

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1699

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Quentin CHARBONNIER**

le 18 octobre 2021

**Devenir des auto-anticorps  
au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde  
en rémission stable et prolongée**

Directeur de thèse : Pr Alain CANTAGREL

**JURY**

Monsieur le Professeur Arnaud CONSTANTIN	Président
Monsieur le Professeur Alain CANTAGREL	Assesseur
Monsieur le Professeur Guy SERRE	Assesseur
Monsieur le Docteur Guillaume COUTURE	Assesseur

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1699

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Quentin CHARBONNIER**

le 18 octobre 2021

**Devenir des auto-anticorps  
au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde  
en rémission stable et prolongée**

Directeur de thèse : Pr Alain CANTAGREL

**JURY**

Monsieur le Professeur Arnaud CONSTANTIN	Président
Monsieur le Professeur Alain CANTAGREL	Assesseur
Monsieur le Professeur Guy SERRE	Assesseur
Monsieur le Docteur Guillaume COUTURE	Assesseur



**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**

**37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex**

**Doyen : D. CARRIE**

**P.U. - P.H.**

**P.U. - P.H.**

**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

**2ème classe**

M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine (C.E)	Immunologie (option Biologique)
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétiq
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVÉAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

**P.U. Médecine générale**

M. OÜSTRIC Stéphane (C.E)

**Professeur Associé de Médecine Générale**

Mme IRI-DELAHAYE Motoko

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**P.U. Médecine générale**

M. MESTHÉ Pierre

**Professeur Associé Médecine générale**

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

**Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène**

Mme MALAUAUD Sandra

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL**

**133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex**

**P.U. - P.H.**

**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Manique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALNIER Michel (C.E)	Cardiologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

**Professeur Associé de Médecine Générale**

M. STILLMUNKES André

**Doyen : E. SERRANO**

**P.U. - P.H.**

**2ème classe**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AJUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Oto-rhino-laryngologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

**P.U. Médecine générale**

Mme ROUGE-BUGAT Mano-Eve

**Professeur Associé de Médecine Générale**

M. BOYER Pierre

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**  
**37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex**

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL**  
**133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex**

**M.C.U. - P.H.**

**M.C.U. - P.H.**

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.A. Médecine Générale**

Mme FREYENS Anne  
M. CHICOULAA Bruno  
Mme PUECH Marielle

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
M. ESCOURROU Emile

**M.C.A. Médecine Générale**

M. BIREBENT Jordan  
Mme BOURGEOIS Odile  
Mme BOUSSIER Nathalie  
Mme LATROUS Leila

# Remerciements

## Aux membres du Jury :

- **A monsieur le Pr CANTRAGEL**, de m'avoir encadré tout au long de ce travail et transmis votre savoir.
- **A monsieur le Pr CONSTANTIN**, de présider ce jury, de me soutenir dans mes choix de formation et de diriger avec sérieux le DES de rhumatologie.
- **A monsieur le Pr SERRE**, de me faire l'honneur de votre présence et expertise en immunologie.
- **A Monsieur le Dr COUTURE**, de me faire l'honneur de ta présence, d'être toujours là pour répondre à mes questions, m'encourager et m'instruire sur les pathologies osseuses et du métabolisme phosphocalcique.

## A mes collègues :

- **Mes co-internes et amis**, Serena, Marie, Julia, Enzo, Diane, Léa, Marc, Saeed, Esther, Mickael, Camille, Jérémy et Elodie de m'avoir supporté durant ces semestres d'internat, transmis vos connaissances et partagé de nombreux fous rires.
- **Mes chefs**, Pr Adeline RUYSSSEN-WITRAND, Hélène, Loukianos, Pierre, Pierre-Emmanuel, Charlène, Numa, Christine, Laurent, Bénédicte, Marion, Danielle, Aurélie de m'avoir transmis votre savoir, votre vision de la rhumatologie et la médecine en général à travers vos spécialités.
- **Au Dr Antoine ELYN**, médecin au centre d'étude et de traitement de la douleur à Purpan pour son aide dans la méthodologie et l'analyse statistique.

## A ma famille :

- **Mes parents**, de m'avoir permis d'être dans les meilleures conditions possibles pour réussir ces études, transmis vos valeurs et fait moi de ce que je suis devenu.
- **Ma famille et belle famille**, pour leur affection et leur bienveillance.
- **Ma femme Anne**, de m'avoir toujours soutenu durant ces longues années d'études et de partager ma vie.

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER  
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

## ***Serment d'Hippocrate***

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,  
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,  
de l'honneur et de la probité.  
Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,  
mes confrères et la société.*

# **TRAVAIL DE THESE**

# Tables des matières

<b>Liste des abréviations</b> .....	11
<b>Introduction</b> .....	12
<b>Rappels</b> .....	15
<b>I – La rémission de la polyarthrite rhumatoïde</b> .....	15
I-1 – La rémission clinique .....	15
I-2 – La rémission radiologique .....	16
I-3 – La fréquence de la rémission .....	18
<b>II – Le facteur Rhumatoïde</b> .....	20
<b>III – Les anticorps anti-protéines citrullinées</b> .....	22
<b>IV – Utilité des auto-anticorps au cours de la polyarthrite rhumatoïde</b> .....	25
IV-1 – Valeur diagnostique .....	25
IV-1-1 – Le facteur rhumatoïde .....	25
IV-1-2 – Les ACPA .....	26
IV-2 – Valeur prédictive .....	28
IV-2-1 – De l'évolution d'arthralgies vers une polyarthrite rhumatoïde .....	28
IV-2-2 – De l'atteinte structurale .....	30
IV-2-3 – De l'atteinte extra-articulaire .....	30
IV-2-4 – De la réponse thérapeutique .....	31
<b>V – Intérêt des auto-anticorps dans la gestion de la rémission de la polyarthrite rhumatoïde</b> .....	33

<b>Étude du devenir des auto-anticorps au cours de la polyarthrite rhumatoïde en rémission stable et prolongée</b> .....	36
<b>I – Objectifs du travail</b> .....	36
I-1 – Objectif principal .....	36
I-2 – Objectifs secondaires .....	36
<b>II – Matériels et méthodes</b> .....	37
II-1 – Type d’étude .....	37
II-2 – Patients .....	37
II-3 – Données recueillies .....	37
II-4 – Méthodes d’analyses .....	39
<b>III – Résultats</b> .....	40
III-1 – Données démographiques de la cohorte .....	40
III-2 – Évolution des auto-anticorps au cours de la rémission stable de la polyarthrite rhumatoïde .....	43
<b>Discussion</b> .....	49
<b>Conclusion</b> .....	54
<b>Bibliographie</b> .....	55
<b>Résumé</b> .....	68

# Listes des abréviations

- PR : Polyarthrite Rhumatoïde
- ACPA : Anti-Citrullinated Peptide Antibodies (anticorps anti-peptides citrullinés)
- Anti CCP : Anti Cyclic Citrullinated Peptide (anti-peptide cycliques citrullinés)
- AhFibA : Anti-human Fibrinogen Antibodies (anticorps anti-Fibrinogène humain citrulliné)
- FR : Facteur Rhumatoïde
- ACAN : Anticorps Anti-Nucléaire
- CRP : Protéine C Réactive
- VS : Vitesse de Sédimentation
- TNF : Tumor Necrosis Factor
- IL : Interleukine
- SFR : Société Française de Rhumatologie
- ACR : American College of Rheumatology
- EULAR : European League Against Rheumatism
- Ig : Immunoglobuline
- DAS28 : Disease Activity Score 28
- CDAI : Clinical Disease Activity Index
- SDAI : Simplified Disease Activity Index
- DMARD : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
- MTX : METHOTREXATE
- MCP : MétaCarpo-Phalangienne
- IPP : Inter-Phalangienne Proximale
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- HzR : Hazard Ratio
- AC : Alain Cantagrel

# Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle touche principalement les articulations, c'est une maladie auto-immune de la membrane synoviale, d'évolution chronique ponctuée de poussées inflammatoires, qui s'associe également à des manifestations extra-articulaires (cutanée, pulmonaire, hématologique, ophtalmologique...).

Son évolution naturelle est à l'origine d'une destruction articulaire et de conséquences fonctionnelles de gravité variable entre les individus. Sa physiopathologie n'est pas encore totalement comprise. Elle survient sur un terrain génétique prédisposant (ne représentant que 60 % des facteurs favorisants), au contact de facteurs environnementaux multiples (tabagisme, microbiote...) à l'origine d'une réaction inflammatoire et d'une réponse immunitaire innée et adaptative non contrôlée. Au sein de la synovite rhumatoïde ou pannus synovial, il est trouvé des monocytes, macrophages, lymphocytes, polynucléaires et synoviocytes produisant des médiateurs de l'inflammation (TNF, IL-1, IL-6), à l'origine des érosions osseuses typiques de la maladie et de la destruction articulaire (1)

La prévalence dans le monde est variable selon les continents. En effet, celle-ci serait de 0.3 à 0.8 % en Asie, 0.8 % en Europe et Amérique du Nord, 3.3 % dans les zones urbaines Sud-Africaines et jusqu'à 6 % dans certaines tribus Indiennes à haut taux de consanguinité (2–4). L'incidence annuelle est évaluée entre 20 et 140 nouveaux cas/ 100 000 habitants (5), avec un pic de début de la maladie vers 50 ans mais pouvant toucher les individus de tout âge. Il est observé une nette prédominance féminine (sexe ratio 3/1) qui s'atténue avec l'âge. On considère qu'en France il y aurait environ 300 000 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Le diagnostic peut être difficile, mais il doit être précoce afin d'initier une prise en charge rapide : c'est la « fenêtre d'opportunité », facteur pronostic majeur concernant l'évolution ultérieure. Le mode d'apparition le plus fréquent (70 %) est une polyarthrite volontiers symétrique et acromélique (poignets, MCPs, IPPs, avant-pieds), respectant les articulations inter-phalangiennes distales, accompagnée dans 90 % des cas d'un syndrome inflammatoire biologique (CRP augmentée et VS accélérée). Le rythme des douleurs est

classiquement inflammatoire avec un réveil nocturne en deuxième partie de nuit et un dérouillage matinal prolongé (supérieur à 30 minutes). Néanmoins elle peut toucher toutes les articulations synoviales ainsi que la charnière cervicale atloïdo-axoïdienne. Elle peut parfois débiter sous forme d'une polyarthrite aigue fébrile (20 % des cas) ou, chez les sujets plus âgés, par une atteinte purement rhizomélique pouvant se confondre avec une pseudo-polyarthrite rhizomélique. A noter que la présence de ténosynovites est également fortement évocatrice de PR, notamment celle touchant les fibulaires, extenseurs ulnaires du carpe et fléchisseurs/extenseurs des doigts (6).

La polyarthrite rhumatoïde est caractérisée par la production d'auto-anticorps présents dans 70 % des cas au début de la maladie, éléments importants pour le diagnostic précoce de la maladie. Les anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA), IgG dirigées contre des protéines citrullinées, et le facteur rhumatoïde (FR), le plus souvent une IgM dirigée contre la portion Fc des IgG, sont les marqueurs immunologiques de la maladie. Ils sont inclus dans les critères de classification ACR/EULAR de 2010 pouvant servir d'aide diagnostique.

Une PR non traitée entraîne souvent une destruction articulaire, la perte de fonction, un handicap ainsi qu'une surmortalité (7,8). Depuis une vingtaine d'années, de nombreux traitements efficaces ont été développés grâce à une meilleure connaissance physiopathologique et donc la découverte de cibles thérapeutiques. Ce sont ces progrès qui ont permis d'améliorer le pronostic de la maladie.

La définition de la sévérité de la PR n'est pas stricte, mais s'évalue sur la présence de signes extra-articulaires, de l'importance de la destruction articulaire, d'atteinte nécessitant une prise en charge chirurgicale... Il existe des facteurs de mauvais pronostic quant à l'évolution structurale, un grand nombre d'articulations touchées, les nodules rhumatoïdes et manifestations extra-articulaires, l'importance du syndrome inflammatoire, la précocité des érosions, le gène HLA DRB1\*04 et bien sûr être FR ou ACPA positif (6).

L'actuelle stratégie du traitement à la cible (« treat-to-target » des anglo-saxons) rend possible un meilleur contrôle de la maladie sans néanmoins la guérir, avec le METHOTREXATE qui constitue la pierre angulaire du traitement de la PR. Les traitements actuellement disponibles sont répartis en 3 classes :

- Traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARDs)

- METHOTREXATE, LEFLUNOMIDE, SULFASALAZINE. Le PLAQUENIL utilisé en monothérapie n'est pas reconnu comme un traitement de fond de la PR mais il trouve sa place dans des combinaisons, que ce soit en bithérapie avec le MTX ou en trithérapie.
- Traitements de fond biologiques (bDMARDs)
  - Anti-TNF (INFLIXIMAB, GOLIMUMAB, ETANERCEPT, CERTOLIZUMAB pégylé et ADALIMUMAB), inhibiteur du récepteur de l'IL-6 (TOCILIZUMAB, SARILUMAB), inhibiteur de l'activation des lymphocytes T (ABATACEPT), inhibiteur des lymphocytes B (RITUXIMAB). Ces traitements biologiques peuvent être groupés en 2 familles : anti-cytokine (TNF ou IL-6) ou anti-cellule (lymphocyte T ou lymphocyte B).
- Traitements de fond ciblés synthétiques (tsDMARDs)
  - Inhibiteurs sélectifs et non sélectifs de Janus Kinase ou JAKi (TOFACITINIB, BARICITINIB et UPADACITINIB)

L'innovation thérapeutique au cours de ces vingt dernières années, associée à une prise en charge précoce, adaptée et ciblée qui repose en grande partie sur le METHOTREXATE utilisé de façon optimale, a permis d'augmenter singulièrement la fréquence de la rémission. L'objectif de notre travail est d'évaluer le devenir des marqueurs immunologiques associés à la PR chez les patients qui obtiennent un état de rémission stable et prolongée. Avant de présenter le travail et les résultats, il sera fait un rappel de la définition de la rémission au cours de la PR. Il sera également présenté la place et la signification des ACPA et du FR au cours de la PR.

# Rappels

## I – La rémission de la polyarthrite rhumatoïde

La rémission peut se définir à plusieurs niveaux : clinique et radiographique.

### I-1 – La rémission clinique

La rémission clinique se définit comme l'absence de signes et de symptômes d'activité inflammatoire, tant sur le plan de l'interrogatoire et de l'examen physique que de la biologie. C'est cette rémission clinique qui est l'objectif thérapeutique (la cible) à atteindre pour tout patient débutant une PR (« treat to target »). Il est cependant admis qu'un faible niveau d'activité peut constituer la cible à atteindre, notamment pour des PR avancées dans le cours de la maladie, en cas de fort risque infectieux ou après échec de nombreuses lignes thérapeutiques. Ce n'est pas tant obtenir la rémission à un instant « t », mais la maintenir sur le long terme qui améliore le pronostic des patients. Ainsi, la rémission persistante est définie par une période de 3 à 6 mois sans poussée évolutive (9). La rémission stable est un facteur important de bonne qualité de vie, de bonne évolution sur le plan radiographique et permet de diminuer la mortalité, qui est plus élevée que dans la population saine (10–14). Le bénéfice est d'autant plus marqué que la rémission est prolongée dans le temps.

La rémission clinique est habituellement évaluée par un critère composite, le plus utilisé étant le Disease Activity Score 28 (DAS28). Le DAS28 prend en compte le nombre d'articulations douloureuses et gonflées sur 28 articulations cibles, l'évaluation par le patient du niveau d'activité de sa maladie et un paramètre biologique, soit la VS pour le DAS28-VS, soit la CRP pour le DAS28-CRP. La rémission est définie pour un DAS28-VS < 2.6 et un faible niveau d'activité entre 2.6 et 3.2. Cependant il est reproché à ce critère d'être trop permissif car la présence d'une ou plusieurs synovites n'empêche pas d'atteindre la rémission (15). Bien qu'il semble être encore plus permissif en utilisant les mêmes seuils que le DAS28-VS (16), le DAS28-CRP est très utilisé et validé pour évaluer l'amélioration clinique et les effets thérapeutiques bien que les seuils restent à définir (17). La progression structurale au cours de la rémission semble de plus liée à la présence de synovites résiduelles (18,19).

A cause de ce côté permissif du DAS28, certains auteurs ont développé des critères d'évaluation de l'activité plus stricts pour définir la rémission :

- Le Simplified Disease Index (SDAI) qui comprend le nombre d'articulations gonflées (0 à 28), le nombre d'articulations douloureuses (0 à 28), l'évaluation de l'activité de la maladie par le patient et par le médecin (sur une EVA allant de 0 à 10) ainsi que la CRP (en mg/dL). La rémission est atteinte si le score est < 3.3 et la faible activité entre 3.4 et 11.
- Le Clinical Disease Activity Index (CDAI) identique au SDAI sans la CRP. La rémission est atteinte en cas de score inférieur ou égal à 2.8 et faible activité entre 2.8 et 10.

Cependant si le patient est en rémission selon le DAS28 avec un nombre de synovite résiduelle <2, la progression radiographique est comparable à celle observée chez des patients en rémission définie en accord avec le CDAI ou le SDAI (20).

Par ailleurs, l'ACR a proposé des critères de définition de la rémission principalement destinés aux études cliniques. Sur la base des paramètres que sont le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, l'activité de la maladie définie par le patient sur une EVA allant de 1 à 10 et la CRP en mg/dl, la rémission est reconnue si chacun de ces paramètres est simultanément inférieur ou égal à 1.

Selon les dernières recommandations de la SFR, le choix du critère devrait être personnalisé. En effet chez un patient atteint d'une PR d'évolution récente sous csDMARD, c'est le SDAI ou la rémission booléenne qui sont à préférer. En effet la persistance des synovites, tolérées par le DAS, augmente le risque de progression radiographique (20,21). Pour une PR avancée dans la maladie, ou associée à des manifestations d'arthrose importante ou à une fibromyalgie, ces critères semblent au contraire trop stricts. En effet, l'évaluation globale de la maladie dans la rémission booléenne est un facteur majeur empêchant d'atteindre la rémission, ce qui est montré dans l'étude METEOR où l'exclusion de ce paramètre multiplie par 3 le pourcentage de patients en rémission (22). En cas de traitement par inhibiteur de l'IL-6, la CRP n'est pas utilisable et l'utilisation du CDAI est alors à privilégier.

## **I-2 – La rémission radiologique**

La rémission radiologique ou plutôt l'absence d'évolutivité structurale correspond à l'absence de modifications sur des radiographies des mains et des pieds qui doivent être réalisées tous les 6 mois la première année, puis tous les ans pendant 3 à 5 ans, ainsi qu'en cas de modification thérapeutique selon les recommandations datant de 2014 de la SFR. Ce suivi strict des radiographies est cependant nuancé dans les recommandations de la SFR

actualisées en 2019, le recours au suivi radiographique pouvant être plus espacé pour les patients en situation de rémission sans synovite résiduelle sous thérapie ciblée. La précocité d'instauration d'un traitement est prédictif d'une meilleure évolution radiographique à 1 an (23). Il est donc recommandé d'initier un traitement de fond le plus tôt possible, idéalement dans les 3 mois suivant le diagnostic de PR, pour bénéficier de la « fenêtre d'opportunité » (12).

