

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2014

2014 TOU3 1572

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Marie SENIOW

le 10 Octobre 2014

LA DIMINUTION DES AUTO-ANTICORPS SOUS ABATACEPT EST-ELLE CORRELEE A UNE EFFICACITE CLINIQUE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE?

Directeur de thèse : Pr Alain CANTAGREL

JURY

Monsieur le Professeur CONSTANTIN

Président

Monsieur le Professeur CANTAGREL

Assesseur

Monsieur le Professeur LAROCHE

Assesseur

Monsieur le Docteur ZABRANIECKI

Assesseur

Monsieur le Docteur GAUDIN

Suppléant



FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : JP. VINEL

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F	Parasitologie
M. MALAVALD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. POURRAT J.	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie générale
M. QUERLEU D.(C.E)	Cancérologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIE P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie

P.U.

M. OUSTRIC S. Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale

Dr. POUTRAIN J.Ch

Dr. MESTHÉ P.

Professeur Associé de Médecine du Travail

Dr NIEZBORALA M.

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAÏL L.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L. (C.E)	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SAMI E K. (C.E)	Anesthésiologie Réanimation
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLE D F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREJEU J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
Mme COURBON	Pharmacologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
M. TREINER E.	Immunologie
Mme TREMOLIERES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GASQ D.	Physiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M.C.U.	
M. BISMUTH S.	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur CANTAGREL,

Vous m'avez guidée et encadrée tout au long de ce travail. J'ai été ravie de pouvoir travailler avec vous. Je vous remercie pour vos enseignements, vos visites, de m'avoir permis de m'épanouir dans cette belle discipline et de me permettre de pouvoir prolonger ma formation dans votre service.

A Monsieur le Professeur CONSTANTIN,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie. J'ai appris à vos côtés, notamment la rigueur.

A Monsieur le Professeur LAROCHE,

Je vous remercie d'être parmi les membres du jury, de m'avoir initiée à l'os tumoral et à ses particularités et pour vos visites très didactiques.

A Monsieur le Docteur ZABRANIECKI,

Je suis ravie de travailler au quotidien à tes côtés et te remercie pour ta disponibilité, ton aide très précieuse.

A Monsieur le Docteur GAUDIN,

J'ai eu plaisir à travailler à tes côtés pendant ce semestre au secteur B. Tu m'as fait confiance et m'as fait partagé ton intérêt pour l'hématologie, je t'en remercie.

A mes collègues :

Au service de Rhumatologie du Pr LEGRAND, CHU d'Angers : Merci de m'avoir fait découvrir et partager vos connaissances sur l'os et de m'avoir encouragée dans cette belle discipline. Je garde un excellent souvenir de mon passage en tant qu'externe. Merci à tous mes co-externes.

Service de Rhumatologie du CH Rodez : Merci aux Dr MARTORELL et POIRIER, aux infirmières, aide-soignantes, kinés, ergothérapeutes, qui m'ont entourée lors de mes débuts d'internat en Aveyron, je garderai un bon souvenir. Merci à Laurent Crognier pour son énergie, son enthousiasme et pour les parties de tennis !

Service de Pneumologie, CHU Larrey : Au Dr MURRIS, à Laurent, Grégoire, Gavin et Marie-Cécile, vous m'avez initiée au monde de la pneumologie et à ses spécificités. Merci à ma co-interne Sarah pour son aide, son soutien et les bons moments qui ont rendu ces journées moins longues et à toute l'équipe de la 3B.

Service de Médecine interne, CH Castres : Aux Drs PRUDHOMME et KHATIBI, qui m'ont beaucoup appris dans le domaine de l'infectiologie et bravo pour votre dynamisme.

Service de Rhumatologie, CHRU Lille : Je remercie les Pr FLIPO et CORTET pour leur enseignement pendant ces 6 mois. Une attention particulière à Marie-Hélène qui m'a guidée à ses côtés pendant plusieurs semaines et qui m'a fait partager sa passion pour l'onco-rhumatologie. Merci à tous mes co-internes, les Nicolas, Meryem, Ibissam, Marie-Amélie, pour votre accueil dans le Nord et les bons moments passés ensemble.

Service d'Oncogériatrie-Médecine Interne, CHU Casselardit : A toute l'équipe du secteur B, Gilles, Emilie, Déborah, Omar, Sandrine, Caroline, Alexandrine, Cécile, Alexa, Guylaine, Dominique, Laurent, Clément, Martin, Stéphanie, merci pour votre confiance, vos qualités professionnelles et humaines, votre dynamisme. Vous m'avez donnée une belle image de la gériatrie, je ne l'oublierai pas.

Service de Rhumatologie, CHU Purpan : Laurent, Bénédicte, Brigitte F, Monsieur Bernard, les Delphine, Laurie, Valérie, Bruno, Marie-France, Claudine, Maire Claude, Cyrielle, Lucie,

Marie-Pierre, Christelle, Isabelle, Sophie, Bibi, Lucie, Vanessa, Annie, Brigitte, Dédé, Jean-Paul. Merci à toute l'équipe pour son professionnalisme, travailler à vos côtés est une chance.

A mes anciennes « chefs » Cathy et Séverine, qui ont su m'encadrer dans mes débuts de jeune interne, toujours avec le sourire, merci à vous deux.

Un grand merci à Delphine Nigon pour son aide dans les statistiques et pour sa gentillesse.

A mes co-internes et amis :

A Claire G, Caroline, Christophe, Magali, Cécile, Catherine, Loic, Yasmine, Sarah, Faiza, Thomas, Aurélie, Pierre, Marijke, Marine, Clarisse, Adelaïde, Sophie, Ibtissam, Nicolas, Marie-Amélie, Florence, Jonathan, Claire B, Cédrik, Huong, Clément, Yannick, Richard, David, Cécile, Solange, Virginie, Charlotte : Merci pour ces nombreux moments partagés dans les couloirs de l'hôpital, aux fous rires qui ont rendu les journées moins longues et monotones.

A mes amis qui ont partagé avec moi les bancs de la fac d'Angers et aux autres: Elodie, Vincent, Freddy, Benoit, Noura, Marine, Jean Fabrice, Julia, Hugo, Elise, Agathe, dormeur, Antoine S, F-Alex, Célia, Florence et aux autres : Nicolas, Joseph, Anne-So, Marie D, Fred, Maylis, Dominique et Antoine L.

