



ARTICLE ORIGINAL

Intérêt du dosage la metalloproteinase matricielle-3 (MMP-3) dans l'évaluation de l'activité inflammatoire chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Evaluation of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) as a candidate biomarker in assessment of disease activity in rheumatoid arthritis patients.

Tamazouzt HADJOUT^{a,*}, Sofiane Samir SALAH^b, Neila Zoulikha KLOUCHE^a, Mounira BENIDIR^a, Dalila FODIL^c, Malik DJENNANE^d, Farida MECHID^e, Adila HAMDI^a, Hassina BALAOUANE^a, Chafia DAHOU-MAKHLOUFI^e, Nabila ATTAL^a

^aDépartement d'Immunologie, Institut Pasteur d'Algérie, Alger.

^bService d'Immunologie, CHU Mustapha Pacha, Alger.

^cRhumatologue libérale, Alger.

^dService de Rhumatologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou.

^eService de Rhumatologie, CHU Bab El Oued, Alger.

Article reçu le ; reçu sous la forme révisée le ; accepté le

MOTS CLÉS

Polyarthrite
Rhumatoïde;
Métalloprotéase
matricielle-3;
Facteur Rhumatoïde;
CRP/VS;
DAS28;

Résumé

Introduction : La métalloproteinase matricielle-3 (MMP-3) est une protéase impliquée dans la dégradation de la matrice extracellulaire du cartilage et de l'os. Sa production est augmentée par les cytokines pro-inflammatoires au niveau synovial de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR). Son implication majeure dans la destruction articulaire a été mise en évidence dans plusieurs études, tant d'un point de vue clinique que physiopathologique. Le but de notre étude est, d'une part, d'évaluer les concentrations sériques d'MMP-3 chez des patients atteints de PR par rapport à des sujets contrôles et, d'autre part, d'étudier la corrélation de l'MMP-3 avec les marqueurs de l'inflammation, le profil en auto-anticorps et l'érosion.

Matériel et Méthodes : 116 patients PR ont été inclus ainsi que 66 sujets sains et 47 patients contrôles (Rhumatismes Inflammatoires Indéterminés (RII) et Maladies Inflammatoires Chroniques (MIC)). Le dosage sérique d'MMP-3 a été réalisé par ELISA.

Résultats : Les taux d'MMP-3 étaient plus élevés chez les patients atteints de PR (49,3±46,7ng/ml) par rapport aux témoins (18,6±14,0ng/ml) ($p < 0.001$) et aux patients atteints de RII (17,3±16,9ng/ml) ($p = 0,004$) mais sans différence significative avec les patients atteints de MIC (43,9±58,1ng/ml). Les valeurs d'MMP-3 étaient élevées chez les patients PR CRP(+), FR(+), anti-CCP(+) et ceux atteints de PR érosive ($p \leq 0,03$). Les taux d'MMP-3 sont corrélés positivement avec les taux de FR et d'anti-CCP mais pas avec le DAS28.

Conclusions : Les patients atteints de PR ont des taux élevés d'MMP-3. L'élévation est associée à la positivité de la CRP, du FR, des anti-CCP et à l'érosion.

© 2019 Fédération Algérienne de Pharmacie. Tous droits réservés.



KEYWORDS

Rheumatoid Arthritis;
Matrix
metalloproteinase-3;
Rheumatoid Factor;
CRP/ESR;
DAS28.

Abstract

Introduction: Matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) is a protease induced by inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis (RA) synovium and degrade a number of extracellular matrix components of cartilage and bone. Considering its central role in RA joint destruction, serum MMP-3 level could be a clinically useful maker for disease activity assessment. The aim of our study is to evaluate serum MMP-3 levels in RA patients compared to controls and to assess whether MMP-3 levels reflect disease activity in RA patients in correlation with inflammatory markers, erosion and autoantibodies status.

Methods: Our study groups consisted of 116 RA patients (86% women, mean age 50 ± 13 years, mean disease duration 7 ± 9 years), 66 healthy controls and 47 control patients [33 undifferentiated connective tissue disease (UCTD) and 14 Chronic Inflammatory diseases (CID)]. MMP-3 serum measurement was based on a quantitative ELISA assay (Aeskulisa MMP-3, Aesku.Diagnostics, Germany).

