, l'âge moyen (écart-type) était de 56,9 (12,2) ans, le FR était positif dans 81,0 % des cas et les anti-CCP dans 81,6 % des cas. Le taux de CRP était > 5 mg/L chez 59,8 % des patients, le score DAS28-CRP moyen était de 4,8 (1,0). Une réponse EULAR bonne ou modérée à S24 était observée chez 51,9 % des patients du groupe second anti-TNF (« rotation ») versus 66,9 % des patients du groupe non anti-TNF (« changement ») ( $p=0,01$ ), en accord avec les résultats de l'étude principale portant sur tous les patients de l'étude.



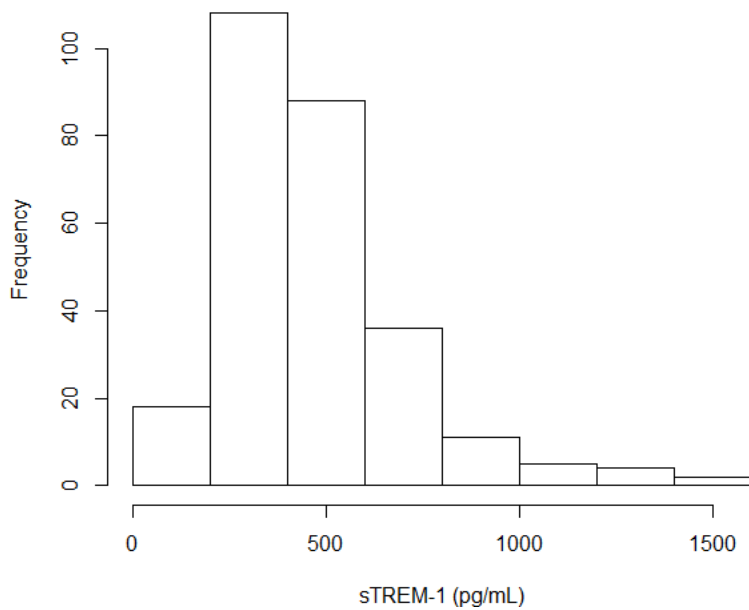
	<b>Effectif total (n = 272)</b>
Sexe féminin, n (%)	226 (83,1)
Age moyen, années (e.t.)	56,9 (12,4)
IMC moyen, kg/m <sup>2</sup> (e.t.)	25,6 (5,9)
Durée moyenne d'évolution de la maladie, année, (e.t.)	12,3 (9,6)
Positivité du facteur rhumatoïde, n (%)	217 (81,0)
Positivité des Ac anti-CCP, n (%)	69 (25,4)
Traitement par DMARD conventionnel, n (%)	208 (76,5)
Traitement par corticostéroïde, n (%)	145 (53,3)
Nombre d'articulations douloureuses (0-28), moyenne (e.t.)	8,1 (5,9)
Nombre d'articulations gonflées (0-28), moyenne (e.t.)	5,7 (4,5)
Évaluation globale par le médecin (0-10), moyenne (e.t.)	5,9 (1,5)
Évaluation globale par le patient (0-10), moyenne (e.t.)	6,3 (1,9)
Taux de CRP (mg/L), moyenne (e.t.)	6,2 (1,9)
Score DAS28-CRP, moyenne (e.t.)	18,5 (26,0)
Taux sérique du sTREM-1 (pg/mL), moyenne (e.t.)	471,1 (242,0)

**TABLEAU 2 - CARACTERISTIQUES DES 272 PATIENTS ATTEINTS DE PR AYANT DES DONNEES DISPONIBLES POUR LE DOSAGE DU STREM-1**

sTREM-1: soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1; e.t. : écart-type; CCP: cyclic citrullinated peptide; DMARDs: disease-modifying antirheumatic drug; CRP: C-reactive protein; DAS28: Disease Activity Score 28.

#### **3.4.1.2 Distribution du sTREM-1 dans la population**

Le sTREM-1 était dosable chez tous les patients. La concentration moyenne (e.t) était de 471,1 (242,0) pg/mL. L'histogramme de répartition du sTREM-1 dans la population est représenté dans la **Figure 12**.



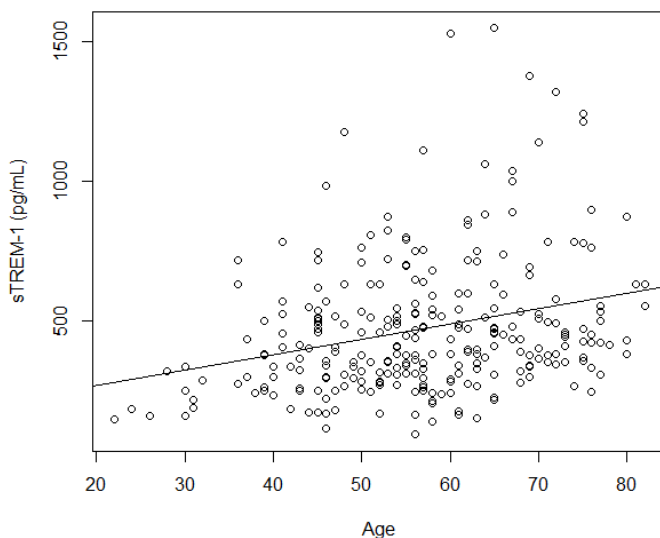
**FIGURE 12 - HISTOGRAMME DE REPARTITION DES TAUX DE STREM-1 DANS LA POPULATION POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

Le taux basal moyen (e.t) du sTREM-1 ne différait pas significativement entre les populations rotation ou changement : 475,8 (253,0) pg/mL dans le groupe rotation, 466.7 (231,8) pg/mL dans le groupe changement,  $p > 0,05$ .

### 3.4.1.3 Dosage sérique de sTREM-1 et caractéristiques démographiques

#### 3.4.1.3.1 Age

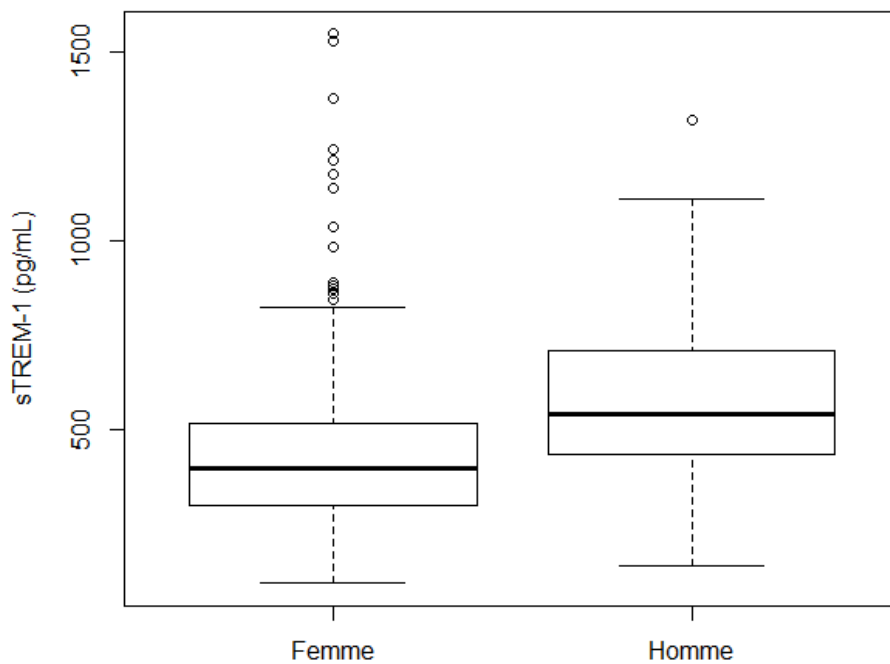
On retrouvait une corrélation significative entre le taux du sTREM-1 et l'âge dans la population ( $R = 0,27$ ,  $p < 10^{-5}$ ). Les résultats sont présentés graphiquement sur la **Figure 13**.



**FIGURE 13 - TAUX DE STREM-1 EN FONCTION DE L'AGE DANS LA POPULATION POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

### 3.4.1.3.2 Sexe

La concentration sérique de sTREM-1 était plus élevée chez les hommes : moyenne (e.t) 447,9 (236,3) pg/mL chez les femmes versus 585,0 (240,1) pg/mL chez les hommes ( $p < 10^{-4}$ ). Les résultats sont présentés graphiquement sur la **Figure 14** et numériquement sur le **Tableau 3**.



*FIGURE 14 - REPARTITION GRAPHIQUE DU TAUX DE STREM-1 SELON LE SEXE DANS LA POPULATION POLYARTHRITE RHUMATOÏDE*

	<b>Femmes (n=226)</b>	<b>Hommes (n=46)</b>
<b>Médiane</b>	397.9	539.6
<b>Intervalle interquartile</b>	216.7	265.8
<b>Moyenne</b>	447.9	585.0
<b>Ecart-type</b>	236.3	240.1
<b>Minimum</b>	93.3	140.0
<b>Maximum</b>	1545.8	1317.7

*TABLEAU 3 – REPARTITION NUMERIQUE DU TAUX DE STREM-1 SELON LE SEXE DANS LA POPULATION POLYARTHRITE RHUMATOÏDE*

#### 3.4.1.3.3 Indice de masse corporelle (IMC)

Le taux moyen (e.t) de sTREM-1 ne différait pas entre les patients obèses (IMC  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup>, n = 57) et les patients non obèses (IMC < 30kg/m<sup>2</sup>, n = 213) : 454,3 (251,8) pg/mL versus 477,4 (240,1) pg/mL, respectivement (p > 0,05).

#### 3.4.1.4 *Dosage sérique de sTREM-1 et caractéristiques de la maladie à l'inclusion*

##### 3.4.1.4.1 Facteur rhumatoïde et Ac anti-CCP

La concentration sérique moyenne (e.t) de sTREM-1 ne différait pas entre les patients positifs et ceux négatifs pour le FR : FR+ : 480,8 (245,9) pg/mL versus FR- : 449,8 (224,0) pg/mL, respectivement (p > 0,05). De même, il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant des Ac anti-CCP+ et ceux n'en ayant pas : Ac anti-CCP+ : 461,9 (233,9) pg/mL versus Ac anti-CCP- : 500,8 (245,3) pg/mL (p > 0,05)

##### 3.4.1.4.2 Autres caractéristiques de la maladie

Il n'y avait pas de corrélation significative entre le taux sérique moyen de sTREM-1 et le délai depuis la dernière perfusion ou injection du 1<sup>er</sup> anti-TNF.

De même, le taux basal moyen du sTREM-1 ne différait pas significativement entre les patients traités ou non en association avec un csDMARDs, des corticostéroïdes, entre les patients présentant ou non des signes extra-articulaires en rapport avec la PR, et entre les patients présentant ou non un antécédent chirurgical lié à la PR.

#### 3.4.1.5 *Dosage sérique de sTREM-1 et activité de la PR à l'inclusion*

##### 3.4.1.5.1 Score DAS28-CRP

Le taux basal du sTREM-1 corrélait significativement avec le score DAS28-CRP pris comme critère quantitatif : R = 0,25 (p < 10<sup>-4</sup>). Les résultats sont présentés graphiquement sur la **Figure 15**.

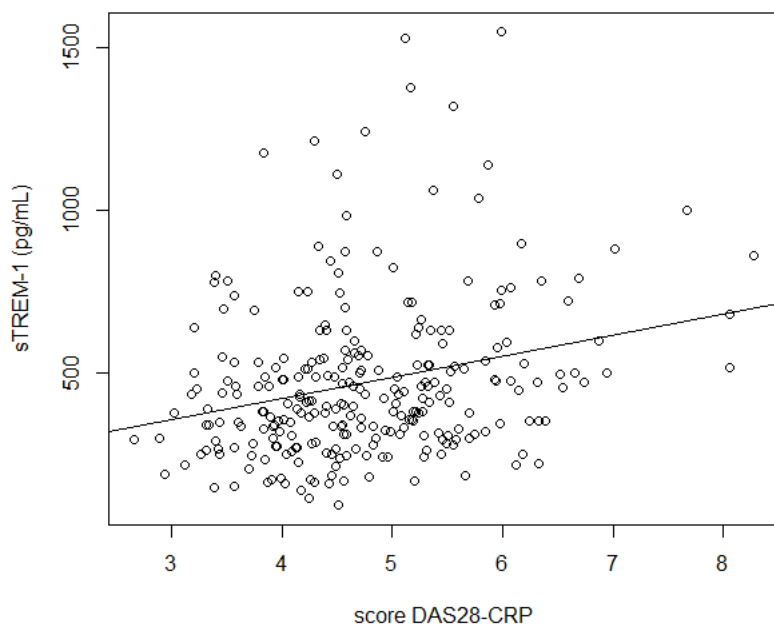


FIGURE 15 – REPARTITION DU TAUX DE STREM-1 SELON LE SCORE DAS28-CRP

Lorsque le score DAS28-CRP était pris comme critère binaire, le taux basal moyen du sTREM-1 (e.t) était significativement plus élevé dans le groupe ayant un score DAS28-CRP > 5,1 (correspondant à une activité forte de la maladie) : 542,5 (279,6) pg/mL versus 433.3 (212.5) pg/mL dans le groupe ayant un score DAS28-CRP compris entre 3,2 et 5,1 (correspondant à une activité modérée de la maladie). Les résultats sont présentés graphiquement sur la **Figure 16 et le Tableau 4**.