A ma famille,

Un grand merci à mes parents qui m'ont encouragée pendant toutes ces années d'études, sans vous je ne serai pas arrivée jusqu'ici. Depuis mon enfance et jusqu'à maintenant, vous avez su me transmettre des valeurs qui ont certainement guidées mon choix professionnel. Je vous aime.

A Antoine, Pauline et Jean : Merci du fond du cœur pour votre présence, vos petits mots et vos pensées malgré la distance.

A papi et mamie, merci pour votre affection,

A toute la famille SENIOW et COUTANT pour leur soutien et je ne les oublie pas malgré l'éloignement.

TRAVAIL DE THESE

PLAN

I-ABREVIATIONS	2
II-INTRODUCTION	3
III-PATIENTS ET METHODES	7
III-1-Type d'étude.....	7
III-2-Objectif principal.....	7
III-3-Objectifs secondaires.....	7
III-4-Patients.....	7
III-5-Evaluation clinique.....	8
III-6-Evaluation biologique.....	9
III-7-Analyses statistiques.....	10
IV-RESULTATS	11
IV-1-Caractéristiques de la population.....	11
IV-2-Evaluation clinique	11
IV-3-Evaluation biologique.....	12
IV-4-Etude de corrélation	13
IV-5-Analyse entre le type de réponse EULAR et l'évolution des FR et ACPA...14	
IV-6-Analyse de la tolérance de l'abatacept et l'évolution des Ig	15
IV-7-Evolution du DAS28 VS et du FR selon le nombre de perfusions.....	16
V-DISCUSSION	17
VI-CONCLUSION	20
VII-BIBLIOGRAPHIE	21
VIII-RESUME	24

I-ABREVIATIONS

TNF : Tumor Necrosis Factor

IL : Interleukin

CTLA4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

Ig : immunoglobuline

CPA : cellules présentatrices d'antigène

PR: polyarthrite rhumatoïde

ACR: American College of Rheumatology

EULAR: The European League Against Rheumatism

DAS28: Disease Activity Score 28

EVA : échelle visuelle analogique

VS: vitesse de sédimentation

DMARDs : Disease Modifying antirheumatic Drugs

ACPA : anticorps anti peptides C citrullinés

Anti CCP: anti Peptide C citrulliné

FR : facteur rhumatoïde

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

II-INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent, d'origine plurifactorielle et destructeur. Sa prévalence oscille entre 0.3 et 0.8% dans la population adulte (1). Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde doit être le plus précoce possible afin d'engager un traitement de fond rapidement. La PR touche un groupe hétérogène de patients, avec des caractéristiques différentes, des formes bénignes à destructrices, avec ou sans auto-anticorps, médiée par une cellule immunitaire en particulier (lymphocyte B ou T, Th1 ou Th17...) et l'ensemble conditionne la réponse thérapeutique. Ces dernières années, l'avancée majeure des traitements a permis de contrôler davantage les signes cliniques et la destruction articulaire, rendant ainsi meilleure la qualité de vie de nos patients. (2)

Actuellement nous disposons pour le traitement de fond de la PR de neuf agents biologiques avec des cibles d'action différentes : cinq anti TNF alpha comprenant un récepteur soluble l'étanercept, quatre anticorps monoclonaux (l'infliximab, le golimumab, le certolizumab pegylé et l'adalimumab), un anticorps monoclonal contre le récepteur de l'IL6 (tocilizumab), une protéine de fusion modulant l'activation des lymphocytes T (abatacept), un anticorps monoclonal ciblant le CD20 (rituximab) et un inhibiteur du récepteur de l'IL1 (anakinra). Parmi eux, les anti TNF alpha ont permis ces dernières années, une avancée majeure pour la prise en charge de la PR mais un certain nombre de patients restent insuffisamment ou non répondeurs à ces traitements d'où la nécessité de développer d'autres molécules.

Sachant que l'activation des lymphocytes T joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (3), une nouvelle molécule a été développée et commercialisée en 2005 : l'abatacept ou CTLA4-IgG. Il s'agit d'une protéine de fusion recombinante comprenant le domaine extracellulaire humain CTLA4 et un fragment du domaine Fc d'une IgG humaine (4).

Pour bien comprendre la cible thérapeutique de l'abatacept dans la polyarthrite rhumatoïde, nous rappellerons brièvement quelques notions d'immunologie.

Notre système immunitaire est composé d'une immunité innée et d'une immunité cellulaire. Dans l'immunité cellulaire, les cellules présentatrices d'antigène (5) sont composées de cellules dendritiques, de lymphocytes B, de monocytes, macrophages et de mastocytes. Elles participent à la réponse immunologique en présentant l'antigène aux lymphocytes. La reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T se fait via les récepteurs TCR et des co-récepteurs. A ce niveau, des molécules de co-stimulation (CD154, CD40, CD28, CD80 et CD86) interviennent pour aboutir à une activation complète des lymphocytes T. CD80/86 est exprimé à la surface des CPA, CD28, CD152 (CTLA-4) et CD154 (CD 40L) à la surface des lymphocytes T. Le contact entre les CPA et les lymphocytes T va former une véritable « synapse immunologique » où plusieurs signaux vont s'échanger (5). Les lymphocytes T activés (Th2) en présence d'IL2 vont produire de l'IL4 qui va activer les lymphocytes B. La différenciation des lymphocytes B en plasmocytes synthétisant des immunoglobulines dépend de l'IL6 (5). L'abatacept ou CTLA4-IgG agit donc en inhibant le signal de co-stimulation CD28-CD80/86 et limite ainsi l'activation lymphocytaire T (6,7). Les lymphocytes B jouent un rôle central dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, notamment en produisant des auto-anticorps (facteur rhumatoïde et ACPA). Les lymphocytes B expriment également les molécules de co-stimulation CD80/CD86 qui peuvent activer le lymphocyte T via le récepteur CD28.

Une autre voie de co-stimulation est intéressante pour comprendre le mécanisme joué par l'abatacept : le CD40, présent à la surface des lymphocytes B et le CD40L situé à la surface des lymphocytes T. Le signal médié par la voie CD80/86-CD28 stimule la voie CD40/CD40L et favorise la maturation des lymphocytes B et la production des auto-anticorps (8).

L'abatacept jouerait également un rôle dans la régulation négative de la réponse immunitaire et de la production des auto-anticorps (9).