Results: Serum MMP-3 was significantly higher in sera of RA patients (49 ± 46 ng/ml) compared to healthy controls (18 ± 14 ng/ml) ($p < 0.001$) and UCTD patients (17 ± 16 ng/ml) ($p = 0.004$). There was no statistical difference with CID patients (43 ± 58 ng/ml). MMP-3 levels were increased in 56% of RA patients. This statistical increasing values were found also with positivity of CRP ($p = 0.02$), RF ($p = 0.03$), ACPA ($p = 0.02$) and erosive status ($p = 0.009$). Finally, MMP-3 levels correlated positively only with RF ($p < 0.0001$; $r = 0.35$) and ACPA rates ($p = 0.004$, $r = 0.26$) but not with DAS28 in RA patients.

Conclusions: Measurement of serum MMP-3 provides a particularly useful marker of inflammatory activity in RA patients and may have a particular value in predicting the progression of erosive disease.

© 2019 Fédération Algérienne de Pharmacie. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : lyla.hadjout@gmail.com

Introduction :

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle est caractérisée par des synovites, ostéites et/ou une ostéopénie péri-articulaire, souvent accompagnée d'érosions osseuses et une destruction articulaire parfois invalidante. Le tissu synovial enflammé est le site de production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires mais aussi de protéases, parmi celles-ci, la Métalloprotéase matricielle-3 ou MMP-3 [1].

L'MMP-3, produite majoritairement par les chondrocytes et les cellules synoviales, est considérée comme la principale protéase impliquée dans la dégradation articulaire lors de la PR. En effet, l'analyse du liquide synovial et du sérum des patients atteints de PR a montré une élévation de la concentration d'MMP-3 [2]. Par ailleurs, plusieurs études ont montré qu'il existait une corrélation entre les taux sériques d'MMP-3 et les indices établis dans la PR (CRP, FR, anti-CCP, DAS28) [3; 4]. Enfin, des taux sériques élevés d'MMP-3 permettraient de prédire la progression radiographique des patients atteints de PR [5; 6].

L'objectif de ce travail est de déterminer l'association entre l'MMP-3 et la PR, de par l'évaluation des taux sériques d'MMP-3 chez des patients atteints de PR par rapport à des sujets contrôles (sujets sains, patients atteints de rhumatismes inflammatoires indéterminés, patients atteints d'autres maladies inflammatoires chroniques), mais aussi par l'étude

de l'association entre l'MMP-3 et les marqueurs de l'inflammation, le profil en auto-anticorps et l'érosion osseuse.

Matériel et méthodes :

Nous avons réalisé une étude transversale descriptive, sur 03 groupes de sujets (229 échantillons), âge et sexe matchés :

- un groupe de patients atteints de PR: suivis par des rhumatologues expérimentés, en milieu hospitalier et en médecine de ville un groupe de témoins sains : indemnes de toute pathologie auto-immune ou inflammatoire. Le recrutement de ces patients s'est fait selon les critères de classification de la PR: ACR/EULAR 2010 [7].
- un groupe de patients contrôles:
 - patients atteints de Rhumatismes Inflammatoires Débutants Indéterminés (RID).
 - patients atteints Rhumatismes Inflammatoires Chroniques Indéterminés (RIC).
 - patients atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques (MIC).

Le dosage sérique d'MMP-3 a été réalisé par ELISA (Aeskulisa DF MMP-3, Aesku.diagnostics, Germany) avec des valeurs normales dépendant du sexe : Hommes < 50 ng/ml ; Femmes < 30 ng/ml).

Le dosage des facteurs rhumatoïdes (FR) a été réalisé par

Immuno-néphélométrie laser).

Le dosage des Anticorps anti-Peptides Cycliques Citrulinés (anti-CCP) a été réalisé par technique ELISA sandwich (QUANTA Lite® CCP3 IgG ELISA, INOVA Diagnostics, Inc.).

La recherche des Anticorps Anti-Nucléaires a été réalisée par Immunofluorescence Indirecte sur cellules HEp-2000 (Immuno Concepts, Sacramento, CA, USA).

Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide de deux logiciels : Prism GraphPad 5.01 et compare2 version 2.0.