Depuis plusieurs années, l'échographie prend une place importante en rhumatologie, prolongeant l'examen clinique et donc la réflexion diagnostique et thérapeutique. De nombreuses études se sont attachées à évaluer l'intérêt de l'échographie dans la définition de la rémission, et à montrer son utilité pour prédire le risque de rechute à la diminution ou à l'arrêt des thérapeutiques, ainsi que l'évolutivité structurale en cas de synovites échographiques persistantes. Une étude menée par *Lillegraven S, et al.* a montré que des patients en rémission clinique, quel que soit l'indice utilisé, présentaient une évolutivité radiographique à 1 et 2 ans dans 20 % des cas pour une rémission définie selon les critères ACR-EULAR, 24 % selon le SDAI, 19 % selon le CDAI et 30 % si le DAS28 CRP était utilisé (14). Plusieurs études s'accordent à dire que l'échographie, malgré l'absence de consensus quant à sa place dans la prise en charge, permet de détecter des synovites chez des patients en rémission clinique quel que soit le critère utilisé, surtout chez des PR évoluées. Elle permet de prédire en cas de synovite en mode B avec doppler positif un risque de rechute [OR 3.2 (95 % IC 1.8, 5.9),  $p=0.001$ ] et d'évolution radiographique (24–28). Cependant, deux études, ARCTIC et TASER, comparant deux groupes de patients dont le suivi et l'intensification thérapeutique s'appuient ou non sur les données de l'échographie en plus de la clinique et de la biologie, n'ont pas mis en évidence de différence significative concernant la proportion de patients en rémission à 2 ans, l'évolution structurale radiographique et magnétique, l'activité de la maladie, la qualité de vie, la fonction malgré une escalade des thérapeutiques plus importante dans le groupe d'intervention (bénéficiant de l'échographie) (29,30), ce qui est confirmé par une revue de la littérature et méta-analyse de *Simpson T, et al.* (31). L'étude STARTER quant à elle semble montrer sans significativité statistique que la présence simultanée de synovites et ténosynovites Doppler positives est un facteur de rechute au cours du suivi sans impact radiographique ou fonctionnel (32). Finalement, il se pose également la question des articulations à étudier pour un rapport bénéfice temps et coût favorable. A ce jour l'échographie est une précieuse aide diagnostique (33) et pour guider les ponctions/infiltrations. Toutefois, son utilisation pour affirmer la rémission ou non et modifier les

thérapeutiques semble à juger au cas par cas. Elle est peut-être plus utile en cas de comorbidités associées type fibromyalgie ou arthrose avec d'importantes plaintes pouvant entraîner une surévaluation par le patient de l'activité de sa maladie. Actuellement son utilisation systématique augmente le coût et l'utilisation plus intensive et fréquente des biothérapies (34).

### **I-3 – La fréquence de la rémission**

Globalement depuis les années 2000 le taux de PR en rémission a progressé, les registres nationaux faisant état de 40 % de rémission en Norvège (35) et 50 % pour la cohorte française ESPOIR (36) selon le DAS28. Une étude suédoise sur les variations de pourcentage de rémission prolongée entre le 20<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> siècle montre qu'en 1994 seulement 4.9 % des patients étaient en rémission prolongée à 5 ans des premiers symptômes, 15.7 % en 1999 contre 45.3 % en 2009 (37). L'étude norvégienne NOR-DMARD, qui compare le niveau d'activité de la maladie à l'initiation d'un traitement par METHOTREXATE seul ou associé à un anti-TNF ainsi que la réponse à 6 mois entre les années 2000 et 2010, montre que le traitement est mis en place pour un niveau d'activité plus bas et plus précocement (médiane 10 mois vs 10 jours) après le début de la maladie, également à une dose plus importante (pour le METHOTREXATE). Il en résulte une diminution de l'utilisation de la corticothérapie à 6 mois, mais surtout une franche augmentation du taux de rémission à 6 mois quel que soit le critère cible choisi. Ainsi, pour le METHOTREXATE en monothérapie on obtient 38 % de rémission DAS28 en 2009-2010, contre 18 % en 2000-2002 (35). Cette amélioration peut s'expliquer par un diagnostic plus précoce notamment grâce :

- Aux critères ACR/EULAR 2010 qui permettent d'établir un diagnostic même au stade de mono-arthrite,
- A l'échographie qui permet de mettre en évidence une synovite infra-clinique surtout si l'articulation est douloureuse,
- A une prise en charge améliorée par les stratégies de traitement ciblé (38) et de traitement serré, le « Tight control » des anglo-saxons, imposant un suivi fréquent tant que la cible n'est pas obtenue,
- Et grâce au développement de nouvelles thérapeutiques.

Les études concernant les facteurs favorisant le maintien de la rémission sont nombreuses mais principalement réalisées sur des PR d'évolution récente. On retrouve alors une faible activité clinique au diagnostic, une courte durée d'évolution, la rémission profonde,

le sexe masculin, l'âge jeune, l'absence d'auto-anticorps et un faible nombre d'érosion initiales (39–44). Au contraire, la présence de nombreuses articulations douloureuses, un IMC élevé (45), une longue durée d'évolution (40), le statut ACPA positif (46–48) sont des facteurs ayant un impact négatif sur la possibilité d'atteindre une rémission prolongée.

Cependant, la fréquence de la rémission est dépendante des critères de rémission utilisés. L'étude ARCTIC réalisée sur des PR évoluant depuis moins de 2 ans retrouve un taux de rémission prolongée (8 mois) de 53 % avec le DAS28-CRP (< 1.6) et de 24 % avec les critères booléens ACR/EULAR de rémission ; la différence est surtout influencée par le nombre d'articulations douloureuses et l'évaluation de l'activité par le patient (45).

Des résultats similaires sont observés dans l'étude NOR-DMARD. La rémission à 6 mois de l'initiation d'un traitement par Méthotrexate (période 2009-2010) est obtenue pour 14% des patients avec le critère ACR EULAR, 22 % avec le CDAI, 23% avec le SDAI et 38 % pour le DAS28. Les résultats sont superposables pour le groupe Méthotrexate associé à un anti-TNF (jusqu'à 46 % de rémission pour le DAS28 à 6 mois et 22% pour l'ACR EULAR). De plus, la corrélation entre l'année du début du traitement et l'augmentation du taux de rémission est observable pour tous les critères dans les mêmes proportions (35).

La notion de rémission persistante n'est pas encore consensuelle mais est un objectif à atteindre et atteignable. En effet, l'activité persistante du rhumatisme et les rechutes sont les facteurs favorisant la progression radiologique, la dégradation des capacités fonctionnelles, la diminution de la qualité de vie et la surmortalité. De plus, la rémission persistante rend envisageable d'entreprendre une désescalade voire un arrêt des thérapeutiques et d'approcher l'état de « guérison ». Cependant les différentes études à ce sujet n'utilisent ni les mêmes critères ni la même durée. Finalement, il est évoqué dans les recommandations européenne de 2017 qu'une durée de 6 mois, sans signe d'activité nécessitant une modification thérapeutique, soit le minimum à atteindre pour parler de rémission prolongée.

Cette rémission prolongée semble un objectif plus atteignable pour les PR d'évolution récente. En effet, plus le délai pour atteindre la rémission est court, plus le taux de rémission prolongée est élevé (49), ce qui confirme le concept de fenêtre d'opportunité thérapeutique (étude U-Act-Early, PRIZE, tREACH, AVERT) (50). Néanmoins, il se pose toujours la question du critère à utiliser, le pourcentage de rémission prolongée étant très différent en fonction de l'utilisation d'un critère plus ou moins strict (40 % pour le DAS28, contre 7-17% pour le CDAI,

SDAI et critère booléen dans l'étude COBRA). De façon similaire *Svensson B. et al. ont* montré que dans leur cohorte de patients, la rémission aux différentes consultations à 1/2/5 et 8 étaient observées pour 14 % des patients selon le DAS28, 5 % selon le SDAI et 3 % selon les critères booléens (51).

Pour conclure, il nous semble raisonnable, dans notre pratique clinique actuelle, d'utiliser le critère le plus familier pour le rhumatologue, à savoir le DAS28, de garder pour seuil de rémission le chiffre de 2.6, de considérer la rémission stable et prolongée si ce seuil persiste à deux consultations successives sur une durée minimale d'un an, en veillant à traiter toute synovite résiduelle et en vérifiant l'absence d'évolutivité radiographique.

## **II – Le facteur Rhumatoïde**

Le facteur rhumatoïde est le premier auto-anticorps découvert au cours de l'histoire de la polyarthrite rhumatoïde il y a environ 70 ans. Il a été intégré pour la première fois aux critères diagnostiques de l'ARA (American Association of Rheumatology) en 1956. C'est un anticorps, le plus souvent de classe IgM, parfois IgG ou IgA, dirigé contre le Fc des immunoglobulines. Actuellement seul le FR de classe IgM est utilisé en clinique.

L'histoire débute en 1937 à Oslo, Eric Waaler observe qu'une partie des sérums qu'il utilise pour le sérodiagnostic de syphilis (réaction de fixation du complément) agglutine les globules rouges. Il montre que seuls les globules rouges de mouton sensibilisés par de l'antiglobuline de lapin anti-mouton s'agglutinent.

Ce n'est qu'après la seconde guerre mondiale, en 1947 aux États-Unis dans le laboratoire de Melvin Rose que l'histoire continue. Une technicienne, Elisabeth Pearce atteinte d'une polyarthrite rhumatoïde, chargée de réaliser la réaction de fixation du complément pour le sérodiagnostic de rickettsiose, teste son propre sérum et constate l'agglutination décrite par E. Waaler. Melvin Rose et Charles Ragan (le rhumatologue d'E. Pearce) décident alors de tester des sérums de PR actives. La réaction d'agglutination étant reproductible, c'est en 1948 que naît le sérodiagnostic de PR sous le nom de réaction de Waaler-Rose, remplacé par Pike en 1949 par le terme "Facteur Rhumatoïde".

A partir de 1950, les études sur le Facteur Rhumatoïde se succèdent, avec quelques avancées notables. En 1954, George Heller montre que le sérum de lapin peut être remplacé par des gammaglobulines du sérum présentes dans la fraction II de Cohn. En 1956 Singer et

Plotz décide de simplifier le test en fixant les gammaglobulines sur des particules inertes de Latex et le premier test au latex sera commercialisé en 1959. Les études de performance de l'époque retrouvent une sensibilité oscillante entre 53 et 94 % pour le test au latex avec une spécificité moindre que la réaction de Waaler-Rose.

Sont ensuite développés des tests néphélométriques et turbidimétriques permettant de quantifier le FR, mais c'est en 1970, que le français Maiolini décrit la première utilisation d'un test ELISA encore utilisée actuellement, permettant de détecter le FR de classe IgM mais aussi de classe IgG ou IgA avec une meilleure sensibilité, reproductibilité et fiabilité (52). C'est durant cette même période que l'on identifie la substance agglutinée comme étant le fragment Fc des IgG, et le facteur agglutinant, la fraction Fab des IgM. Des travaux récents ont montré que le FR n'interagit pas avec les IgGs natives tant qu'elles ne sont pas liées à leur antigène correspondant (53,54). Ces mêmes travaux montrent que la fixation de l'IgG sur la surface pathogène (l'antigène cible) modifie la conformation tridimensionnelle de l'Ig et expose de nouveaux épitopes présents dans la région Fc de l'IgG à l'action du FR.

Dans des conditions physiologiques, la survenue d'une infection est associée à une production transitoire de FR de classe IgM de faible affinité, induite par des complexes immuns et des activateurs de lymphocytes B comme les lipopolysaccharides bactériens ou le virus d'Epstein-Barr (55). Ce FR a pour rôle d'aider à stabiliser les IgG liées aux parois bactériennes, de faciliter la clairance des complexes immuns en augmentant leur taille et leur stabilité, d'aider les lymphocytes B à entrer en contact avec les complexes immuns pour faciliter la présentation aux cellules T, et de faciliter la fixation du complément (56). Par ces différentes actions, le FR est essentiel pour protéger l'hôte contre les infections et pour limiter le risque de réponse immune redondante en facilitant la clairance des anticorps et des complexes immuns.

Dans la PR, le FR est présent à un plus haut taux et avec une plus grande affinité. Il est produit par des plasmocytes présents dans la synoviale inflammatoire (57–59), il participe à la formation des complexes immuns dans la synoviale inflammatoire, à l'activation du complément et à l'infiltration leucocytaire (56). Néanmoins, il n'y a pas de preuve dans la littérature que le FR soit directement impliqué dans le déclenchement d'une polyarthrite rhumatoïde. Il serait plutôt secondaire à l'inflammation (60). En revanche, les complexes immuns contenant du FR semblent avoir un rôle dans l'apparition d'une vascularite et des nodules rhumatoïdes (61,62).

Des travaux plus récents apportent des informations complémentaires intéressantes. Il existe des FRs "régulateurs" (regFR) (63,64) capables d'induire expérimentalement une résistance à l'arthrite au collagène. La présence de ce regFR, de spécificité différente du FR pathogène, serait associée à la rémission de la maladie articulaire. Le caractère immunosuppresseur du FR est également évoqué en raison de sa capacité à rendre moins efficace in vitro la réponse immune anti tumorale. Ainsi, la présence de FR de classe IgM s'avère être un facteur pronostique de moindre survie au cours des cancers du poumon à petite cellule traités par anti-PD-1 (65).

Après plus de 80 ans d'existence, le FR n'a toujours livré tous les secrets de son rôle physiologique et de ses conséquences pathologiques. Il reste néanmoins un marqueur intéressant de la polyarthrite rhumatoïde.

### **III – Les anticorps anti-protéines citrullinées**

Les ACPA sont actuellement les auto-anticorps les plus spécifiques connus pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde. Souvent présents avant même les premiers signes cliniques de la maladie, ils permettent un diagnostic et une prise en charge thérapeutique précoces, qui sont des facteurs déterminants d'une évolution clinique et structurale favorable (12,66,67). Ils ont été intégrés aux critères diagnostiques ACR/EULAR de la PR en 2010.

L'histoire des ACPA débute en 1964 lorsque *Nienhuis RL, et al.* identifient pour la première fois un auto-anticorps appelé facteur anti-périnucléaire (APF), dirigé contre les granules cytoplasmiques de cellules de muqueuse buccale en immunofluorescence indirecte. Cet auto-anticorps était présent dans 90 % de sérum de PR avérées avec une spécificité allant de 73 à 99 % selon les études (68,69). En 1979, *Young BJ, et al.* découvrent par immunofluorescence indirecte un nouvel auto-anticorps présent dans le sérum de patients ayant une PR et ciblant le « stratum corneum » de l'épithélium d'œsophage de rat. Ces anticorps ont été appelés anticorps anti-kératine (70) et ont une sensibilité évaluée entre 36 et 59 % et une spécificité variant de 88 à 99 %. Leur utilisation en clinique a été limitée par leur faible reproductibilité et une standardisation difficile. Ce n'est que plus tard, en 1993 et 1995 que deux groupes montrent qu'il s'agit d'une même famille d'anticorps dirigés contre la filaggrine, protéine d'association des kératines au sein des cellules épithéliales (71–73). Ces anticorps sont alors appelés AFA pour « AntiFilaggrin Autoantibodies ». En 1998 est mis en évidence la nature citrullinée de cette filaggrine qui constitue les épitopes reconnus par les

AFA (74). La citrullination ou déimination est une modification post-traductionnelle irréversible réalisée par une enzyme appelée « peptidylarginine déiminase » (PAD) qui transforme des résidus arginine en citrulline. Cette modification génère des changements du pH, de la charge, du poids moléculaire des protéines concernées, modifiant potentiellement leur conformation tridimensionnelle et leur immunogénicité. La déimination est un phénomène naturel présent en situation d'inflammation, d'apoptose ou de kératinisation (74).

Le premier test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) a été simultanément développé en 1998 par *Shellekens GA, et al.* et *par Serre G, et al.*, utilisant des peptides citrullinés synthétiques, apparentés à la portion C-terminale de la Filaggrine, région riche en arginine. Pour augmenter la sensibilité du test, un petit nombre de peptides citrullinés dérivés de la filaggrine humaine a ensuite été cyclisé pour réaliser le test appelé anti-CCP1 pour « cyclic citrullinated peptide » par Eurodiagnostica en 2000-2001 (75). La Filaggrine étant cependant absente de l'articulation (76), et présente uniquement au niveau de l'épiderme, il a été généré un nouveau test ELISA appelé anti-CCP2 (2002) utilisant comme substrat un large spectre de peptides citrullinés créés par « le hasard », à partir de différents antigènes dont probablement des auto-antigènes naturels. Par la suite ont été identifiées des protéines citrullinées pouvant être impliquées dans le développement de la PR et donc des tests diagnostiques, formant le groupe des ACPA dont les plus étudiés sont la vimentine (anti-MCV ou anti-Sa) conséquence de l'apoptose macrophagique (77), le Fibrinogène (AhFibA) précurseur de la fibrine présent en abondance dans la synovite rhumatoïde (76), la fibronectine (78), l' $\alpha$ -énolase (anti-CEP1)(79) et le collagène de type II (anti-COLL2) composant du cartilage (80). Tous ces tests ont une excellente spécificité mais une sensibilité qui n'est pas supérieure au test anti-CCP2 qui reste à ce jour le test le plus utilisé en routine clinique de ville (81,82). A l'initiative du Pr Guy Serre, le CHU de Toulouse utilise simultanément l'anti-CCP2 et l'AhFibA pour le diagnostic de PR.

Concernant la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, il est évident que la découverte des ACPA a été une avancée majeure bien que leur rôle exact sur le développement de la maladie soit encore mal connu. C'est l'immunisation contre les protéines citrullinées qui constitue le trait spécifique de la PR, et non la présence des protéines citrullinées elles-mêmes. La citrullination est un phénomène physiologique et des protéines citrullinées peuvent être présentes au cours de tout processus inflammatoire (83,84),

d'amygdalite chronique, du diabète de type I ou de sclérose en plaque. Les protéines citrullinées sont normalement dégradées par les macrophages sans être détectées par les autres cellules de l'immunité. Au cours de la PR, lorsque l'apoptose et la nécrose dépassent les capacités physiologiques, l'accumulation de protéines citrullinées produites par les PAD des cellules de l'immunité infiltrant la synoviale, augmente l'accessibilité des antigènes aux cellules de l'immunité entraînant la génération d'auto-anticorps, de complexes immuns, de cytokines, et in fine d'une inflammation chronique (85). Cette immunisation est facilitée par le terrain génétique particulier de la PR, à savoir l'épitope partagé HLA-DR-B1 (86–88), et par le tabagisme ou l'association des deux (89). Les peptides citrullinés seraient apprêtés et présentés par les cellules dendritiques et les macrophages, exprimant ces molécules HLA de classe II caractérisées par une séquence peptidique commune dénommée « épitope partagé », localisée au sein de la 3e région hypervariable des chaînes bêta des molécules HLA-DR4 ou HLA-DR1, aux lymphocytes T CD4+ naïfs, contribuant à la production de cytokines pro-inflammatoires, à l'activation et à la différenciation des lymphocytes B auto-réactifs, menant aux plasmocytes synthétisant le FR et les ACPA. Il a également été montré que le tabagisme est un facteur prédisposant au développement d'une PR avec un risque relatif de 2 à 3. En effet, il est significativement associé aux 70 % des PR ACPA positives et non associé au 30 % des PR ACPA négatives, probablement en lien avec l'augmentation de la citrullination par les macrophages en cas de tabagisme (90).