Depuis quelques années et grâce aux études menées et en cours, la recherche de facteurs prédictifs de bonne réponse aux agents biologiques, tel l'abatacept est importante afin de pouvoir proposer un traitement de plus en plus personnalisé :

- l'étude de Gottenberg (10) reprend les patients du registre ORA, portant sur 773 patients ayant une PR, dont l'âge médian était de 58 ans (49 à 68ans) et ayant une durée moyenne de la maladie de 14 ans (8 à 21ans). Parmi eux, 72.5% et 70.2% des patients étaient respectivement facteur rhumatoïde et anti CCP positifs. L'activité médiane de la maladie, estimée par le DAS28VS était de 5.4. Parmi les 558 patients pour lesquels la réponse EULAR pouvait être évaluée, 330 patients (59.1%) avaient une réponse EULAR modérée à bonne (respectivement 38.7 et 20.4%). Parmi les facteurs prédictifs d'efficacité sous abatacept, l'âge, le nombre de DMARDs ou d'agents biologiques antérieurs, un traitement concomitant par DMARD ou l'utilisation de corticoïdes étaient similaires chez les patients répondeurs et non répondeurs. En analyse multivariée, la présence d'anticorps anti CCP était associée à une réponse clinique EULAR (OR=1.9 ; IC 95% 1.3 à 2.8, p=0.001) mais pas le facteur rhumatoïde (OR=1.0 ; IC 95% 0.7 à 1.6, p=0.9).

- une méta-analyse faite par Maneiro (11), étudie l'association entre facteur rhumatoïde et la réponse aux agents biologiques non anti TNF alpha (rituximab, tocilizumab et abatacept). Vingt-trois études comprenant 5832 patients ont été analysées dont trois études avec abatacept et la présence de FR IgM (10,12,13). Il n'y avait pas d'association entre la présence du FR et la réponse clinique EULAR à l'abatacept (OR1.36 ; IC95% 0.97-1.90). Les auteurs suggéraient que l'efficacité de l'abatacept était indépendante de l'activation lymphocytaire B et de la production de FR.

- Daïen a effectué une revue des facteurs prédictifs sous agents biologiques, dont l'abatacept (14) : Dans le registre danois DANBIO, l'âge du patient était associé avec une réponse clinique EULAR bonne à modérée ($p=0.012$) (15) contrairement au registre ORA où l'âge n'était pas un facteur prédictif. Par ailleurs, il semblerait qu'un taux initial de lymphocyte T CD4+CD28- et CD8+CD28- bas soit corrélé à davantage de rémission clinique après six mois de traitement par abatacept ($p=0.043$)(14,16).

- l'étude de Scarsi (9) concernait 30 patients traités par abatacept pendant au moins 6 mois dont 4 patients avaient reçu auparavant du rituximab (anticorps monoclonal chimérique antiCD20). L'activité initiale de la maladie était de 5.12. Ils ont mesuré chez tous les patients les taux d'IgG, IgA, IgM, le dosage des ACPA et le taux de FR. Avant l'initiation du traitement, tous les patients avaient une hyper activation cellulaire B. Après six mois de traitement, les taux d'IgG, IgA et IgM se normalisaient dans 40%, 27% et 67% des cas. 70% des patients avaient une bonne réponse clinique EULAR. La diminution du taux d'IgM FR était significativement corrélée avec la réduction du DAS28 CRP ($r=0.46$, $p=0.03$).

- Depuis 2010, ces auto anticorps font partie des critères diagnostiques de l'ACR et plusieurs études ont montré que la présence d'ACPA était associée à un risque accru d'évolution radiologique rapide contrairement aux PR précoces sans auto-anticorps (20,21).

Le but de notre travail est d'étudier s'il existe une corrélation entre l'efficacité du traitement par abatacept et l'évolution du taux des auto-anticorps (FR et ACPA) dans la PR.

III-PATIENTS ET METHODES

III-1 - Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique réalisée au Centre de Rhumatologie de Toulouse sur une période de deux mois.

III-2- Objectif principal

L'objectif principal était de définir chez les patients traités par abatacept pour une polyarthrite rhumatoïde si la diminution des autoanticorps, notamment du FR était corrélée à une meilleure réponse EULAR.

III-3-Objectifs secondaires

Le traitement par abatacept modifie-t-il le taux d'ACPA et le titre d'ACAN ? Existe-t-il une association entre les autoanticorps et la réponse clinique EULAR ? Comment évolue le taux des Ig et quelle est la tolérance des patients à cette biothérapie ?

III-4-Patients

Nous avons sélectionné les patients à l'hôpital de jour et recueilli pour chacun d'eux, l'âge, le sexe, l'ancienneté de la PR, le caractère érosif, les éventuels effets secondaires observés et le nombre de perfusions reçues d'abatacept. L'antériorité des traitements de fond et les traitements associés n'ont pas été relevés. Les patients ayant reçu moins de 4 perfusions n'ont pas été exclus de l'étude contrairement à ceux pour lesquels le traitement de fond a été changé au moment de l'inclusion.

III-5-Evaluation clinique :

L'évaluation de l'activité de la maladie a été faite sur la base du score DAS28 VS. Ce score prend en compte le nombre d'articulations gonflées et douloureuses (sur 28), l'EVA activité de la PR (0-10, en cm) et la valeur de la VS (en mm).

Pour chaque patient, nous avons relevé une première valeur de DAS28 VS avant l'initiation de l'abatacept et une deuxième valeur a été calculée à n'importe quel moment du traitement par abatacept.

On définit une bonne réponse clinique EULAR sur l'activité de la maladie entre deux mesures selon l'évolution du DAS28 sur la période étudiée. L'évaluation de la réponse thérapeutique sur l'activité de la maladie entre deux mesures s'exprime de la façon suivante :

		Réponse thérapeutique		
DAS28 final	Amélioration (différence DAS28 initial et DAS28 final)			
	>1.2	>0.6 et ≤ 1.2	≤ 0.6	
≤ 3.2	bonne réponse	réponse modérée	non répondeur	
>3.2 et ≤5.1	réponse modérée	réponse modérée	non répondeur	
> 5.1	réponse modérée	non répondeur	non répondeur	

L'intolérance d'un patient à l'abatacept est définie par la présence d'un évènement indésirable sous traitement, tels une infection, une MICI, des lésions cutanées diverses, un prurit, un cancer, une ulcération cornéenne, une aphtose.