Les résultats sont exprimés par la Moyenne \pm Déviation Standard (DS). L'analyse statistique a consisté en l'utilisation du test de Mann Whitney. Nous avons également eu recours au calcul du Coefficient de Corrélation de Spearman, afin d'étudier l'intensité des liaisons qui peuvent exister entre

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des groupes de patients étudiés.

	Patients atteints de PR	Sujets sains	Patients atteints de RII	Patients atteints de MIC
Nombre	116	66	33	14
			23 RIDI (69,7%)	05 Lupus (35,7%)
			10 RIC1 (30,3%)	04 SHARP (28,6%)
				02 Gougerot S. (14,3%)
				01 Sclérodémie (7,1%)
				02 Crohn (14,3%)
Sex-ratio (F/M)	6,3 (100/16)	7,3 (58/8)	5,6 (28/5)	3,6 (11/3)
Age moyen (ans)	50 \pm 13,1	37,7 \pm 10,8	48,3 \pm 14,5	47,6 \pm 9,9
Durée moyenne d'évolution (ans)	7,7 \pm 9,0	-	3,1 \pm 4,1	5,9 \pm 5,9

Résultats

Caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints de PR:

On observe que dans le groupe étudié la majorité des patients présentent une VS accélérée (syndrome inflammatoire non spécifique) (76,8%), des manifestations extra-articulaires type syndrome sec (34,48%) et des érosions

osseuses (35,21%). De plus, la plupart des patients atteints de PR (84%) présentent une PR séropositive (FR(+)) et/ou anti-CCP(+)

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints de PR, recueillis à partir de fiches cliniques, sont décrites dans le Tableau 2:

Tableau 2. Principales caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints de PR.

Caractéristiques		Nombre (%)
Manifestations articulaires (n=116)	Polyarthrite	82 (70,6%)
	Oligo-arthrite	09 (7,8%)
	Mono-arthrite	04 (3,4%)
	polyarthralgies	11 (9,5%)
Manifestations extra-articulaires (n=116)	Syndrome sec	40 (34,4%)
	Manifestations pulmonaires	17 (14,6%)
	Anémie	16 (13,7%)
Erosion (n=116)	PR érosive	46 (39,7%)
	PR non érosive	70 (70,3%)
Marqueurs de l'inflammation		



(n=108)	VS 1H accélérée (48,3± 48,6 mm/h)	83 (76,8%)
(n=98)	CRP positive (52,8± 47,1 mg/l)	70 (71,4%)
Positivité en Auto-anticorps (n=116)	FR-IgM	80 (67%)
	Anti-CCP3	88 (75,9%)
	AAN	44 (37,9%)
DAS-28 (n=70)	DAS-28 ≤ 2,6	5 (7,2%)
	2,6 < DAS-28 ≤ 3,2	3 (4,2%)
	3,2 < DAS-28 ≤ 5,1	34 (48,6%)
	DAS-28 > 5,1	28 (40%)
Traitement (n=90)	Symptomatique	27 (30%)
	DMARDS	35 (38,9%)
	Symptomatique et DMARDS	22 (24,4%)
	Biothérapie	1 (1,1%)
	Biothérapie et DMARDS	5 (5,6%)

Comparaison du taux sérique d'MMP-3 des patients atteints de PR par rapport aux sujets contrôles

La (figure 1) représente les taux sériques d'MMP-3 chez les trois groupes sujets de l'étude : patients atteints de PR, témoins sains et patients contrôles (RII et MIC), ainsi que la comparaison des moyennes d'MMP-3 entre les patients atteints de PR et les différents groupes contrôles.

Les résultats ont montré des taux sériques d'MMP-3 significativement plus élevés chez les patients atteints de PR avec une moyenne de (49,3± 46,7 ng/ml) par rapport aux témoins sains (18,6± 14,0 ng/ml), par rapport aux patients atteints de RIDI (17,2± 18,9 ng/ml), et par rapport aux patients atteints de RIC1 (17,5± 15,3 ng/ml). Il n'y avait pas de différence significative entre les patients atteints de PR et les patients atteints de MIC avec une moyenne de 43,9± 58,1 ng/ml. Il faut noter, toutefois, que cette élévation concerne seulement 28% des patients MIC.

Le dosage sérique de l'MMP-3 par méthode ELISA a montré une sensibilité de 56% et une spécificité de 92,4% pour la polyarthrite rhumatoïde.