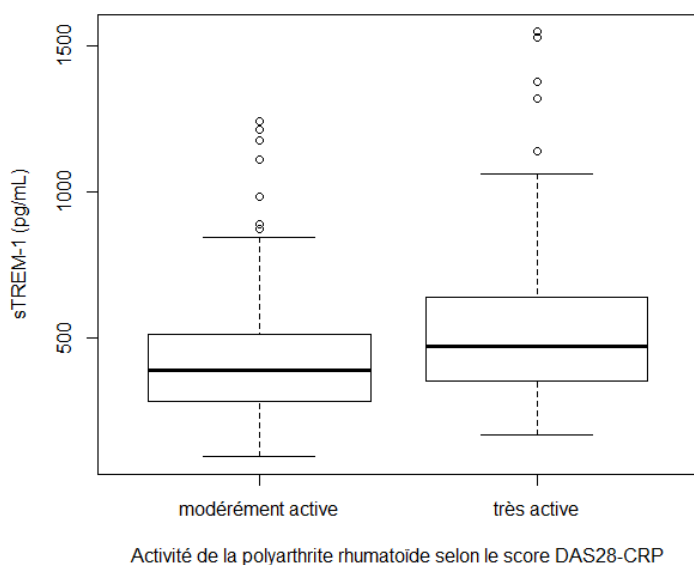


FIGURE 16 - REPARTITION GRAPHIQUE DU TAUX DE STREM-1 SELON L'ACTIVITE DAS28-CRP

	PR modérément active (n=173)	PR très active (n=94)
Médiane	383.3	473.4
Intervalle interquartile	229.1	287.5
Moyenne	433.3	542.5
Ecart-type	212.5	279.6
Minimum	93.3	168.5
Maximum	1240.0	1545.8

TABLEAU 4 – REPARTITION NUMERIQUE DU TAUX DE STREM-1 SELON L'ACTIVITE DAS28-CRP

### 3.4.1.5.2 Composantes du DAS28-CRP

Le taux de sTREM-1 corrélait significativement avec le nombre d'articulation gonflées et l'évaluation globale par le patient :  $R = 0,20$  ( $p < 10^{-3}$ ) et  $R = 0,14$  ( $p = 0,02$ ), respectivement. En revanche, il n'y avait pas de corrélation significative avec le nombre d'articulations douloureuses ( $R = 0,02$ ,  $p > 0,05$ ).

Par ailleurs, le taux de sTREM-1 était significativement corrélé au taux de CRP pris comme critère quantitatif :  $R = 0,38$  ( $p < 10^{-4}$ ). En prenant la CRP comme un critère binaire, le taux basal de sTREM-1 (e.t) différait significativement entre les groupes présentant un taux positif (i.e  $> 5\text{mg/L}$ ) ou négatif de CRP : 531,5 (266,0) pg/mL versus 375,8 (164,0) pg/mL, respectivement. Les résultats sont présentés graphiquement dans la **Figure 17** et le **Tableau 5**.

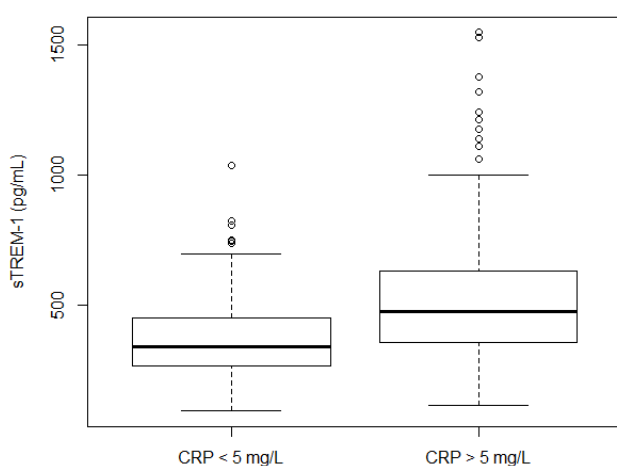


FIGURE 17 – REPARTITION GRAPHIQUE DU TAUX DE STREM-1 SELON LA POSITIVITE DE LA CRP DANS LA POPULATION POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

	CRP < 5mg/L (n=107)	CRP ≥ 5mg/L (n=159)
<b>Médiane</b>	340.8	474.2
<b>Intervalle interquartile</b>	186.3	276.3
<b>Moyenne</b>	375.8	531.5
<b>Ecart-type</b>	164.0	266.0
<b>Minimum</b>	93.3	115.7
<b>Maximum</b>	1037.7	1545.8

*TABLEAU 5 – REPARTITION NUMERIQUE DU TAUX DE sTREM-1 SELON LA POSITIVITE DE LA CRP DANS LA POPULATION POLYARTHRITE RHUMATOÏDE*

Enfin, nous avons réalisé une régression linéaire pour savoir si le taux du sTREM-1 restait significativement corrélé à l'activité selon le score DAS28-CRP après ajustement sur l'âge et le sexe : l'association restait significative ( $\beta = 0.11$ ,  $p < 10^{-4}$ ). Le sexe et l'âge restaient également significativement corrélés au taux du sTREM-1 après ajustement sur l'activité de la maladie ( $\beta = 0.01$ ,  $p < 10^{-4}$  et  $\beta = 0.29$ ,  $p < 10^{-4}$ , respectivement).

#### *3.4.1.6 Taux sérique de sTREM-1 à l'inclusion et réponse clinique au traitement à S24*

Les résultats de l'étude du taux de sTREM-1 comme facteur prédictif de réponse au traitement sont résumé dans le **Tableau 6**. Aucune association significative n'a été retrouvée.

Taux moyen (e.t) de sTREM-1 (pg/mL)	Réponse EULAR bonne ou modérée à S24	Non-réponse EULAR à S24	p-value
Population globale (n=272)	459,9 (217,0)	487,6 (275,0)	
Groupe "rotation" (n=133)	450,8 (210,2)	502,7 (291,6)	> 0,05
Groupe "changement" (n=139)	466,7 (251,7)	466,6 (251,7)	

Taux moyen (e.t) de sTREM-1 (pg/mL)	Réponse EULAR bonne à S24	Non-réponse EULAR à S24	p-value
Population globale (n=183)	445,8 (191,0)	492,3 (280,0)	
Groupe "rotation" (n=90)	412,9 (182,0)	508,4 (293,0)	> 0,05
Groupe "changement" (n=93)	463,8 (194,0)	468,5 (260,0)	

TABLEAU 6 – ASSOCIATION ENTRE LE TAUX SERIQUE DE STREM-1 A L'INCLUSION ET LA REPONSE AU TRAITEMENT A S24

### 3.4.2 Fièvre méditerranéenne familiale

#### 3.4.2.1 Population

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le **Tableau 7**. Les sérums de 56 patients homozygotes ou doubles hétérozygotes ont pu être utilisés pour le dosage du sTREM-1 : 66,1% étaient des femmes, l'âge moyen (écart-type) était de 43,0 (16,9) ans. Les patients étaient homozygotes pour la mutation du gène MEFV dans 87,5% des cas et doubles hétérozygotes pour 12,5%. Les mutations retrouvées étaient M694V/M694V pour 43 cas (76,8%), M694V/V726A pour 5 cas (8,9%), M694I/M694I pour 4 cas (7,1%), M694V/M694I pour 2 cas (3,6%), M680I/V726A pour 1 cas (1,8%) et M694V/M680I pour 1 cas (1,8%) (**Tableau 8**).



	<b>Effectif total (n = 56)</b>
Sexe féminin, n (%)	37 (66,1%)
Age moyen, années (e.t.)	43,0 (16,9)
Mutation homozygote du gène MEFV, n (%)	49 (87,5%)
Amylose AA associée, n (%)	6 (10,7)
Poussée, n (%)	11/55* (20,0%)
Taux sérique du sTREM-1 (pg/mL), moyenne (e.t.)	367,3 (198,0)
Créatininémie (µmol/L) moyenne (e.t.)	76,9 (78,8)
Taux sérique de CRP (mg/L), moyenne (e.t.)	16,0 (24,6)
Taux sérique de protéine SAA (mg/L), moyenne (e.t.)	24,7 (53,3)

**TABLEAU 7 - CARACTERISTIQUES DES 56 PATIENTS ATTEINTS DE FMF AYANT DES DONNEES DISPONIBLES POUR LE DOSAGE DU STREM-1**

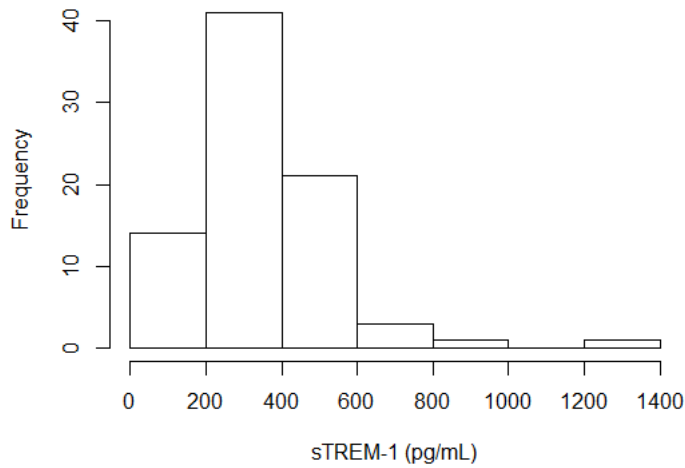
sTREM-1: soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1; e.t. : écart-type; CRP: C-reactive protein; SAA : serum amyloid A. \* 1 donnée manquante

<b>M694V/M694V</b>	43 cas (76,8%)
<b>M694V/V726A</b>	5 cas (8,9%)
<b>M694I/M694I</b>	4 cas (7,1%)
<b>M694V/M694I</b>	2 cas (3,6%)
<b>M680I/V726A</b>	1 cas (1,8%)
<b>M694V/M680I</b>	1 cas (1,8%)

**TABLEAU 8 – MUTATIONS DU GENE MEFV OBSERVEES DANS CETTE POPULATION**

Six patients présentaient une FMF compliquée d'une amylose AA, dont 1 était greffé rénal et dont la fonction rénale était normale (créatinine 76µmol/L). Dans la population étudiée, 11/55 (20,0%) patients étaient en poussée (1 donnée manquante). Aucun de ces patients en poussée ne souffrait d'amylose. Le taux sérique moyen (e.t) de sTREM-1 était de 367,3 (198,0) pg/mL.

L'histogramme de répartition du taux basale de sTREM-1 dans la population est représenté dans la **Figure 18**.

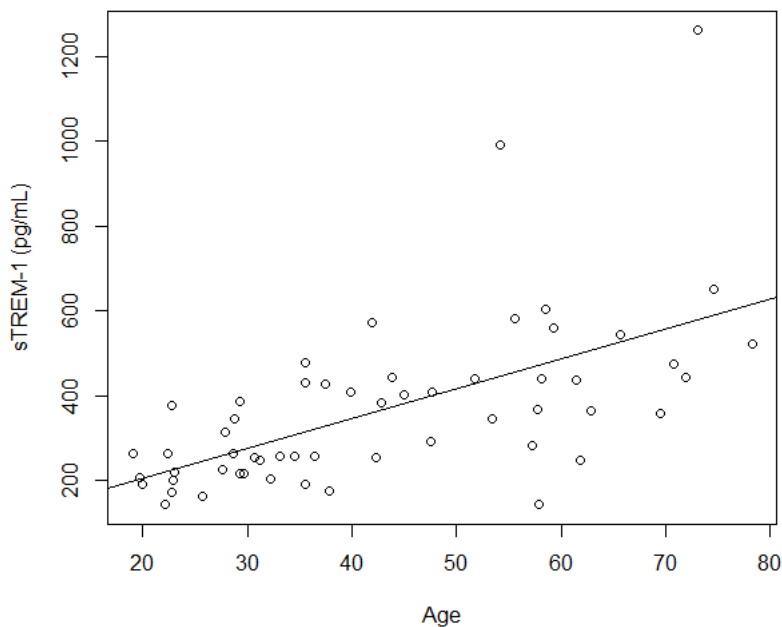


**FIGURE 18 - HISTOGRAMME DU TAUX SERIQUE DE STREM-1 DANS LA POPULATION FMF**

### 3.4.2.2 Caractéristiques du taux de sTREM-1 dans la population

#### 3.4.2.2.1 Age

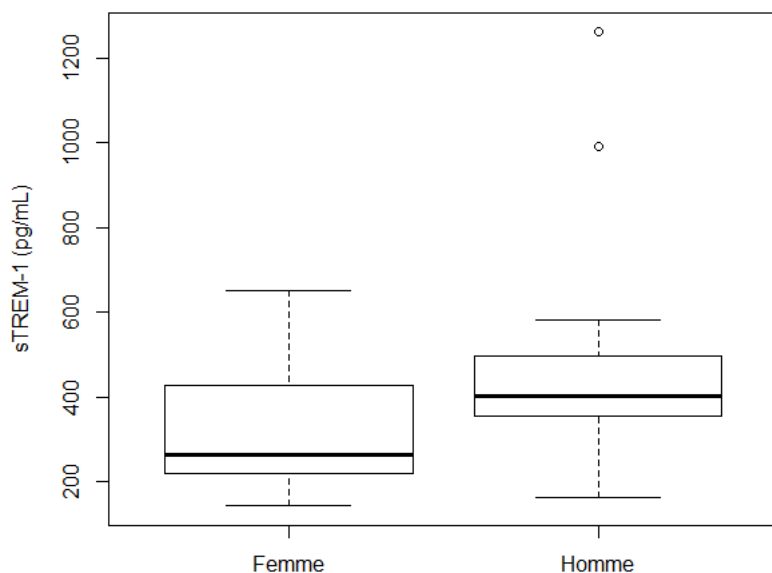
De manière similaire à la population PR, le taux moyen du sTREM-1 était significativement corrélé à l'âge dans la population FMF :  $R = 0,65$ ,  $p < 10^{-4}$  (**Figure 19**).



**FIGURE 19 – CORRELATION ENTRE LE TAUX SERIQUE DE STREM-1 ET L'AGE DES PATIENTS DANS LA POPULATION FMF**

### 3.4.2.2.2 Sexe

De même que dans la population PR, le taux sérique moyen de sTREM-1 était significativement plus élevé chez les hommes : 457,8 (266,4) pg/mL versus 320,9 (133,7) pg/mL chez les femmes,  $p = 0.049$  (**Figure 20 et Tableau 9**).



**FIGURE 20 – REPARTITION GRAPHIQUE DU TAUX DU STREM-1 SELON LE SEXE DANS LA POPULAITON FMF**

	<b>Femmes (n=37)</b>	<b>Hommes (n=19)</b>
<b>Médiane</b>	262.7	420.7
<b>Intervalle interquartile</b>	206.7	143.9
<b>Moyenne</b>	320.9	457.8
<b>Ecart-type</b>	133.7	266.4
<b>Minimum</b>	142.7	163.8
<b>Maximum</b>	651.8	1261.0

**TABLEAU 9 – REPARTITION NUMERIQUE DU TAUX DU STREM-1 SELON LE SEXE DANS LA POPULAITON FMF**

### 3.4.2.2.3 Type de FMF

Le taux moyen (e.t) du sTREM-1 était significativement plus élevé chez les patients FMF avec amylose AA. Il ne différait pas en fonction du type de mutation du gène MEFV. Les résultats sont présentés dans le **Tableau 10** et la **Figure 21**.