III-6-Evaluation biologique

La mesure des paramètres suivants a été réalisée au CHU de Toulouse pour tous les patients avant l'introduction de l'abatacept et sous traitement, quelque soit le moment:

- les facteurs rhumatoïdes (FR anti-IgG humaines, Beckman Coulter référence 447070), exprimés en valeur qualitative en UI/mL. Le seuil de positivité a été défini par le fournisseur, supérieur à 30 UI/mL. En valeur quantitative, on distingue trois seuils : titre négatif si inférieur à 20 UI/mL, titre faible si taux compris entre 20 et 60 UI/mL et titre fort si taux supérieur à 60 UI/mL.

- les ACAN par technique d'immunofluorescence indirecte sur lames Hep-2 (Kallestadt, Référence 26102), exprimé en titre avec une valeur seuil de significativité supérieur à 1/160.

- Deux techniques ont été utilisées pour la recherche d'ACPA : la recherche d'Anti Fibrinogène humain citrulliné par technique ELISA (AhFibA) dont le seuil de positivité est 0.056 UA avec une spécificité de 95%. L'autre technique était la recherche d'anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) pour laquelle le seuil de positivité est supérieur à 5 UA/mL. On définit un titre faible quand le taux est compris entre 5 et 15 UA/mL, un titre fort quand le taux est supérieur à 3 fois la normale.

- le dosage pondéral de trois classes d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) par technique turbidimétrie (COBAS 8000), exprimé en g/L avec comme valeurs normales retenues par le laboratoire pour les IgG (7-16), les IgA (0.70-4) et les IgM (0.4-2.3).

III-7-Analyses statistiques.

- Distribution :

La distribution des variables continues a été analysée grâce au test de normalité de Shapiro-Wilk : la variable est gaussienne si son coefficient d'aplatissement (Kurtosis) est proche de 3 et son asymétrie (shewness) est nulle. Les variables continues normales ont été décrites grâce à leur moyenne et leur écart-type, les variables non distribuées de manière gaussienne l'ont été avec leur médiane et leur intervalle inter-quartile(p25-p75).

Les variables dichotomiques ou ordinales ont été décrites avec leurs effectifs et fréquences.

- Corrélation :

Le test de Pearson a permis d'étudier la corrélation entre les variables normales. Une corrélation positive signifie que les deux variables étudiées évoluent dans le même sens.

- Comparaison avant et après traitement :

Des tests sur séries appariées ont été faits pour comparer les distributions avant et après le traitement par abatacept : test apparié de Wilcoxon (comparaison de médianes), test apparié de Student (comparaison de moyennes), extension du test de MacNemar (comparaison des effectifs dans les classes ordinales : test de symétrie asymptotique).

Les tests permettent de rejeter l'hypothèse nulle d'égalité des distributions entre les deux groupes si la p-value est inférieure à l' α choisi, en l'occurrence 5%.

- Logiciel utilisé :

Les analyses ont été effectuées avec le logiciel Stata 12.1 Collège Station, Texas 77845 USA.

IV-RESULTATS

IV-1-Caractéristiques de la population

Cinquante sept patients ont été inclus dans cette étude, tous ont une polyarthrite rhumatoïde définie selon les critères ACR 1987 révisés en 2010. Parmi eux, 13 hommes (23%) et 44 femmes (77%) âgés de 62 ans \pm 13 avec un âge au diagnostic de 45.4 \pm 14.7 ans. 50 patients avaient une polyarthrite rhumatoïde érosive (88%). L'ancienneté de la polyarthrite rhumatoïde chez ces patients à la mise sous abatacept était de 10.2 ans(4.7-21.9). Le nombre de perfusions reçues d'abatacept était de 16 (10-29) avec un minimum de 1 et maximum 72.

La répartition des patients selon le nombre de perfusions d'abatacept reçues est la suivante :

	Nombre de perfusions reçues		
	<5	5 à 10	>10
Nombre de patients	6	14	37

IV-2-Evaluation clinique

Efficacité :

La répartition de nos patients dans l'étude selon leur réponse clinique EULAR est la suivante :

	avant abatacept	après abatacept
DAS28 VS	4.81 \pm 1.22	3.29 \pm 1.03
Réponse EULAR		pas de réponse 12(21.8%)
		réponse modérée 22(40%)
		bonne réponse 21(38.2%)

IV-3-Evaluation biologique

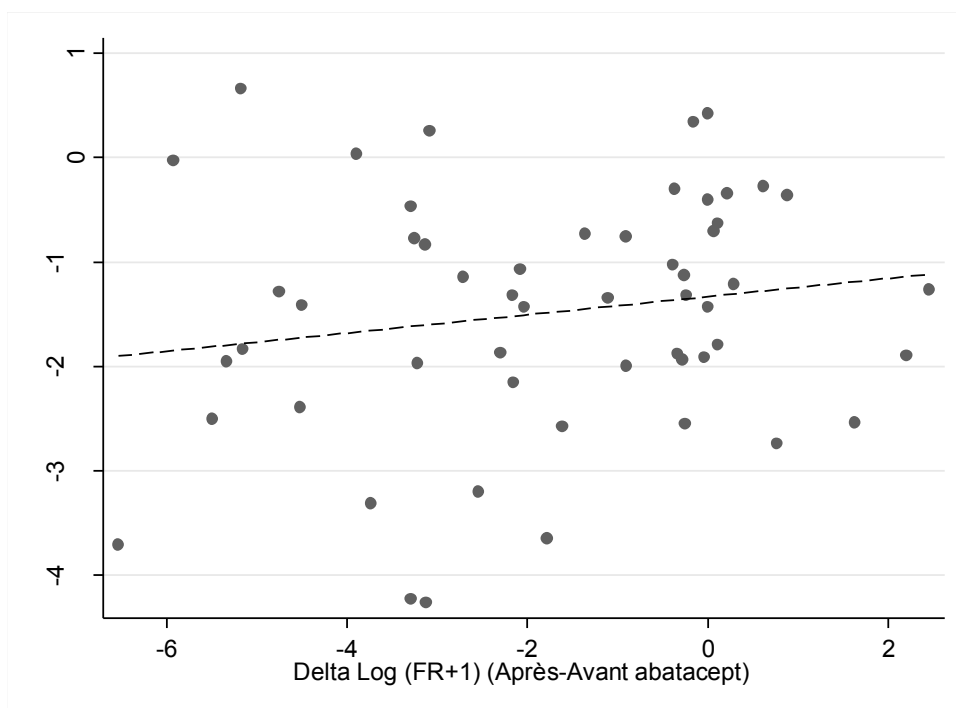
En considérant les seuils de positivité des différents kits utilisés, avant le traitement par abatacept, 50 patients étaient FR+(87.7%), 40 AhFibA+(70.2%) , 33 anti CCP+(57.9%) et 27 ACAN +(47.4%).