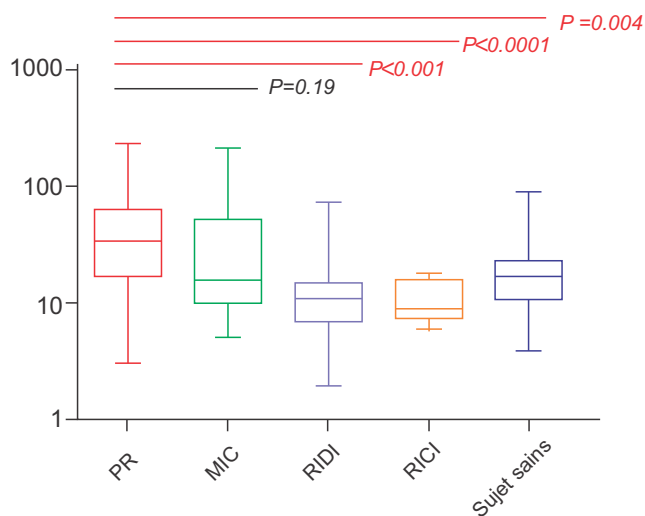


Figure 1. Représentation en boursiers des taux sériques d'MMP-3 dans les différents groupes étudiés.

Etude du taux sérique d'MMP-3 des patients atteints de PR en fonction des marqueurs de l'inflammation, du profil en auto-anticorps et de l'érosion

L'analyse des taux sériques d'MMP-3 chez les patients atteints de PR a montré une différence significative entre les patients présentant une CRP élevée avec une moyenne de (52,8± 47,1 ng/ml) par rapport aux patients atteints de PR avec une CRP basse (32,4± 36,7 ng/ml) (Figure 2).

En ce qui concerne les auto-anticorps décrits dans la PR, les taux sériques d'MMP-3 étaient significativement plus élevés chez les patients PR FR (+) (55,9± 44,1 ng/ml), en comparaison avec les patients PR FR (-) (40,2± 48,9ng/ml). Des résultats semblables ont été constatés chez les patients PR anti-CCP(+) avec une moyenne d'MMP-3 de (50,8± 42,2 ng/ml) qui était significativement plus élevée comparé aux patients PR anti-CCP (-) (44,9± 58,3 ng/ml) (Figure 2).

Par ailleurs, les résultats ont montré des taux sériques d'MMP-3 significativement plus élevés chez les patients atteints de PR érosive (63,3± 56,4 ng/ml) par rapport aux patients atteints de PR non érosive (40,1± 36,7 ng/ml) (Figure 2).

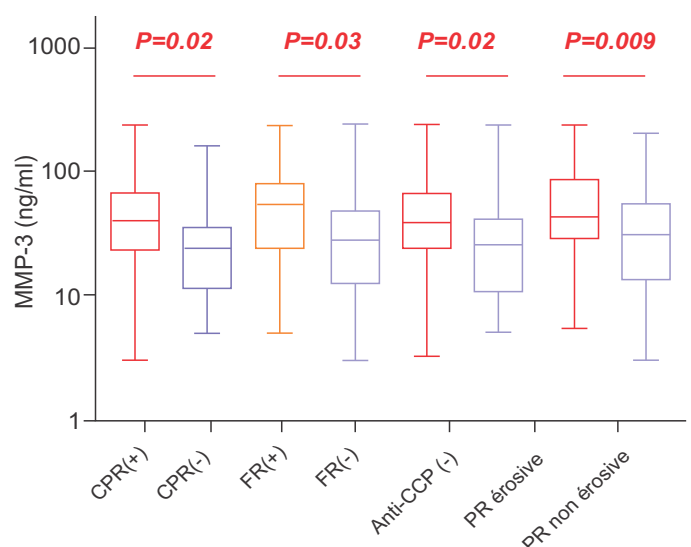


Figure 2. Représentation en boursiers des taux sériques d'MMP-3 chez les patients atteints de PR en fonction des marqueurs de l'inflammation, du profil en auto-anticorps et de l'érosion

Corrélation des taux d'MMP-3 avec les indices de la maladie (taux de FR, taux d'anti-CCP, DAS28) chez les patients atteints de PR:

L'étude des différentes corrélations (Coefficient de Spearman) entre les taux d'MMP-3 chez les patients atteints de PR avec les indices de la maladie (taux d'auto-Anticorps : FR (Figure 3), anti-CCP (Figure 4) et DAS28 (Figure 5) : indice d'activité) a démontré une corrélation positive avec les taux sériques du FR ($r = 0,36$, $P < 0,0001$) et des anti-CCP ($r = 0,26$, $P = 0,004$), cependant il n'y avait de corrélation entre les taux sériques d'MMP-3 et le DAS28 chez les patients atteints de PR.