Les ACPA sont-ils une cause ou une conséquence ? Tout n'est pas encore clair mais leur spécificité sur laquelle nous reviendrons est telle qu'un lien physiopathologique encore inexpliqué semble évident.

Au cours des pathologies auto-immunes, les auto-anticorps agissent en général en activant la réponse immunologique via le système du complément ou via les récepteurs Fc (FcR) (91,92). Il a été montré que les ACPA peuvent activer la voie classique et alterner du complément (93), et cibler les cellules auto-immunes par le FcR. De plus, les complexes immuns contenant des ACPA et du fibrinogène citrulliné induisent une sécrétion de TNF via le FcR des macrophages (94,95). Cette production cytokinique et cette activation du complément semblent être plus importante lors de la présence simultanée d'ACPA et de FR (96–98). Il a aussi été montré que les ACPA influencent l'inflammation et sa chronicité en augmentant la production de NETs (Neutrophil Extracellular Traps) qui eux-mêmes induisent la production de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines par les fibroblastes synoviaux

(99,100). Les APCA sont également un marqueur de sévérité radiographique et il a été récemment identifié leur rôle direct dans l'ostéoclastogénèse (101,102), plus marqué pour les anti-MCV (103). Ce rôle semble également plus important en présence de FR. *Hecht C et al.* ont montré que des patients ACPA et FR positifs présentent des érosions plus importantes en taille et en nombre, que des patients simple positif ou ACPA négatif (60).

#### **IV – Utilité des auto-anticorps au cours de la polyarthrite rhumatoïde**

##### **IV-1 – Valeur diagnostique**

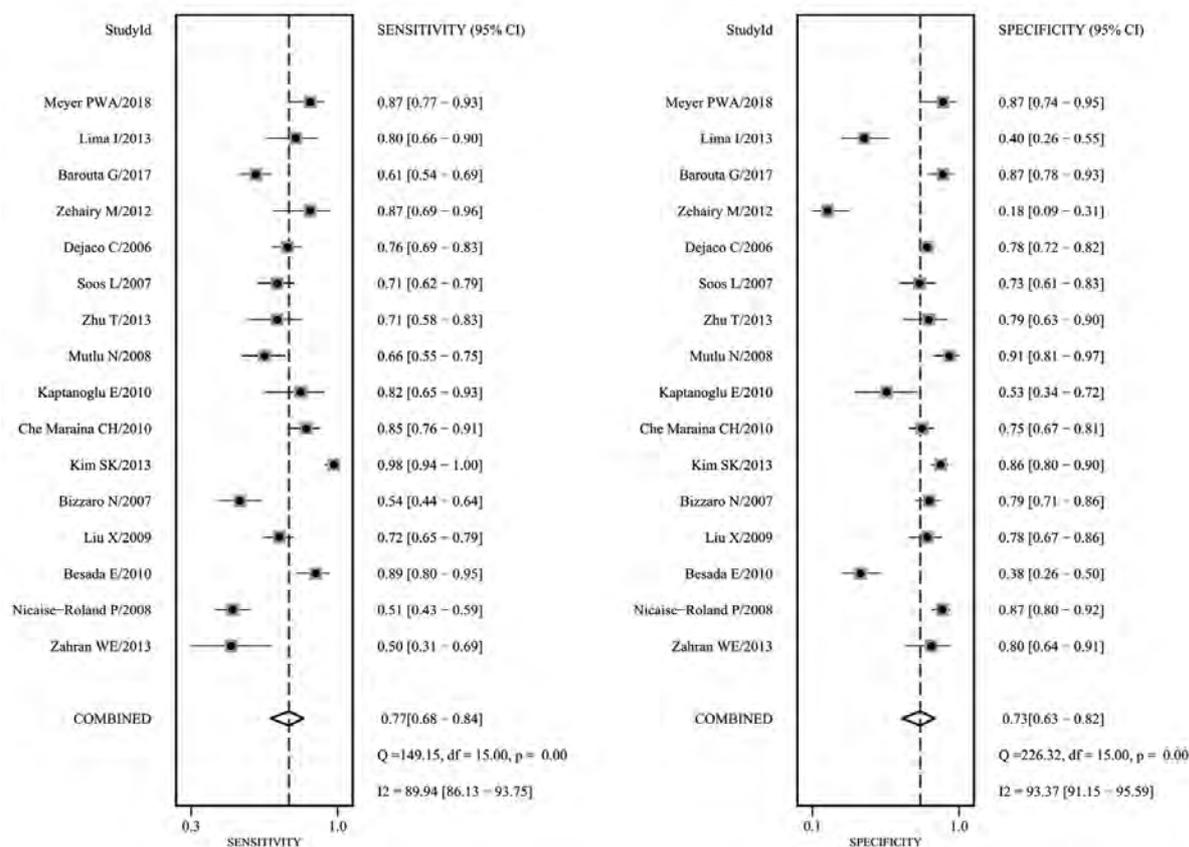
###### **IV-1-1 – Le FR**

Le facteur rhumatoïde a longtemps été le seul marqueur utile au diagnostic de PR, bien qu'ayant une spécificité insuffisante. En effet, le FR est trouvé positif dans la population générale chez des individus caucasiens en bonne santé entre 1.3 et 4 %. Cette fréquence chez le sujet sain augmente avec l'âge (104,105) et peut dans certaines tribus indiennes nord-américaines atteindre 30 % (106). Le FR peut également être détecté lors de certaines maladies infectieuses et autres maladies systémiques. Pour exemple, le FR est présent dans environ 75 % de Gougerot Sjögren primitif, 25 % des lupus érythémateux systémiques et sclérodermie systémique, plus de 90 % de cryoglobulinémie ainsi que dans 40 % des endocardites, 8 à 37 % des syphilis, 15 % des tuberculoses, 40 à 76 % des hépatites C (55).

Cependant dans les pathologies infectieuses, leur présence n'est que temporaire et la spécificité pour la PR semble augmentée avec le taux et avec l'association d'une positivité IgM et IgA (107). De plus, chez des sujets sains, le FR est poly-réactif, de faible affinité et à un taux peu élevé alors qu'il est en général à un titre plus élevé et qu'il possède une haute spécificité au cours de la PR (55). Ainsi, dans la méta-analyse de *Nishimura K, et al.* publiée en 2007 (108), sensibilité et spécificité du FR pour le diagnostic de PR sont évaluées respectivement à 69 % (IC 68 à 70 %) et 85 % (IC 84 à 86 %). Les études sur lesquelles repose cette méta-analyse sont hétérogènes dans leur conception. Les techniques et le seuil de positivité des tests sont variables dans le temps et les études réalisées avant les années 2000 retrouvaient des performances meilleures que celles obtenues avec les études plus récentes. Dans les recommandations de l'HAS de 2007, une synthèse des performances diagnostiques des différents auto-anticorps a été réalisée. La sensibilité pour le FR détecté par la réaction du latex ou de Waaler-Rose varie entre 28 et 55 % pour une spécificité qui va de 89 à 96 %. Avec la technique actuelle d'ELISA, la sensibilité varie entre 35 et 66 % et la spécificité entre 87 et

97 %, avec une relation inverse entre sensibilité et spécificité : plus élevée est la sensibilité, moins la spécificité est bonne.

Dans une méta-analyse récente (*Zhu J, et al.*) intégrant 33 études jugées de bonne qualité dont 16 évaluant ses performances, le FR affiche une sensibilité de 0.77 (0.68-0.84) pour une spécificité de 0.73 (0.63-0.82) (**Figure 1**) (109).



**Figure 1 : Forest-plot pour la sensibilité et la spécificité du FR pour le diagnostic de PR, la population contrôle étant constituée d'autres pathologies.**

#### IV-1-2 – Les ACPA

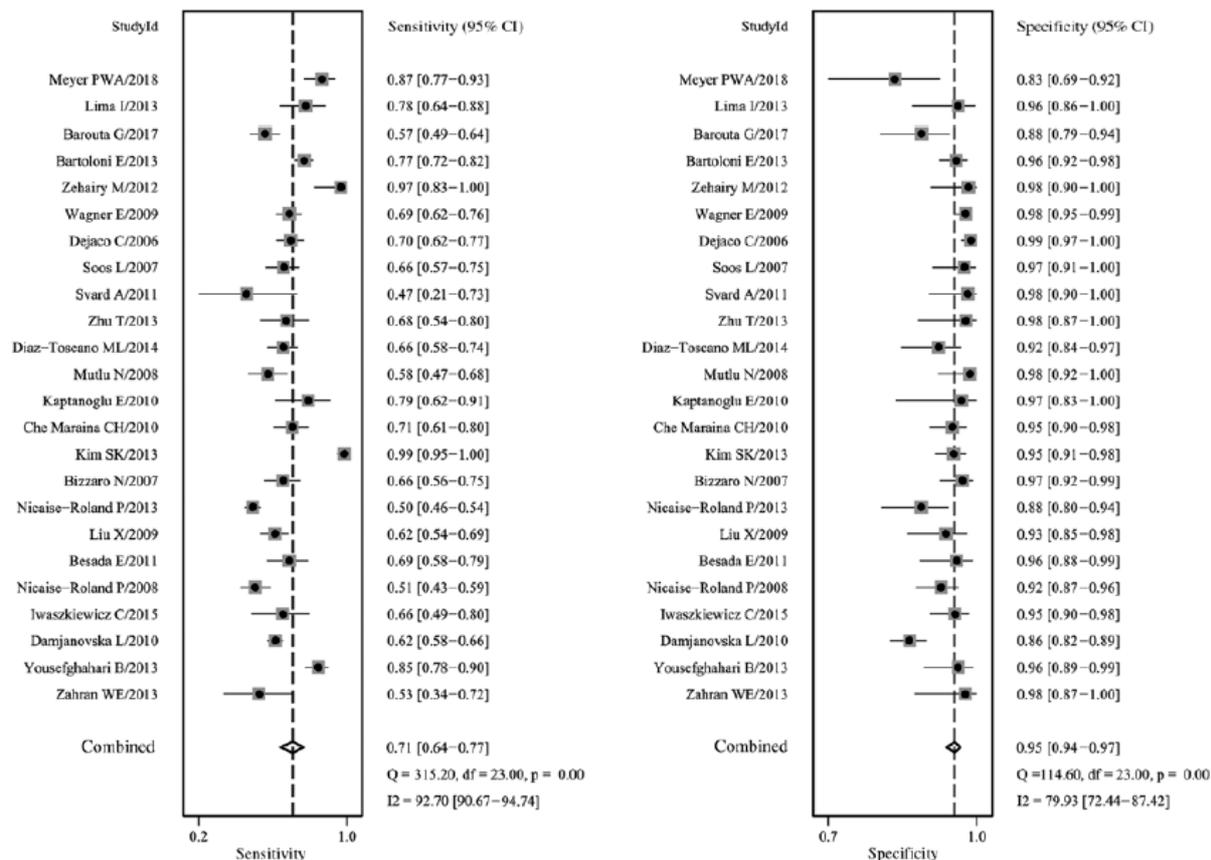
Les ACPA sont largement utilisés maintenant depuis plus de vingt ans pour faciliter le diagnostic de PR. Différentes revues de la littérature et méta-analyses ont été réalisées pour déterminer les performances de ce test :

- En 2006 *Avouac J, Gossec L, Dougados M, et al.* concluent à une sensibilité de 68% et une spécificité de 95 % pour anti-CCP2 (110).
- En 2007, *Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al.* retrouvent une sensibilité de 67 % (IC 95%, 62 à 72 %), spécificité 95 % (IC 95%, 94 à 97 %) (108).

- En 2010, *Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, et al.* concluent pour le CCP2 à une sensibilité de 57% (IC 95%, 51 à 63 %) et une spécificité de 96% (IC 95%, 93 à 97 %) pour des PR évoluant depuis moins de 2 ans (111).
- En 2012, *Nicaise-Roland P, Nogueira L, Demattei C, et al.* comparent les performances diagnostiques de l'AhFibA, de l'anti-MCV et des Anti-CCP2. Pour une spécificité fixée à 98%, ils ont tous une sensibilité d'environ 48% pour le diagnostic d'une PR évoluant depuis moins de 2 ans (112).
- En 2014, *Cornillet et al. (113)* montrent une sensibilité supérieure de l'AhFibA par rapport à l'anti-CCP2, respectivement 83 % et 74 % pour une spécificité de 95 %, alors que *Nicaise-Roland et al.* retrouvent des performances similaires. (112)
- En 2018, *Mathsson Alm L, Fountain DL, Cadwell KK, Madrigal AM, Gallo G, Poorafshar M.*(114), réalisent une méta-analyse sur 83 études. La sensibilité varie entre 67 et 83 %, et une spécificité entre 90 et 96 % selon le test utilisé et le type d'étude réalisé. C'est les kit *The Thermo Fisher Scientific EliA and Inova Diagnostics Quanta Lite (CCP2)* qui semblent avoir le moins de variabilité de sensibilité et spécificité entre les différentes études.
- Concernant l'intérêt de CCP3, la plupart des études ne rapportent pas d'amélioration des performances diagnostiques (115–118).

Dans une revue de la littérature de 2014, *Aggarwal R, et al.* retiennent la fréquence de la positivité des ACPA au cours de pathologies articulaires autres que la PR. C'est dans le rhumatisme psoriasique que le test est le plus souvent positif (9 %), et des ACPA seraient également présents dans 8 % des Lupus érythémateux systémiques et arthrites juvéniles idiopathiques, 7 % des sclérodermies, 6 % des syndromes de Gougerot-Sjögren (119). Ceci explique que la spécificité des ACPA pour le diagnostic de PR soit évaluée différemment selon la population contrôle utilisée : 94% avec une population de rhumatisme inflammatoire comme contrôle, 99% avec une population de sujets sains (120).

L'analyse systématique récente de la littérature *de Zhu J, et al.*, précédemment citée, retient une sensibilité de 71% pour une spécificité de 95% sur la base de 24 études de bonne qualité composées de population de malades comme contrôle (**figure 2**) (109).



**Figure 2 : Forest-plot pour la sensibilité et la spécificité des ACPA (anti-CCP) pour le diagnostic de PR, la population contrôle étant constituée d'autres pathologies.**

## IV-2 – Valeur prédictive

### IV-2-1 – De l'évolution d'arthralgies vers une polyarthrite rhumatoïde

En plus de leurs performances diagnostiques, les ACPA et le FR sont des éléments prédictifs de la survenue d'une PR chez des patients exprimant des arthralgies. Ils participent ainsi au concept de Pré-PR :

- A partir de sérothèques constituées de sujets donneurs de sang, des ACPA et du FR ont pu être trouvés jusqu'à 14 et 10 ans respectivement avant le développement de la maladie. Dans cette étude sur 2138 donneurs de sang, 1 % possédait au moins un des deux auto-anticorps, et 50 % des patients qui possédaient au moins 1 des deux auto-anticorps a développé une PR dans les années qui ont suivies. Parmi ces patients 27.8 % avait des FR de classe IgM positifs avant le diagnostic de PR, avec une médiane 2 ans (0.3 à 10.3 ans). Dans les 5 années précédant le diagnostic de PR, la valeur prédictive positive était de 88.2 % contre 1.5 % en population générale et 37.7 % en cas de famille à risque (> 2 PR chez des apparentés au premier degré) et la valeur prédictive négative de 71.1 % (121).

- Dans l'étude de *Rantapää-Dahlqvist S et al.* parmi 83 patients dont le diagnostic de PR a été posé, 34 % d'entre eux avaient des ACPA en moyenne 2.5 ans avant le diagnostic, 16.9 % avait des FR de classe IgG, 19.3 % des FR de classe IgM et 33.7 % des FR de classe IgA. La valeur prédictive positive était respectivement de 52, 47 et 65 % pour le FR de classe IgM, IgG et IgA. La valeur prédictive augmentait lorsque les prélèvements dataient de moins d'un an et demi avant le diagnostic de PR par rapport à ceux faits antérieurement (122).
- Une étude danoise publiée en 2012, décrit 183 individus qui ont développé une PR au sein d'un registre national de 9712 sujets. Pour ces 183 patients, le FR était positif avant l'apparition des signes cliniques et le Hazard ratio pour la survenue de la PR était d'autant plus important que le titre du FR était élevé : 3,6 pour un titre entre 25 et 50 UI/l, 6 entre 50 et 100 UI/mL, et 26 si le titre du FR était supérieur à 100 UI/ml. Dans ce même travail, le risque de développer une PR à 10 ans est évalué à 32 % chez une femme fumeuse entre 50 et 69 ans pour un taux de FR > 100 UI/ml (123).
- *Hensvold AH et al.* ont réalisé une étude chez des jumeaux. Ils rapportent une valeur prédictive positive (VPP) de 29 à 48 % en fonction du seuil de positivité retenu, une valeur prédictive négative de 99,6 %, avec une VPP d'autant plus élevée que le nombre de réactivités spécifiques est élevé et que le taux d'ACPA est haut. Ils déterminent un risque relatif à 64 (IC à 95%, 46 à 88 %) en cas de test ACPA positif (124).
- Les ACPA sont associés à une valeur prédictive de la survenue d'une PR encore plus importante, en particulier chez les sujets porteurs d'un allèle de susceptibilité HLA DRB1. Dans une telle situation, l'Odd ratio pour la survenue d'une PR passe de 25.01 (2.8-222.2) en cas d'ACPA positifs isolés à 66.8 (8.3-550.4) en présence d'un allèle HLA de susceptibilité (125).
- Plus récemment dans une étude réalisée chez des indigènes nord-américains, population connue pour être à haut risque de PR, la présence simultanée d'ACPA et FR est associée à un risque de développer une PR a été évaluée à 18 %, 27 % et 38 % à respectivement 1, 2 et 5 ans (126).

L'augmentation progressive du titre des ACPA au fil du temps, ainsi que la plus grande diversité d'épitopes reconnus par ces anticorps (phénomène "d'épitope spreading") sont deux éléments associés à l'expression clinique de la PR. Les ACPA peuvent être présents très tôt avant le début de la maladie mais à un taux faible et avec peu de réactivités différentes. Celles-ci semblent augmenter à l'approche du début des symptômes (122,126–129). Chez des

patients ayant des arthralgies, le développement d'arthrites est non seulement prédit par la présence des ACPA mais aussi par leur taux (130,131).