Voici les données biologiques des autoanticorps sous abatacept :

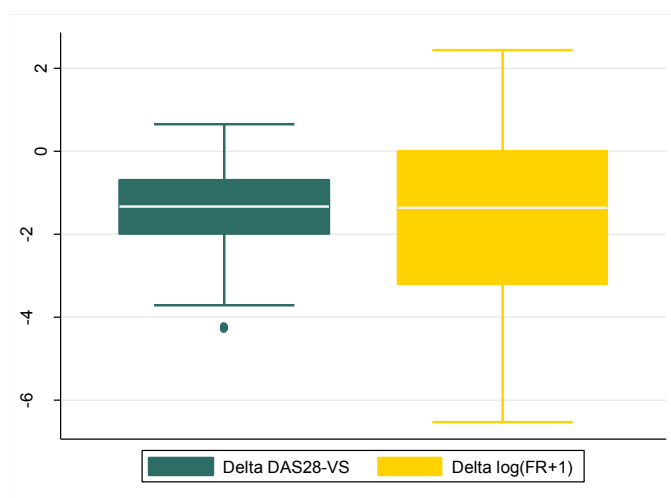
	Avant abatacept		Après abatacept	P (tests appariés)
BIOLOGIE				
FR	Titre	134 (41-241)	26 (0-246)	0.0023
	Négatifs	7 (12.3%)	24 (42.1%)	0.0001
	Faibles	10 (17.5%)	8 (14.0%)	
	Forts	40 (70.2%)	25 (43.9%)	
Anti-CCP	Titre	8.3 (1.2-132.6)	33.7 (5.2-257.2)	NS
	Négatifs	24 (42.1%)	14 (24.6%)	0.0216
	Faibles	7 (12.3%)	7 (12.3%)	
	Forts	26 (45.6%)	36 (63.2%)	
AhFiba	Titre	0.478 (0.034-0.902)	0.33 (0.027-0.972)	NS
	Négatifs	17 (29.8%)	18 (31.6%)	NS
	Faibles	2 (3.5%)	4 (7.0%)	
	Forts	38 (66.7%)	35 (61.4%)	
IgG	Titre	10.8 (8.8-13.6)	9.6 (7.9-11.2)	<0.0001
IgM	Titre	0.94 (0.67-1.57)	0.99 (0.72-1.46)	NS
IgA	Titre	2.53 (1.88-3.96)	2.31 (1.51-3.5)	0.0013
ACAN	Négatifs	30 (52.6%)	36 (64.3%)	NS
	/320	8 (14.0%)	11 (19.6%)	
	/640	12(21.05%)	7 (12.5%)	
	/1280	4 (7.0%)	2 (3.6%)	
	/2500	1 (1.75%)	0 (0.0%)	
	/5000	2 (3.5)	0 (0.0%)	

IV-4- Etude de corrélation

La corrélation entre la variation du taux de FR et celle du DAS28 VS a été déterminée par le coefficient de corrélation r de Pearson. Cette corrélation n'a pas été retrouvée significative ($p=0.2350$) mais la durée du traitement n'est pas prise en compte dans ce test.



Le test de Student apparié a été utilisé entre « Delta DAS = Delta log(FR+1) » $p=0.4125$



Moyenne±écart-type du Delta DAS: -1.483889 ± 1.159988

Moyenne±écart-type du Delta log(FR+1) -1.742658 ± 2.188265

IV-5-Analyse entre le type de réponse EULAR et l'évolution des FR et ACPA

FR

La recherche d'une association entre le type de réponse EULAR et l'évolution des autoanticorps a été faite à l'aide de tests appariés de Wilcoxon. Chez les patients bons répondeurs, on constate une association statistiquement significative pour le FR ($p=0.046$). Pour les autres types de réponse, nous ne pouvons pas conclure (figure 1).

Figure 1 : Association entre le type de réponse EULAR et le FR

NON REPONDEURS	Avant abatacept		Après abatacept	P (tests appariés)
FR	Titre	130 (23.5-295)	0 (0-441.5)	NS
	Négatifs	2 (16.7%)	7 (58.3%)	NS
	Faibles	3 (25.0%)	0 (0.0%)	
	Forts	7 (58.3%)	5 (41.7%)	
REPONDEURS MODERES	Avant abatacept		Après abatacept	P (tests appariés)
FR	Titre	134.5 (64-500)	103.5 (0-364)	NS
	Négatifs	3 (13.6%)	7 (31.8%)	NS
	Faibles	2 (9.1%)	3 (13.6%)	
	Forts	17 (77.3%)	12 (54.6%)	
BONS REPONDEURS	Avant abatacept		Après abatacept	P (tests appariés)
FR	Titre	172 (83-241)	24 (0-101)	0.0046
	Négatifs	1 (4.8%)	9 (42.9%)	0.0074
	Faibles	4 (19.0%)	5 (23.8%)	
	Forts	16 (76.2%)	7 (33.3%)	

ACPA

La recherche d'une association entre les ACPA et le type de réponse EULAR a été faite par un test de symétrie asymptotique. L'analyse des résultats montrait l'absence d'association entre ces paramètres (résultats non montrés).

IV-6-Analyse de la tolérance de l'abatacept et l'évolution des immunoglobulines

Tolérance :

Nous nous sommes intéressés à la tolérance du traitement par abatacept chez nos patients. Dans notre population de malades, 25 patients (43.9%) avaient une bonne tolérance et 32 (56.1%) étaient considérés comme intolérants, selon la définition décrite précédemment. La recherche d'une association entre la tolérance au traitement et l'évolution du taux sériques des Ig a été réalisée à l'aide de tests appariés de Wilcoxon. Les analyses montrent une association entre la diminution du taux des IgG et IgA et une intolérance à l'abatacept de façon statistiquement significative ($p < 0.05$) (figure 3). Nous ne pouvons conclure pour la classe des IgM.

Figure 3. Association entre la tolérance et l'évolution des Ig.