Taux du sTREM-1 (pg/mL)	Homozygote (n=49)	Deux mutations (n=7)	Avec amylose AA	p-value
Moyenne	366.6 (186.5)	372.2 (285.0)	639.0 (331.8)	0.01

TABLEAU 10 - TAUX DU STREM-1 EN FONCTION DU GENO-PHENOTYPE DANS LA POPULATION FMF

Homozygotie : génotypes M694V/M694V et M694I/M694I ; Deux mutations : génotypes M694V/V726A, M694V/M694I, M680I/V726A et M694V/M680I.

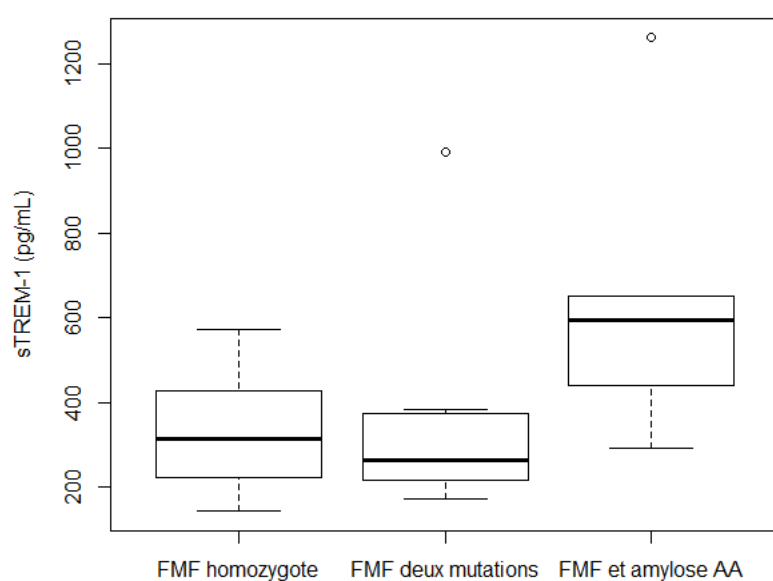
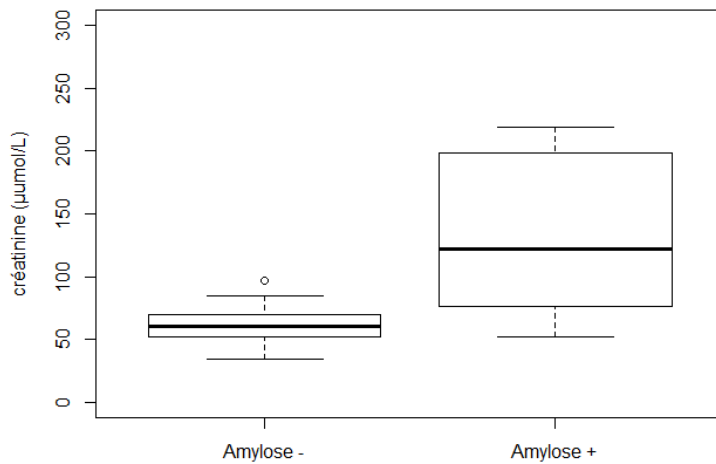


FIGURE 21 - TAUX DU STREM-1 EN FONCTION DU GENO-PHENOTYPE DANS LA POPULATION FMF

Néanmoins, l'atteinte rénale est classique dans le cadre de l'amylose AA. Les patients atteints d'amylose AA avaient des valeurs moyennes (e.t.) de créatininémie significativement plus élevées que les patients sans amylose : 131,5 (67,4)  $\mu\text{mol/L}$  versus 71,4 (77,4)  $\mu\text{mol/L}$ , respectivement ( $p < 10^{-4}$ ). (Figure 22 et Tableau 11)

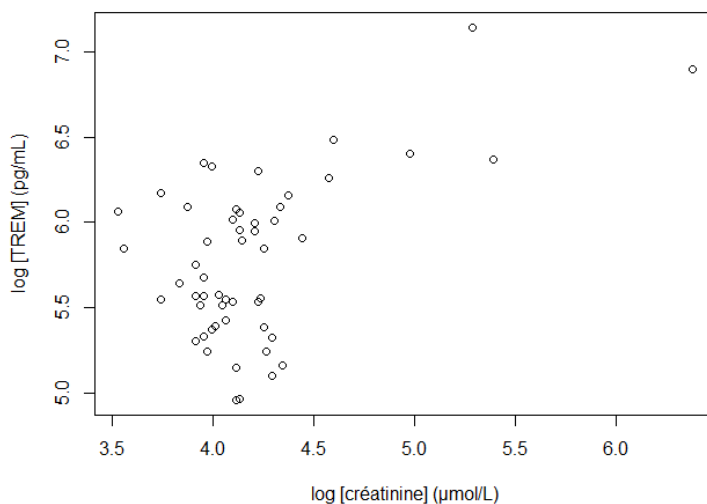


**FIGURE 22 ET TABLEAU 11 - TAUX DE CREATININEMIE EN FONCTION DE LA PRESENCE OU NON D'UNE AMYLOSE AA DANS LA POPULATION FMF**

	<b>Absence d'amylose AA (n=50)</b>	<b>Amylose AA (n=6)</b>
<b>Médiane</b>	60.5	122.0
<b>Intervalle interquartile</b>	17.3	103.0
<b>Moyenne</b>	71.4	131.5
<b>Ecart-type</b>	77.4	67.4
<b>Minimum</b>	34.0	52.0
<b>Maximum</b>	590.0	219.0

**TABLEAU 11 - TAUX DE CREATININEMIE EN FONCTION DE LA PRESENCE OU NON D'UNE AMYLOSE AA DANS LA POPULATION FMF**

De même, le taux sérique de sTREM-1 était significativement mais faiblement corrélée à la créatininémie dans cette population :  $R = 0,27$ ,  $p = 0.045$  (**Figure 23**).



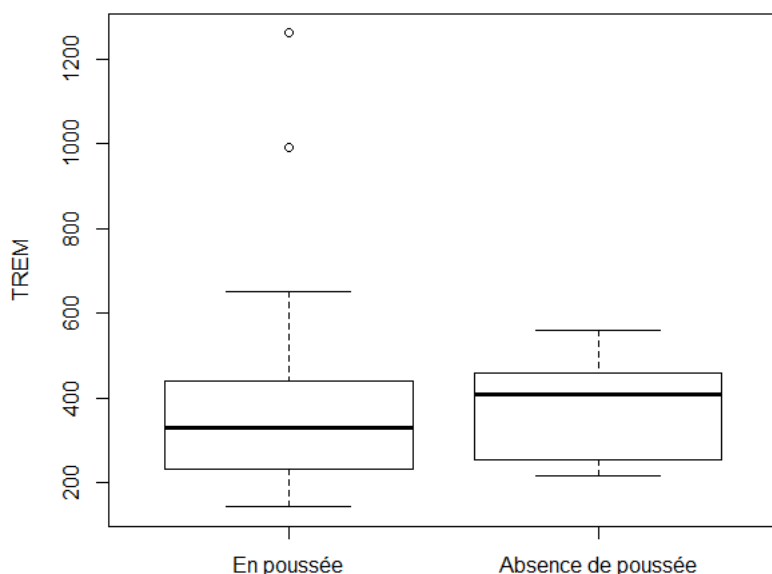
**FIGURE 23 - CORRELATION ENTRE LE TAUX SERIQUE DE STREM-1 ET LA CREATININEMIE**

Nous avons donc réalisé une régression linéaire pour savoir si le taux sérique de sTREM-1 restait significativement plus élevé en cas d'amylose chez les patients atteints de FMF après ajustement sur la créatininémie, l'âge et le sexe : l'association n'était plus significative ( $p > 0,05$ ). L'âge et la créatininémie restait néanmoins indépendamment associés au taux du sTREM-1 ( $p = 0.03$  et  $p = 0.01$ , respectivement), et ce après prise en compte des interactions âge / créatininémie et sexe / créatininémie.

Les caractéristiques de patients présentant une amylose sont présentées en **Annexe Tableau 1**.

#### 3.4.2.2.4 sTREM-1 et activité de la FMF

Le taux moyen (e.t.) de sTREM-1 ne différait pas significativement entre les patients en poussée ou non de FMF : 381,0 (125,8)  $\mu\text{mol/L}$  versus 367,3 (214,2)  $\mu\text{mol/L}$ , respectivement. **(Figure 24 et Tableau 12)**



**FIGURE 64 – REPARTITION GRAPHIQUE DU TAUX DU STREM1 EN FONCTION DE LA PRESENCE D'UNE POUSSEE OU NON DANS LA POPULATION FMF**

	<b>En poussée (n=11)</b>	<b>Absence de poussée (n=44)</b>
<b>Médiane</b>	409.3	330.4
<b>Intervalle interquartile</b>	204.3	200.3
<b>Moyenne</b>	381.0	367.3
<b>Ecart-type</b>	125.8	214.3
<b>Minimum</b>	215.2	142.7
<b>Maximum</b>	559.7	1261.0

*TABLEAU 12 - TAUX DU STREM1 EN FONCTION DE LA PRESENCE D'UNE POUSSEE OU NON DANS LA POPULATION FMF*

Par ailleurs, il n'y avait pas de corrélation significative entre le taux de sTREM-1 et des marqueurs biologiques d'inflammation comme la CRP ( $R = 0,15$  ;  $p > 0.05$ ) et la protéine SAA ( $R = 0,12$  ;  $p = 0,38$ ).

### 3.5 DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons étudié pour la première fois le taux de sTREM-1 comme marqueur d'activité et de réponse au traitement biologique dans une large cohorte de PR en échec d'une première ligne de traitement par anti-TNF $\alpha$  et dans une maladie auto-inflammatoire qu'est la FMF.

Un des premiers résultats était de constater que le sTREM-1 était dosable chez tous les patients dans ces deux populations.

Dans la PR, le taux sérique moyen de sTREM-1 corrélait significativement au DAS28-CRP et, parmi les composants du DAS28-CRP, au nombre d'articulations gonflées, à l'évaluation globale par le patient et à la CRP. Il ne dépendait pas du statut en auto-anticorps FR et/ou Ac anti-CCP.

Quelques données sont disponibles dans la littérature au sujet de l'utilité du dosage du sTREM-1 comme biomarqueur d'activité. Choi *et coll.* ont été les premiers à doser sTREM-1 dans le sérum chez 71 patients atteints de PR et 50 contrôles. Ils retrouvaient des taux de sTREM-1 significativement plus élevés dans la PR et positivement corrélés au nombre d'articulations douloureuses, au nombre

d'articulations gonflées, au DAS28, à la VS et à la CRP, à la leucocytose sanguine, au taux de PNN circulants et au taux sérique de TNF $\alpha$ . En revanche, le taux de sTREM-1 ne différait pas significativement entre les groupes immunopositifs et immunonégatifs pour le facteur rhumatoïde et les Ac anti-CCP.(120) Plus récemment, Molad *et coll.* ont mesuré le taux sérique de sTREM-1 plasmatique chez 32 patients atteints de PR débutante naïve de traitement, 31 patients ayant une PR établie et traitée et 24 contrôles. Dans le groupe PR débutante, le taux sérique de sTREM-1 corrélait positivement avec le score DAS28-CRP et le taux d'Ac anti-CCP. Après introduction d'un traitement de fond par csDMARDs, l'activité de la maladie selon le score DAS28-CRP était supérieure chez les patients dont le taux de sTREM-1 était élevé à l'inclusion. Dans le groupe avec PR établie, le taux sérique de sTREM-1 corrélait également positivement avec le score DAS28-CRP et le taux d'Ac anti-CCP, bien qu'il soit en moyenne inférieur à celui observé dans la population PR débutante naïve de traitement. Les marqueurs objectifs de synovite n'étaient en revanche pas étudiés dans cette étude.(121) Cependant des résultats discordants sont retrouvés dans l'étude de Gamez-Nava *et coll.*, dans laquelle le taux de sTREM-1 est dosé chez 53 patients ayant une PR établie, dont l'activité est au moins modérée (définie par un score DAS28 > 3.2) et sans traitement de fond par méthotrexate depuis  $\geq$  6 mois. L'objectif principal était d'étudier si le taux de sTREM-1 pouvait prédire la réponse au traitement par méthotrexate à 3 mois. Dans cette étude, le taux du sTREM-1 ne différait pas significativement entre les patients avec une PR de plus de deux ans d'évolution et les patients avec une PR récente. De plus, il n'était corrélé à aucun marqueur d'activité de la maladie ni aux taux d'auto-anticorps. Enfin après 3 mois de traitement par méthotrexate, alors que le DAS28 diminuait significativement, aucune modification significative n'était observée dans le taux de sTREM-1.(122)

La force de notre étude est d'avoir confirmé la place de sTREM-1 comme biomarqueur d'activité dans la PR dans une large cohorte de patients en échec d'une première ligne de traitement par anti-TNF $\alpha$ , et ce, après ajustement sur des facteurs confondants que sont l'âge et le sexe. Il est intéressant de noter que la corrélation entre le taux de sTREM-1 et l'activité de la PR n'est pas uniquement expliquée par la corrélation entre sTREM1 et CRP, mais aussi par des marqueurs d'activité propres à la PR, notamment le nombre d'articulations gonflées. Il aurait été intéressant de



confirmer objectivement ce résultat en étudiant la corrélation entre le sTREM-1 et le nombre de synovites échographiques. Cette donnée n'était néanmoins pas disponible dans la base de l'étude ROC.