#### **IV-2-2 – De l'atteinte structurale**

- Il est aussi reconnu que les polyarthrites rhumatoïdes avec un FR positif sont des formes de moins bon pronostic. Il a été montré depuis 40 ans qu'être FR positif est associé à des formes plus agressives sur le plan structural (132–137).
- De même les ACPA sont associés aux formes plus sévères en terme d'activité clinique de la maladie, de manifestations extra-articulaires (84,138–140) et d'atteinte structurale. Les érosions sont plus précoces et plus nombreuses (141–145), ce qui a été d'autant plus mis en évidence lorsque les anti-MCV sont positifs (146,147), plus particulièrement si le taux est élevé ainsi que pour les AhFibA (148).
- Il est également démontré que l'association d'ACPA et de FR entraîne de plus grandes et plus nombreuses érosions que les simples positifs (60).

#### **IV-2-3 – De l'atteinte extra-articulaire**

- La présence d'auto-anticorps est à l'origine d'une activité clinique plus importante, d'un taux de rémission plus bas et plus de manifestation extra-articulaire à l'origine d'une plus grande morbi-mortalité (149,150). Une étude de cohorte réalisée sur 603 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dont 393 FR positif, suivis sur une moyenne de 16 ans a montré que les patients FR positif avait un risque de mortalité plus important que la population générale : SMR (Standardized Mortality Ratio) à 1.81 (IC 95%, 1.60-2.05). A l'inverse, les PR avec FR négatif ont un risque de mortalité similaire à celui de la population générale : SMR à 0.99 (IC 95 %, 0.83 - 1.17). La surmortalité associée aux PR FR positif semble liée à un sur-risque cardiovasculaire, une plus grande fréquence de pathologies respiratoires et hématopoïétiques. Cependant ces données anciennes ont été établies pour des PR diagnostiquées avant 1995, alors que les thérapeutiques étaient différentes de celles proposées aujourd'hui (151). Néanmoins, un étude rétrospective récente comprenant le statut sérologique de plus de 50 000 patients atteints de PR, a confirmé que les patients ACPA ou FR positif avaient un sur-risque de mortalité. Ce lien était également lié à un haut titre d'auto-anticorps par rapport aux patients FR et ACPA négatif, la présence des deux auto-anticorps étant encore plus significative (152).

- Une méta-analyse réalisée par *Zhu J et al.* a montré que la présence d'ACPA était associée à un sur-risque d'atteinte pulmonaire [OR à 2.621 (IC à 95 % : 1.561 - 4.403),  $p < 0,001$ ] (139).
- Les atteintes sévères extra-articulaires comme les sérîtes, syndrome de Felty, les vascularites sont statistiquement associées au PR ACPA et/ou FR positives, l'association étant d'autant plus forte que le titre des anticorps est élevé (140).

#### IV-2-4 – De la réponse thérapeutique

La possibilité de faire des auto-anticorps des marqueurs prédictifs de la réponse thérapeutique n'est pas formellement établie du fait de l'hétérogénéité des résultats en fonction des cibles thérapeutiques :

- Anti-TNF : une revue de la littérature incluant plus de 5000 patients analysant la valeur prédictive du statut ACPA et FR à la réponse clinique a identifié 10 études avec l'INFLIXIMAB, 8 avec l'ADALIMUMAB, 6 avec l'ETANERCEPT et 1 avec le GOLIMUMAB. Le statut ACPA ne prédisait pas la réponse EULAR, DAS 28 ou ACR 20 mais il existe une importante hétérogénéité dans les études (153). Cependant, *Alessandri C, et al.* ont montré qu'une diminution à 6 mois des anti-CCP et du FR sous anti-TNF était corrélée de manière significative à une baisse d'activité clinique (154). Pour *Bos WH et al.* une baisse du taux de FR IgM était associée à une meilleure réponse thérapeutique et à une décroissance du syndrome inflammatoire sous ADALIMUMAB (155). C'est également le cas sous ADALIMUMAB, où il a été observé que le taux d'anti-CCP diminuait significativement à 24 semaines de traitement uniquement chez ceux atteignant une réponse ACR 20 (156).
- TOCILIZUMAB : l'étude multicentrique de *Pers et al.* incluant plus de 200 patients ne retrouvait pas d'influence du statut ACPA ou FR sur la réponse EULAR et la rémission à 24 semaines (157) ce qui est concordant avec la méta-analyse de *R.J Maneiro et al.* pour le FR (158).
- ABATACEPT : la méta-analyse de *Maneiro RJ, et al.* incluant seulement 3 essais cliniques ne retrouvait pas d'influence du FR sur la réponse clinique (158). Dans le registre français ORA, il a été mis en évidence une meilleure réponse clinique EULAR (OR 1.9 ; IC 95% 1.2 à 2.9) pour les sujets ACPA positifs (159). Dans l'étude AMPLE il a été montré que la positivité ACPA et ce d'autant plus que le titre est élevé, est associé

à une meilleure réponse thérapeutique (160). De plus il est intéressant de noter que plusieurs études ont mis en évidence que la baisse du titre d'ACPA était associée à une meilleure évolution clinique à 6 mois avec une séroconversion des ACPA dans 6 % des cas et du FR entre 23 et 31 % selon le sérotype (161). Deux études ont également montré que la séronégativisation des ACPA était associée à un pourcentage de rémission plus élevé (162) ou une meilleure réponse clinique et radiographique pour *Jansen DTSL, et al* (163). La méta-analyse la plus récente datant de 2018, retrouvait que les patients ACPA positifs avait une probabilité 13% plus élevée de répondre au traitement, réponse EULAR ou ACR 20 (164).

- RITUXIMAB : dans leur méta-analyse, *Isaacs JD et al.*, incluant 4 essais cliniques, REFLEX, DANCER, SERENE et IMAGE, retrouvaient une meilleure réponse DAS 28 VS à la semaine 24 chez les patients FR et/ou ACPA positifs, avec une influence très modeste du statut ACPA [réduction du DAS28 de 0.4 point (IC à 95% : -0.45 à -0,04)] pour les patients sous RITUXIMAB par rapport à ceux sous placebo. Les résultats étaient similaires pour la réponse ACR 20 et 50 (165). Dans une revue de la littérature plus récente publiée par *Lemos LL et al.*, les patients FR et ACPA positifs atteignaient statistiquement plus souvent la réponse ACR 20 que les patients négatifs pour ces auto-anticorps (166). Il faut tout de même noter que les études n'étaient pas conçues pour répondre à cette question. Une meilleure réponse au RITUXIMAB chez des patients ACPA positif a été montrée dans plusieurs études prospectives pour un haut titre d'ACPA [réponse au critère EULAR : OR 3.38 (IC 95 % : 1.025 à 11.17)](167) ou non (168). L'influence d'un haut titre d'ACPA a également été mise en évidence dans une étude rétrospective incluant 114 patients (dont 81.6 % était ACPA positif) sur la réponse DAS et EULAR (169). De manière similaire, dans l'étude CERRERA incluant des patients de 10 registres européens recherchant des facteurs prédictifs de réponse favorable au RITUXIMAB à 6 mois, la positivité aux FR et ACPA augmentait la probabilité d'atteindre une bonne réponse clinique selon le DAS, la positivité isolée aux ACPA s'associait à une meilleure réponse EULAR (170).
- TOFACITINIB : Une étude post-hoc sur l'effet du TOFACITINIB en fonction du statut sérologique des patients a mis en évidence que les patients ACPA et FR positifs atteignaient plus fréquemment la réponse ACR 20, 50 et 70 à 3 mois que les patients séronégatifs (171).

Le statut sérologique semble un facteur prédictif de réponse aux bio-médicaments anti-cellules lymphocytaires B ou T, l'ABATACEPT et le RITUXIMAB, d'autant que le titre d'auto-anticorps est plus élevé (172).

## **V – Intérêt des auto-anticorps dans la gestion de la rémission de la polyarthrite rhumatoïde**

Depuis le début de l'utilisation des auto-anticorps, de nombreuses études ont évalué leurs évolutions naturelles et sous traitement, montrant souvent une diminution, rarement une négativation en lien ou non avec l'évolution clinique ; mais les méthodologies sont toutes différentes et non comparables participant à une importante divergence dans les résultats. On pourrait supposer que la rémission immunologique, si elle existe, pourrait être un critère prédictif de bonne évolution à l'arrêt des traitements, et donc un objectif à atteindre avant la désescalade thérapeutique pour atteindre la rémission sans traitement. Néanmoins, une bonne réponse clinique et la rémission ne nécessitent pas nécessairement une rémission immunologique.

Pour envisager d'atteindre une rémission sans traitement, approchant l'état de guérison, il faut donc atteindre la rémission persistante avec un traitement stable depuis 6 mois avant d'entreprendre une réduction des thérapeutiques, cette démarche est intégrée aux recommandations depuis 2013, selon un avis d'expert.

La désescalade, voire l'arrêt des thérapeutiques, présente un net intérêt économique ainsi qu'une diminution des effets indésirables à long terme notamment infectieux. Cependant, le taux de rechute est d'environ 50 %. Mais la durée de rémission de 6 mois avant désescalade ne serait-elle pas trop courte ? Une méta-analyse de 2015 incluant des études très différentes dans leur conception, débutant une désescalade ou un arrêt des thérapeutiques après avoir atteint la rémission ou un faible niveau d'activité selon différents critères retrouvait un taux de rechute sous csDMARD à la décroissance de 63 % à 4 mois, variant entre 26 et 49 % pour l'arrêt ou la diminution d'un anti-TNF, entre 55 et 87 % à 1 an après arrêt du TOCILIZUMAB et entre 34 et 41 % à 1 an de l'arrêt de l'ABATACEPT (173).

Il est recommandé d'arrêter en premier les corticoïdes puis les bDMARDs et tsDMARDs avant les csDMARDs (174). Toutefois il n'est pas envisageable de les arrêter brutalement car il existe un risque important de rechute. Une étude récente *de Emery P, et al.* retrouvait un taux de rechute de 45 % en cas d'arrêt brutal de l'ADALIMUMAB contre 36 % lors d'une

diminution de dose, en sachant qu'à 16 semaines de la réintroduction de l'ADALIMUMAB après une rechute, seulement 50 % des patients retrouvaient leur état antérieur de rémission si l'arrêt était brutal contre 63 % en cas de désescalade progressive (175).

Certaines études plus récentes comme tREACH évaluant la décroissance de csDMARDs dans des PR récentes, retrouvent un taux de rechute de 44 % lors de la décroissance (176). L'étude RETRO compare l'évolution de trois groupes bénéficiant soit de la poursuite des traitements (cs et bDMARDs), soit d'une décroissance de dose de 50 % ou d'un arrêt après une période de décroissance de 6 mois. Dans le groupe 1, on observe 16 % de rechute après 12 mois de rémission contre 38.9 % et 52 % dans les groupes 2 et 3 respectivement. En revanche le taux de rechute n'est pas influencé par le critère de jugement de rémission (DAS 28 VS ou critères ACR/EULAR) (177). Les taux de maintien en rémission prolongée sans traitement sont similaires dans l'étude HONOR au cours de laquelle l'ADALIMUMAB est arrêté après 6 mois de rémission selon le DAS 28 VS (48 % pendant au moins 1 an) (42), 39.1 % pour l'ETANERCEPT ou l'ADALIMUMAB dans l'étude STRASS (178).

Les critères de rémission étant très variables et plus ou moins stricts entre les études, la question se pose quant à l'évolution radiographique. La diminution, voire l'arrêt des anti-TNF chez des patients en rémission ne semble pas avoir d'impact radiographique significatif malgré un taux de rechute de 83 % contre 44% dans le groupe de réduction de dose versus poursuite du traitement dans l'étude DRESS (179), ainsi que dans l'étude HONOR et RRR de *Tanaka Y, et al.* Néanmoins une méta-analyse de 2017 comparant l'évolution à l'arrêt ou à la poursuite d'un bDMARD mettait en évidence, en plus du risque de rechute, RR à 1.97 (IC 95 % : 1.43-2.73,  $p < 0.0001$ ), un sur-risque d'évolution radiographique, RR à 1.09 (IC 95 % : 1.02-1.17,  $p < 0.01$ ). Cependant la désescalade n'entraînait pas un sur-risque significatif sur le plan radiographique [RR = 1.09 (IC 95 % : 0.94- 1.26)  $p = 0,26$ ] malgré un sur-risque de rechute [RR = 1.23 (IC 95 % : 1.06- 1.42)  $p = 0.006$ ] (180).

Une fois la désescalade thérapeutique réussie, les patients peuvent atteindre le stade de rémission sans traitement ou « Drug Free Remission ». Une revue de la littérature concernant la rémission maintenue sans traitement a mis en évidence un taux de DFR (Drug Free Remission < 12 mois) pour des PR d'évolution récente variant entre 5 et 24.3 %, une SFDR (Substained Drug Free Remission > 12 mois) dont le taux variait entre 11.6 et 19.4 %, mais qui était seulement de 5.9 % pour une étude concernant les PR évoluées (181).

Les facteurs favorisant la rémission sans traitement sont peu nombreux. L'obtention rapide de la rémission, en lien avec la notion de fenêtre d'opportunité, et le traitement à la

cible sont des facteurs prédictifs favorables de DFR (12,182,183). En effet, tout retard d'une semaine dans l'initiation d'un traitement diminue d'1 % la possibilité d'atteindre la rémission sans traitement (12). De plus c'est bien la rémission et non un faible niveau d'activité qui est un facteur pronostic favorable de DFR à 5 ans (8 % versus 18 %,  $p = 0.003$ ) (184).

La présence d'AAC est au contraire un facteur diminuant la probabilité d'atteindre la rémission sans traitement (177). Dans l'étude IMPROVED, les patients en rémission qui rechutaient à l'arrêt des traitements étaient plus souvent ACPA positifs (72 % vs 47 %,  $p < 0.01$ ). L'état de DFR, était obtenu plus fréquemment chez les patients ACPA négatif que chez les patients ACPA positif (28% vs 16%,  $p < 0,001$ ) (182). Des résultats similaires sont retrouvés dans la cohorte EAC, les patients atteignant la DFR étaient plus souvent ACPA négatif (18 % vs 62 %,  $p < 0.001$ ) ou FR négatif (31 % vs 65 %,  $p < 0.001$ ) sans néanmoins qu'un taux élevé d'ACPA soit un facteur indépendant dans l'étude BeSt (183). En plus d'être associé à un taux de rémission plus faible, être FR positif est associé à un taux de rechute plus fréquent comme l'ont montré *Raheel S et al.* dans leur cohorte de 650 PR (dont 66.8% RF positifs), suivie sur une durée moyenne de 10.3 ans (185), ainsi que dans l'analyse univariée des études IMPROVED et ARCTIC (45,186). Finalement, une revue de la littérature (187) a permis d'identifier 7 études observationnelles et 4 RCTs qui ont montré que l'absence (178,188) ou un faible taux (cut off  $< 87$  U/ml) de FR (43,189) ainsi que l'absence d'ACPA (190,191) ou un faible taux (43,189) étaient des marqueurs prédictifs d'une désescalade thérapeutique réussie.

Pour *Murata K, et al.* il n'y a pas de lien entre le titre d'ACPA et l'activité de la maladie. En revanche, chez des patients en rémission, l'augmentation du titre des ACPA semble associée à un risque de rechute (192).

Bien que le dosage des auto-anticorps ne soit pas recommandé en dehors du diagnostic, si l'absence ou un bas niveau d'auto-anticorps semble un facteur favorable à approcher l'état de guérison, il est légitime de se demander si les patients présentant une diminution ou mieux une séro-négativation ou rémission immunologique, présentent une meilleure évolution clinique.

# Étude du devenir des auto-anticorps au cours de la polyarthrite rhumatoïde en rémission stable et prolongée

## I – Objectifs de travail

Au vu des informations résumées précédemment, nous souhaitons savoir si le maintien prolongé d'une rémission clinique, avec pour corollaire l'absence de synovite active, avec ou sans traitement, peut favoriser la rémission immunologique, c'est à dire la disparition de tout auto-anticorps au cours de la polyarthrite rhumatoïde et si la rémission immunologique existe, qu'elle en est la fréquence ?

### I-1 – Objectif principal

L'objectif principal est de déterminer la fréquence de la rémission immunologique au cours de la rémission clinique stable de polyarthrites rhumatoïdes initialement ACPA positive, c'est à dire la négativation des ACPA et du facteur rhumatoïde.

### I-2 – Objectifs secondaires

- Évaluer la fréquence de la rémission immunologique en fonction de l'ancienneté de la PR.
- Évaluer la fréquence de la rémission immunologique en fonction de la durée de rémission clinique.
- Évaluer la fréquence de la rémission immunologique en fonction des thérapeutiques ayant permis l'obtention de la rémission.
- Évaluer la diminution des marqueurs immunologiques au cours de la polyarthrite rhumatoïde en rémission clinique stable.
- Évaluer le lien entre réponse immunologique et rémission clinique : stabilité de la rémission, arrêt possible des thérapeutiques ou rechute.

## **II – Matériels et méthodes**

### **II-1 – Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective longitudinale, mono-centrique réalisée à partir des données de patients suivis dans le service de rhumatologie du CHU de Toulouse.

### **II-2 – Patients**

Les patients cibles sont des sujets atteints de PR suivis dans le service de rhumatologie de Purpan (Pierre Paul Riquet), en hospitalisation et/ou en consultation. Le recueil des données a été fait principalement par AC entre 2019 et 2021, à partir des patients vus en consultation et répondant aux critères d'inclusion suivants :

- PR en accord avec les critères ACR/EULAR 2010
- ACPA positif
- En rémission clinique stable depuis 1 an. La rémission est définie par un DAS28 VS ou CRP < 2.6, constatée lors d'au moins deux consultations à 1 an d'intervalle, sans signe d'activité inflammatoire, sans intensification thérapeutique entre les visites. De manière arbitraire pour les patients sous RITUXIMAB, l'état de rémission est retenu si le patient a un DAS28 < 2.6 avant chaque retraitement semestriel ou si les perfusions sont réalisées à la rechute au-delà de 9 mois. La stabilité de la rémission est définie par une période d'au moins 12 mois sans poussée inflammatoire et sans intensification thérapeutique.
- Absence de corticothérapie.

### **II-3 – Données recueillies**

Pour chaque patient, il a été relevé :

- Des données cliniques :
  - La date de début de la PR.
  - La date de l'initiation du traitement ayant permis d'obtenir l'état de rémission. En cas de traitement combiné, la date de l'introduction de la dernière molécule est celle qui a été retenue.
  - La date de la première notification d'un état de rémission.
  - La date à laquelle le dernier bilan immunologique a été réalisé, le patient étant en rémission stable.

Ces dates ont permis de calculer :

- La durée d'évolution de la PR avant l'obtention de la rémission stable.
  - La durée de la rémission avant la réalisation du dernier contrôle immunologique.
  - La durée du traitement avant l'obtention de la rémission.
  - Le traitement ayant permis l'obtention de la rémission.
  - Le traitement en cours au moment du dernier bilan immunologique.
- Des données biologiques :
- Le résultat des ACPA et du FR dans l'antériorité du dossier du patient, avant qu'il ne bénéficie du traitement ayant permis l'obtention de la rémission. Ces dosages peuvent avoir été réalisés à l'initiation même du traitement ou antérieurement.
  - Le résultat des ACPA et du FR après au moins 12 mois de rémission.