IgG	Avant abatacept		Après abatacept	P (tests appariés)
Tolérants	Titre	10.7 (9.13-13)	10.1 (7.71-11.2)	0.0386
Intolérants	Titre	11.3 (8.64-13.6)	9.335 (7.98-11.2)	0.0005
IgA	Avant abatacept		Après abatacept	P (tests appariés)
Tolérants	Titre	2.52 (1.605-4.57)	2.39 (1.95-3.5)	NS
Intolérants	Titre	2.87 (1.94-3.76)	2.17 (1.39-3.5)	0.0019
IgM	Avant abatacept		Après abatacept	P (tests appariés)
Tolérants	Titre	0.785 (0.59-1.51)	0.99 (0.75-1.25)	NS
Intolérants	Titre	1.14 (0.68-1.59)	0.99 (0.72-1.48)	NS

IV-7-Evolution du DAS28 VS et du FR selon le nombre de perfusions

La majorité de nos patients avaient reçu plus de 5 perfusions d'abatacept, les autres étant difficilement évaluables pour l'évolution du DAS28 VS et du FR. Les figures 4 et 5 représentent l'évolution de ces variables en fonction du nombre de perfusions. Les valeurs extrêmes ont été exclues des graphiques (c'est-à-dire quand le FR est supérieur à 1000).

Figure 4 : FR

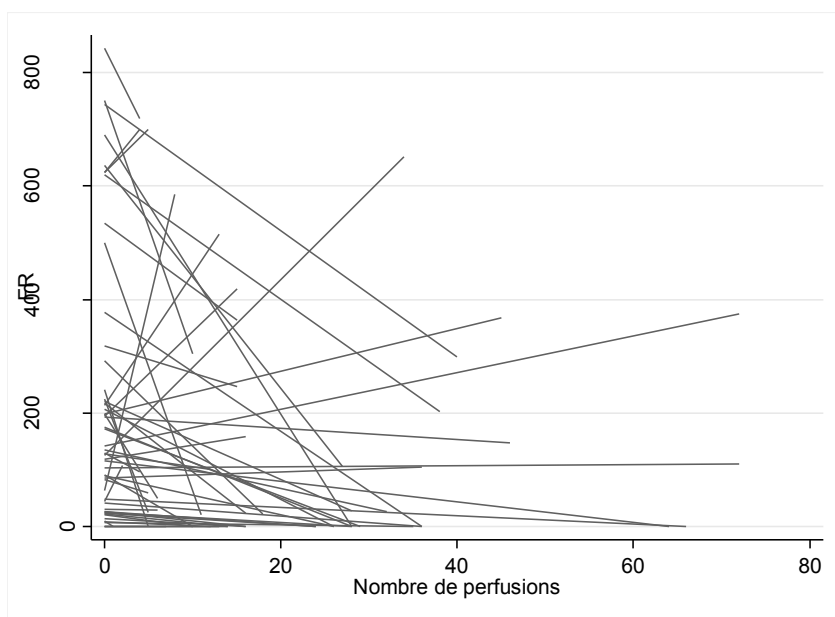
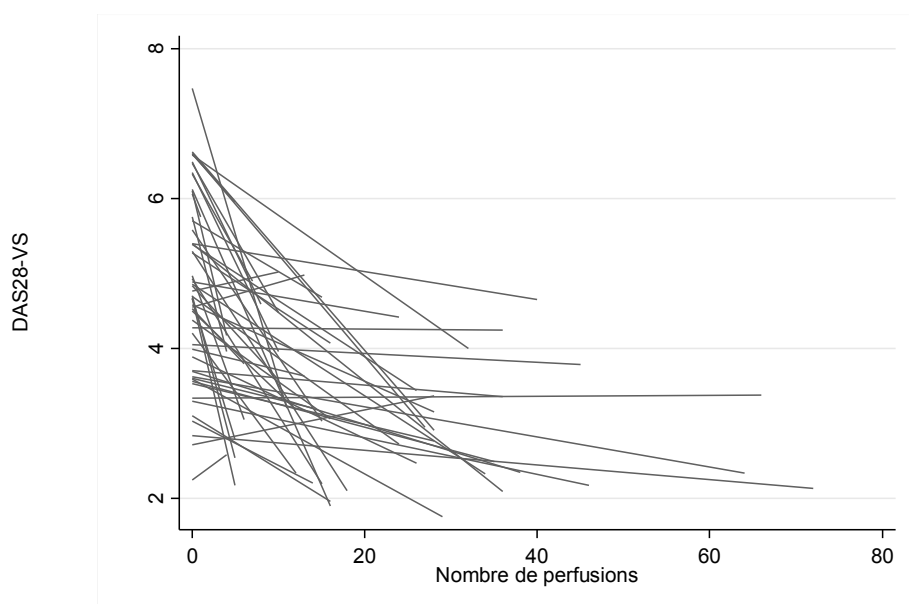


Figure 5 : DAS28 VS



V-DISCUSSION

Actuellement, plusieurs traitements sont disponibles pour la prise en charge d'une PR. Nous nous sommes intéressés à l'abatacept, seule biothérapie ciblant le lymphocyte T (22,23) disponible récemment sous une forme intraveineuse ou sous-cutanée avec une efficacité identique (24). Il a été démontré que l'abatacept est efficace chez les patients en réponse inadéquate au méthotrexate (25).

L'objectif de notre analyse était de savoir s'il existait une corrélation entre la réponse clinique EULAR et l'évolution des auto-anticorps (FR, ACPA, ACAN).

Cette étude ne montre pas de corrélation positive statistiquement significative ($p > 0.2$) entre la bonne réponse clinique EULAR et la diminution du FR sous abatacept mais néanmoins on observe une tendance positive. Concernant les ACPA, la corrélation n'a pas été étudiée. Par contre, notre travail suggère qu'il existe une association entre ces paramètres de façon significative ($p < 0.05$) mais pas pour les ACPA.

Ce résultat principal va dans le sens de ce qu'il y a dans la littérature avec notamment dans l'étude de Scarsi (9), après exclusion de 4 patients ayant eu du rituximab antérieurement, après 6 mois de traitement par abatacept, 70% patients étaient en bonne réponse clinique EULAR et 53% en rémission. L'étude a montré que la diminution du FR IgM était significativement corrélée avec la diminution du DAS28 CRP ($p = 0.03$) mais pas pour les ACPA ($p = 0.058$). Les patients avaient une diminution significative des chaînes légères sériques, des ACPA et du FR uniquement seulement lorsqu'ils étaient en rémission à six mois. La probabilité de séroréversion à une valeur normale après plusieurs perfusions d'abatacept est donc possible.

Les résultats de notre étude ont également été mis en évidence avec d'autres biothérapies.