Enfin, notre étude ne retrouvait pas de différence significative dans le taux de sTREM-1 selon le statut en auto-anticorps FR et/ou Ac anti-CPP. Néanmoins, nous n'avons pas étudié la corrélation quantitative entre le taux de sTREM-1 et le titre des Ac anti-CCP et ne pouvons donc pas exclure une relation comme l'avait suggérée Molad *et coll.*

Un apport original de notre travail a été d'étudier le potentiel prédictif du taux de sTREM-1 dans la réponse au traitement par biomédicaments dans la PR. Cette problématique est essentielle compte-tenu de l'éventail croissant de médicaments disponibles. L'identification de biomarqueurs prédisant la réponse thérapeutique avant l'exposition au médicament est donc une priorité actuelle. Cette nouvelle approche, connue sous le nom de « théranostique », est une composante de la médecine personnalisée, qui consiste à choisir les stratégies de gestion les plus efficaces pour un patient donné à un instant donné.(123)

Molad *et coll.* montraient que dans la population atteinte de PR débutante naïve de traitement, un taux basal élevé de sTREM-1 prédisait des valeurs plus élevées des scores DAS28 à la visite de suivi. Néanmoins l'effectif était faible (32 patients) et aucune indication n'était disponible sur la nature du traitement introduit entre les deux visites (DMARD conventionnel, biomédicament et/ou prednisone). Plus récemment, Gamez-Nava *et coll.* ont étudié le potentiel prédictif du taux du sTREM-1 dans la réponse au traitement par méthotrexate à 3 mois. Pour une réponse définie par une diminution du score DAS28  $> 1,2$  à 3 mois, le taux du sTREM-1 ne discriminait que de manière médiocre les répondeurs et les non répondeurs. Enfin, l'utilité du taux sérique de sTREM-1 comme facteur prédictif de réponse au traitement par biomédicament n'a jamais été étudiée. La physiologie de la voie TREM-1 et ses relations avec le TNF $\alpha$  permettait de formuler l'hypothèse d'une plus grande efficacité des anti-TNF $\alpha$  chez les patients ayant un taux élevé du sTREM-1.(124,125) Néanmoins, dans notre étude, le taux basal moyen du sTREM-1 n'était pas retrouvé comme prédictif de réponse au traitement à la S24. Ce résultat est à nuancer par notre choix de population qui était déjà en échec d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  et qui était donc potentiellement moins réceptive à cette famille de

traitement. Il serait intéressant de tester cette hypothèse sur une population naïve de biomédicament.

Nous avons également pu mettre en évidence une différence homme / femme dans le taux moyen de sTREM-1. Cette différence restait significative après ajustement l'âge et l'activité de la maladie et était également retrouvée dans la population FMF. Cette différence homme / femme dans l'expression de sTREM-1 n'a à notre connaissance pas été décrite dans la littérature. Les seules données disponibles sont issues de modèles murins où il n'y avait pas de différence significative entre les deux sexes.(126) Nos résultats suggèrent que le sexe doit être pris en compte comme variable d'ajustement lors de l'étude des relations du sTREM-1 avec l'activité de la maladie ou la réponse au traitement. D'autres études sont nécessaires pour déterminer l'origine de ce dimorphisme sexuel dans l'expression du sTREM-1.

Dans la FMF, le taux moyen du sTREM-1 n'était pas corrélé à la présence d'une poussée ou aux marqueurs biologiques d'activité de la maladie. Ces résultats sont surprenants étant donné l'implication de la réponse immunitaire innée dans les poussées de maladies auto-inflammatoires. Néanmoins, bien que l'échantillon de patients reste substantiel dans le cadre de cette maladie rare, il est probable qu'une différence soit masquée par manque de puissance statistique. De manière intéressante, dans la sous population FMF compliquée d'amylose AA, le taux de sTREM-1 apparaissait significativement augmenté alors que les taux de CRP et de protéine SAA étaient normaux. Cette différence persistait de manière significative après ajustement sur le taux de créatinine et le sexe. En revanche, l'association disparaissait après ajustement sur l'âge ; mais ces résultats sont à nuancer du fait du très faible effectif de patients avec amylose AA.

Un taux sérique élevé de sTREM-1 dans l'amylose peut s'expliquer via l'activation macrophagique décrite comme centrale dans la maladie.(127,128) Tout d'abord, ces cellules ont été détectées à proximité des dépôts amyloïdes et seraient impliquées dans la formation et la dégradation des plaques, selon un mécanisme indépendant des protéines amyloïdes.(129,130). L'activation du PNN dans l'amylose AA a été décrite, mais plutôt de manière dépendante de la protéine amyloïde. En effet, il a été décrit que les fibrilles amyloïdes pouvaient entraîner une réponse inflammatoire avec production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL1 $\beta$  et le TNF $\alpha$ .(131) De plus, chez le PNN, la protéine SAA est capable d'induire l'inflammasome.(132,133)

Enfin, certaines protéines spécifiques des PNN comme l'élastase et des histones ont été retrouvées au sein des protéines amyloïdes, soulignant le rôle de cette cellule dans la genèse des dépôts.(134–136) L'accumulation tissulaire des protéines amyloïdes étant réversible, il est possible que les monocytes / macrophages et PNN jouent un rôle dans le processus bénéfique de clairance des protéines anormales, expliquant alors l'indépendance entre le taux de sTREM-1 et de la protéine SAA. D'autres études sont nécessaires afin de préciser les modalités d'activation de la voie TREM-1 dans l'amylose AA, ainsi que le potentiel prédictif du taux basal de sTREM-1 sur la survenue d'une amylose AA dans la population FMF.

Enfin, nous retrouvons une corrélation significative entre le taux de sTREM-1 et la créatininémie dans la population FMF. Cette corrélation n'a pas été étudiée dans la PR pour laquelle le dosage de créatinine sanguine n'était pas disponible. Néanmoins, la majorité des patients de l'essai ROC étant sous méthotrexate, on peut supposer que la fonction rénale n'était pas altérée. Dans la littérature, la corrélation entre le taux de sTREM-1 et la créatininémie a été décrite par deux équipes : la première étudiait le sTREM-1 comme biomarqueur de complications infectieuses dans les vascularites rénales à anticorps anti-cytoplasme des PNN de spécificité anti-myélopéroxydase (ANCA-MPO) ; la deuxième étudiait le sTREM-1 comme facteur pronostique dans la pneumopathie aigue communautaire.(137,138) Néanmoins, dans ces deux études, l'insuffisance rénale reflétée par l'élévation de la créatininémie était également le reflet de la gravité de la pathologie étudiée. Enfin, les mécanismes d'élimination de sTREM-1 de l'organisme ne sont à notre connaissance pas décrits, la seule règle communément admise étant que les niveaux sériques des protéines de bas poids moléculaires corrélerent avec le taux de créatinine sanguine et l'évaluation de la clairance.(139) A l'heure actuelle, il ne nous est donc pas permis d'exclure une influence d'une altération de la fonction rénale sur le taux sérique de sTREM-1.

## 4 CONCLUSION

---

En repartant du modèle de continuum de l'immunologie proposé par McGonagle et McDermott, l'étude du biomarqueur sérique sTREM-1 nous aide à approfondir la physiopathologie de deux maladies, la FMF, modèle de maladie auto-inflammatoire et la PR, modèle de maladie auto-immune.

Dans la PR, la corrélation entre le taux de sTREM-1 et les marqueurs d'activité, en particulier la synovite, suggère un rôle de TREM-1 dans l'activité de la maladie. Dans notre population en échec d'un premier traitement par anti-TNF $\alpha$ , le taux de sTREM-1 n'était pas corrélé avec la réponse au traitement. Néanmoins, compte-tenu des relations entre le TNF $\alpha$  et la voie TREM-1, il serait intéressant de tester de nouveau cette hypothèse dans une population naïve de biomédicament.

Dans la FMF, le taux de sTREM-1 n'était pas associé aux poussées de la maladie, en dépit de l'implication de l'immunité innée dans cette pathologie. Il reste cependant possible qu'une différence n'ait pu être mise en évidence par manque de puissance statistique. Bien que nous ne puissions exclure l'influence d'une altération de la fonction rénale sur le taux sérique de sTREM-1, des taux plus élevés de sTREM-1 étaient retrouvés en cas d'amylose AA, suggérant une implication intéressante de cette voie pro-inflammatoire dans la physiopathogenèse de cette maladie.

## 5 REFERENCES

---

1. Kuek A, Hazleman BL, Östör AJK. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J.* avr 2007;83(978):251-60.
2. McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLOS Medicine.* 29 août 2006;3(8):e297.
3. Arts RJW, Joosten LAB, van der Meer JWM, Netea MG. TREM-1: intracellular signaling pathways and interaction with pattern recognition receptors. *J Leukoc Biol.* févr 2013;93(2):209-15.
4. Gibot S. Clinical review: role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 during sepsis. *Crit Care.* 5 oct 2005;9(5):485-9.
5. Gibot S, Alauzet C, Massin F, Sennoune N, Faure GC, Béné M-C, et al. Modulation of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 pathway during pneumonia in rats. *J Infect Dis.* 1 oct 2006;194(7):975-83.
6. Roe K, Gibot S, Verma S. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1): a new player in antiviral immunity? *Front Microbiol.* 2014;5:627.
7. Sharif O, Knapp S. From expression to signaling: roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection. *Immunobiology.* 2008;213(9-10):701-13.
8. Tammaro A, Derive M, Gibot S, Leemans JC, Florquin S, Dessing MC. TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives. *Pharmacology & Therapeutics.* sept 2017;177:81-95.
9. Barrow AD, Astoul E, Floto A, Brooke G, Relou IAM, Jennings NS, et al. Cutting edge: TREM-like transcript-1, a platelet immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif encoding costimulatory immunoreceptor that enhances, rather than inhibits, calcium signaling via SHP-2. *J Immunol.* 15 mai 2004;172(10):5838-42.
10. Chen LC, Laskin JD, Gordon MK, Laskin DL. Regulation of TREM expression in hepatic macrophages and endothelial cells during acute endotoxemia. *Exp Mol Pathol.* avr 2008;84(2):145-55.
11. Rigo I, McMahon L, Dhawan P, Christakos S, Yim S, Ryan LK, et al. Induction of triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM-1) in airway epithelial cells by 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>. *Innate Immun.* avr 2012;18(2):250-7.
12. Schmausser B, Endrich S, Beier D, Moran AP, Burek CJ, Rosenwald A, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) expression on gastric epithelium: implication for a role of TREM-1 in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Exp Immunol.* avr 2008;152(1):88-94.

13. Colonna M, Facchetti F. TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells): a new player in acute inflammatory responses. *J Infect Dis.* 15 juin 2003;187 Suppl 2:S397-401.
14. Yuan Z, Syed MA, Panchal D, Joo M, Colonna M, Brantly M, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1)-mediated Bcl-2 induction prolongs macrophage survival. *J Biol Chem.* 23 mai 2014;289(21):15118-29.
15. Klesney-Tait J, Turnbull IR, Colonna M. The TREM receptor family and signal integration. *Nat Immunol.* déc 2006;7(12):1266-73.
16. Gingras M-C, Lapillonne H, Margolin JF. TREM-1, MDL-1, and DAP12 expression is associated with a mature stage of myeloid development. *Mol Immunol.* mars 2002;38(11):817-24.
17. Baruah S, Keck K, Vrenios M, Pope MR, Pearl M, Doerschug K, et al. Identification of a Novel Splice Variant Isoform of TREM-1 in Human Neutrophil Granules. *J Immunol.* 15 déc 2015;195(12):5725-31.
18. Gómez-Piña V, Soares-Schanoski A, Rodríguez-Rojas A, Del Fresno C, García F, Vallejo-Cremades MT, et al. Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. *J Immunol.* 15 sept 2007;179(6):4065-73.
19. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol.* 15 mai 2000;164(10):4991-5.
20. Knapp S, Gibot S, de Vos A, Versteeg HH, Colonna M, van der Poll T. Cutting edge: expression patterns of surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in human endotoxemia. *J Immunol.* 15 déc 2004;173(12):7131-4.
21. Fortin CF, Lesur O, Fulop T. Effects of TREM-1 activation in human neutrophils: activation of signaling pathways, recruitment into lipid rafts and association with TLR4. *Int Immunol.* janv 2007;19(1):41-50.
22. Ornatowska M, Azim AC, Wang X, Christman JW, Xiao L, Joo M, et al. Functional genomics of silencing TREM-1 on TLR4 signaling in macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* déc 2007;293(6):L1377-1384.
23. Tammaro A, Kers J, Emal D, Stroo I, Teske GJD, Butter LM, et al. Effect of TREM-1 blockade and single nucleotide variants in experimental renal injury and kidney transplantation. *Sci Rep.* 08 2016;6:38275.
24. Tessarz AS, Cerwenka A. The TREM-1/DAP12 pathway. *Immunol Lett.* 15 mars 2008;116(2):111-6.
25. Derive M, Bouazza Y, Sennoun N, Marchionni S, Quigley L, Washington V, et al. Soluble TREM-like transcript-1 regulates leukocyte activation and controls microbial sepsis. *J Immunol.* 1 juin 2012;188(11):5585-92.

26. Zeng H, Ornatowska M, Joo MS, Sadikot RT. TREM-1 expression in macrophages is regulated at transcriptional level by NF-kappaB and PU.1. *Eur J Immunol.* août 2007;37(8):2300-8.
27. Netea MG, Azam T, Ferwerda G, Girardin SE, Kim S-H, Dinarello CA. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) amplifies the signals induced by the NACHT-LRR (NLR) pattern recognition receptors. *J Leukoc Biol.* déc 2006;80(6):1454-61.
28. Prüfer S, Weber M, Sasca D, Teschner D, Wölfel C, Stein P, et al. Distinct signaling cascades of TREM-1, TLR and NLR in neutrophils and monocytic cells. *J Innate Immun.* 2014;6(3):339-52.
29. Mohamadzadeh M, Coberley SS, Olinger GG, Kalina WV, Ruthel G, Fuller CL, et al. Activation of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 on human neutrophils by marburg and ebola viruses. *J Virol.* juill 2006;80(14):7235-44.
30. Wu J, Li J, Salcedo R, Mivechi NF, Trinchieri G, Horuzsko A. The proinflammatory myeloid cell receptor TREM-1 controls Kupffer cell activation and development of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 15 août 2012;72(16):3977-86.
31. Lo T-H, Tseng K-Y, Tsao W-S, Yang C-Y, Hsieh S-L, Chiu AW-H, et al. TREM-1 regulates macrophage polarization in ureteral obstruction. *Kidney Int.* déc 2014;86(6):1174-86.
32. Read CB, Kuijper JL, Hjorth SA, Heipel MD, Tang X, Fleetwood AJ, et al. Cutting Edge: identification of neutrophil PGLYRP1 as a ligand for TREM-1. *J Immunol.* 15 févr 2015;194(4):1417-21.
33. Haselmayer P, Grosse-Hovest L, von Landenberg P, Schild H, Radsak MP. TREM-1 ligand expression on platelets enhances neutrophil activation. *Blood.* 1 août 2007;110(3):1029-35.
34. Jedynek M, Siemiatkowski A, Mroczko B, Groblewska M, Milewski R, Szmitkowski M. Soluble TREM-1 Serum Level can Early Predict Mortality of Patients with Sepsis, Severe Sepsis and Septic Shock. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* août 2018;66(4):299-306.
35. Brenner T, Uhle F, Fleming T, Wieland M, Schmoch T, Schmitt F, et al. Soluble TREM-1 as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with septic shock: an observational clinical study. *Biomarkers.* févr 2017;22(1):63-9.
36. Boufenzer A, Lemarie J, Simon T, Derive M, Bouazza Y, Tran N, et al. TREM-1 Mediates Inflammatory Injury and Cardiac Remodeling Following Myocardial Infarction. *Circulation Research.* 22 mai 2015;116(11):1772-82.
37. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature.* 15 mai 2003;423(6937):356-61.

38. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Fardellone P, Fautrel B, Masson C, et al. Prévalence de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies en France en 2001. *Revue du Rhumatisme*. 2002;69:1014–38.
39. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1 déc 2007;370(9602):1861-74.
40. Aho K, Heliövaara M, Maatela J, Tuomi T, Palosuo T. Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. sept 1991;18(9):1282-4.
41. Aho K, von Essen R, Kurki P, Palosuo T, Heliövaara M. Antikeratin antibody and antiperinuclear factor as markers for subclinical rheumatoid disease process. *J Rheumatol*. août 1993;20(8):1278-81.
42. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. févr 2004;50(2):380-6.
43. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. oct 2003;48(10):2741-9.
44. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol*. juin 2011;38(6):983-9.
45. 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 & Rheumatism*. 1 sept 2010;62(9):2569-81.
46. Goekoop-Ruiterman YPM, Vries-Bouwstra JK de, Kerstens PJSM, Nielen MMJ, Vos K, Schaardenburg D van, et al. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 janv 2010;69(01):65-9.
47. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 17 juill 2004;364(9430):263-9.
48. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. janv 1995;38(1):44-8.
49. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*. oct 1998;41(10):1845-50.



50. Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC, Edwards SW. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. sept 2010;49(9):1618-31.
51. Contis A, Kostine M, Richez C. Le polynucléaire neutrophile dans la polyarthrite rhumatoïde : une cellule oubliée ? :4.
52. Cascão R, Rosário HS, Souto-Carneiro MM, Fonseca JE. Neutrophils in rheumatoid arthritis: More than simple final effectors. *Autoimmunity Reviews*. 1 juin 2010;9(8):531-5.
53. Kumar V, Sharma A. Neutrophils: Cinderella of innate immune system. *Int Immunopharmacol*. nov 2010;10(11):1325-34.
54. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 25 juill 2011;11(8):519-31.
55. Pelletier M, Maggi L, Micheletti A, Lazzeri E, Tamassia N, Costantini C, et al. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood*. 14 janv 2010;115(2):335-43.
56. Assi LK, Wong SH, Ludwig A, Raza K, Gordon C, Salmon M, et al. Tumor necrosis factor alpha activates release of B lymphocyte stimulator by neutrophils infiltrating the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum*. juin 2007;56(6):1776-86.
57. Rasheed Z. Hydroxyl radical damaged immunoglobulin G in patients with rheumatoid arthritis: biochemical and immunological studies. *Clin Biochem*. juin 2008;41(9):663-9.
58. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 27 mars 2013;5(178):178ra40.
59. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 19 mars 2010;140(6):784-90.
60. Georgin-Lavialle S, Hentgen V, Stojanovic KS, Bachmeyer C, Rodrigues F, Savey L, et al. La fièvre méditerranéenne familiale. <http://www.em-premium.com.frodon.univ-paris5.fr/data/revues/02488663/v39i4/S0248866318300419/> [Internet]. 27 mars 2018 [cité 5 oct 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.frodon.univ-paris5.fr/article/1206168/resultatrecherche/11#fig0005>
61. Autoinflammatory syndromes. In: *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. Third Edition*. Johannes WJ Bijlsma, Eric Hachulla; 2018. p. 466.
62. Jamilloux Y, Sève P, Henry T. Les inflammasomes et les maladies humaines. <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/v35i11/S0248866314004858/> [Internet]. 23 oct 2014 [cité 2 mars 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.frodon.univ-paris5.fr/article/933008/resultatrecherche/3>

63. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*. 15 mai 2000;95(10):3223-31.
64. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature. *The American Journal of Medicine*. 1 août 1967;43(2):227-53.
65. Sohar E, Gafni J. Tel Hashomer criteria for the diagnosis of FMF. *First International Conference on FMF*. London and Tel Aviv. 1997;207.
66. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. oct 1997;40(10):1879-85.
67. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 1 avr 2009;48(4):395-8.
68. Kondi A, Hentgen V, Piram M, Letierce A, Guillaume-Czitrom S, Koné-Paut I. Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 1 nov 2010;49(11):2200-3.
69. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 mai 2015;74(5):799-805.
70. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever: Table 1. *Annals of the Rheumatic Diseases*. avr 2016;75(4):644-51.
71. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*. oct 2007;65(9):318-24.
72. Giancane G, Haar NMT, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 avr 2015;74(4):635-41.
73. Gafni J, Ravid M, Sohar E. The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. *Isr J Med Sci*. oct 1968;4(5):995-9.
74. Grateau G, Cazeneuve C, Papin S, Dodé C, Duquesnoy P, Cuisset L, et al. Amylose et auto-inflammation. In: *Actualités néphrologiques Jean Hamburger 2004*. 2004.
75. Akar S, Yuksel F, Tunca M, Soysal O, Solmaz D, Gerdan V, et al. Familial Mediterranean Fever. *Medicine*. 1 mai 2012;91(3):131-6.
76. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the Prevention and Treatment of the Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *New England Journal of Medicine*. 17 avr 1986;314(16):1001-5.

77. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine Treatment of Aa Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *Arthritis & Rheumatism*. 1994;37(12):1804-11.
78. Zemer D, Livneh A, Pras M, Sohar E. The kidney in familial Mediterranean fever. *Contrib Nephrol*. 1993;102:187-97.
79. Kukuy O, Livneh A, Ben-David A, Kopolovic J, Volkov A, Shinar Y, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) with Proteinuria: Clinical Features, Histology, Predictors, and Prognosis in a Cohort of 25 Patients. *The Journal of Rheumatology*. 1 déc 2013;40(12):2083-7.
80. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 7 juin 2007;356(23):2361-71.
81. Altunoğlu A, Erten Ş, Canoz MB, Yuksel A, Ceylan GG, Balci S, et al. Phenotype 2 Familial Mediterranean Fever: Evaluation of 22 Case Series and Review of the Literature on Phenotype 2 FMF. *Renal Failure*. 1 mars 2013;35(2):226-30.
82. Stojanovic KS, Georgin-Lavialle S, Grateau G. Amylose AA. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 juin 2017;13(4):258-64.
83. Jarjour RA, Dodaki R. Arthritis patterns in familial Mediterranean fever patients and association with M694V mutation. *Mol Biol Rep*. 1 mars 2011;38(3):2033-6.
84. Kaushansky K, Finerman GA, Schwabe AD. Chronic destructive arthritis in familial Mediterranean fever: the predominance of hip involvement and its management. *Clin Orthop Relat Res*. 1981;(155):156-61.
85. Rodrigues F, Sellam J, M'bappe P, Stankovic K, Ziza JM, Grateau G, et al. Coxites au cours de la fièvre méditerranéenne familiale : à propos de 82 hanches pathologiques incluant la revue de la littérature et 5 nouveaux cas français. *La Revue de Médecine Interne*. 1 juin 2017;38:A103.
86. Bektaş M, Soykan I, Gören D, Altan M, Korkut E, Cetinkaya H, et al. A rare cause of ascites: Familial Mediterranean fever. *Turk J Gastroenterol*. mars 2008;19(1):64-8.
87. Dabak R, Uygur-Bayramiçli O, Aydın DK, Dolapçoglu C, Gemici C, Erginel T, et al. Encapsulating peritonitis and familial Mediterranean fever. *World J Gastroenterol*. 14 mai 2005;11(18):2844-6.
88. Cakir M, Ozgenc F, Baran M, Arıkan C, Sezak M, Tuncyurek M, et al. A rare cause of refractory ascites in a child: familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 1 févr 2010;30(4):531-4.
89. Üreten K, Bostancı A, Akbal E, Gönülalan G, Özbek M, Öztürk MA. Familial Mediterranean fever with chronic ascites: a case report and a review of literature. *Rheumatol Int*. 1 oct 2009;29(12):1477-80.

90. Hershcovici T, Chajek-Shaul T, Hasin T, Amar S, Hiller N, Prus D, et al. Familial Mediterranean fever and peritoneal malignant mesothelioma: a possible association? *Isr Med Assoc J.* juill 2006;8(7):509-11.
91. Buskila D, Zaks N, Neumann L, Livneh A, Greenberg S, Pras M, et al. Quality of life of patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* août 1997;15(4):355-60.
92. Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD, Aslan S, Goker B, Haznedaroglu S, et al. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients. *Rheumatol Int.* 1 mai 2011;31(5):623-8.
93. Giese A, Kurucay M, Kilic L, Örnek A, Şendur SN, Lainka E, et al. Quality of life in adult patients with Familial Mediterranean fever living in Germany or Turkey compared to healthy subjects: a study evaluating the effect of disease severity and country of residence. *Rheumatol Int.* 1 juill 2013;33(7):1713-9.
94. Sahin S, Yalcin I, Senel S, Ataseven H, Uslu A, Yildirim O, et al. Assessment life quality of familial Mediterranean fever patients by short form-36 and its relationship with disease parameters. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* avr 2013;17(7):958-63.
95. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 21 déc 1972;287(25):1302.
96. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med.* 31 oct 1974;291(18):934-7.
97. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *The Lancet.* 28 févr 1998;351(9103):659-64.
98. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment: *Current Opinion in Rheumatology.* sept 2005;17(5):586-99.
99. Heller H, Gafni J, Michaeli D, Shahin N, Sohar E, Ehrlich G, et al. The arthritis of familial mediterranean fever (FMF). *Arthritis & Rheumatism.* 1 févr 1966;9(1):1-17.
100. Keller HU, Naef A, Zimmermann A. Effects of colchicine, vinblastine and nocodazole on polarity, motility, chemotaxis and cAMP levels of human polymorphonuclear leukocytes. *Experimental Cell Research.* 1 juill 1984;153(1):173-85.
101. Ozen S, Uckan D, Baskin E, Besbas N, Okur H, Saatci U, et al. Increased neutrophil apoptosis during attacks of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2001;19(5 Suppl 24):S68-71.
102. Raggi F, Pelassa S, Pierobon D, Penco F, Gattorno M, Novelli F, et al. Regulation of Human Macrophage M1–M2 Polarization Balance by Hypoxia and the Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1. *Frontiers in Immunology*

[Internet]. 7 sept 2017 [cité 3 mars 2019];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.01097/full>

103. Edel Y, Kliminski V, Pokroy-Shapira E, Oren S, Dortort Lazar A, Pri-Paz Basson Y, et al. Elevated plasma level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is associated with inflammation activity and is a potential biomarker of thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. déc 2019 [cité 3 mars 2019];21(1). Disponible sur: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-018-1779-5>

104. Gao S, Yi Y, Xia G, Yu C, Ye C, Tu F, et al. The characteristics and pivotal roles of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. janv 2019;18(1):25-35.

105. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:991-1045.

106. Collins CE, La DT, Yang H-T, Massin F, Gibot S, Faure G, et al. Elevated synovial expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with septic arthritis or rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 nov 2009;68(11):1768-74.

107. Kuai J, Gregory B, Hill A, Pittman DD, Feldman JL, Brown T, et al. TREM-1 expression is increased in the synovium of rheumatoid arthritis patients and induces the expression of pro-inflammatory cytokines. *Rheumatology*. 1 nov 2009;48(11):1352-8.

108. Canavan M, Walsh AM, Bhargava V, Wade SM, McGarry T, Marzaioli V, et al. Enriched Cd141<sup>+</sup> DCs in the joint are transcriptionally distinct, activated, and contribute to joint pathogenesis. *JCI Insight* [Internet]. 6 déc 2018 [cité 3 mars 2019];3(23). Disponible sur: <https://insight.jci.org/articles/view/95228>

109. Murakami Y, Akahoshi T, Aoki N, Toyomoto M, Miyasaka N, Kohsaka H. Intervention of an inflammation amplifier, triggering receptor expressed on myeloid cells 1, for treatment of autoimmune arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. juin 2009;60(6):1615-23.

110. Fan D, He X, Bian Y, Guo Q, Zheng K, Zhao Y, et al. Triptolide Modulates TREM-1 Signal Pathway to Inhibit the Inflammatory Response in Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2 avr 2016;17(4):498.

111. Shen ZT, Sigalov AB. Rationally designed ligand-independent peptide inhibitors of TREM-1 ameliorate collagen-induced arthritis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. oct 2017;21(10):2524-34.

112. Schenk M, Bouchon A, Seibold F, Mueller C. TREM-1-expressing intestinal macrophages crucially amplify chronic inflammation in experimental colitis and inflammatory bowel diseases. *J Clin Invest*. 1 oct 2007;117(10):3097-106.

113. Brynjolfsson SF, Magnusson MK, Kong PL, Jensen T, Kuijper JL, Håkansson K, et al. An Antibody Against Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 1

(TREM-1) Dampens Proinflammatory Cytokine Secretion by Lamina Propria Cells from Patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 1 août 2016;22(8):1803-11.

114. Mueller C. Danger-Associated Molecular Patterns and Inflammatory Bowel Disease: Is There a Connection? *DDI.* 2012;30(Suppl. 3):40-6.

115. Park JJ, Cheon JH, Kim BY, Kim DH, Kim ES, Kim TI, et al. Correlation of Serum-Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 with Clinical Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 1 juill 2009;54(7):1525-31.

116. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature.* oct 2003;425(6957):516-21.

117. Murakami Y, Akahoshi T, Hayashi I, Endo H, Kawai S, Inoue M, et al. Induction of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in murine resident peritoneal macrophages by monosodium urate monohydrate crystals. *Arthritis & Rheumatism.* 2006;54(2):455-62.