Les techniques utilisées pour doser les ACPA et le FR ont été les suivantes :

- Les ACPA ont été dosés en utilisant 2 cibles antigéniques :
  - Recherche d'anticorps anti-fibrinogène humain citrulliné selon une technique ELISA (AhFibA), technique développée au sein du laboratoire de cytologie du Pr Guy Serre. Le seuil de positivité est à 0.056 UA/ml. Ce test a été disponible au CHU au début de l'année 2007 et est resté identique jusqu'à maintenant, sans modification du seuil de positivité.
  - Recherche d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP). Ce dosage a utilisé des kits commerciaux qui ont changé au fil du temps. Mis à disposition en 2008, le kit Microparticle Enzyme Immunoassay de chez Abbot donne un seuil de positivité à 5 U/ml. A partir de juin 2013 et jusqu'à maintenant, c'est la technique d'électro chimiluminescence de chez Roche qui est utilisée avec un seuil de positivité à 17 UI/ml.
- Le dosage du Facteur Rhumatoïde a été réalisé par trois techniques différentes au cours des années d'observation des patients inclus :
  - Immunofluorimétrie de flux jusqu'en 2010 (Norme 0 – 20 UI/ml).
  - Néphélémétrie jusqu'en 2015 (Norme 0 – 30 UI/ml).
  - Immunoturbidimétrie jusqu'à maintenant (Norme 0 – 13 UI/ml de 2015 à 2021, actuellement 0 – 21 UI/ml).

## II-4 – Méthodes d'analyses

Le travail étant principalement descriptif, la description de la cohorte constituée repose principalement sur le calcul des moyennes et écart-types, médianes et intervalles interquartiles.

Pour les résultats biologiques, les techniques ayant changé au fil du temps, il est impossible de réaliser des moyennes incluant des résultats issus de tests utilisant des techniques et des seuils de positivité différents. Nous avons stratifié les résultats en catégories, partant du principe que les critères de diagnostic de l'ACR/EULAR de 2010 utilisent pour les ACPA et le FR, trois catégories : négatif (< à la norme du laboratoire), positif faible (entre 1 fois et 3 fois la norme du laboratoire) et positif fort (plus de 3 fois la norme du laboratoire). Nous avons cependant stratifié en cinq catégories :

1. Négatif : en dessous de la norme du laboratoire (< N)
2. Positif faible : entre 1 fois et 3 fois la norme du laboratoire (1–3 N)
3. Positif modéré : entre 3 fois et 5 fois la norme du laboratoire (3–5 N)
4. Positif fort : entre 5 fois et 10 fois la norme du laboratoire (5–10 N)
5. Positif très fort : plus de 10 fois la norme du laboratoire (> 10 N)

Les résultats sont présentés sous forme d'histogrammes.

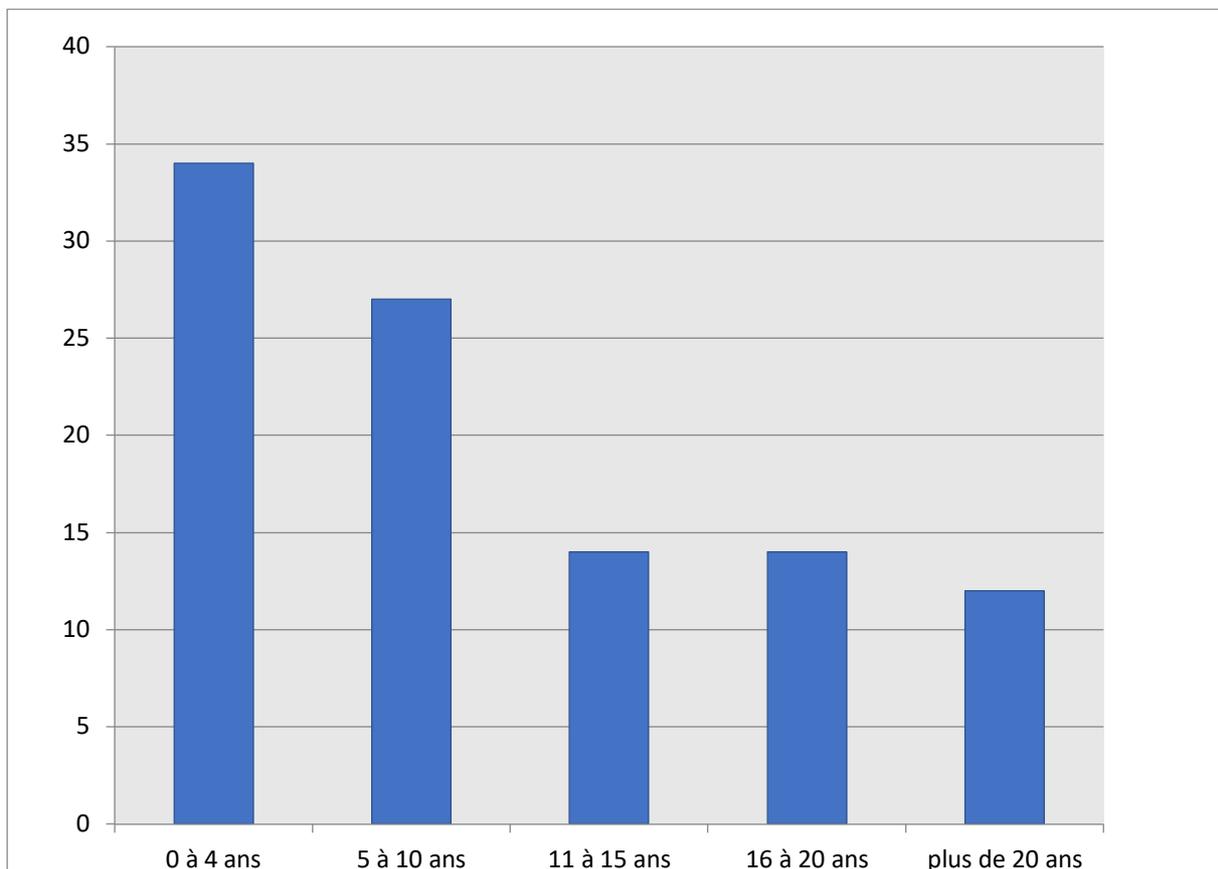
Pour chaque auto-anticorps, il a été calculé la fréquence à laquelle est observée une négativation du titre après obtention de la rémission clinique. La rémission immunologique correspond à une négativation des ACPA, quelle que soit la technique de dosage utilisée, et une négativité du facteur rhumatoïde.

La comparaison des moyennes avant et après rémission du taux d'AhFibA, seule technique de dosage stable dans le temps, a été réalisée par le test des rangs de Wilcoxon pour séries appariées. Pour les anti-CCP et le FR, nous avons comparé les proportions de répartition entre les cinq catégories citées précédemment par le test de MacNemar pour comparaison d'effectifs en séries appariées.

### III – Résultats

#### III-1 – Données démographiques de la cohorte

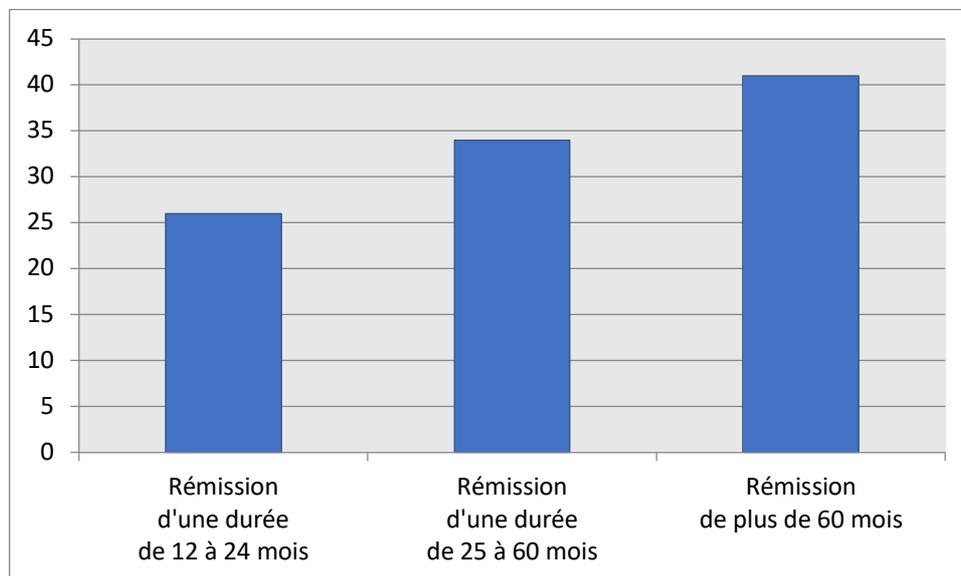
- La cohorte est constituée de 101 patients ayant une PR ACPA positif, tous en rémission stable depuis au moins 1 an au moment de la réalisation d'un nouveau bilan immunologique. Il s'agit de 22 hommes et 79 femmes d'un âge moyen au moment du diagnostic de  $44.6 \pm 13.0$  ans [médiane = 45 (33-54)].
- La maladie évolue depuis  $10.3 \pm 8.1$  ans [médiane = 8 (4-16)] au moment où la rémission stable est identifiée avec des extrêmes allant de 6 mois pour une rémission précoce, à 35 ans pour une rémission tardive. Les rémissions stables précoces au cours des quatre premières années de la maladie représentent 34 % de la population (**figure 3**).



**Figure 3 : nombre de patients en rémission stable en fonction du nombre d'années d'évolution de la maladie.**

- La durée de la rémission au moment du contrôle immunologique est en moyenne de près de cinq ans ( $59.7 \pm 36.5$  mois) avec des extrêmes allant de 12 mois à 180 mois.

Une rémission prolongée de cinq ans ou plus concerne 41 patients de la cohorte, tandis que 34 ont une rémission stable sur deux à cinq ans (**figure 4**). Une reprise évolutive de la maladie dans les mois ou années après le contrôle immunologique est notée chez 11 patients.



**Figure 4 : répartition des patients en fonction de la durée de la rémission.**

- La durée du traitement avant l'obtention de la rémission varie de 0 à 120 mois. La patiente pour laquelle le délai d'obtention de la rémission est à 0 est une patiente PR qui a connu une rémission pendant sa grossesse et mise sous PLAQUENIL dans les suites immédiates de la grossesse, sans jamais connaître de rechute avec 14 ans de recul. La moitié des patients (52/101) obtienne l'état de rémission dans les 12 mois qui suivent l'initiation du traitement. A noter que 13 patients sont en rémission sans aucun traitement au moment où est réalisé le bilan immunologique.
- Les traitements ayant permis d'obtenir l'état de rémission stable sont décrits dans le **tableau 1**. Le relevé de ces traitements ne préjuge pas de la fréquence avec laquelle une rémission est obtenue au cours de la PR mais relève de la typographie des patients principalement suivi en consultation, comme en témoigne le faible effectif de patients traités par INFLIXIMAB. En synthèse :
  - 29 patients sont traités par un csDMARD en monothérapie
  - 35 patients ont un anti-TNF, que ce soit en monothérapie ou en traitement combiné

- 9 patients sont traités par TOCILIZUMAB, 8 patients par ABATACEPT et 15 patients par RITUXIMAB
- 44 patients reçoivent un bDMARD à action anti-cytokinique
- 23 patients bénéficient d'une biothérapie à action cellulaire prédominante.

csDMARD	METHOTREXATE	En monothérapie	25
		En combinaison	34
	LEFLUNOMIDE	En monothérapie	3
		En combinaison	5
	SULFASALAZINE	En monothérapie	3
		En combinaison	2
	HYDROXYCHLOROQUINE	En monothérapie	3
		En combinaison	2
bDMARD	ADALIMUMAB	En monothérapie	1
		En combinaison	10
	CERTOLIZUMAB	En monothérapie	2
		En combinaison	5
	ETANERCEPT	En monothérapie	5
		En combinaison	8
	GOLIMUMAB	En monothérapie	2
		En combinaison	1
	INFLIXIMAB	En monothérapie	1
		En combinaison	0
	TOCILIZUMAB	En monothérapie	5
		En combinaison	4
	ABATACEPT	En monothérapie	2
		En combinaison	6
	RITUXIMAB	En monothérapie	6
		En combinaison	9

**Tableau 1 : liste des traitements en cours au moment de l'obtention de la rémission.**

- Par définition, tous les patients sont ACPA positifs avant la rémission. Les données des ACPA et du FR sont reportées dans le **tableau 2**. Dans 8 cas, existe une dissociation entre AhFibA et anti-CCP. Le test AhFibA est positif (positif faible 2 fois et positif modéré 1 fois) pour 3 patients dont l'anti-CCP est négatif. A l'inverse, l'AhFibA est négatif 5 fois alors que l'anti-CCP détecte des ACPA à un titre faible 2 fois, modéré 1 fois, fort 1 fois et très fort 1 fois. Enfin 14 PR ACPA positives sont négatives pour le FR.

	AhFibA	Anti-CCP	FR
Données manquantes	3	10	1
< N	5	3	14
1-3 N	8	10	22
3-5 N	16	8	14
5-10 N	15	11	18
> 10 N	54	59	32

**Tableau 2 : résultats des ACPA et du FR pour l'ensemble des 101 patients de la cohorte (AhFibA : anticorps anti fibrinogène humain citrulliné ; anti-CCP : anticorps anti peptides citrullinés cyclisés ; FR : Facteur Rhumatoïde).**

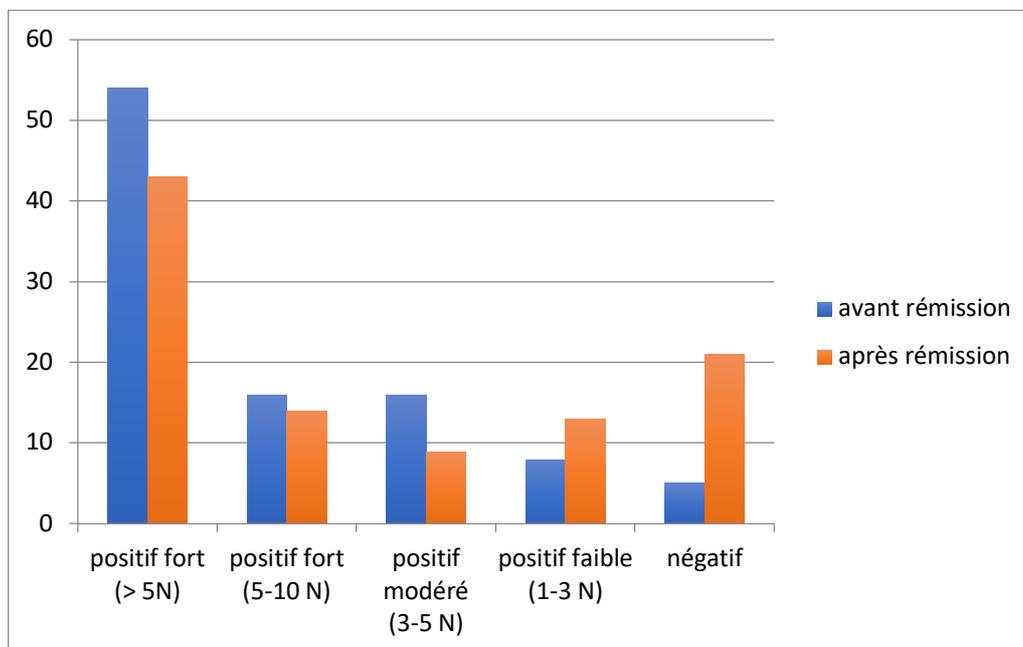
### III- 2 – Évolution des auto-anticorps au cours de la rémission stable de la PR

- Dans notre étude seuls 6 patients, 4 femmes et 2 hommes, connaissent une rémission immunologique (AhFibA négatif, anti-CCP négatif et FR négatif) associée à la rémission clinique. Ces 6 patients sont initialement ACPA positifs et FR positifs. Le FR se négative toujours plus précocement que les ACPA. Aucun de ces patients n'a rechuté avec une rémission stable d'une durée moyenne de 69 mois (18 à 108 mois). Quatre d'entre eux sont traités par RITUXIMAB. Un patient reçoit une association METHOTREXATE et anti-TNF. Un patient est traité par hydroxychloroquine au moment de l'obtention de la rémission, seul patient pour lequel le traitement de fond a été arrêté sans rechute avec un recul de 8 ans. Le faible nombre de patients en rémission immunologique nous a amené à considérer la recherche d'un lien entre ancienneté de la PR et rémission stable comme non pertinente. A noter cependant qu'aucune rémission immunologique n'a été observée chez des patients dont la PR évoluait depuis plus de 12 ans.

- Si l'on définit la rémission sur la négativité du FR et des anti-CCP, en faisant abstraction de l'AhFibA, alors, 7 patients sont en rémission immunologique. La négativité conjointe du FR et de l'AhFibA est observée chez 9 patients, amenant ainsi la fréquence de la rémission immunologique à 9 % au cours de la rémission clinique de la PR. Cinq de ces 9 patients sont traités par RITUXIMAB, 3 par ADALIMUMAB combiné au METHOTREXATE et 1 par PLAQUENIL seul. Comme précédemment, la durée de la rémission stable avant que ne soit réalisé le bilan immunologique va de 18 mois à 108 mois, laissant penser que la négativation des anticorps peut être rapide, inférieure à 18 mois après que le patient soit contrôlé sur le plan inflammatoire.
- La comparaison des titres d'AhFibA avant et après rémission montre une diminution significative de ce titre :  $0.92 \pm 0.76$  UA [médiane = 0.71 (0.25-1.52)] avant rémission versus  $0.61 \pm 0.60$  [médiane = 0.37 (0.1-1.1)] ( $p < 0.001$ ). Ne pouvant comparer la moyenne des titres d'anticorps avant et après obtention de la rémission, nous avons évalué la modification de répartition des titres de ces anticorps (**Tableau 3, 4 et 5 et figures 5, 6 et 7**). Un nombre plus important de patients expriment des titres négatifs ou faibles avec l'AhFibA et le FR, tandis que l'anti-CCP reste à des titres souvent très élevés. Le test de MacNemar fait apparaître une différence significative pour la répartition des titres des anti-AhFibA ( $p < 0.001$ ) et du FR ( $p < 0.001$ ), l'évolution se faisant vers une augmentation du nombre de patients avec des titres faibles ou négatifs, et une diminution du nombre de patients avec un titre élevé. La différence de répartition pour les titres des anti-CCP est faiblement significative ( $p = 0.02$ ) mais se fait avec un enrichissement faible des patients négatifs et une stabilité des patients avec un titre très fort.