- Dans l'étude de Thurlings (26), en 2008, sur une vingtaine de patients, d'âge médian

55ans et ayant tous une PR érosive, a été étudié l'évolution des auto-anticorps sous rituximab et méthotrexate (5 à 30mg/semaine) et une corticothérapie à posologie stable(≤ 10 mg/jour). Les résultats de cette étude montraient une diminution du FR IgM et des anti CCP après 24 semaines de traitement (respectivement $p < 0.001$ et $p = 0.015$).

- Pour les anti TNF, Alessandri (17) et Klasen (18) dans leurs études respectives portant sur l'infliximab avaient montré une relation significative entre la diminution du FR et la réponse clinique EULAR. Sur 43 patients, avec initialement 41 FR+ et 38 ACPA+, après six mois de traitement par infliximab, l'étude (17) montre une baisse significative uniquement chez les patients ayant une réponse ACR20 et ACR50 avec respectivement pour le FR ($p < 0.0001$) et les ACPA ($p = 0.0001$).

Dans le travail prospectif d'Atzeni, chez des patients traités par adalimumab pendant 1 an, les résultats montraient une relation significative entre la bonne réponse clinique et la diminution du FR et anti CCP (respectivement $p = 0.018$ et 0.013)(19)

La PR est fréquemment caractérisée par la présence d'auto-anticorps circulants. La haute spécificité des ACPA et leur fréquente présence dans les PR récentes suggèrent un rôle dans sa pathogénicité.

Dans la littérature, Connolly et al. ont récemment montré que l'abatacept était davantage efficace chez les patients anti CCP positifs et que leurs taux diminuaient sous ce traitement (27). De même, dans une étude de phase IIb, chez les patients en réponse inadéquate au méthotrexate, après 12 mois de traitement par abatacept, on observe des taux de biomarqueurs inflammatoires plus bas par rapport au placebo ainsi qu'une diminution du taux de FR. Ceci témoigne que l'abatacept affecte par son mécanisme plusieurs types cellulaires et freine le mécanisme de cascades pro-inflammatoires (28,29) Le FR semble refléter l'état d'activation

des lymphocytes B alors que les ACPA peuvent être davantage associé à la mémoire immunologique (9).

Notre étude montre comme celle de Scarsi (9) que le traitement par abatacept diminue de façon significative les taux d'IgG et d'IgA ($p < 0.05$) davantage chez les patients intolérants. Quelques manifestations auto immunes ont également été rapportées chez nos patients.

Une des principales limites de ce travail est liée au faible effectif et donc une faible puissance ne nous permettant pas de mettre en évidence une corrélation positive entre le taux de FR et la réponse EULAR. Par ailleurs, l'hétérogénéité de notre groupe de patients (le nombre de perfusions par exemple, certains ayant reçu moins de 5 perfusions) a pu nous empêcher de mettre en évidence des associations.

Certaines caractéristiques auraient pu être intéressantes à préciser : le statut fumeur, l'antériorité des traitements de fond notamment par rituximab, la présence d'une corticothérapie (30) ou de DMARDs associés.

Les auto-anticorps sont utiles lors du diagnostic de PR mais également au cours du traitement car sous agent biologique leur diminution, notamment du FR est associée à une efficacité clinique (bonne réponse EULAR). De plus, comme nous l'avons montré, l'abatacept diminue les taux d'Ig et donc l'implication thérapeutique qui en découle est qu'il est nécessaire de vacciner nos patients avant de commencer ce traitement afin d'optimiser la réponse vaccinale. Nous n'avons pas trouvé d'association entre les ACPA et la réponse clinique contrairement au travail de Mikuls (33), qui chez des patients ayant une PR sous DMARDs, avait montré une association entre la baisse des ACPA ($\geq 25\%$) et le diagnostic de PR récente (≤ 12 mois) (OR 3.0, 95% CI 1.0–8.8) alors que pour la réponse au traitement la baisse du FR était statistiquement significative (OR 3.6, 95% CI 1.2–10.4).

Il est possible que la diminution des ACPA sous abatacept prédise l'amélioration clinique à long terme et protège contre la progression radiologique (31,34).

CONCLUSION

L'abatacept est un médicament biologique efficace et relativement bien toléré chez les patients atteints de PR. Notre étude a mis en évidence une association positive entre la diminution du FR et la bonne réponse clinique EULAR. Il est donc intéressant de doser cet autoanticorps au cours du traitement, de façon précoce, même si le profil immunologique est déjà connu. Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de lien statistiquement significatif avec les ACPA bien que d'autres auteurs aient trouvé un résultat contraire. Ceci sera à confirmer par d'autres travaux prochainement afin de proposer aux patients un traitement personnalisé.

VII-BIBLIOGRAPHIE

- 1-Combe B.Polyarthrite rhumatoïde :clinique et diagnostic.EMC(Elsevier Masson,Paris) Appareil Locomoteur 14-220-A10,2007)
- 2-Chaves Chapparro LM, Salvatierra Ossorio J, Raya Alvarez E.Predictors of response to biologic therapies in rheumatoid arthritis.Reumatol Clin.2011 Mar-Apr;7(2):141-4
- 3-Moreland L,Bate G, Kirkpatrick P.Abatacept.Nat Rev Drug Discov.2006Mar;5(3):185-6.
- 4-Genovese MC,Becker JC,Schiff M&al.Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition.N Engl J Med.2005 Sep 15;353(11):1114-23.
- 5-Clot J.Introduction à l'immunologie.EMC(Elsevier Masson SAS,Paris)Appareil locomoteur 14-012-A-10,2003.
- 6-Pieper J,Herrath J, RaghvanS&al.CTLA4-Ig(abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients.BMC Immunol.2013 Aug 5;14:34.
- 7-Bluestone JA,St Clair EW, Turka LA.CTLA4Ig:bridging the basic immunologic with clinical application.Immunity.2006 Mar;24(3):2336-8.
- 8-Cope AP,Schulze-Koops H, Arienger M.The central role of T cells in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol.2007 Sep-Oct;25(5 Suppl 46):S4-11.
- 9-Scarsi M, Paolini L,Ricotta D&al.Abatacept reduces levels of switched memory B cells, autoantibodies, and immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis.J Rheumatol.2014 Apr;41(4):666-72.
- 10-Gottenberg JE,Ravaud P,Cantagrel A&al.Positivité for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept:data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry.Ann Rheum Dis.2012 Nov;71(11):1815-9.
- 11-Maneiro RJ,Salgado E,Carmona L&al.Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis:Systematic review and meta-analysis.Semin Arthritis Rheum.2013 Aug;43(1):9-17.
- 12-Schiff M,Keiserman M,Codding C&al.Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST:a phase III,multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate.Ann Rheum Dis.2008;Aug;67(8):1096-103
- 13-Kremer JM,Dougados M,Emery P& al.Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept:twelve month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial.Arthritis Rheum.2005 Aug;52(8):2263-71.
- 14-Daïen Cl, Morel J.Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs:towards personalized medicine.Mediators Inflamm.2014.

