

Polyarthrite rhumatoïde, rémission et imagerie.

Pr. Philippe Gaudin

Clinique de Rhumatologie – CHU Grenoble-Hôpital Sud
GREPI-TIMC-IMAG UMR CNRS 5525



● La rémission est-elle en 2011 un objectif raisonnable?

- ✓ DMARDs (SWEFOT...)
- ✓ DCARDs
- ✓ Corticoïdes (BARFOT, CARDERA...)
- ✓ Stratégie
- ✓ Contrôle serré (TICORA, CAMERA...)

- La rémission est-elle en 2011 un objectif raisonnable?



DMARDs



DCARDs



Corticoïdes



Stratégie



Contrôle serré

- Comment la définir?

Critères de rémission : Pinals

- RM < 15 minutes
- Absence de fatigue
- NAD = 0
- NAG = 0
- Absence de douleur à la mobilisation
- VS < 30 femmes, < 20 hommes

Rémission clinique : Critères

Critères modifiés de l'ACR

4 des 5 critères suivants :

- Dérouillage matinal < 15 minutes
- Absence de douleur articulaire (interrogatoire)
- Absence de douleur à la mobilisation articulaire
- Absence de synovite ou ténosynovite
- Vitesse de sédimentation normale (< 30 F, 20 H)

Critères de Mäkinen

- Absence d'articulation douloureuse
- Absence d'articulation gonflée
- VS normale

➔ **Rare utilisation en pratique courante**

Rémission : Indices composites (valeur continue)

Indices clinico-biologiques

DAS44/28 (< 1,6; 2,6)

NAD
NAG
VS ou CRP
EVA patient

SDAI (< 3,3)

NAD/28
NAG/28
EVA patient
EVA médecin
CRP

Indices cliniques

CDAI (< 2,8)

NAD/28
NAG/28
EVA patient
EVA médecin



Intérêt si analyse biologique
non réalisée

	DAS44	DAS28	SDAI	CDAI
Activité				
Rémission	< 1,6	< 2,6	<3,3	<2,8
Faible	1,6-2,4	2,6-3,2	3,3-11	2,8-10
Modérée	2,4-3,7	3,2-5,1	11-26	10-22
Forte	>3,7	>5,1	>26	>22

- DAS réputé moins reproductible que DAS 28
 - Aucune étude de reproductibilité comparative entre les deux.
- Les capacités discriminantes des ≠ scores sont bonnes mais
 - La faible activité a été peu étudiée.
 - La définition de la rémission est problématique.
- Classification de l'activité relativement concordante entre DAS 28, SDAI et CDAI, bien que DAS28 soit plus permissif dans sa définition de rémission
- DAS28 et DAS très mal corrélés pour définition rémission, surtout en cas d'atteinte des chevilles et des pieds

Rémission ACR/EULAR/OMERACT (RCT)

● Boolean-based definition



At any time point, patient must satisfy all of the following:

- Tender joint count ≤ 1
- Swollen joint count ≤ 1
- C-reactive protein ≤ 1 mg/dl
- Patient global assessment ≤ 1 (on a 0–10 scale)