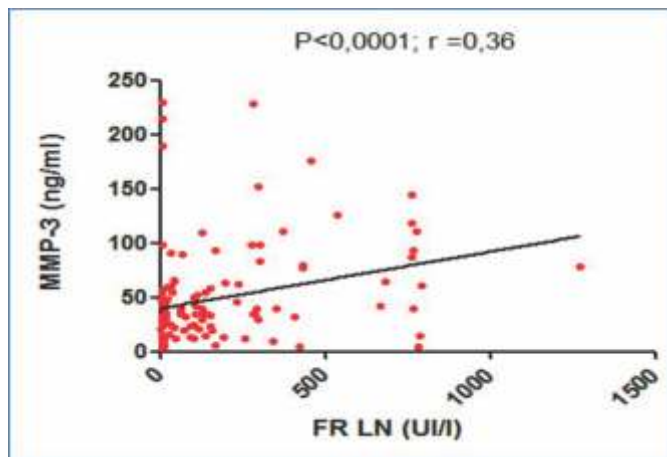


Figure 3. Nuage de point représentant la corrélation entre les taux d'MMP-3 et le FR chez les patients atteints de PR.

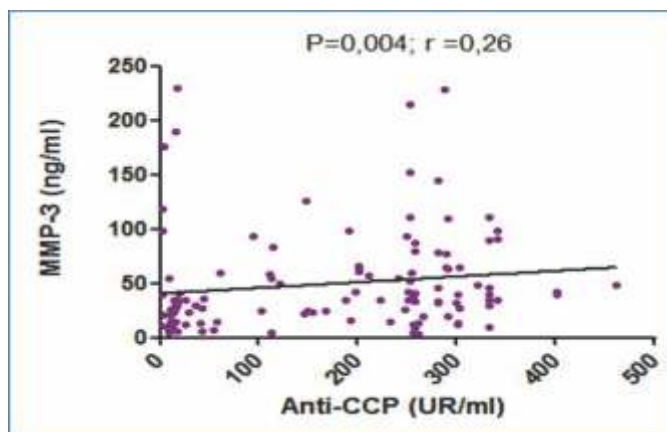


Figure 4. Nuage de point représentant la corrélation entre les taux d'MMP-3 et les anti-CCP chez les patients atteints de PR.

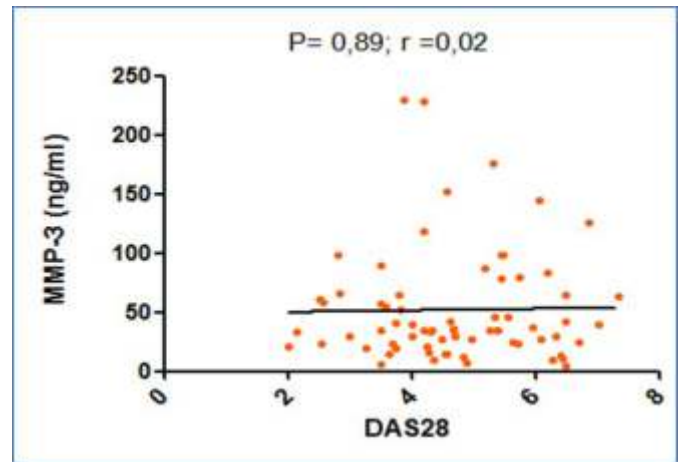


Figure 5. Nuage de point représentant la corrélation entre les taux d'MMP-3 et le DAS28 chez les patients atteints de PR.