- 15-Leffers HC, Ostergaard M, Glinborg B & al. Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul; 70(7):1216-22;
- 16-Scarsi M, Zigliani T, Airo P. J Decrease circulating CD28-negative T-cells in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept are correlated with clinical response. *Rheumatol*. 2010; 37, 911-6.
- 17-Alessandri C. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1218-21.
- 18-Klasen R, Cantaert T, Wijbrands & al. The value of rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies as predictors of response to infliximab in rheumatoid arthritis: an exploratory study. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:1487-93.
- 19-Atzeni F, Sarzy-Puttini P, Dell'Acqua D & al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R3.
- 20-Mouterde G, Lukas C, Goupille P & al. Association of Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies and/or Rheumatoid Factor Status and Clinical Presentation in Early Arthritis: Results from the ESPOIR Cohort. *J Rheumatol*. 2014 Jul 15.
- 21-Forslind K, Ahlmen 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*. 2004 Sep; 63(9):1090-5.
- 22-Gardette A, Ottaviani S, Tubach F & al. High anti-CCP antibody titres predict good response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014 Jul 3.
- 23-Cutolo M, Nadler SG. Advances in CTLA4-Ig-mediated modulation of inflammatory cell and immune response activation in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2013 May; 12(7):758-67.
- 24-Genovese MC, Tena CP, Covarrubias A, Leon G & al. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: longterm data from the ACQUIRE trial. *J Rheumatol*. 2014 Apr; 41(4):629-39.
- 25-Kremer JM, Genant HK, Moreland LW & al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 Jun 20; 144(12):865-76.
- 26-Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA & al. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul; 67(7):917-25.

27-SE Connolly, MA Maldonado, M Schiff & al. Modulation of the ACPA fin specificity in patients with RA Treated with either Abatacept or Adalimumab in the AMPLE study. Abstract of Annual European Congress of Rheumatology 2014.

28-Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:437-449.

29-Weisman MH, Durez P, Hallegua D & al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:2162-6.

30-Hafström I, Engvall IL, Rönnelid J & al. Rheumatoid factor and anti-CCP do not predict progressive joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with prednisolone: a randomized study. *BMJ Open*. 2014 Jul 30;4(7).

31-Buch MH, Boyle DL, Rosengren S & al. Mode of action of abatacept in rheumatoid arthritis patients having failed tumour necrosis factor blockade: a histological, gene expression and dynamic magnetic resonance imaging pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1220-7.

32-Böhler C, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):241-4.

33-Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA & al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum* 2004 Dec;50(12):3776-82.

34-Silverman GJ, Pelzek A. Rheumatoid arthritis clinical benefits from abatacept, cytokine blockers, and rituximab are all linked to modulation of memory B cell responses. *J Rheumatol*. 2014 May;41(5):825-8.

Title : Does the decrease of autoantibodies on abatacept is correlated to efficacy in rheumatoid arthritis ?

Abstract:

OBJECTIVE: This study aimed to ascertain whether the diminution of auto-antibodies under abatacept treatment was correlated with a good EULAR clinical response.

METHODS: This retrospective mono-center study included 57 patients (44 women and 13 men), with rheumatoid arthritis (ACR/EULAR 2010 criteria), and treated with abatacept. The presence of auto-antibodies (Rheumatoid Factor, ACPA and ACAN) was analysed before the beginning of treatment with abatacept and during this biotherapy, along with the EULAR clinical response. The tolerance to treatment and the variations of blood immunoglobulins were also studied.

RESULTS: The correlation study between RF and EULAR clinical response wasn't statistically significant ($r=0.16$ and $p=0.24$) Nevertheless, under abatacept treatment, patients with a good EULAR response (38.2%) had a statistically significant decrease of RF ($p=0.0046$), contrary to ACPA and ACAN which showed no significant decline ($p=NS$). Treatment with abatacept was well tolerated despite a decrease of IgG and IgA ($p<0.05$).

CONCLUSION: This study didn't show a correlation between the decrease of RF and a good EULAR clinical response.

KEYWORDS: abatacept, rheumatoid factor, anti-citrullinated protein antibodies, rheumatoid arthritis, Auto immunity

SENIOW Marie

2014 TOU3 1572

LA DIMINUTION DES AUTO-ANTICORPS SOUS ABATACEPT EST-ELLE CORRELEE A UNE EFFICACITE CLINIQUE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE?

RESUME EN FRANCAIS

OBJECTIF: Le but de cette étude était de déterminer si la diminution des auto-anticorps sous abatacept était corrélée à une bonne réponse clinique EULAR.

METHODES : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de 57 patients (44 femmes et 13 hommes) atteints de polyarthrite rhumatoïde (critères ACR/EULAR 2010) et traités par abatacept. Nous avons analysé la présence d'auto-anticorps (facteur rhumatoïde, ACPA et ACAN) avant l'initiation de l'abatacept et sous cette biothérapie ainsi que la mesure de la réponse clinique EULAR. La tolérance au traitement a également été étudiée ainsi que la variation des taux d'immunoglobulines.

RESULTATS : L'étude de corrélation entre le FR et la réponse EULAR n'est pas statistiquement significative ($r=0.16$ et $p=0.24$). En revanche, sous abatacept, on observe que chez les patients bons répondeurs EULAR (38.2%), le taux de FR diminue de façon statistiquement significative ($p=0.0046$) contrairement aux ACPA et ACAN pour lesquels on ne constate pas de baisse significative ($p=NS$). Le traitement par abatacept est bien toléré en pratique courante malgré une diminution des taux d'IgG et IgA ($p<0.05$).

CONCLUSION: Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence une corrélation entre la diminution du FR et la bonne réponse clinique EULAR.

TITRE EN ANGLAIS: DOES THE DECREASE OF AUTOANTIBODIES ON ABATACEPT IS CORRELATED TO A EFFICACY IN RHEUMATOID ARTHRITIS?

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : abatacept, facteur rhumatoïde, anticorps anti CCP, polyarthrite rhumatoïde, auto immunité.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073
Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Alain CANTAGREL