118. Lee J, Lee S-Y, Lee J, Lee J, Baek S, Lee D-G, et al. Monosodium urate crystal-induced triggering receptor expressed on myeloid cells 1 is associated with acute gouty inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 1 janv 2016;55(1):156-61.

119. Gottenberg J-E, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot J-M, Wendling D, et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 20 sept 2016;316(11):1172-80.

120. Choi ST, Kang E-J, Ha YJ, Song J-S. Levels of Plasma-soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (sTREM-1) Are Correlated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology.* 1 mai 2012;39(5):933-8.

121. Molad Y, Ofer-Shiber S, Pokroy-Shapira E, Oren S, Shay-Aharoni H, Babai I. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is a biomarker of anti-CCP-positive, early rheumatoid arthritis. *European Journal of Clinical Investigation.* juin 2015;45(6):557-64.

122. Gamez-Nava JI, Bonilla-Lara D, Ponce-Guarneros JM, Zuñiga-Mora JA, Perez-Guerrero EE, Murillo-Vazquez JD, et al. Utility of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as biomarker to predict therapeutic response to methotrexate in rheumatoid arthritis. *Innate Immunity.* oct 2017;23(7):606-14.

123. Lequerré T, Rottenberg P, Derambure C, Cosette P, Vittecoq O. Predictors of treatment response in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* mars 2019;86(2):151-8.

124. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature.* avr 2001;410(6832):1103-7.

125. Bleharski JR, Kiessler V, Buonsanti C, Sieling PA, Stenger S, Colonna M, et al. A Role for Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 in Host Defense During the Early-Induced and Adaptive Phases of the Immune Response. *The Journal of Immunology*. 1 avr 2003;170(7):3812-8.
126. Du C, Peng L, Kou G, Wang P, Lu L, Li Y. Assessment of Serum sTREM-1 as a Marker of Subclinical Inflammation in Diarrhea-Predominant Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018;63:1182-91.
127. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses (first of two parts). *N Engl J Med*. 5 juin 1980;302(23):1283-92.
128. Shirahama T, Cohen AS. Intralysosomal formation of amyloid fibrils. *Am J Pathol*. oct 1975;81(1):101-16.
129. Rozemuller JM, Bots GTAM, Roos RAC, Eikelenboom P. Acute phase proteins but not activated microglial cells are present in parenchymal  $\beta$ A4 deposits in the brains of patients with hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type. *Neuroscience Letters*. 22 juin 1992;140(2):137-40.
130. Shirahama T, Miura K, Ju ST, Kisilevsky R, Gruys E, Cohen AS. Amyloid enhancing factor-loaded macrophages in amyloid fibril formation. *Lab Invest*. janv 1990;62(1):61-8.
131. Niemi K, Teirilä L, Lappalainen J, Rajamäki K, Baumann MH, Öörni K, et al. Serum amyloid A activates the NLRP3 inflammasome via P2X7 receptor and a cathepsin B-sensitive pathway. *J Immunol*. 1 juin 2011;186(11):6119-28.
132. Furlaneto CJ, Campa A. A Novel Function of Serum Amyloid A: A Potent Stimulus for the Release of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Interleukin-1 $\beta$ , and Interleukin-8 by Human Blood Neutrophil. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 16 févr 2000;268(2):405-8.
133. He R, Sang H, Ye RD. Serum amyloid A induces IL-8 secretion through a G protein-coupled receptor, FPRL1/LXA4R. *Blood*. 15 févr 2003;101(4):1572-81.
134. Prelli F, Pras M, Shtrasburg S, Frangione B. Characterization of high molecular weight amyloid A proteins. *Scand J Immunol*. juin 1991;33(6):783-6.
135. Stone PJ, Campistol JM, Abraham CR, Rodgers O, Shirahama T, Skinner M. Neutrophil proteases associated with amyloid fibrils. *Biochem Biophys Res Commun*. 30 nov 1993;197(1):130-6.
136. Foyen Bruun C, Rygg M, Nordstoga K, Sletten K, Marhaug G. Serum amyloid A protein in mink during endotoxin induced inflammation and amyloidogenesis. *Scand J Immunol*. sept 1994;40(3):337-44.
137. Hirayama K, Nagai M, Ebihara I, Shimohata H, Kobayashi M, Koyama A. Serum ratio of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 to creatinine is a useful marker of infectious complications in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 1 mars 2011;26(3):868-74.

138. Prognosis of community acquired pneumonia (CAP): Value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and other mediators of the inflammatory response. *Cytokine*. 1 juin 2007;38(3):117-23.
139. Kusano E, Suzuki M, Asano Y, Itoh Y, Takagi K, Kawai T. Human  $\alpha$ 1-Microglobulin and Its Relationship to Renal Function. *NEF*. 1985;41(4):320-4.



## 6 ANNEXES

N° patient	Age (années)	Sexe	Type de FMF	Mutation	Dialyse	Greffe rénale	Poussée	sTREM-1 (pg/mL)	Créatinémie (μmol/L)	CRP (mg/L)	SAA (mg/L)
1	52	F	Homozygote	M694V / M694V	Non	Oui	Non	441,3	76	2,7	< 5
2	48	F	Homozygote	M694V / M694V	Non	Non	Non	292,7	52	1,6	< 5
3	75	F	Homozygote	M694V / M694V	Non	Non	Non	651,8	99	5,1	< 5
4	73	M	Homozygote	M694V / M694V	Oui	Non	Non	1261	198	5,2	< 5
5	56	M	Homozygote	M694V / M694V	Non	Non	Non	582,7	219	0,9	< 5
6	59	F	Homozygote	M694V / M694V	Non	Non	Non	604,3	145	1	< 5

ANNEXE TABLEAU 1 - CARACTERISTIQUES DES 6 PATIENTS FMF AVEC AMYLOSE AA

## 7 RESUME SFR

---

### **Le taux sérique de Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (s-TREM1) est un nouveau biomarqueur d'activité de la polyarthrite rhumatoïde: analyse ancillaire de l'étude ROC**

Clémence Gorlier (1), Hafid Ait Oufella (2), Ludivine Laurans (2), Alexandra Rousseau (3), Sophie Georgin-Lavialle (4), Harry Sokol (5), Francis Berenbaum (1), Tabassome Simon (3), Jacques-Eric Gottenberg (6), Jérémie Sellam (1)

1. AP-HP Saint-Antoine hospital, Service de Rhumatologie, Inserm UMRS\_938, Paris, France

2. Inserm U970, Paris Cardiovascular Research Center, Paris, France; Université René Descartes, Paris, France.

3. AP-HP Saint-Antoine Hospital, Plateforme de Recherche Clinique de l'Est Parisien (URCEST-CRCEST-CRB), Paris, France

4. AP-HP Tenon hospital, Sorbonne Université Paris, France

5. AP-HP Saint-Antoine hospital, Sorbonne Université Paris, France

6. Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France

#### **Introduction :**

Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (TREM-1) est un récepteur membranaire pro-inflammatoire exprimé principalement sur les monocytes et les neutrophiles. L'objectif de cette étude était de déterminer si le taux sérique de la forme soluble de TREM-1 (sTREM-1), qui reflète l'activation de TREM-1, est associé à l'activité de la maladie et/ou peut prédire la réponse aux biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde (PR).

#### **Méthodes :**

Il s'agit d'une analyse ancillaire de l'essai national français ROC (Rotation or Change) dans lequel 300 patients ayant une réponse inadéquate à une première ligne d'anti-TNF étaient randomisés pour recevoir soit un deuxième traitement anti-TNF soit un agent non anti-TNF. Les dosages sériques à l'inclusion de sTREM-1 ont été réalisés par ELISA. Les taux de sTREM-1 entre variables catégorielles comme le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC) et le DAS28-CRP (Disease Activity Score 28-C reactive protein), ont été comparés par des tests non paramétriques. Le taux de sTREM-1 a été corrélé aux mesures d'activité (DAS28-CRP, taux de CRP, nombre d'articulations douloureuses (NAD), nombre d'articulations gonflées (NAG) et l'évaluation globale par le patient (EVA)) (test de Spearman). Une régression logistique uni- puis multivariée a été utilisée pour déterminer si le taux de sTREM-1 à l'inclusion était associé à une réponse EULAR à 24 semaines (S24) dans chaque groupe de traitement.

### **Résultats :**

Le taux sTREM-1 était disponible chez 272 patients ayant du serum disponible : 83,1 % étaient des femmes, âge moyen (écart-type) 56,9 (12,2) ans, facteur rhumatoïde (FR) positif dans 81,0 % des cas et anticorps anti-peptides citrullinés dans 81,6 % des cas. Le taux de CRP était > 5 mg/L chez 59,8 % des patients et le DAS28-CRP moyen était de 4,8 (1,0). Une réponse EULAR bonne ou modérée à S24 était observée chez 51,9 % des patients du groupe second anti-TNF versus 66,9 % des patients du groupe non anti-TNF ( $p=0,01$ ).

sTREM-1 était dosable chez tous les patients avec un taux moyen de 471,1 (242,0) pg/mL, était plus élevé chez les hommes (585,0 (240,1) pg/mL chez les hommes, versus 447,9 (236,3) pg/mL chez les femmes,  $p=0,0004$ ) mais ne différait pas significativement selon le statut en auto-anticorps (absence de FR et anti-CCP versus présence de FR et/ou anti-CCP) ou l'IMC. Le taux moyen de sTREM-1 était plus élevé chez les patients ayant un DAS28-CRP>5,1 (542,5 (279,6) pg/mL) que chez ceux ayant un DAS28-CRP≤5,1 (433,3 (212,5) pg/mL ;  $p<0,01$ ). Le taux sérique de sTREM-1 était positivement corrélé au DAS28-CRP ( $R=0,25$ ,  $p<0,001$ ), du fait de sa corrélation avec la CRP ( $R=0,38$ ,  $p <0,0001$ ), mais aussi avec les mesures

d'évaluation spécifiques de la PR (EVA d'activité globale  $R=0,14$  et NAG  $R=0,20$ ,  $p < 0,05$ ).

Les taux initiaux de sTREM-1 ne différaient pas entre les répondeurs bons et modérés et les non répondeurs à S24 (459,9 (217,0) versus 487,6 (275,0) pg/mL tous groupes confondus, 450,8 (210,2) versus 502,7 (291,6) pg/mL dans le groupe 2<sup>ème</sup> anti-TNF et 466,7 (22,7) versus 466,6 (251,7) pg/mL dans le groupe non anti-TNF, tous les  $p > 0,05$ ), ni entre les bons répondeurs et les non répondeurs EULAR à S24.

### **Conclusion :**

sTREM-1 pourrait être un nouveau biomarqueur d'activité de la PR. Il est intéressant de noter que dans cette cohorte, sTREM-1 ne reflète pas seulement l'inflammation systémique (i.e. le taux de CRP), mais aussi la synovite et la douleur, suggérant un rôle spécifique dans la physiopathologie de la synovite rhumatoïde. Dans cette population de patients atteints de PR en échec d'une première ligne de traitement par anti-TNF, le taux de sTREM-1 n'était pas associé à une réponse EULAR à S24.

## 8 ARTICLES

---



**Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) is a new biomarker of disease activity in rheumatoid arthritis**

Journal:	<i>International Journal of Rheumatic Diseases</i>
Manuscript ID:	IJRD-2018-0522
Manuscript Type:	Novel Hypothesis
Date Submitted by the Author:	25-Sep-2018
Complete List of Authors:	Gorlier, Clémence; Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Saint-Antoine hospital, Rheumatology department, DHU-i2B; Sorbonne Université Gottenberg, JE; Hopitaux universitaires de Strasbourg, Rheumatology department Laurans, Ludivine; Inserm U970, Paris Cardiovascular Research Center Tabassome, Simon; Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Saint-Antoine hospital, Plateforme de Recherche Clinique de l'Est Parisien (URCEST-CRCEST-CRB) Ait Oufella, Hafid; Inserm U970, Paris Cardiovascular Research Center Sellam, Jérémie; Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Saint-Antoine hospital, Rheumatology department, DHU-i2B; Sorbonne Université; Centre de Recherche Saint-Antoine, Inserm UMRS_938
Keywords:	TREM-1, disease activity, biomarkers, biologic agent, Rheumatoid arthritis

SCHOLARONE™  
Manuscripts

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) is a new biomarker of disease activity in rheumatoid arthritis.**

Clémence Gorlier (1, 2), Jacques-Eric Gottenberg (3), Ludivine Laurans (4), Tabassome Simon (5), Hafid Ait Oufella\* (4), Jérémie Sellam\* (1, 2, 6)

1. Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Saint-Antoine hospital, Rheumatology department, DHU-i2B, 75012, Paris France
2. Sorbonne Université, 75012, Paris, France
3. Strasbourg University Hospital, Rheumatology department, 67000 Strasbourg, France
4. Inserm U970, Paris Cardiovascular Research Center, 75015 Paris, France; Université René Descartes, Paris, France.
5. AP-HP, Saint-Antoine Hospital, Plateforme de Recherche Clinique de l'Est Parisien (URCEST-CRCEST-CRB), 75012 Paris, France
6. Centre de Recherche Saint-Antoine, Inserm UMRS\_938, 75012 Paris, France.

\* Both authors contributed equally to this work

**Keywords:** TREM-1, disease activity, biomarkers, rheumatoid arthritis, biologic agent

**Word count:** 484

**Number of figure:** 1

**Number of table:** 1

**Correspondence to:**

Prof. Jérémie Sellam, MD, PhD  
Rheumatology Department, Saint-Antoine Hospital  
184, rue du Faubourg Saint-Antoine  
75012 Paris, FRANCE  
Tel: + 33 1 49 28 25 20  
Fax : + 33 1 49 28 25 13  
[jeremie.sellam@aphp.fr](mailto:jeremie.sellam@aphp.fr)

1  
2  
3 Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (TREM-1) is a receptor mainly expressed on  
4 monocytes and neutrophils, involved in the amplification of the immune response during both bacteria  
5 and sterile inflammation [1]. Following engagement, TREM-1 is shed and may be detected in the  
6 blood. In patients admitted for myocardial infarction, plasma levels of soluble TREM-1 (sTREM-1) has  
7 been identified as an independent predictor of ischemia recurrence and death.[2] In rheumatoid  
8 arthritis (RA), TREM-1 is over-expressed in synovial tissues and its pharmacological inhibition limits  
9 destructive lesions of collagen-induced arthritis [3,4]. Few works suggested that serum sTREM-1 level  
10 may reflect RA disease activity, but they included small sample size of patients and the association  
11 between serum sTREM-1 level and subsequent treatment response has never been addressed [5,6].  
12 Therefore, we aimed to investigate whether sTREM-1 serum level is associated with disease activity  
13 and/or can predict response to biologic agent in RA patients. This is an ancillary study of the Rotation  
14 or Change trial (NCT NCT01000441) in which 300 RA patients with an inadequate response to a 1<sup>st</sup>  
15 line anti-TNF agent were randomized to switch to either a 2<sup>nd</sup> anti-TNF or a non-anti-TNF agent [7].