	Avant rémission	Après rémission
Données manquantes	3	0
AhFibA négatifs	5	21
AhFibA positifs		
1-3 N	8	13
3-5 N	16	9
5-10 N	15	14
> 10 N	54	43

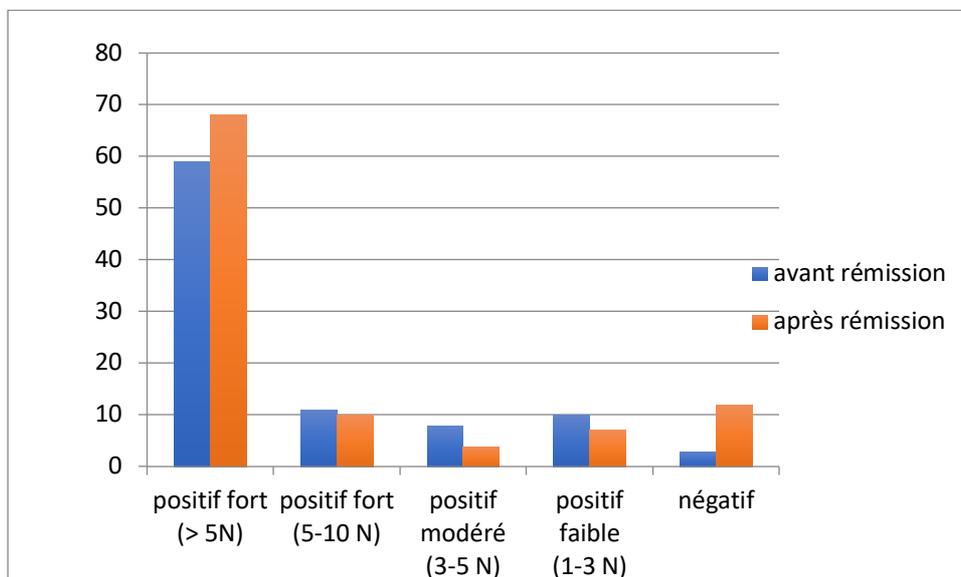
**Tableau 3 : variation de la répartition des titres des AhFibA avant et après rémission au cours de la PR.**



**Figure 5 : variation de la répartition des titres des AhFibA avant et après rémission au cours de la PR.**

	Avant rémission	Après rémission
Données manquantes	10	0
Anti-CCP négatifs	3	12
Anti-CCP positifs		
1-3 N	10	7
3-5 N	8	4
5-10N	11	10
>10 N	59	68

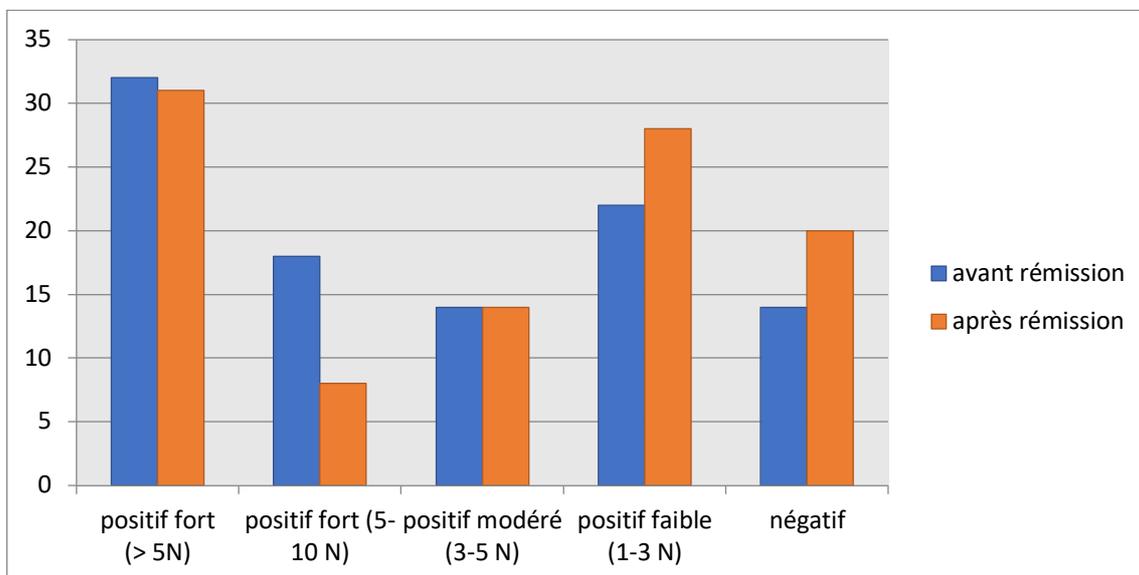
**Tableau 4 : variation de la répartition des titres des anti-CCP avant et après rémission au cours de la PR.**



**Figure 6 : variation de la répartition des titres des anti-CCP avant et après rémission au cours de la PR.**

	Avant rémission	Après rémission
Données manquantes	1	0
Anti-FR négatifs	14	20
Anti-FR positifs		
1-3 N	22	28
3-5 N	14	14
5-10 N	18	8
>10N	32	31

**Tableau 5 : variation de la répartition des titres du FR avant et après rémission au cours de la PR.**



**Figure 7 : variation de la répartition des titres des FR avant et après rémission au cours de la PR.**

- Neuf patients parmi 88 (10 %) négativent l'expression des anti-CCP au cours de la rémission, dont 5 d'entre eux avaient un taux faible sur le bilan initial. Un patient positive les anti-CCP au cours du traitement.

Avec l'AhFibA, ce sont 16 (17 %) patients sur 93 qui négativent l'expression de leur auto-anticorps au cours de la rémission. Ces 16 patients avaient initialement un titre d'AhFibA plus faible que l'ensemble de la population. Ces 16 patients bénéficient tous d'une biothérapie sauf 1, et dans 7 cas, il s'agit du RITUXIMAB (**tableau 6**). Un seul patient voit également les AhFibA devenir positifs au cours du traitement.

Pour le FR, ce sont 15 patients (17%) qui connaissent une évolution négative de leur anticorps, 8 d'entre eux étant traités par RITUXIMAB. A noter qu'à l'inverse, 8 patients positivent leur facteur rhumatoïde alors qu'ils évoluent vers un état de rémission stable, avec cependant un titre habituellement faible, un seul patient développant un FR à un titre très élevé.

csDMARD	METHOTREXATE	En combinaison	10
	LEFLUNOMIDE	En combinaison	1
	HYDROXYCHLOROQUINE	En monothérapie	1
		En combinaison	1
bDMARD	ADALIMUMAB	En combinaison	3
	CERTOLIZUMAB	En combinaison	2
	TOCILIZUMAB	En monothérapie	1
		En combinaison	1
	ABATACEPT	En combinaison	1
	RITUXIMAB	En monothérapie	2
		En combinaison	5

**Tableau 6 : liste des traitements des 16 patients qui négativent leur AhFibA.**

- Enfin, pour les 13 patients chez qui le traitement a pu être totalement interrompu au cours de la rémission sans rechute avec un recul médian de 72 mois, les auto-anticorps initiaux restent stables. Un seul patient connaît un état de rémission immunologique, 9 autres expriment des anti-CCP à plus de 10 fois la norme du laboratoire alors qu'ils sont en rémission clinique.
- La notion d'une rechute est observée chez 10 patients. La rechute survient après une rémission clinique d'une durée médiane de 40 mois (extrêmes 18-140 mois). Aucun n'était en rémission immunologique, 2 avaient négativé le FR et 1 les anti-CCP.

# Discussion

Comme rapporté plus haut, les auto-anticorps de la polyarthrite rhumatoïde sont d'importants marqueurs diagnostiques. Leur présence précède souvent l'apparition du tableau clinique. Ils possèdent également une valeur pronostique de l'atteinte structurale et extra-articulaire. Leur présence semble diminuer la probabilité d'atteindre une rémission sans traitement alors que leur absence est un facteur prédictif de maintien de la rémission.

Nous nous sommes demandés si le contrôle prolongé de l'inflammation rhumatoïde pouvait permettre le contrôle de l'état dysimmunitaire. Le contrôle de l'état inflammatoire correspond à l'état clinique de rémission. Le contrôle de l'état dysimmunitaire correspond à la négativation des auto-anticorps initialement présents. Pour cette raison, nous avons focalisé notre intérêt sur des patients atteints et traités pour une PR initialement ACPA positive en situation de rémission stable sur une durée minimale de 12 mois.

Sur une cohorte de 101 patients PR ACPA positive, ayant tous fait l'objet d'une rémission clinique d'au moins 12 mois, nous avons pu identifier 6 % de patients qui présentaient un état de rémission immunologique, c'est-à-dire sans aucun auto-anticorps marqueurs de la PR : facteur rhumatoïde, anti-CCP et AhFibA. Si on exclut l'AhFibA, auto-anticorps non utilisé en pratique courante, le taux de rémission immunologique est alors de 7 %. De même, si à travers l'expérience toulousaine, on exclut l'anti-CCP, alors 9 % des patients en rémission clinique connaissent une évolution vers une rémission immunologique.

La négativation des auto-anticorps associés à la PR apparaît donc comme un événement peu fréquent dans notre cohorte : 10% pour l'anti-CCP, 17 % pour l'AhFibA, 17% pour le FR.

Cette faible fréquence de la négativation des auto-anticorps ne nous a pas permis d'identifier de facteurs favorisant : durée de la rémission ou précocité de la prise en charge de la PR. A noter cependant qu'aucune négativation n'a pas été observée chez des polyarthrites anciennes de plus de 12 ans d'évolution. L'effectif est trop réduit pour identifier formellement un traitement facilitant la disparition des auto-anticorps même si la moitié des patients chez qui est observée une négativation de l'AhFibA ou du FR ont été traités par RITUXIMAB.

La séronégativation est donc un événement possible au cours de la rémission stable prolongée mais sa faible fréquence la rend d'une faible pertinence clinique. A noter cependant

que chez ces patients aucune rechute n'est observée sur une durée de suivi moyen de 69 mois. Un seul patient en rémission immunologique reste en rémission sans traitement, réalisant un état proche de la guérison. De façon un peu similaire, *Boeters DM, et al.* ont étudié l'évolution du statut immunologique chez des patients en rémission sans traitement supérieure à 1 an (95 patients), et ont comparé le devenir des auto-anticorps avec celui des patients en rémission sans traitement mais qui rechutent après 1 an (22 patients), ou chez qui un arrêt des thérapeutiques n'a pas pu être obtenu (48 patients). Dans le premier groupe, il est observé une séronégativisation des anti-CCP chez 12.8 % des patients et 19.7 % pour le FR, des chiffres très proches de ceux que nous avons observé. Dans le deuxième groupe, une négativisation des anti-CCP est observée chez 8.3 % des patients et une négativisation du FR chez 6.3 % d'entre eux, et dans le troisième groupe 5.7 % et 14.6 % respectivement. La différence entre les trois groupes est non significative ( $p = 0.63$ ). De plus, les patients chez qui il était observé une séroconversion, les auto-anticorps étaient présents à un faible titre au diagnostic. Pour les auteurs, atteindre la rémission immunologique n'est pas une cible thérapeutique du fait de l'absence de lien significatif entre rémission immunologique et rémission sans traitement. Cependant la rémission immunologique était définie par la négativisation d'un seul des auto-anticorps, ce qui différencie cette étude de la nôtre. Néanmoins, ils ont mis en évidence qu'une diminution du FR dans le temps s'associait à plus de rémission sans traitement. En effet, chaque baisse de 10 UA de FR par an s'accompagne d'une augmentation de 16 % de chance d'atteindre la rémission sans traitement (193).

Si la rémission immunologique est peu fréquente, le titre du FR et des ACPA mesurés par le test AhFibA diminue au cours de la rémission stable de plus de 12 mois. Cette observation n'est pas vraie avec les ACPA identifiés par le test anti-CCP, probablement car le test anti-CCP contient des peptides citrullinés générés par le hasard et donc pas tous spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde. Il est intéressant de noter que si la définition d'un titre élevé d'ACPA pour le diagnostic de PR est proposé au-dessus de 3 fois la norme du laboratoire dans les critères de classification de l'ACR/EULAR de 2010, ce seuil ne paraît pas pertinent pour un suivi éventuel des anti-CCP au cours de la réponse thérapeutique de la PR. Dans notre cohorte de PR en rémission stable et prolongée, un titre des anti-CCP supérieur à 10 fois la norme du laboratoire est observé chez 42.6 % des patients, supérieur à 3 fois la norme du laboratoire chez 65.3 % des patients. De plus, l'absence de titration au-dessus du seuil de 500 UI depuis 2015 rend le suivi évolutif particulièrement limité. Dans cet objectif, le

dosage des ACPA par le test AhFibA semble plus intéressant et plus sensible aux variations de la production d'ACPA.

En dehors de la situation de rémission, différentes études ont décrit une diminution des titres d'auto-anticorps sous l'effet de différents traitements au cours de la PR.

*Jansen DTSL, et al.* (163) ont montré que l'association d'ABATACEPT/ METHOTREXATE entraînait une négativation significative des AAC à 12 mois : 18.5 % pour les FR et 7.1 % pour les ACPA mesurés par le test anti-CCP2. Cette négativation s'associait à une meilleure réponse clinique et radiographique à 6 et 12 mois.

*Carolin Wunderlich, et al.* ont étudié l'évolution des ACPA chez 100 patients ayant un traitement stable durant au moins 2,5 ans. Il n'y avait pas de diminution significative du titre des anticorps sous METHOTREXATE, TOCILIZUMAB et anti-TNF. En revanche, sous RITUXIMAB, il était observé une baisse de  $64 \pm 7.2$  % à 1 an et  $75.6 \pm 4.4$  % à 2.5 ans. De même, sous ABATACEPT il existait une baisse de  $58 \pm 6$  % à 1 an et  $82.5 \pm 3.7$  % à 2.5 ans. La séronégativité était observée chez 5 patients sous ABATACEPT (25%), 2 sous RITUXIMAB (10%) et 1 sous TOCILIZUMAB. Il était retrouvé une baisse significative du taux d'AAC chez les patients répondeurs aux traitements, et au contraire une baisse non significative chez les non répondeurs (194).

*Kastbom A, et al.* ont étudié le changement des ACPA et des différents sous-types, en taux et en fréquence et le lien avec la réponse clinique et radiographique sous traitement. Après deux ans de suivi il est observé une baisse significative des anticorps dirigés contre différentes protéines citrullinées : cVim, cFib et CEP-1 alors que le taux d'anti-CCP (test anti-CCP2) reste identique. La séronégativité de cVim à 3 mois est associée à une moindre progression radiographique ce qui laisse supposer que la séronégativité de certains sous-types peut avoir un effet bénéfique sur l'évolution d'une PR débutante (195). Ces données confortent notre observation du faible intérêt du suivi des anti-CCP2 comme élément de réponse thérapeutique alors que certaines spécificités d'anticorps pourraient avoir un réel intérêt. *Guzian MC, et al.* ont mis en évidence chez des patients positifs pour les FR, anti-Sa (vimentine citrullinée) et anti-CCP, une séronégativité respectivement de 29.2%, 58.6%, and 7.2%, statistiquement associée à diminution significative du DAS28 et du HAQ, sans relation avec le pronostic radiographique cependant (196).

*Bruns A, et al.* (197) ont étudié l'évolution des ACPA, FR et ACAN sous INFLIXIMAB et leur corrélation avec la réponse clinique à 48 semaines. Ils observaient seulement une décroissance significative du titre de FR, sans lien avec la réponse clinique. On note néanmoins une séronégativité des anti-CCP dans 3% des cas et du FR dans 20 % des cas.

*De Moel EC, et al.* ont montré que devenir séronégatif (2% pour les ACPA IgG, 29% pour les ACPA IgM, 21% pour les FR IgM) après 1 an de traitement par METHOTREXATE associé à une corticothérapie n'était pas un facteur pronostic de désescalade thérapeutique efficace et d'obtention d'une rémission sans traitement (198). Cependant le dosage des anticorps n'était renouvelé qu'une fois à un an de l'initiation du traitement, période où il est peu probable de débiter une décroissance des thérapeutiques.

*Ursum J, et al.* ont comparé le titre des AAC 1 an après le diagnostic d'une polyarthrite débutante et le lien avec l'activité de la maladie, les capacités fonctionnelles et l'évolutivité radiographique. Pour les ACPA, il est observé une baisse de 31% et une négativation de 4 %. Pour le FR, il est noté une baisse de 56 % et une négativation de 35 %. Ces changements n'entraînaient pas de modification du DAS, HAQ ou SHS à 2 ans (199).

Enfin, dans l'étude de *Barra L, et al.* qui s'intéresse au devenir des AAC à 12 et 24 mois et le lien avec l'activité clinique, radiographique et fonctionnelle chez des arthrites récentes :

- 10.6 % des patients qui étaient négatifs pour les ACPA deviennent positifs à 12 mois et 13 % à 24 mois.
- 11.3 % des patients positivent le FR à 12 mois et 18.3 % 24 mois.
- 3.2 % et 8.3 % deviennent négatifs respectivement à 12 mois et 24 mois pour les ACPA.
- 25.4 % et 27.9 % à 12 et 24 mois pour le FR.

L'ensemble de ces modifications ne sont pas prédictives d'une moins bonne évolution clinique, fonctionnelle ou radiographique selon eux (200).

En synthèse, l'ensemble de ces études montrent que le titre des auto-anticorps associés à la polyarthrite rhumatoïde diminue fréquemment sous l'action des traitements, mais se négative beaucoup plus rarement. Le FR semble évoluer à la baisse plus fréquemment que les ACPA, mais le titrage des ACPA par le test anti-CCP2 ne semble pas pertinent pour un éventuel suivi de ces anticorps. Dans l'immédiat, aucun lien entre la variabilité des auto-anticorps et le devenir clinique des patients n'a pu être formellement étayé. Il est intéressant de noter que la rémission peut rester stable sans aucun traitement même avec un titre très élevé d'auto-anticorps, FR ou ACPA, comme nous l'avons observé dans notre cohorte, posant la question de leur rôle dans la physiopathologie de la maladie.

Au total, les points forts de notre étude sont que nous sommes à notre connaissance les seuls à évaluer la rémission immunologique comme source potentielle de négativation de l'ensemble des auto-anticorps, que le nombre de patients est relativement important, et

comparables aux autres études sur le sujet. De plus, nous avons choisi une période de rémission prolongée d'un an, alors que cette durée n'est pas formellement définie mais il est généralement admis le chiffre de 6 mois comme évoqué dans les dernières recommandations européennes, seuil à partir duquel une décroissance des thérapeutiques peut être envisagée. Cette durée d'un an nous semble plus pertinente car il existe un important risque de rechute lors de la première année de rémission. En effet *Prince FH, et al.* ont montré que dans leur cohorte moins de 50 % des patients restaient en rémission à 1 an de suivi, quel que soit le critère utilisé pour définir la rémission (201). C'est également la durée choisie par *Boeters DM, et al.*

Il existe cependant plusieurs limites à cette étude : un biais de sélection par le caractère rétrospectif, mono-centrique, que les patients soient suivis en consultation majoritairement par un seul médecin. De plus, nous utilisons le DAS28VS ou CRP comme critère de rémission, critère permissif quant à la présence de synovites résiduelles. Le DAS28 CRP, utilisé en pratique avec les mêmes seuils que le DAS28 VS, devrait être utilisé avec des valeurs définissant les différents niveaux d'activités plus basses car il surestime les patients en rémission et la réponse thérapeutique. En effet, *Fleischmann R, et al.* en comparant différentes études sur le sujet, a montré une discordance entre DAS28 VS et CRP de 8 à 23 % pour la faible activité et 4 à 26 % pour la rémission selon les études et les traitements, avec plus de patients en rémission en utilisant le DAS28 CRP. Ces résultats sont encore plus discordants en comparant avec le SDAI. Il a donc proposé un cut-off pour définir la rémission selon le DAS28 CRP à 2.4 et la faible activité à 2.9 (202). Les dernières recommandations françaises encouragent d'ailleurs l'utilisation du SDAI et rappellent qu'aucun seuil n'a été validé pour le DAS28 CRP.