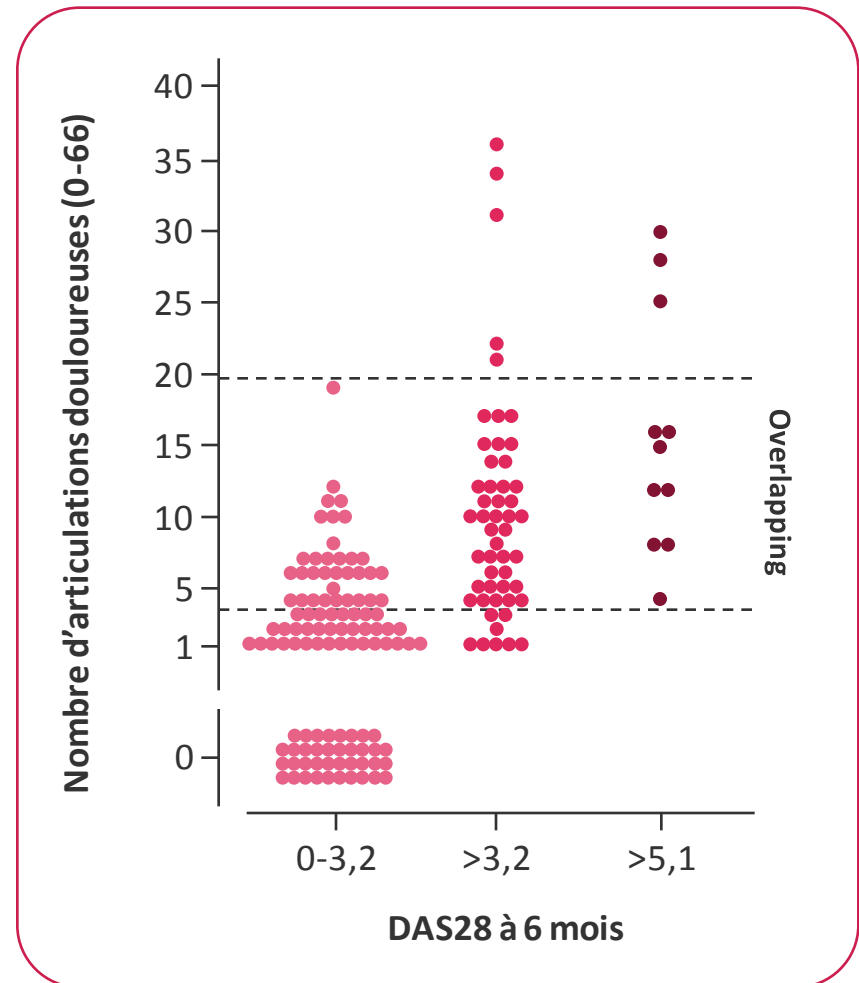
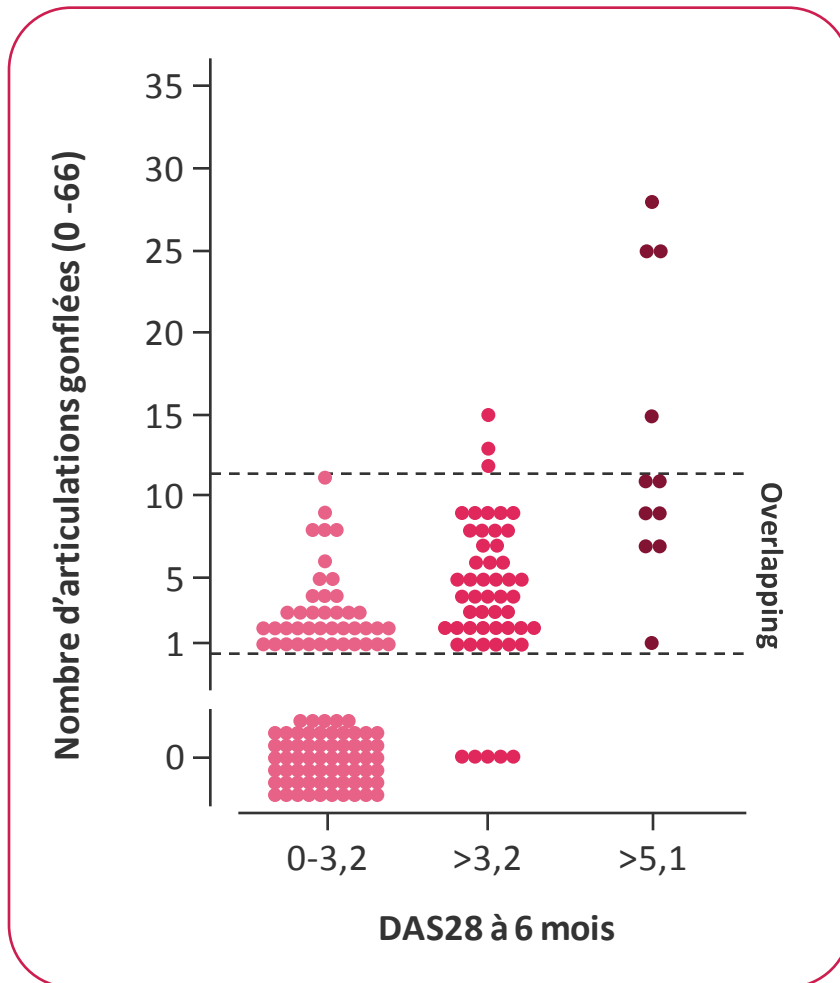
● Index-based definition