16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
Baseline serum sTREM-1 level was assessed in 272 patients with available serum samples using  
enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Quantikine, R&D Systems, Lille, France). The  
characteristics of the patients are reported in the **Table 1**. Good or moderate EULAR response at  
week 24 (W24) was achieved in 51.9% patients in the 2<sup>nd</sup> anti-TNF group vs 66.9% patients in the  
non-anti-TNF group ( $p=0.01$ ).

Serum sTREM-1 level was detectable in all patients (mean level (standard deviation) 471.1 (242.0)  
pg/mL). sTREM-1 level was higher in men when compared to women (585.0 (240.1) pg/mL versus  
447.9 (236.3) pg/mL,  $p=0.0004$ ), but was not associated with seropositivity status nor correlated with  
body mass index. Serum sTREM-1 levels was higher in patients with DAS28-CRP $>5.1$  (542.5 (279.6)  
pg/mL) than in those with DAS28-CRP $\leq 5.1$  (433.3 (212.5) pg/mL;  $p<0.01$ ) (non-parametric Wilcoxon  
test). Such a result persisted after adjusting for sex ( $p=0.005$ ). Using Spearman coefficients, we found  
that sTREM-1 level was positively correlated with DAS28-CRP value ( $r=0.25$ ,  $p<0.001$ ) (**Figure 1A**),  
due to its correlation with CRP level ( $r=0.38$ ,  $p<0.0001$ ), but also to specific assessments of RA  
(patient global assessment  $r=0.14$  and swollen joint count  $r=0.20$ ,  $p < 0.05$ ) (**Figure 1B**).

Concerning the association with clinical response at W24, mean baseline sTREM-1 levels did not  
differ between W24 good and moderate EULAR responders versus non-responders in the whole



1  
2  
3 population (459.9 (217.0) versus 487.6 (275.0) pg/mL,  $p>0.05$ ). Similar results were obtained in the 2<sup>nd</sup>  
4 anti-TNF group (450.8 (210.2) versus 502.7 (291.6) pg/mL,  $p>0.05$ ) as well as in the non-anti-TNF  
5 group (466.7 (22.7) versus 466.6 (251.7) pg/mL,  $p>0.05$ ).  
6

7  
8 In conclusion, serum sTREM-1 level may be a new interesting marker for RA disease activity. Serum  
9 sTREM-1 level does not only reflect systemic inflammation (*i.e.*, CRP level) but also clinical joint  
10 inflammation, suggesting a specific role of this myeloid receptor in rheumatoid synovitis  
11 pathophysiology.  
12  
13  
14

#### 15 16 17 **References:**

- 18 1. Tammaro A, Derive M, Gibot S, Leemans JC, Florquin S, Dessing MC. TREM-1 and its potential  
19 ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives. *Pharmacology &*  
20 *Therapeutics*. sept 2017;177:81-95.  
21
- 22 2. Boufenzar A, Lemarie J, Simon T, Derive M, Bouazza Y, Tran N, et al. TREM-1 Mediates  
23 Inflammatory Injury and Cardiac Remodeling Following Myocardial Infarction. *Circulation*  
24 *Research*. 22 mai 2015;116(11):1772-82.  
25
- 26 3. Kuai J, Gregory B, Hill A, Pittman DD, Feldman JL, Brown T, et al. TREM-1 expression is  
27 increased in the synovium of rheumatoid arthritis patients and induces the expression of pro-  
28 inflammatory cytokines. *Rheumatology*. 1 nov 2009;48(11):1352-8.  
29
- 30 4. Murakami Y, Akahoshi T, Aoki N, Toyomoto M, Miyasaka N, Kohsaka H. Intervention of an  
31 inflammation amplifier, triggering receptor expressed on myeloid cells 1, for treatment of  
32 autoimmune arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. juin 2009;60(6):1615-23.  
33
- 34 5. Molad Y, Ofer-Shiber S, Pokroy-Shapira E, Oren S, Shay-Aharoni H, Babai I. Soluble triggering  
35 receptor expressed on myeloid cells-1 is a biomarker of anti-CCP-positive, early rheumatoid  
36 arthritis. *European Journal of Clinical Investigation*. juin 2015;45(6):557-64.  
37
- 38 6. Choi ST, Kang E-J, Ha YJ, Song J-S. Levels of Plasma-soluble Triggering Receptor Expressed on  
39 Myeloid Cells-1 (sTREM-1) Are Correlated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *The*  
40 *Journal of Rheumatology*. 1 mai 2012;39(5):933-8.  
41
- 42 7. Gottenberg J-E, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot J-M, Wendling D, et al. Non-TNF-  
43 Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With  
44 Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 20 sept  
45 2016;316(11):1172-80.  
46

#### 47 48 **Acknowledgements**

49 The authors thank all patients for participating in this study, Pr Philippe Ravaud, MD, PhD (Paris,  
50 France), Alexandra Rousseau (URCEST, Paris, France) and all investigators who included patients in  
51 the ROC study : Olivier Brocq, MD; Aleth Perdriger, MD; Slim Lassoued, MD; Jean-Marie Berthelot,  
52 MD; Daniel Wendling, MD, PhD; Liana Euler-Ziegler, MD; Martin Soubrier, MD; Christophe Richez,  
53 MD, PhD; Bruno Fautrel, MD, PhD; Arnaud Constantin, MD, PhD; Jacques Morel, MD, PhD; Melanie  
54 Gilson, MD; Gregoire Cormier, MD; Jean Hugues Salmon, MD; Stephanie Rist, MD; Frederic Lioté,  
55 MD, PhD; Hubert Marotte, MD, PhD; Christine Bonnet, MD; Christian Marcelli, MD, PhD; Olivier  
56

1  
2  
3 Meyer, MD, PhD; Elisabeth Solau-Gervais, MD, PhD; Sandrine Guis, MD, PhD; Jean-Marc Ziza, MD;  
4 Charles Zarnitsky, MD; Isabelle Chary-Valkenaere, MD, PhD; Olivier Vittecoq, MD, PhD; Alain  
5 Saraux, MD, PhD; Yves-Marie Pers, MD, PhD; Martine Gayraud, MD; Gilles Bolla, MD; Pascal  
6 Claudepierre, MD, PhD; Marc Ardizzone, MD; Emmanuelle Demis, MD; Maxime A. Breban, MD, PhD;  
7 Olivier Fain, MD, PhD; Jean-Charles Balblanc, MD; Ouafaa Aberkane, PhD; Marion Vazel, PhD;  
8 Christelle Back, PhD; Sophie Candon, MD, PhD; Lucienne Chatenoud, MD, PhD; Elodie Perrodeau,  
9 MSc; Jean Sibilia, MD

#### 12 13 **Fundings**

14  
15 The main ROC study was sponsored by the French Ministry of Health (Programme Hospitalier de  
16 Recherche Clinique National 2009/4507 EUDRACT No: 2009-013482-26) and promoted by The  
17 Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Strasbourg University Hospital. The funding  
18 agency had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and  
19 interpretation of the data; the decision to submit for publication or preparation, review, or approval of  
20 the manuscript for publication. This ancillary study was sponsored by the Assistance Publique –  
21 Hôpitaux de Paris (AP-HP) (Fond d'amorçage 2016).  
22  
23  
24  
25

26 **Conflict of interest: none**  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

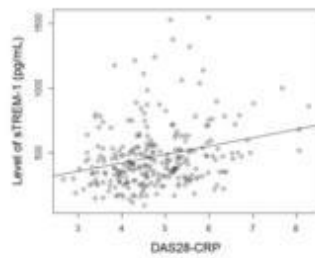
**Table 1. Characteristics of 272 rheumatoid arthritis patients of the Rotation or Change trial with data available for sTREM-1 included in this ancillary study**

	All (n = 272)
Female, n (%)	226 (83.1)
Mean age, years (SD)	56.9 (12.4)
Mean body mass index (SD)	25.6 (5.9)
Mean disease duration, years (SD)	12.3 (9.6)
Rheumatoid factor positive, n (%)	217 (81.0)
Anti-CCP positive, n (%)	69 (25.4)
Conventional synthetic DMARD intake, n (%)	208 (76.5)
Oral glucocorticoids intake, n (%)	145 (53.3)
Tender joint count (0-28), mean (SD)	8.1 (5.9)
Swollen joint count (0-28), mean (SD)	5.7 (4.5)
Physician's global assessment, mean (SD)	5.9 (1.5)
Patient's global assessment (0-10), mean (SD)	6.3 (1.9)
Patient's assessment of pain (0-10), mean (SD)	6.2 (1.9)
CRP level, mean (SD)	18.5 (26.0)
DAS28-CRP, mean (SD)	4.8 (1.0)
Serum sTREM-1 level, mean (SD)	471.1 (242.0)

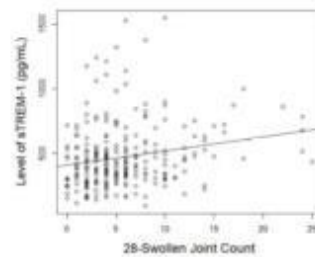
sTREM-1: soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1; SD: standard deviation; CCP: cyclic citrullinated peptide; DMARDs: disease-modifying antirheumatic drug; CRP: C-reactive protein; DAS28: Disease Activity Score 28.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1A. Correlation between serum sTREM-1 levels and DAS28-CRP values



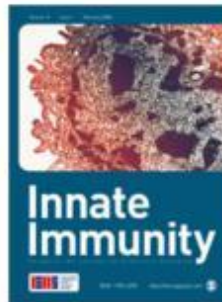
1B. Correlation between serum sTREM-1 levels and 28-Swollen Joint Count



sTREM-1: soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1; DAS28-CRP: Disease Activity Score 28-C-reactive protein; TNF: Tumor Necrosis Factor.

Figure 1. Correlation of serum sTREM-1 levels with disease activity features in 272 patients with rheumatoid arthritis and insufficient response to a first anti-TNF therapy

583x825mm (72 x 72 DPI)



**In familial Mediterranean fever, soluble TREM-1 plasma level is higher in case of amyloidosis**

Journal:	<i>Innate Immunity</i>
Manuscript ID	INI-19-0001
Manuscript Type:	Original Manuscript
Date Submitted by the Author:	02-Jan-2019
Complete List of Authors:	<p>Gorlier, Clémence; Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Saint-Antoine hospital, Rheumatology Department ; Sorbonne Université, Inserm UMR_S_938, DHU-i2B</p> <p>Sellam, Jérémie ; Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Saint-Antoine hospital, Rheumatology department; Sorbonne Université, Inserm UMR_S_938, DHU-i2B</p> <p>Laurans , Ludivine ; Paris Cardiovascular Research Center, Inserm U970; Université Paris Descartes</p> <p>Tabassome , Simon; AP-HP, Saint-Antoine Hospital, Plateforme de Recherche Clinique de l'Est Parisien (URCEST-CRCEST-CRB)</p> <p>Giurgea, Irina ; Université Paris-Sorbonne, INSERM, UMR_S 933; Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Trousseau, Département de Génétique médicale</p> <p>Bastard , Jean-Philippe ; AP-HP, Hôpital Tenon, Département de biochimie; Sorbonne Université</p> <p>Fellahi, Soraya; AP-HP, Hôpital Tenon, Département de biochimie; Sorbonne Université</p> <p>Deshayes, Samuel; AP-HP, Hôpital Tenon, Service de médecine interne, Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et des amyloses d'origine inflammatoire (CEREMAIA); CHU de Caen Normandie, Service de médecine interne</p> <p>Grateau, Gilles; AP-HP, Hôpital Tenon, Service de médecine interne, Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et des amyloses d'origine inflammatoire (CEREMAIA); Sorbonne Université</p> <p>Ait Oufella , Hafid ; Paris Cardiovascular Research Center, Inserm U970; Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Saint-Antoine, service de Réanimation-Médecine intensive</p> <p>Georgin-Lavialle , Sophie; AP-HP, Hôpital Tenon, Service de médecine interne, Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et des</p>



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

	amyloses d'origine inflammatoire (CEREMAIA); Sorbonne Université
Keywords:	Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1, familial Mediterranean fever, amyloidosis, disease activity, biomarkers
Abstract:	<p><b>Introduction</b> Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (TREM-1) is a cell surface receptor involved in innate immunity and the inflammatory response. We aimed to explore TREM-1 activation in Familial Mediterranean Fever (FMF), the most frequent monogenic auto-inflammatory disease, through the measurement of its serum soluble form, named sTREM-1.</p> <p><b>Methods</b> Blood samples from patients with FMF according to Livneh criteria followed in the French FMF national center and carrying 2 pathogenic MEFV mutations were collected. Serum level of sTREM-1 was assessed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Demographic data, presence of FMF attack, association with histologically proven AA amyloidosis and blood levels of C reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA) protein and creatinine were collected.</p> <p><b>Results</b> sTREM-1 was available in 56 patients: 33.9% were male, mean age was 43 years old; AA amyloidosis was associated in 6 patients, 19.6% patients were in FMF attacks. Mean sTREM-1 level (SD) was 367.3 (198.0) pg/mL. Mean sTREM-1 level did not differ significantly between patients having an attack or not and there was also not significant correlation between the level of sTREM-1 and CRP and SAA protein. However, the mean rate (SD) of sTREM-1 was significantly higher among FMF patients with AA amyloidosis versus without: 639.0 (331.8) pg/mL versus 334.7 (151.5) pg/mL, respectively (<math>p &lt; 0.01</math>), though the concomitant SAA protein level was normal.</p> <p><b>Conclusion</b> Serum level of sTREM-1 was higher in patients with amyloidosis even though the concomitant SAA protein level was normal. It could be interesting to further evaluate whether sTREM-1 plasma level could be an accurate tool to specifically identify FMF patients with amyloidosis.</p>