## Conclusion

La rémission immunologique existe mais elle est peu fréquente (6 à 9 % des cas). Elle ne peut pas être considérée comme un objectif à atteindre, d'autant qu'elle ne paraît pas être associée au devenir clinique. Le suivi des auto-anticorps ne semble pas actuellement pertinent, sans exclure cependant la possibilité d'identifier à l'avenir certaines spécificités d'anticorps anti-protéines citrullinées qui pourraient permettre de mieux définir la qualité de la réponse thérapeutique, le pronostic des patients, et même éventuellement de prédire la rechute en cas de réascension des titres de ces anticorps.

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine

E. SERRANO

19.9.2021

Professeur Arnaud CONSTANTIN  
RPPS 10002875630  
Rhumatologie  
Hôpital Pierre Paul Riquet  
Bld du Docteur Baylac - TSA 40031  
31059 TOULOUSE Cedex 9

# Bibliographie

1. Polyarthrite rhumato [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-17-0.php>
2. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* oct 2005;64(10):1427-30.
3. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum.* févr 2002;46(2):328-46.
4. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : épidémiologie, clinique et diagnostic - EM consulte [Internet]. [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/988833/polyarthrite-rhumatoide-de-l-adulte-epidemiologie>
5. Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* févr 2007;21(1):27-42.
6. Combe B. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE. DIU CRI.
7. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, Marshall T, Lunt M, Symmons DPM, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res.* sept 2014;66(9):1296-301.
8. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* avr 1994;37(4):481-94.
9. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* janv 2016;75(1):3-15.
10. Scirè CA, Verstappen SMM, Mirjafari H, Bunn DK, Lunt M, Montecucco C, et al. Reduction of Long-Term Disability in Inflammatory Polyarthritis by Early and Persistent Suppression of Joint Inflammation: Results From the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res.* juill 2011;63(7):945-52.
11. Scirè CA, Lunt M, Marshall T, Symmons DPM, Verstappen SMM. Early remission is associated with improved survival in patients with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* sept 2014;73(9):1677-82.
12. van Nies J a. B, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AHM. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis.* mai 2015;74(5):806-12.
13. Markusse IM, Akdemir G, Dirven L, Goekoop-Ruiterman YPM, van Groenendael JHLM, Han KH, et al. Long-Term Outcomes of Patients With Recent-Onset Rheumatoid Arthritis After 10 Years of Tight Controlled Treatment: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 19 avr 2016;164(8):523-31.
14. Lillegraven S, Prince FHM, Shadick NA, Bykerk VP, Lu B, Frits ML, et al. Remission and radiographic outcome in rheumatoid arthritis: application of the 2011 ACR/EULAR remission criteria in an observational cohort. *Ann Rheum Dis.* mai 2012;71(5):681-6.
15. Mack ME, Hsia E, Aletaha D. Comparative Assessment of the Different American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Remission Definitions for Rheumatoid Arthritis for Their Use as Clinical Trial End Points. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2017;69(3):518-28.
16. Smolen JS, Aletaha D, Gruben D, Zwillich SH, Krishnaswami S, Mebus C. Brief Report: Remission Rates With Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Various Remission Criteria. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2017;69(4):728-34.
17. Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism

- response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* juin 2009;68(6):954-60.
18. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid arthritis near remission: clinical rather than laboratory inflammation is associated with radiographic progression. *Ann Rheum Dis.* nov 2011;70(11):1975-80.
  19. Ma van L, Dm van der H, Mh van R, Pm H, Pl van R, Lb van de P, et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants [Internet]. Vol. 21, *The Journal of rheumatology.* *J Rheumatol*; 1994 [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7516430/>
  20. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum.* déc 2011;63(12):3702-11.
  21. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* janv 2013;72(1):64-71.
  22. Ferreira RJO, Carvalho PD, Ndosí M, Duarte C, Chopra A, Murphy E, et al. Impact of Patient's Global Assessment on Achieving Remission in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Multinational Study Using the METEOR Database. *Arthritis Care Res.* 2019;71(10):1317-25.
  23. Lukas C, Combe B, Ravaud P, Sibilia J, Landew R, van der Heijde D. Favorable effect of very early disease-modifying antirheumatic drug treatment on radiographic progression in early inflammatory arthritis: Data from the Étude et Suivi des polyarthrites indifférenciées récentes (study and followup of early undifferentiated polyarthritis). *Arthritis Rheum.* juill 2011;63(7):1804-11.
  24. Naredo E, Valor L, De la Torre I, Montoro M, Bello N, Martínez-Barrio J, et al. Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2015;54(8):1408-14.
  25. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* oct 2008;58(10):2958-67.
  26. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.* déc 2006;54(12):3761-73.
  27. Nguyen H, Ruysen-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl.* nov 2014;53(11):2110-8.
  28. Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, Yamagata M, Tanaka S, Norimoto A, et al. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation. *Arthritis Care Res.* oct 2014;66(10):1576-81.
  29. Haavardsholm EA, Aga A-B, Olsen IC, Lillegraven S, Hammer HB, Uhlig T, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ.* 16 août 2016;354:i4205.
  30. J D, A S, R Z, D P, J F, M S, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*

[Internet]. juin 2016 [cité 2 sept 2021];75(6). Disponible sur:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27026689/>

31. Simpson E, Hock E, Stevenson M, Wong R, Dracup N, Wailoo A, et al. What is the added value of ultrasound joint examination for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis and can it be used to guide treatment decisions? A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2018;22(20):1-258.
32. Filippou G, Sakellariou G, Scirè CA, Carrara G, Rumi F, Bellis E, et al. The predictive role of ultrasound-detected tenosynovitis and joint synovitis for flare in patients with rheumatoid arthritis in stable remission. Results of an Italian multicentre study of the Italian Society for Rheumatology Group for Ultrasound: the STARTER study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1283-9.
33. Ten Cate DF, Luime JJ, Swen N, Gerards AH, De Jager MH, Basoski NM, et al. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis - a systematic review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 8 janv 2013;15(1):R4.
34. Mandl P, Aletaha D. The role of ultrasound and magnetic resonance imaging for treat to target in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 01 2019;58(12):2091-8.
35. Aga A-B, Lie E, Uhlig T, Olsen IC, Wierød A, Kalstad S, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000-2010. *Ann Rheum Dis*. févr 2015;74(2):381-8.
36. Combe B, Rincheval N, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daurès J-P, et al. Five-year Favorable Outcome of Patients with Early Rheumatoid Arthritis in the 2000s: Data from the ESPOIR Cohort. *J Rheumatol*. oct 2013;40(10):1650-7.
37. Einarsson JT, Willim M, Saxne T, Geborek P, Kapetanovic MC. Secular trends of sustained remission in rheumatoid arthritis, a nationwide study in Sweden. *Rheumatol Oxf Engl*. 01 2020;59(1):205-12.
38. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis*. janv 2016;75(1):16-22.
39. Gossec L, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Sibilia J, Meyer O, et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis*. juin 2004;63(6):675-80.
40. van der Woude D, Young A, Jayakumar K, Mertens BJ, Toes REM, van der Heijde D, et al. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: results from two large early arthritis cohorts. *Arthritis Rheum*. août 2009;60(8):2262-71.
41. Jayakumar K, Norton S, Dixey J, James D, Gough A, Williams P, et al. Sustained clinical remission in rheumatoid arthritis: prevalence and prognostic factors in an inception cohort of patients treated with conventional DMARDs. *Rheumatol Oxf Engl*. janv 2012;51(1):169-75.
42. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. févr 2015;74(2):389-95.
43. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. juill 2010;69(7):1286-91.
44. Forslind K, Hafström I, Ahlmén M. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. janv 2007;66(1):46-52.
45. Paulshus Sundlisæter N, Olsen IC, Aga A-B, Hammer HB, Uhlig T, van der Heijde D, et al. Predictors of sustained remission in patients with early rheumatoid arthritis treated according to an aggressive treat-to-target protocol. *Rheumatol Oxf Engl*. 01

2018;57(11):2022-31.

46. van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, van Schaardenburg D, Hulsmans HMJ, Kerstens PJSM, et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* août 2011;70(8):1389-94.
47. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, van Groenendael JHLM, Han KH, Kerstens PJSM, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* févr 2011;70(2):315-9.
48. Kavanaugh A, Lee SJ, Curtis JR, Greenberg JD, Kremer JM, Soto L, et al. Discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in low-disease activity: persistent benefits. Data from the Corrona registry. *Ann Rheum Dis.* juin 2015;74(6):1150-5.
49. Schipper LG, Fransen J, den Broeder AA, Van Riel PL. Time to achieve remission determines time to be in remission. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R97.
50. Ajeganova S, van Steenbergen HW, van Nies J a. B, Burgers LE, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. *Ann Rheum Dis.* mai 2016;75(5):867-73.
51. Svensson B, Andersson MLE, Bala S-V, Forslind K, Hafström I, on behalf of the BARFOT study group. Long-term sustained remission in a cohort study of patients with rheumatoid arthritis: choice of remission criteria. *BMJ Open.* sept 2013;3(9):e003554.
52. René Louis HUMBEL. histoire des facteurs rhumatoïdes, GEAI l'info, n°3, Avril 2020.
53. Sidorov A, Beduleva L, Menshikov I, Terentiev A, Cherepanov I. Physicochemical characteristics of human IgG Fc fragments that expose regulatory rheumatoid factor neoepitopes and may show promise as antirheumatic agents. *Biotechnol Appl Biochem.* mars 2020;67(2):287-93.
54. Maibom-Thomsen SL, Trier NH, Holm BE, Hansen KB, Rasmussen MI, Chailyan A, et al. Immunoglobulin G structure and rheumatoid factor epitopes. *PloS One.* 2019;14(6):e0217624.
55. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid Factors: Clinical Applications. *Dis Markers.* 2013;35(6):727-34.
56. Song YW, Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM Int J Med.* 1 mars 2010;103(3):139-46.
57. An Immunofluorescence Study of Rheumatoid Factor [Internet]. [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1007316/>
58. Mellors RC, Heimer R, Corcos J, Korngold L. CELLULAR ORIGIN OF RHEUMATOID FACTOR. *J Exp Med.* 30 nov 1959;110(6):875-86.
59. Fehr K, Velvart M, Rauber M, Knöpfel M, Baici A, Salgam P, et al. Production of agglutinators and rheumatoid factors in plasma cells of rheumatoid and nonrheumatoid synovial tissues. *Arthritis Rheum.* mars 1981;24(3):510-9.
60. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, Schmidt S, Araujo E, Engelke K, et al. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Ann Rheum Dis.* déc 2015;74(12):2151-6.
61. Ziff M. The rheumatoid nodule. *Arthritis Rheum.* juin 1990;33(6):761-7.
62. Makol A, Matteson EL, Warrington KJ. Rheumatoid vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* janv 2015;27(1):63-70.
63. Sidorov A, Beduleva L, Menshikov I, Terentiev A, Stolyarova E, Abisheva N. Fc fragments of immunoglobulin G are an inducer of regulatory rheumatoid factor and a promising therapeutic agent for rheumatic diseases. *Int J Biol Macromol.* févr 2017;95:938-45.
64. Beduleva L, Sidorov A, Semenova K, Menshikov I, Fomina K, Shklyayeva N, et al.

- Comparison of the specificity of rheumatoid factor detected by latex fixation with that of regulatory rheumatoid factor. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 12 août 2020 [cité 1 mars 2021];34(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7755812/>
65. Ugolini A, Zizzari IG, Ceccarelli F, Botticelli A, Colasanti T, Strigari L, et al. IgM-Rheumatoid factor confers primary resistance to anti-PD-1 immunotherapies in NSCLC patients by reducing CD137+T-cells. *EBioMedicine*. déc 2020;62:103098.
  66. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. janv 2007;66(1):34-45.
  67. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000404.
  68. Nienhuis RL, Mandema E. A NEW SERUM FACTOR IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS; THE ANTIPERINUCLEAR FACTOR. *Ann Rheum Dis*. juill 1964;23:302-5.
  69. Hoet RM, Boerbooms AM, Arends M, Ruiter DJ, van Venrooij WJ. Antiperinuclear factor, a marker autoantibody for rheumatoid arthritis: colocalisation of the perinuclear factor and profilaggrin. *Ann Rheum Dis*. sept 1991;50(9):611-8.
  70. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J*. 14 juill 1979;2(6182):97-9.
  71. Simon M, Girbal E, Sebbag M, Gomès-Daudrix V, Vincent C, Salama G, et al. The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called « antikeratin antibodies, » autoantibodies specific for rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. sept 1993;92(3):1387-93.
  72. Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessière C, Girbal E, Durieux JJ, et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*. juin 1995;95(6):2672-9.
  73. Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M, Dalbon P, Sebbag M, Vincent C, et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 janv 1999;162(1):585-94.
  74. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*. 1 janv 1998;101(1):273-81.
  75. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*. janv 2000;43(1):155-63.
  76. Masson-Bessière C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, Nogueira L, Vincent C, Senshu T, et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 mars 2001;166(6):4177-84.
  77. Vossenaar ER, Després N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(2):R142-150.
  78. Chang X, Yamada R, Suzuki A, Kochi Y, Sawada T, Yamamoto K. Citrullination of fibronectin in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Rheumatol Oxf Engl*. nov 2005;44(11):1374-82.
  79. Kinloch A, Tatzer V, Wait R, Peston D, Lundberg K, Donatien P, et al. Identification of citrullinated alpha-enolase as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(6):R1421-1429.
  80. Burkhardt H, Sehnert B, Bockermann R, Engström A, Kalden JR, Holmdahl R.

- Humoral immune response to citrullinated collagen type II determinants in early rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* mai 2005;35(5):1643-52.
81. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Bizzaro N, Migliorini P, Morozzi G, et al. Diagnostic value of anti-mutated citrullinated vimentin in comparison to anti-cyclic citrullinated peptide and anti-viral citrullinated peptide 2 antibodies in rheumatoid arthritis: an Italian multicentric study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* sept 2012;11(11):815-20.
82. Iwaszkiewicz C, Puszczewicz M, Białkowska-Puszczewicz G. Diagnostic value of the anti-Sa antibody compared with the anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* janv 2015;18(1):46-51.
83. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* janv 2010;233(1):34-54.
84. Willemze A, Trouw LA, Toes REM, Huizinga TWJ. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nat Rev Rheumatol.* 31 janv 2012;8(3):144-52.
85. Valesini G, Gerardi MC, Iannuccelli C, Pacucci VA, Pendolino M, Shoenfeld Y. Citrullination and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* juin 2015;14(6):490-7.
86. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* janv 2006;54(1):38-46.
87. van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, Breedveld FC, Huizinga TWJ, Toes REM, de Vries RRP. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* avr 2006;54(4):1117-21.
88. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum.* nov 2005;52(11):3433-8.
89. Hedström AK, Rönnelid J, Klareskog L, Alfredsson L. Complex Relationships of Smoking, HLA-DRB1 Genes, and Serologic Profiles in Patients With Early Rheumatoid Arthritis: Update From a Swedish Population-Based Case-Control Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2019;71(9):1504-11.
90. Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol.* déc 2006;18(6):650-5.
91. Daha NA, Banda NK, Roos A, Beurskens FJ, Bakker JM, Daha MR, et al. Complement activation by (auto-) antibodies. *Mol Immunol.* août 2011;48(14):1656-65.
92. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol.* janv 2008;8(1):34-47.
93. Trouw LA, Haisma EM, Levarht EWN, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, Daha MR, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways. *Arthritis Rheum.* juill 2009;60(7):1923-31.
94. Clavel C, Nogueira L, Laurent L, Iobagiu C, Vincent C, Sebbag M, et al. Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor alpha through Fcγ2a receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen. *Arthritis Rheum.* mars 2008;58(3):678-88.
95. Laurent L, Clavel C, Lemaire O, Anquetil F, Cornillet M, Zabraniecki L, et al. Fcγ receptor profile of monocytes and macrophages from rheumatoid arthritis patients and their response to immune complexes formed with autoantibodies to citrullinated proteins. *Ann Rheum Dis.* juin 2011;70(6):1052-9.
96. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, Wagner CA, Cheng D, Thiele GM, et al.

- Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. avr 2014;66(4):813-21.
97. Laurent L, Anquetil F, Clavel C, Ndongo-Thiam N, Offer G, Miossec P, et al. IgM rheumatoid factor amplifies the inflammatory response of macrophages induced by the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis*. juill 2015;74(7):1425-31.
98. Anquetil F, Clavel C, Offer G, Serre G, Sebbag M. IgM and IgA rheumatoid factors purified from rheumatoid arthritis sera boost the Fc receptor- and complement-dependent effector functions of the disease-specific anti-citrullinated protein autoantibodies. *J Immunol* Baltim Md 1950. 15 avr 2015;194(8):3664-74.
99. 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.
100. Carmona-Rivera C, Carlucci PM, Moore E, Lingampalli N, Uchtenhagen H, James E, et al. Synovial fibroblast-neutrophil interactions promote pathogenic adaptive immunity in rheumatoid arthritis. *Sci Immunol*. avr 2017;2(10).
101. Bugatti S, Bogliolo L, Montecucco C, Manzo A. B cell autoimmunity and bone damage in rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 16 déc 2016;68(3):117-25.
102. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, Schett G, Klareskog L. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. févr 2017;13(2):79-86.
103. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. mai 2012;122(5):1791-802.
104. Husby G, Gran JT, Johannessen A. Epidemiological and genetic aspects of IgM rheumatoid factors. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1988;75:213-8.
105. van Schaardenburg D, Lagaay AM, Otten HG, Breedveld FC. The relation between class-specific serum rheumatoid factors and age in the general population. *Br J Rheumatol*. juill 1993;32(7):546-9.
106. Jacobsson LT, Knowler WC, Pillemer S, Hanson RL, Pettitt DJ, Nelson RG, et al. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum*. août 1993;36(8):1045-53.
107. Jónsson T, Steinsson K, Jónsson H, Geirsson AJ, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1998;18(3):119-22.
108. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 5 juin 2007;146(11):797-808.
109. Zhu J-N, Nie L-Y, Lu X-Y, Wu H-X. Meta-analysis: compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? *Clin Chem Lab Med*. 25 oct 2019;57(11):1668-79.
110. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. juill 2006;65(7):845-51.
111. Whiting PF, Smidt N, Sterne JAC, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 6 avr 2010;152(7):456-64; W155-166.
112. Nicaise-Roland P, Nogueira L, Demattei C, de Chaisemartin L, Rincheval N, Cornillet M, et al. Autoantibodies to citrullinated fibrinogen compared with anti-MCV and anti-CCP2 antibodies in diagnosing rheumatoid arthritis at an early stage: data from the French ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. mars 2013;72(3):357-62.
113. Cornillet M, Sebbag M, Verrouil E, Magyar A, Babos F, Ruysen-Witrand A, et al.