At any time point, patient must have a

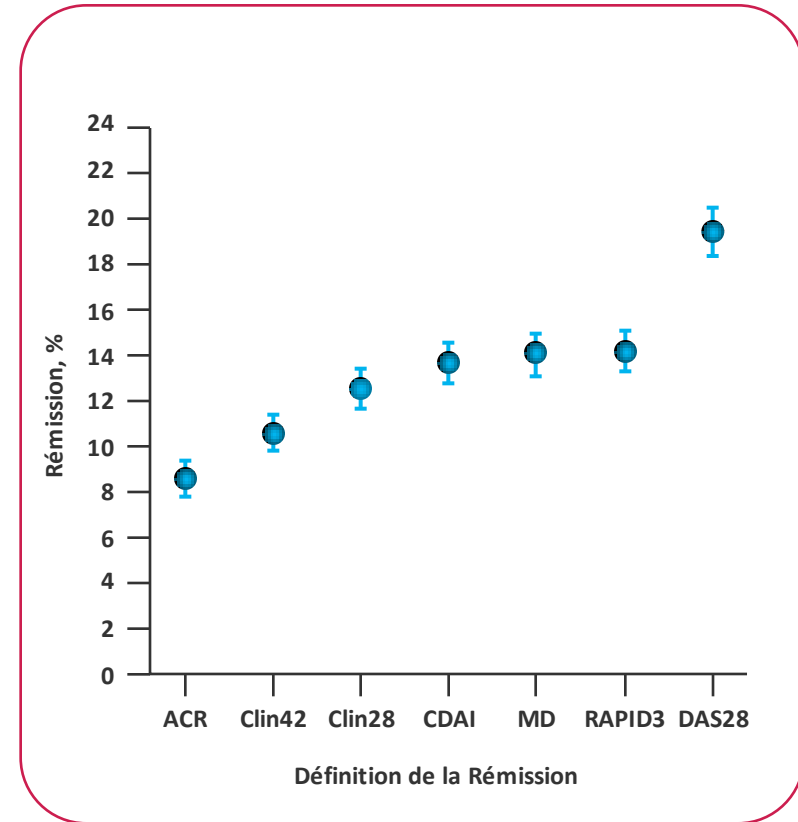
- SDAI of ≤ 3.3 tender joint count (using 28 joints), swollen joint count (using 28 joints), patient global assessment (0–10 scale), physician global assessment (0–10 scale), and C-reactive protein level (mg/dl).

Satisfaction des critères de rémission DAS en dépit d'articulations gonflées et/ou d'un syndrome inflammatoire



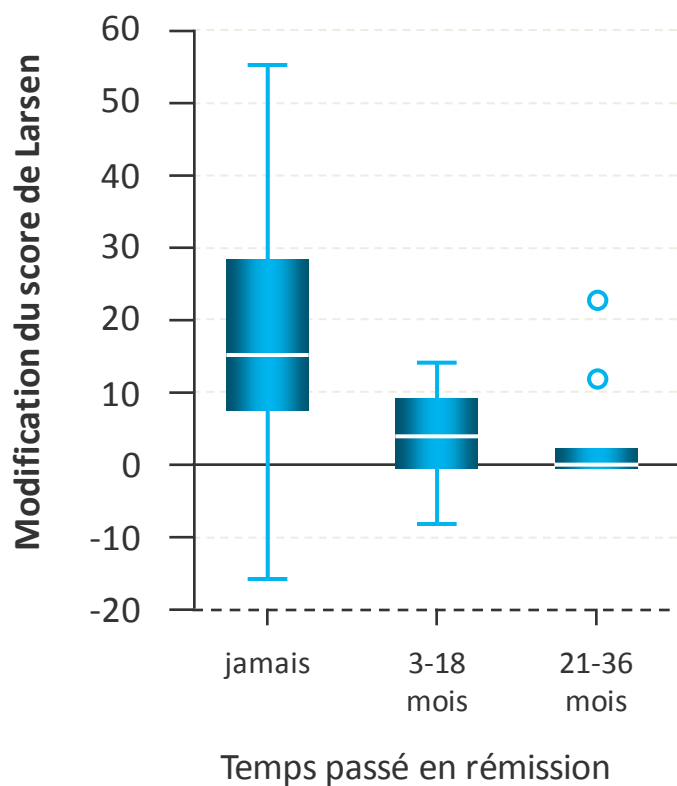
Différentes définitions = variabilité des taux de rémission

- Variabilité des taux de rémission
QUEST-RA database
 - 5 848 patients (Jan 2008)
 - 67 sites, 24 pays
 - 8,6% de rémission selon critères ACR
 - 19,6% selon DAS 28
- " Valeur " des différentes définitions
 - Critères ACR : les + robustes
 - DAS 28 : le + sensible mais cut-off???
- Seuil : < 2,6 ou < 2,4 ?
 - OMERACT : activité minimale définie par : 0 AD ou 0 AG et VS < 10 (= définition Mäkinen)