SCHOLARONE™  
Manuscripts

1  
2  
3 Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (TREM-1) is a cell surface receptor  
4 mainly expressed in monocytes and neutrophils, involved in innate immune responses.[1]  
5  
6 TREM-1 acts as an amplifier of the inflammatory response, promoting the production of pro-  
7 inflammatory cytokines and chemokines as well as neutrophil degranulation. Following  
8 engagement, TREM-1 is shed and releases in the milieu. The role of TREM-1 is well  
9 documented in septic conditions[2] but its role has been poorly studied in autoinflammatory  
10 diseases. We aimed to explore TREM-1 activation in Familial Mediterranean Fever (FMF),  
11 the most frequent monogenic auto-inflammatory disease, through the measurement of its  
12 serum soluble form, named sTREM-1.  
13  
14

15  
16 Blood samples from patients with FMF followed in the French FMF national center and  
17 carrying 2 non-ambiguous pathogenic *MEFV* mutations (homozygous or heterozygous  
18 compound) were collected. FMF was defined according to Livneh criteria.[3] Serum level of  
19 sTREM-1 was assessed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Quantikine kit,  
20 R&D Systems, Lille, France). Demographic data, presence of FMF attack at the time of the  
21 blood sample, association with histologically proven AA amyloidosis and blood levels of C-  
22 reactive protein (CRP) (normal value < 5mg/L), serum amyloid A (SAA) protein (normal  
23 value < 6mg/L) and creatinine were collected.  
24  
25

26  
27 The main features of FMF patients are reported in **Table 1**. Of 56 patients, 33.9% were male  
28 with a mean age of 43 years; 87.5% carried one homozygous *MEFV* mutation and 12.5%  
29 displayed 2 *MEFV* mutations; 6 patients had FMF-associated AA amyloidosis; 19.6% of the  
30 samples were collected during an FMF attack; 51.8% had CRP level > 5mg/L and 50% had  
31 SAA level > 6 mg/L. AA amyloidosis patients were collected during FMF remission.  
32  
33

34  
35 sTREM-1 was detectable in all patients with a mean level (SD) of 367.3 (198.0) pg/mL.  
36 Serum level of sTREM-1 was higher in men than in women (457.8 (266.4) versus 320.9  
37 (1433.7) pg/mL,  $p = 0.049$ ), and was positively correlated with age ( $R = 0.65$ ,  $p < 10^{-4}$ ).  
38  
39

40  
41 The level of sTREM-1 did not significantly differ between patients having an attack or not  
42 (381.0 (125.8) versus 367.3 (214.2) pg/mL, respectively ( $p = 0.37$ )). In addition, there was no  
43 significant correlation between the level of sTREM-1 and CRP ( $R = 0.15$ ) or SAA protein ( $R$   
44 = 0.12) (both  $p > 0.05$ ). However, the level of sTREM-1 was significantly higher among FMF  
45 patients with AA amyloidosis as compared to FMF patients without (639.0 (331.8) versus  
46 334.7 (151.5) pg/mL,  $p < 0.01$ ). **(Figure 1)** Patients with AA amyloidosis having significantly  
47 higher creatininemia than FMF patients without amyloidosis (**Table 1**) and sTREM-1 level  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 being positively correlated with creatininemia ( $R = 0.27$ ,  $p = 0.045$ ), we performed a  
4 multivariate regression to determine whether sTREM-1 level remained significantly higher in  
5 patients with AA amyloidosis. The difference remained significant after adjusting for  
6 creatininemia and gender ( $\beta=0.44$  [0.06 – 0.83],  $p=0.02$ ) but not when age was entered in the  
7 model ( $p=0.25$ ). In the complete model, age and creatininemia remained independently  
8 associated with sTREM-1 levels ( $p = 0.03$  and  $p = 0.01$ , respectively).  
9

10  
11  
12  
13  
14 In this study, we explored for the first time TREM-1 activation in a monogenic auto-  
15 inflammatory disease: FMF, through the measurement of its plasma soluble form. Mean  
16 sTREM-1 level was neither correlated with FMF attacks nor with biomarkers of disease  
17 activity. These results are unexpected given the involvement of the innate immune response in  
18 autoinflammatory diseases. Interestingly, we found that sTREM-1 level was higher in FMF  
19 patients with AA amyloidosis, whereas levels of CRP and SAA proteins were similar or  
20 significantly lower. As age, amyloid phenotype and creatinine level are strongly correlated  
21 with disease severity statistical power is too low to exclude a relationship between sTREM-1  
22 level and amyloidosis in the multivariable regression model. Higher sTREM-1 level in  
23 amyloidosis could be related to both macrophage and neutrophil activation responsible for  
24 recurrent inflammation in FMF, eventually leading to AA amyloidosis.[4] Macrophages are  
25 often detected close to amyloid deposits and are significantly involved in plaque formation  
26 and degradation, independently of amyloid protein.[5] Amyloid fibrils can promote  
27 neutrophils to secrete pro-inflammatory cytokines such as IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ [6] and thus  
28 induce liver SAA protein production.[7] In addition, some neutrophil-specific proteins such as  
29 elastase and histones have been described in amyloid proteins, suggesting a role of  
30 neutrophils in deposit formation.[8] The mechanisms that drive TREM-1 activation remains  
31 poorly known but we can speculate that amyloid protein directly activates this receptor within  
32 inflamed tissues.  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46

47 In conclusion, in a French cohort of 56 patients with FMF, serum level of sTREM was not  
48 associated with disease activity features. However, serum level of sTREM-1 was higher in  
49 patients with amyloidosis even though the concomitant SAA protein level was normal.  
50 Further studies are needed to clarify the TREM-1 pathway activation in amyloidosis. It could  
51 be interesting in the future to evaluate whether sTREM-1 plasma level could be an accurate  
52 tool to specifically identify FMF patients with amyloidosis.  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



**References**

1. Tammaro A, Derive M, Gibot S, Leemans JC, Florquin S, Dessing MC. TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives. *Pharmacol Ther.* 2017;177:81-95
2. Gibot S, Kolopp-Sarda M.N., Béné M.C., Bollaert P.E., Lozniewski A., Mory F., Levy B., Faure G.C. A soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. *J. Exp. Med.* 2004;200:1419–1426.
3. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-85.
4. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses (first of two parts). *N Engl J Med.* 1980;302(23):1283-92.
5. Shirahama T, Miura K, Ju ST, Kisilevsky R, Gruys E, Cohen AS. Amyloid enhancing factor-loaded macrophages in amyloid fibril formation. *Lab Invest.* 1990;62(1):61-8.
6. Niemi K, Teirilä L, Lappalainen J, Rajamäki K, Baumann MH, Öörni K, et al. Serum amyloid A activates the NLRP3 inflammasome via P2X7 receptor and a cathepsin B-sensitive pathway. *J Immunol.* 2011;186(11):6119-28.
7. He R, Sang H, Ye RD. Serum amyloid A induces IL-8 secretion through a G protein-coupled receptor, FPRL1/LXA4R. *Blood.* 2003;101(4):1572-81.
8. Stone PJ, Campistol JM, Abraham CR, Rodgers O, Shirahama T, Skinner M. Neutrophil proteases associated with amyloid fibrils. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;197(1):130-6.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Acknowledgements**

The authors thank all patients for participating in this study, Pr Philippe Ravaud, MD, PhD (Paris, France), Pr Serge Amselem, MD, PhD (Paris, France) and Dr Camille Louvrier, MD (Paris, France) for their collaboration in this study.

**Funding**

This study was sponsored by the Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) (Fond d’amorçage 2016).

For Peer Review

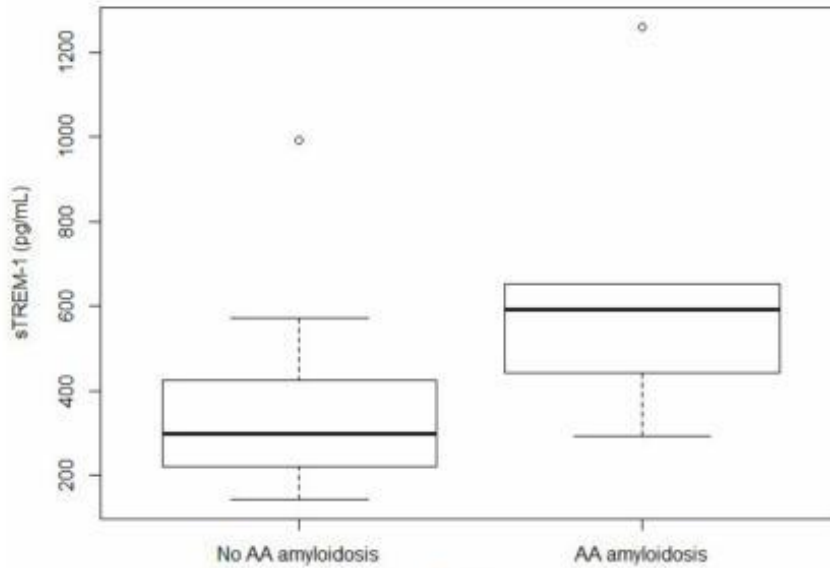
**Table 1. Characteristics of 56 patients with familial Mediterranean fever included in this study**

	All (n = 56)	FMF with amyloidosis (n = 6)	FMF without amyloidosis (n = 50)	p-value
Male, n (%)	19 (33.9%)	2 (33.3%)	17 (34.0%)	1
Mean age, years (SD)	43.0 (16.9)	60.2 (16.3)	40.9 (11.2)	<10 <sup>-4</sup>
Homozygous <i>MEFV</i> mutation, n (%)	49 (87.5%)	6 (100.0%)	41 (82.0%)	1
FMF attacks during the study, n (%)	11 (19.6%)	0 (0.0%)	11 (22.0%)	0.33
Serum sTREM-1 level (pg/mL), mean (SD)	367.3 (198.0)	639.0 (331.8)	334.7 (150.5)	<0.01
Serum creatinine level (μmol/L), mean (SD)	76.9 (78.8)	131.5 (67.4)	71.4 (77.4)	<0.01
C reactive protein, (mg/L), mean (SD)	16.0 (24.6)	2.8 (2.0)	17.6 (25.6)	0.08
Serum A amyloid (> 6 mg/l), mean (SD)	24.7 (53.3)	0 (0.0)	27.8 (55.8)	<0.05

*sTREM-1*: soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1; *MEFV*: Mediterranean fever; *FMF*: familial Mediterranean fever

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Figure 1. Serum level of sTREM-1 in 56 patients with familial Mediterranean fever according to AA amyloidosis status**



sTREM-1 was detectable in all patients. The mean rate (SD) of sTREM-1 was significantly higher among FMF patients with AA amyloidosis versus without: 639.0 (331.8) pg/mL versus 334.7 (151.5) pg/mL, respectively.

*sTREM-1: soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1*

## 9 RESUME

### **Etude du biomarqueur sérique sTREM-1 dans la polyarthrite rhumatoïde et la fièvre méditerranéenne familiale**

Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (TREM-1) est un récepteur de surface pro-inflammatoire exprimé principalement sur les monocytes et les neutrophiles. L'objectif était de déterminer si le taux sérique de la forme soluble de TREM-1 (sTREM-1), qui reflète l'activation de TREM-1, était associé à l'activité de la maladie dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), modèle de maladie auto-immune inflammatoire polygénique et la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), modèle de maladie auto-inflammatoire. Dans la population PR nous avons également étudié si sTREM-1 pouvait prédire la réponse au traitement biologique.

Dans la PR, nous avons réalisé une étude ancillaire de l'essai national français ROC (NCT01000441) dans lequel 300 patients PR en échec d'une première ligne de traitement par anti-TNF $\alpha$  étaient randomisés pour recevoir soit un seconde traitement anti-TNF $\alpha$  soit un traitement non anti-TNF $\alpha$ . sTREM-1 était dosé chez les 272 patients ayant du sérum disponible à l'inclusion. sTREM-1 était corrélé au score d'activité de la PR mais également à des paramètres cliniques d'activité tels que le nombre de synovites et l'évaluation globale par le patient. sTREM-1 n'était pas prédictif de la réponse au traitement.

Dans la population FMF, sTREM-1 était dosé chez 56 patients suivis au centre national français de la FMF. sTREM-1 n'était pas associé aux paramètres clinico-biologiques d'activité de la maladie mais était significativement plus élevé chez les patients atteints d'amylose AA, la plus grave complication de la FMF.

Ces données suggèrent une implication possible de la voie TREM-1 dans la physiopathologie de ces deux maladies inflammatoires.

**Mots clés (français) :** TREM-1, polyarthrite rhumatoïde, fièvre méditerranéenne familiale, activité de la maladie, biomarqueur.

**Serum level of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (sTREM-1) in rheumatoid arthritis and familial Mediterranean fever.**

Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (TREM-1) is a pro-inflammatory cell surface receptor expressed mainly on monocytes and neutrophils. The objective was to determine whether the serum level of the soluble form of TREM-1 (sTREM-1), which reflects TREM-1 activation, was associated with disease activity in rheumatoid arthritis (RA), a model of polygenic autoimmune disease and familial Mediterranean fever (FMF), a model of rare autoinflammatory disease associated with *MEFV* mutations. We also investigated whether sTREM-1 could predict the response to biologics in RA.

In RA, we conducted an ancillary study of the French national ROC (NCT01000441) trial in which 300 RA patients with an inadequate response to a 1st line anti-TNF agent were randomized to switch to either a 2nd anti-TNF or a non-anti-TNF agent. Serum sTREM-1 level was assessed in 272 patients with available serum samples at baseline. sTREM-1 was correlated to RA disease activity score but also to specific disease activity features such synovitis and patient global. sTREM-1 was not predictive of treatment response.

In the FMF population, sTREM-1 was assessed in 56 patients followed at the French National FMF Centre. sTREM-1 was not associated with clinical or biological features of disease activity but was significantly higher in patients with AA amyloidosis, the most serious complication of FMF.

These data suggest an interesting involvement of the TREM-1 pathway in the pathophysiology of these two inflammatory diseases.

**Keywords (english):** TREM-1, rheumatoid arthritis, familial Mediterranean fever, disease activity, biomarkers.

**Université Paris Descartes**  
**Faculté de Médecine Paris Descartes**  
**15, rue de l'École de Médecine**  
**75270 Paris cedex 06**