- The fibrin-derived citrullinated peptide  $\beta$ 60-74Cit<sub>60,72,74</sub> bears the major ACPA epitope recognised by the rheumatoid arthritis-specific anticitrullinated fibrinogen autoantibodies and anti-CCP2 antibodies. *Ann Rheum Dis.* juin 2014;73(6):1246-52.
114. Mathsson Alm L, Fountain DL, Cadwell KK, Madrigal AM, Gallo G, Poorafshar M. The performance of anti-cyclic citrullinated peptide assays in diagnosing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* févr 2018;36(1):144-52.
115. Coenen D, Verschueren P, Westhovens R, Bossuyt X. Technical and diagnostic performance of 6 assays for the measurement of citrullinated protein/peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem.* mars 2007;53(3):498-504.
116. Correia ML, Carvalho S, Fortuna J, Pereira MH. Comparison of three anti-CCP antibody tests and rheumatoid factor in RA and control patients. *Clin Rev Allergy Immunol.* févr 2008;34(1):21-5.
117. A Comparison of the Frequency of Antibodies to Cyclic Citrullinated Peptides Using a Third Generation anti-CCP Assay (CCP3) in Systemic Sclerosis, Primary Biliary Cirrhosis and Rheumatoid Arthritis - PubMed [Internet]. [cité 25 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17570008/>
118. Vos I, Van Mol C, Trouw LA, Mahler M, Bakker JA, Van Offel J, et al. Anti-citrullinated protein antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA): diagnostic performance of automated anti-CCP-2 and anti-CCP-3 antibodies assays. *Clin Rheumatol.* 1 juill 2017;36(7):1487-92.
119. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 15 nov 2009;61(11):1472-83.
120. van Venrooij WJ, van Beers JJBC, Pruijn GJM. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol.* 7 juin 2011;7(7):391-8.
121. 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.
122. 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.
123. Nielsen SF, Bojesen SE, Schnohr P, Nordestgaard BG. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *BMJ.* 6 sept 2012;345:e5244.
124. Hensvold AH, Frisell T, Magnusson PKE, Holmdahl R, Askling J, Catrina AI. How well do ACPA discriminate and predict RA in the general population: a study based on 12 590 population-representative Swedish twins. *Ann Rheum Dis.* janv 2017;76(1):119-25.
125. Berglin E, Padyukov L, Sundin U, Hallmans G, Stenlund H, Van Venrooij WJ, et al. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(4):R303-308.
126. Tanner S, Dufault B, Smolik I, Meng X, Anaparti V, Hitchon C, et al. A Prospective Study of the Development of Inflammatory Arthritis in the Family Members of Indigenous North American People With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2019;71(9):1494-503.
127. van de Stadt LA, de Koning MHMT, van de Stadt RJ, Wolbink G, Dijkmans BAC, Hamann D, et al. Development of the anti-citrullinated protein antibody repertoire prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* nov 2011;63(11):3226-33.
128. van der Woude D, Rantapää-Dahlqvist S, Ioan-Facsinay A, Onnekink C, Schwarte CM, Verpoort KN, et al. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* août 2010;69(8):1554-61.

129. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, Lahey LJ, Derber LA, Chandra PE, et al. Autoantibody Epitope Spreading in the Pre-Clinical Phase Predicts Progression to Rheumatoid Arthritis. *PLOS ONE*. 25 mai 2012;7(5):e35296.
130. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, Tjhuis GJ, de Vries N, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. mars 2010;69(3):490-4.
131. van de Stadt LA, van der Horst AR, de Koning MHMT, Bos WH, Wolbink GJ, van de Stadt RJ, et al. The extent of the anti-citrullinated protein antibody repertoire is associated with arthritis development in patients with seropositive arthralgia. *Ann Rheum Dis*. janv 2011;70(1):128-33.
132. Masi AT, Maldonado-Cocco JA, Kaplan SB, Feigenbaum SL, Chandler RW. Prospective study of the early course of rheumatoid arthritis in young adults: comparison of patients with and without rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with outcome. *Semin Arthritis Rheum*. mai 1976;4(4):299-326.
133. Burns TM, Calin A. The hand radiograph as a diagnostic discriminant between seropositive and seronegative « rheumatoid arthritis »: a controlled study. *Ann Rheum Dis*. 1 déc 1983;42(6):605-12.
134. el-Khoury GY, Larson RK, Kathol MH, Berbaum KS, Furst DE. Seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: radiographic differences. *Radiology*. août 1988;168(2):517-20.
135. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DGI, Symmons DPM, Silman AJ. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum*. avr 2002;46(4):906-12.
136. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor determines structural progression of rheumatoid arthritis dependent and independent of disease activity. *Ann Rheum Dis*. juin 2013;72(6):875-80.
137. Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/14730598>
138. Boman A, Brink M, Lundquist A, Hansson M, Mathsson-Alm L, Rönnelid J, et al. Antibodies against citrullinated peptides are associated with clinical and radiological outcomes in patients with early rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal inception cohort study. *RMD Open*. 2019;5(2):e000946.
139. Zhu J, Zhou Y, Chen X, Li J. A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity. *J Rheumatol*. juill 2014;41(7):1282-9.
140. Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. janv 2007;66(1):59-64.
141. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. août 2000;43(8):1831-5.
142. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis*. avr 2006;65(4):453-8.
143. Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B, BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis*. sept 2004;63(9):1090-5.
144. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Ødegård S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict

- radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* févr 2008;67(2):212-7.
145. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* févr 2003;62(2):120-6.
146. Ursum J, Nielen MMJ, van Schaardenburg D, van der Horst AR, van de Stadt RJ, Dijkmans BAC, et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(1):R12.
147. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, Landewé R, Lie BA, Odegård S, et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis.* févr 2010;69(2):345-51.
148. Degboé Y, Constantin A, Nigon D, Tobon G, Cornillet M, Schaeffer T, et al. Predictive value of autoantibodies from anti-CCP2, anti-MCV and anti-human citrullinated fibrinogen tests, in early rheumatoid arthritis patients with rapid radiographic progression at 1 year: results from the ESPOIR cohort. *RMD Open.* 2015;1(1):e000180.
149. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, Wagner CA, Cheng D, Thiele GM, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* avr 2014;66(4):813-21.
150. Jónsson T, Arinbjarnarson S, Thorsteinsson J, Steinsson K, Geirsson AJ, Jónsson H, et al. Raised IgA rheumatoid factor (RF) but not IgM RF or IgG RF is associated with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1995;24(6):372-5.
151. Gonzalez A, Icen M, Kremers HM, Iii JMD, Therneau TM, Roger VL, et al. Mortality Trends in Rheumatoid Arthritis: The role of Rheumatoid Factor. 2010;13.
152. Alemao E, Bao Y, Weinblatt ME, Shadick N. Association of Seropositivity and Mortality in Rheumatoid Arthritis and the Impact of Treatment With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Results From a Real-World Study. *Arthritis Care Res.* févr 2020;72(2):176-83.
153. Lv Q, Yin Y, Li X, Shan G, Wu X, Liang D, et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF $\alpha$  agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PloS One.* 2014;9(2):e89442.
154. Alessandri C, Bombardieri M, Papa N, Cinquini M, Magrini L, Tincani A, et al. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF $\alpha$  therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Ann Rheum Dis.* oct 2004;63(10):1218-21.
155. Bos WH, Bartelds GM, Wolbink GJ, de Koning MHMT, van de Stadt RJ, van Schaardenburg D, et al. Differential response of the rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies during adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* oct 2008;35(10):1972-7.
156. Cuchacovich M, Catalan D, Wainstein E, Gatica H, Soto L, Aravena O, et al. Basal anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody levels and a decrease in anti-CCP titres are associated with clinical response to adalimumab in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* déc 2008;26(6):1067-73.
157. Pers Y-M, Fortunet C, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, De Jong A, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatol Oxf Engl.* janv 2014;53(1):76-84.
158. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* août 2013;43(1):9-17.
159. Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM, Schaeffer T, et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the « Oencia and Rheumatoid Arthritis » registry. *Ann Rheum Dis.* nov

2012;71(11):1815-9.

160. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt ME, Connolly SE, Johnsen A, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* avr 2016;75(4):709-14.
161. Scarsi M, Paolini L, Ricotta D, Pedrini A, Piantoni S, Caimi L, et al. Abatacept reduces levels of switched memory B cells, autoantibodies, and immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* avr 2014;41(4):666-72.
162. THU0114 Effect of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2 Immunoglobulin M Serostatus on Efficacy Outcomes Following Treatment with Abatacept Plus Methotrexate in the Avert Trial | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: [https://ard.bmj.com/content/74/Suppl\\_2/234.3](https://ard.bmj.com/content/74/Suppl_2/234.3)
163. Jansen DTSL, Emery P, Smolen JS, Westhovens R, Le Bars M, Connolly SE, et al. Conversion to seronegative status after abatacept treatment in patients with early and poor prognostic rheumatoid arthritis is associated with better radiographic outcomes and sustained remission: post hoc analysis of the AGREE study. *RMD Open.* 2018;4(1):e000564.
164. Alemao E, Postema R, Elbez Y, Mamane C, Finckh A. Presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies is associated with better treatment response to abatacept but not to TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* juin 2020;38(3):455-66.
165. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* mars 2013;72(3):329-36.
166. de Lemos LLP, Costa J de O, Machado MA de A, Almeida AM, Barbosa MM, Kakehasi AM, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis treatment: a systematic review. *Rev Bras Reumatol.* juin 2014;54(3):220-30.
167. Narvaez J, Díaz-Torné C, Ruiz JM, Hernandez MV, Torrente-Segarra V, Ros S, et al. Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARDs. *Clin Exp Rheumatol.* déc 2011;29(6):991-7.
168. Couderc M, Mathieu S, Pereira B, Glace B, Soubrier M. Predictive factors of rituximab response in rheumatoid arthritis: results from a French university hospital. *Arthritis Care Res.* avr 2013;65(4):648-52.
169. Gardette A, Ottaviani S, Tubach F, Roy C, Nicaise-Roland P, Palazzo E, et al. High anti-CCP antibody titres predict good response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* oct 2014;81(5):416-20.
170. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis.* sept 2011;70(9):1575-80.
171. Bird P, Hall S, Nash P, Connell CA, Kwok K, Witcombe D, et al. Treatment outcomes in patients with seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis in Phase III randomised clinical trials of tofacitinib. *RMD Open.* 2019;5(1):e000742.
172. Courvoisier DS, Chatzidionysiou K, Mongin D, Lauper K, Mariette X, Morel J, et al. The impact of seropositivity on the effectiveness of biologic anti-rheumatic agents: results from a collaboration of 16 registries. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 févr 2021;60(2):820-8.
173. Kuijper TM, Lamers-Karnebeek FBG, Jacobs JWG, Hazes JMW, Luime JJ. Flare Rate in Patients with Rheumatoid Arthritis in Low Disease Activity or Remission When Tapering or Stopping Synthetic or Biologic DMARD: A Systematic Review. *J Rheumatol.* nov 2015;42(11):2012-22.
174. Tapering towards DMARD-free remission in established rheumatoid arthritis: 2-year results of the TARA trial | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/79/9/1174>

175. Adalimumab dose tapering in patients with rheumatoid arthritis who are in long-standing clinical remission: results of the phase IV PREDICTRA study | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/79/8/1023>
176. Kuijper TM, Luime JJ, de Jong PHP, Gerards AH, van Zeben D, Tchetverikov I, et al. Tapering conventional synthetic DMARDs in patients with early arthritis in sustained remission: 2-year follow-up of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. déc 2016;75(12):2119-23.
177. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, Manger B, Kleyer A, Reiser M, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis*. janv 2016;75(1):45-51.
178. Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis*. janv 2016;75(1):59-67.
179. Bouman CA, van Herwaarden N, van den Hoogen FH, Fransen J, van Vollenhoven RF, Bijlsma JW, et al. Long-term outcomes after disease activity-guided dose reduction of TNF inhibition in rheumatoid arthritis: 3-year data of the DRESS study - a randomised controlled pragmatic non-inferiority strategy trial. *Ann Rheum Dis*. oct 2017;76(10):1716-22.
180. Henaux S, Ruysse-Witrand A, Cantagrel A, Barnetche T, Fautrel B, Filippi N, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(4):515-22.
181. Verstappen M, Mulligen E van, Jong PHP de, Mil AHM van der H-V. DMARD-free remission as novel treatment target in rheumatoid arthritis: A systematic literature review of achievability and sustainability. *RMD Open*. 1 mai 2020;6(1):e001220.
182. Heimans L, Akdemir G, Boer KVCW, Goekoop-Ruiterman YP, Molenaar ET, van Groenendael JHLM, et al. Two-year results of disease activity score (DAS)-remission-steered treatment strategies aiming at drug-free remission in early arthritis patients (the IMPROVED-study). *Arthritis Res Ther*. 21 janv 2016;18:23.
183. van den Broek M, Lems WF, Allaart CF. BeSt practice: the success of early-targeted treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. août 2012;30(4 Suppl 73):S35-38.
184. Comparison between low disease activity or DAS remission as treatment target in patients with early active rheumatoid arthritis | *RMD Open* [Internet]. [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: <https://rmdopen.bmj.com/content/4/1/e000649>
185. Raheel S, Matteson EL, Crowson CS, Myasoedova E. Improved flare and remission pattern in rheumatoid arthritis over recent decades: a population-based study. *Rheumatology*. 1 déc 2017;56(12):2154-61.
186. Wevers-de Boer KVC, Heimans L, Visser K, Schouffoer AA, Molenaar ETH, van Groenendael JHLM, et al. Determinants of reaching drug-free remission in patients with early rheumatoid or undifferentiated arthritis after one year of remission-steered treatment. *Rheumatol Oxf Engl*. août 2015;54(8):1380-4.
187. Schlager L, Loiskandl M, Aletaha D, Radner H. Predictors of successful discontinuation of biologic and targeted synthetic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a systematic literature review. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 févr 2020;59(2):324-34.
188. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, et al. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. janv 2014;24(1):17-25.
189. Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Kawana K, Kimura J, et al. Low disease activity for up to 3 years after adalimumab discontinuation in patients with early rheumatoid arthritis: 2-year results of the HOPEFUL-3 Study. *Arthritis Res Ther*. 14

2017;19(1):56.

190. Sigaux J, Bailly F, Hajage D, Mariette X, Morel J, Gandjbakhch F, et al. Sustainability of TNF-blocker tapering in rheumatoid arthritis over 3 years: long-term follow-up of the STRASS (Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study) randomised controlled trial. *RMD Open*. 2017;3(2):e000474.

191. El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, Ahmed I, Bahlas S, Hegazi M, et al. Optimizing therapy in inflammatory arthritis: prediction of relapse after tapering or stopping treatment for rheumatoid arthritis patients achieving clinical and radiological remission. *Clin Rheumatol*. déc 2016;35(12):2915-23.

192. Murata K, Ito H, Hashimoto M, Murakami K, Watanabe R, Tanaka M, et al. Fluctuation in anti-cyclic citrullinated protein antibody level predicts relapse from remission in rheumatoid arthritis: KURAMA cohort. *Arthritis Res Ther*. 12 nov 2020;22(1):268.

193. Boeters DM, Burgers LE, Toes RE, van der Helm-van Mil A. Does immunological remission, defined as disappearance of autoantibodies, occur with current treatment strategies? A long-term follow-up study in rheumatoid arthritis patients who achieved sustained DMARD-free status. *Ann Rheum Dis*. nov 2019;78(11):1497-504.

194. Wunderlich C, Oliviera I, Figueiredo CP, Rech J, Schett G. Effects of DMARDs on citrullinated peptide autoantibody levels in RA patients—A longitudinal analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(6):709-14.

195. Kastbom A, Forslind K, Ernestam S, Geborek P, Karlsson JA, Petersson IF, et al. Changes in the anticitrullinated peptide antibody response in relation to therapeutic outcome in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 1 févr 2016;75(2):356-61.

196. Guzian M-C, Carrier N, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, Liang P, Ménard H-A, et al. Outcomes in recent-onset inflammatory polyarthritis differ according to initial titers, persistence over time, and specificity of the autoantibodies. *Arthritis Care Res*. nov 2010;62(11):1624-32.

197. Bruns A, Nicaise-Roland P, Hayem G, Palazzo E, Dieudé P, Grootenboer-Mignot S, et al. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2009;76(3):248-53.

198. de Moel EC, Derksen VFAM, Trouw LA, Bang H, Goekoop-Ruiterman YPM, Steup-Beekman GM, et al. In RA, becoming seronegative over the first year of treatment does not translate to better chances of drug-free remission. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1836-8.

199. Ursum J, Bos WH, van Dillen N, Dijkmans BA, van Schaardenburg D. Levels of anti-citrullinated protein antibodies and IgM rheumatoid factor are not associated with outcome in early arthritis patients: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):R8.

200. Barra L, Bykerk V, Pope JE, Haraoui BP, Hitchon CA, Thorne JC, et al. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor fluctuate in early inflammatory arthritis and do not predict clinical outcomes. *J Rheumatol*. août 2013;40(8):1259-67.

201. Prince FH, Bykerk VP, Shadick NA, Lu B, Cui J, Frits M, et al. Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R68.

202. Fleischmann R, van der Heijde D, Koenig AS, Pedersen R, Szumski A, Marshall L, et al. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? *Ann Rheum Dis*. juin 2015;74(6):1132-7.

**Devenir des auto-anticorps au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde en rémission stable et prolongée**

---

RESUME EN FRANÇAIS :

**Objectifs** : définir la fréquence de la rémission immunologique chez des patients ayant une polyarthrite en rémission stable et prolongée depuis un an.

**Méthodes** : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique sur le CHU de Purpan à Toulouse chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde selon les critères ACR/EULAR 2010, ACPA positifs en rémission selon le DAS28 depuis 1 an sans modification thérapeutique ni corticothérapie.

**Résultats** : 6% deviennent FR, Anti-CCP et AhFibA négatifs. 7% deviennent Anti-CCP et FR négatifs. 9% deviennent FR et AhFibA négatifs. 10% deviennent Anti-CCP négatifs, 17% AhFibA négatifs et 17% FR négatifs.

**Conclusion** : La rémission immunologique est retrouvée chez 6% des patients en rémission stable et prolongée depuis 1 an.

---

TITRE EN ANGLAIS : Do autoantibodies disappear during rheumatoid arthritis with a stable and durable clinical remission?

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLÉS : Polyarthrite rhumatoïde, auto-anticorps, facteur rhumatoïde, anticorps anti-peptides citrullinés, anti-human citrullinated fibrinogen autoantibodies, rémission immunologique, rémission stable.

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Pr Alain CANTAGREL