Discussion

Cette étude vise à déterminer l'association entre l'MMP-3 et la PR : nous avons comparé les taux sériques d'MMP-3 chez des patients atteints de PR par rapport à des sujets contrôles, puis nous avons étudié l'association entre les taux d'MMP-3 et les marqueurs de l'inflammation, le profil en auto-anticorps et l'érosion osseuse. À partir des résultats obtenus, chaque objectif est détaillé et est comparé avec les données de la littérature.

Analyse des taux sériques de MMP-3 chez des patients atteints de PR par rapport aux sujets contrôles

L'analyse de la population de sujets atteints de PR démontre une nette prédominance féminine (sex-ratio= 6,3), le pic de survenue de la maladie est entre 40 et 50 ans (en péri-ménopause) avec un âge moyen de $50 \pm 13,1$ ans, ce qui s'accorde avec la tendance décrite dans la littérature [3].

La comparaison des taux sériques d'MMP-3 dans les différents groupes de sujets a montré une augmentation significative chez les patients atteints de PR comparé aux sujets sains. Ce résultat était prévisible, sachant que, la dégradation de la matrice extracellulaire, observée au cours de la PR est due à l'augmentation de l'activité des protéases, notamment de l'MMP-3 [8].

L'analyse des patients contrôles atteints de rhumatismes inflammatoires indéterminés est particulièrement intéressante car ces affections posent plusieurs difficultés. Tout d'abord celle liée à leur diagnostic de certitude. La situation clinique est, en effet, celle d'une atteinte articulaire inflammatoire, avec ou sans signes objectifs d'arthrite, et associée ou non à des manifestations extra-articulaires ou atteintes viscérales.

En fait, nombre de RIDI reste inclassé lors de leurs premiers mois d'évolution, ce qui complique la prise en charge thérapeutique. Les RIDI peuvent avoir une évolution tout à fait variable : ils peuvent soit se résoudre et il s'agit là d'une poussée d'arthrite qui n'aura pas de conséquences, soit restés inclassés malgré un bilan exhaustif et un suivi prolongé (RICI 16%), soit être classés dans l'un des grands rhumatismes



inflammatoires : PR (42%), spondylarthropathies (notamment SpA), rhumatisme psoriasique, lupus érythémateux systémique (LES), syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, polymyosite ou autres [9].

Toutefois, les grandes séries de RIDI se sont surtout axées sur la proportion de sujets qui vont évoluer vers une PR et l'identification de facteurs permettant de faire ce diagnostic le plus précocement possible en raison de la nécessité d'une prise en charge immédiate. En effet, la PR est une maladie chronique caractérisée par une destruction articulaire progressive, d'après Yamanaka [8], l'introduction précoce d'une thérapie aux DMARDs est bénéfique pour la prévention de cette destruction, cependant, tous les patients ne sont pas candidats à une thérapie agressive aux DMARDs, d'où la nécessité d'un biomarqueur qui pourrait nous renseigner sur le risque d'évolution rapide de cette destruction articulaire et une éventuelle érosion. L'MMP-3 pourrait être ce biomarqueur révolutionnaire, les patients avec des taux sériques d'MMP-3 élevés pourraient nécessiter une instauration précoce d'un traitement adapté, aux DMARDs [8].

En effet, dans notre étude, la moyenne d'MMP-3 n'est pas élevée chez les patients atteints de RII, mais 5 (15%) de ces patients présentent un taux d'MMP-3 élevé avec une moyenne de $50,8 \pm 15,4$ ng/ml, cela pourrait suggérer une évolution probable vers la destruction articulaire (Polyarthrite Rhumatoïde?). De ce fait, ces patients devraient faire l'objet d'un suivi clinico-biologique et radiologique sur plusieurs mois.

En ce qui concerne les patients atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques, l'analyse des taux d'MMP-3 chez ces patients a montré un taux élevée chez seulement 28% de ces patients. Ils étaient, pour la plupart (75%), atteints de lupus à prédominance rénale.

En effet, l'élévation des taux sériques d'MMP-3 est spécifique des synovites. Cependant, l'MMP-3 peut être produite par d'autres cellules que les cellules synoviales, telles que les cellules glomérulaires, les cellules tubulaires, les cellules mésangiales, ce qui en explique la production dans des pathologies telles que le lupus avec atteinte rénale [10]. Cela dit, Ribbens [10] explique aussi cette élévation par un éventuel traitement aux corticoïdes (36% des patients présentant une connectivite étaient sous corticoïdes).