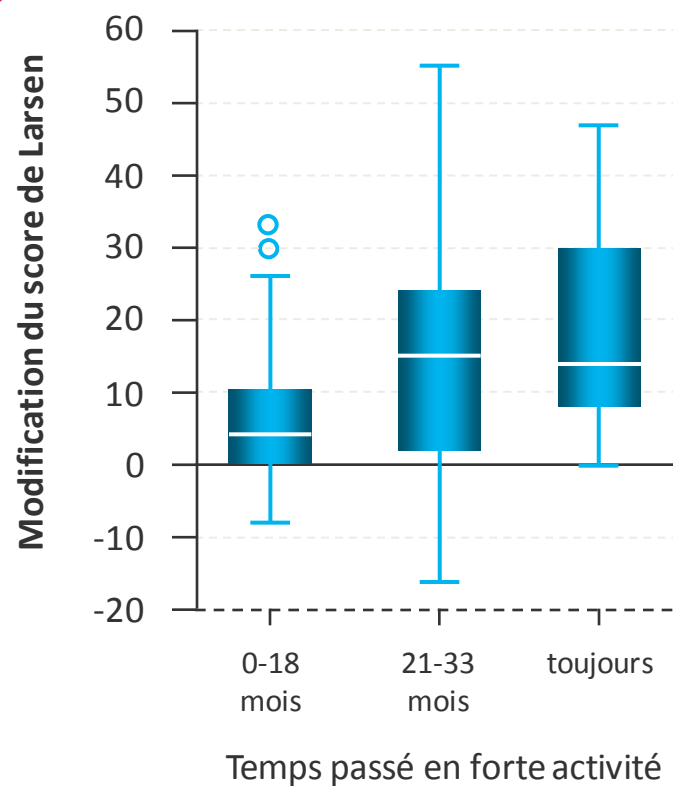


Relation entre le temps passé en rémission et l'évolution structurale

Cohorte de 56 patients suivie sur une période de 3 ans avec des évaluations trimestrielles