Etude de l'association entre la MMP-3 et les marqueurs de l'inflammation, le profil en auto-anticorps et l'érosion osseuse

La relation positive entre les taux sériques d'MMP-3 et la Protéine C Réactive, n'est pas surprenante du fait que ces deux marqueurs soient régulés au moyen des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1). Ceci suggère que l'MMP-3 reflète le phénomène inflammatoire dans la PR [2].

D'autre part, il semblerait que l'MMP-3 soit 100 fois plus concentrée dans le liquide synovial que dans le sérum ce qui suggère que l'MMP-3 est produite au niveau de l'articulation enflammée contrairement à la protéine C réactive qui est produite à distance par le foie. Ces données suggèrent que

l'MMP-3 est plus spécifique des synovites caractéristiques de la PR [11].

En appui à nos résultats, l'étude de Fadda S. et al. en 2016 [3] a montré, dans le même sens, une différence des taux d'MMP-3 chez les patients atteints de PR avec anti-CCP(+) et les patients atteints de PR avec anti-CCP(-). Par ailleurs, l'étude de Ally M et al. en 2013 [4], qui démontre une association entre les taux sériques d'MMP-3 et la positivité du FR, rejoint les résultats trouvés dans la comparaison des taux d'MMP-3 chez les patients atteints de PR avec FR(+) et les patients atteints de PR FR(-). De plus, nous avons retrouvé une corrélation positive entre les taux sériques d'MMP-3 et les taux de FR et d'anti-CCP.

En ce qui concerne l'association des taux sériques d'MMP-3 avec le DAS28, nos résultats montrent une absence de corrélation significative contrairement à l'étude de Fadda S. et al. qui a trouvé une corrélation significative du DAS28 avec les taux sériques d'MMP-3 chez des patients atteints de PR débutante qui n'avaient pas reçu de traitement de fond au préalable (DMARDs naive) [3].

Nous expliquons ces résultats par le fait que la majorité des patients PR étaient sous Méthotrexate (43%), en effet, l'efficacité du MTX repose sur 2 types d'action : une action immunosuppressive par inhibition des mécanismes de division cellulaire, d'une part, et une action anti-inflammatoire par sa capacité à inhiber la synthèse de l'ADN, d'autre part.

De plus, le MTX possède également d'autres propriétés pharmacologiques : il diminue l'action des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF- α), qui favorisent la libération des médiateurs primaires de l'inflammation tels que les métalloprotéases matricielles (MMP-3). Il possède aussi une action directe sur les MMPs de par son rôle chondroprotecteur (ce qui entraîne la diminution de l'activité de ces protéases) ainsi qu'une activité anti-angiogénique [12].

Effectivement, A.S. Avdeeva a corrélié l'efficacité du traitement au MTX chez des patients atteints de PR débutante à la diminution des taux sériques d'MMP-3 [13].

Nous notons également que les patients atteints de PR, sélectionnés, évoluent depuis une assez longue période ($7,7 \pm 9$ ans) contrairement aux données de la littérature où on sélectionne des patients atteints de PR débutante (< 2ans).

Les récents développements sur la prise en charge de la PR ont pour but de réduire l'évolution de cette maladie par l'introduction précoce d'un traitement efficace (thérapie optimale). A cet effet, un nouveau test a été introduit sur le marché « le MBDA ». Le multibiomarqueur qui inclut l'MMP-3, en plus des 11 autres biomarqueurs : YKL-40, Leptin, IL-6, SAA, EGF, VEGF-A, TNF-RI, VCAM-1, MMP-1, MMP-3, Resistin, CRP (Figure 12) a montré une corrélation avec le DAS28 [14].

Effectivement, il a été démontré qu'un score MBDA bas ou modéré était associé à un faible risque de progression radiographique dans la PR débutante [15].

Par ailleurs, des études ont montré que l'MBDA permettrait l'identification des bons et des mauvais répondeurs aux

traitements de seconde intention (trithérapie (DMARDs) ou aux anti-TNF), après échec du Methotrexate (MTX). Il semblerait, qu'en termes de progression radiographique, un traitement aux anti-TNF serait plus adapté chez les patients présentant un score MBDA élevé [16].

Conclusion

l'MMP-3 pourrait être un biomarqueur utile à l'évaluation biologique de la PR, plus particulièrement, de l'atteinte articulaire permettant ainsi d'adapter la thérapie à chaque patient. Cependant, l'analyse sur un plus grand nombre d'échantillons de patients, notamment des patients atteints de PR débutante et naïfs de tout traitement, pourrait aboutir à davantage de résultats, statistiquement plus significatifs.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références

- 1- karsdal M A, Woodworth T, Henriksen K, Maksymowych W P, Genant H, Vergnaud P, Christiansen C, Schubert T, Qvist C, Schett G, Platt A, and Bay-Jensen A-C. Biochemical markers of ongoing joint damage in rheumatoid arthritis-current and future applications, limitations and opportunities. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13(2): 215.
2. Tchetverikov I, Lard L R, DeGroot J, Verzijl N, TeKoppele J M, Breedveld F C, Huizinga T W J, Hanemaaijer R. Matrix metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1094–1099.
3. Fadda S, Abolkheir E, Afifi R, Gamal M. Serum matrix metalloproteinase-3 in rheumatoid arthritis patients : Correlation with disease activity and joint destruction. *The Egyptian Rheumatologist* 2016 ; 38, 153–159.
4. Ally M M T M, Hodkinson B, Meyer P W A, Musenge E, Tikly M, Anderson R. Serum Matrix Metalloproteinase-3 in Comparison with Acute Phase Proteins as a Marker of Disease Activity and Radiographic Damage in Early Rheumatoid Arthritis; Hindawi Publishing Corporation 2013 183653 ; 6pages.
5. Ma J D, Wei X-N, Zheng D-H, Mo Y-Q, Chen L-F, Zhang X, Li J-H and Dai L. Continuously elevated serum matrix metalloproteinase-3 for 3~6 months predict one-year radiographic progression in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Research & Therapy* (2015) 17:289.
6. Galil SM, El-Shafey AM, Hagrass HA, Fawzy F, Sammak AE. Baseline serum level of matrix metalloproteinase-3 as a biomarker of progressive joint damage in rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2016 Apr;19(4):377-84.
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81.
8. Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, Senda W, Nakajima H, Taniguchi A and Kamatani N. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 43, No. 4, April 2000, pp 852–858 © 2000, American College of Rheumatol.
9. Toussiro E. Quel bilan immunologique demander devant un rhumatisme inflammatoire débutant ? *Point de vue mt* 2011 ; 17 (1) : 51-9.
10. Ribbens C, Martin y Porras M, Franchimont N, Kaiser M-J, Jaspard J-M, Damas P, Houssiau F A, Malaise M G. Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatic diseases: relationship with synovitis and steroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:161–166.
11. Green M J, Gough A K S, Devlin J, Smith J, Astin P, Taylor D and Emery P. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003;42:83–88.
12. Baclé M. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine. 2012 Université de Rouen. Thèse de doctorat en pharmacie, Rouen, France.
13. Avdeeva A S; Aleksandrova E N; Karateev D E; Luchikhina E L; Smirnov A V; Novikov A A; Cherkasova M V; Nasonov E L. Association of metalloproteinases-3 level with clinical efficacy of subcutaneous methotrexate in DMARD-NAIVE – patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:2284.
14. Bakker M F, Cavet G, Jacobs J W G, Bijlsma J W J, Haney D J, Shen Y, Hesterberg L K, Smith D R, Centola M, van Roon J A G, Lafeber F P J G, Welsing P M J. Performance of a multi-biomarker score measuring rheumatoid arthritis disease activity in the CAMERA tight control study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1692–1697.
15. Hambardzumyan K, Bolce R, Saevarsdottir S, Cruickshank SE, Sasso EH, Chernoff D, Forslind K, Petersson I F, Geborek P, van Vollenhoven R F. Pretreatment multi-biomarker disease activity score and radiographic progression in early RA: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1102–9.
16. Hambardzumyan K, Saevarsdottir S, Forslind K, Petersson I F, Wallman J K, Ernestam S, Bolce R J and van Vollenhoven R F. A Multi-Biomarker Disease Activity Score and the Choice of Second-Line Therapy in Early Rheumatoid Arthritis After Methotrexate Failure. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY* Vol. 69, No. 5, May 2017, pp 953–963