° $p < 0.001$, $\chi^2 = 15.9$

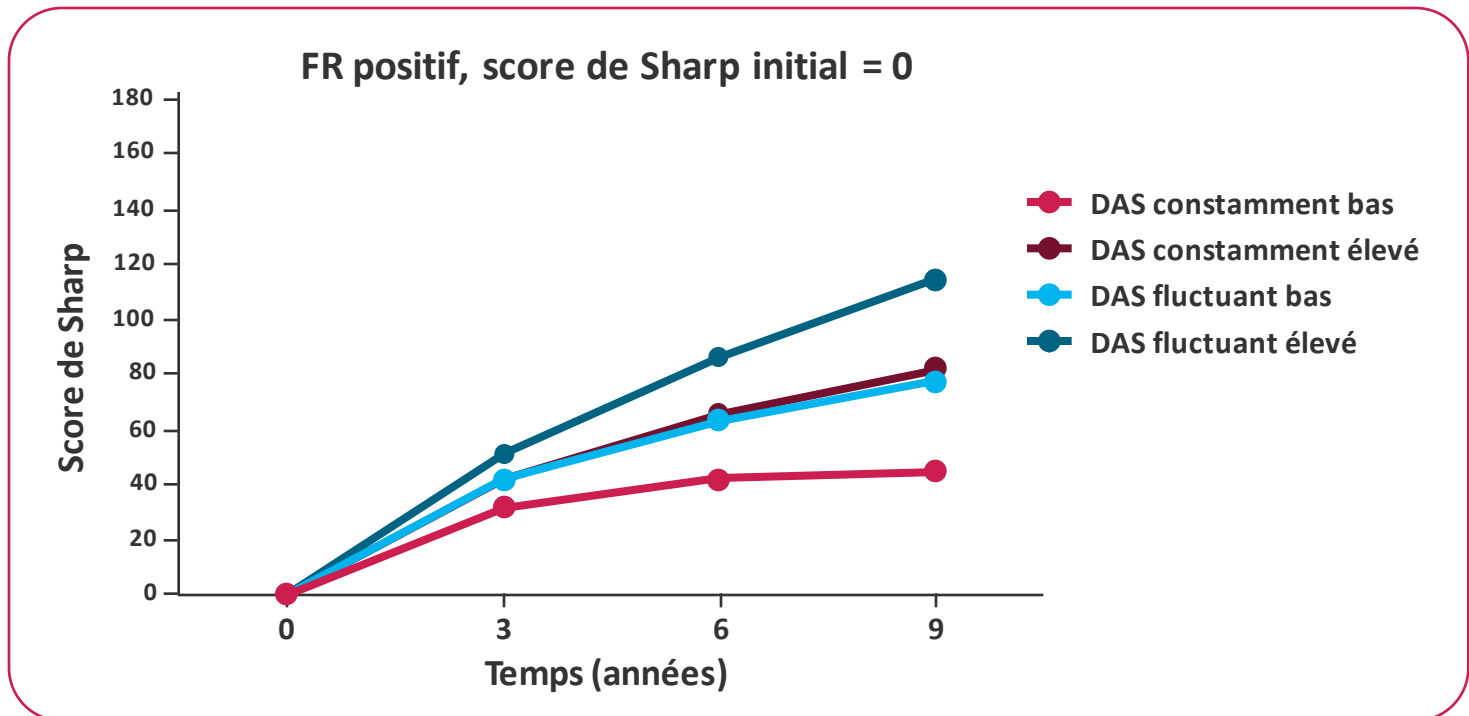


°° $p < 0.029$, $\chi^2 = 7.1$

Fluctuations d'activité

Effet indépendant sur la progression structurale

- Etude de la relation longitudinale entre fluctuations d'activité et progression structurale dans 2 cohortes de PR récentes (UMCN et COBRA) suivies pendant 9 et 5 ans



➔ Intérêt d'une évaluation très régulière de l'activité (TICORA, CAMERA ..)

Délai d'obtention de la rémission et maintien

Association entre la rapidité de la mise en rémission et la durée prolongée de cette rémission ?

● Objectif

➤ Évaluer les facteurs prédictifs d'une mise en rémission et la relation entre le délai d'obtention de la rémission et le maintien prolongé de cette rémission à partir d'une cohorte de patients inclus dans le registre hollandais de Nijmegen avec un suivi prospectif

● Étude de cohorte avec recueil des données disponibles en suivi prospectif sur 3 ans entre 1986 et 2005

➤ 753 patients atteints de PR selon les critères ACR

➤ Durée de la PR < 1 an

➤ Pas de DMARD

➤ Suivi tous les 3 mois et traitement selon les modalités de la pratique quotidienne

Délai d'obtention de la rémission et maintien

Caractéristiques de la cohorte

	(n = 753)
Âge moyen (\pm écarts types), ans	54 (14)
Sexe féminin (%)	477 (63 %)
Durée PR médiane (extrêmes), années	0 (0-4)
Facteur rhumatoïde positif (%)	578 (77)
DAS moyen (\pm écarts types)	3,98 (1,28)
Score HAQ médian (extrêmes)	0,63 (0,25-1,19)
VS moyenne (\pm écarts types), mm	29 (16-48)

- Traitements des patients
 - Début par monothérapie : 720/753 avec de la sulfasalazine pour 96 %
 - Sur les 3 ans de suivi: stratégie additive (29 %), stratégie séquentielle (71 %)
 - Corticoïdes pour 19 % et biothérapie pour 17 %

Délai d'obtention de la rémission et maintien

Facteurs prédictifs de la rémission

- **Facteurs prédictifs à l'inclusion de rémission dans les 3 années suivant l'inclusion (analyse multivariée)**
 - Sexe masculin : HR = 0,6 (0,469-0,767)
 - Âge jeune: HR = 0,993 (0,986-0,999)
 - DAS bas à l'inclusion : HR = 0,5 (0,434-0,576)
- **Facteur prédictif d'une rémission prolongée (> 6 mois) sur 3 années de suivi**
 - Le délai d'obtention de la rémission par rapport à la date d'inclusion est un facteur prédictif de rémission prolongée
 - OR 1.11 (1.10 to 1.12-95% CI)
 - DAS 44 = ACR

- La rémission est-elle en 2011 un objectif raisonnable?



DMARDs



DCARDs



Corticoïdes



Stratégie



Contrôle serré

- Comment la définir?

- Y a-t-il une dissociation radio-clinique?

Dissociation clinique-structurale

- Sous DMARDs
 - 187 PR RC suivies 2 ans, Sharp T0 et T2ans
 - À 2 ans 52% toujours en RC, 15% érosions nouvelles
 - MoCoTTo : 191 PR récentes suivies 3-5 ans
 - DAS44 < 1,6 = 36% à 3 ans, 28,4% à 5 ans
 - 16,7% en rémission prolongée sur 2 ans ont progression radiologique significative
 - 20% développement de nouvelles érosions sur des articulations saines
 - Cohorte prospective de PR en RC (ACR / EULAR)

		PR = 107	C = 17
	Synovite	96%	18%
IRM	Œdème osseux	46%	0%
US	Synovite (B)	73%	
	Activité (PD)	43%	

Molenaar E. *et al.* Arthritis Rheum 2004;50:36-42.
Cohen G *et al.* Ann Rheum Dis 2007;66:358-63.
Brown A.K. *et al.* Arthritis Rheum 2006;54:3761-3773

Dissociation clinique-structurale

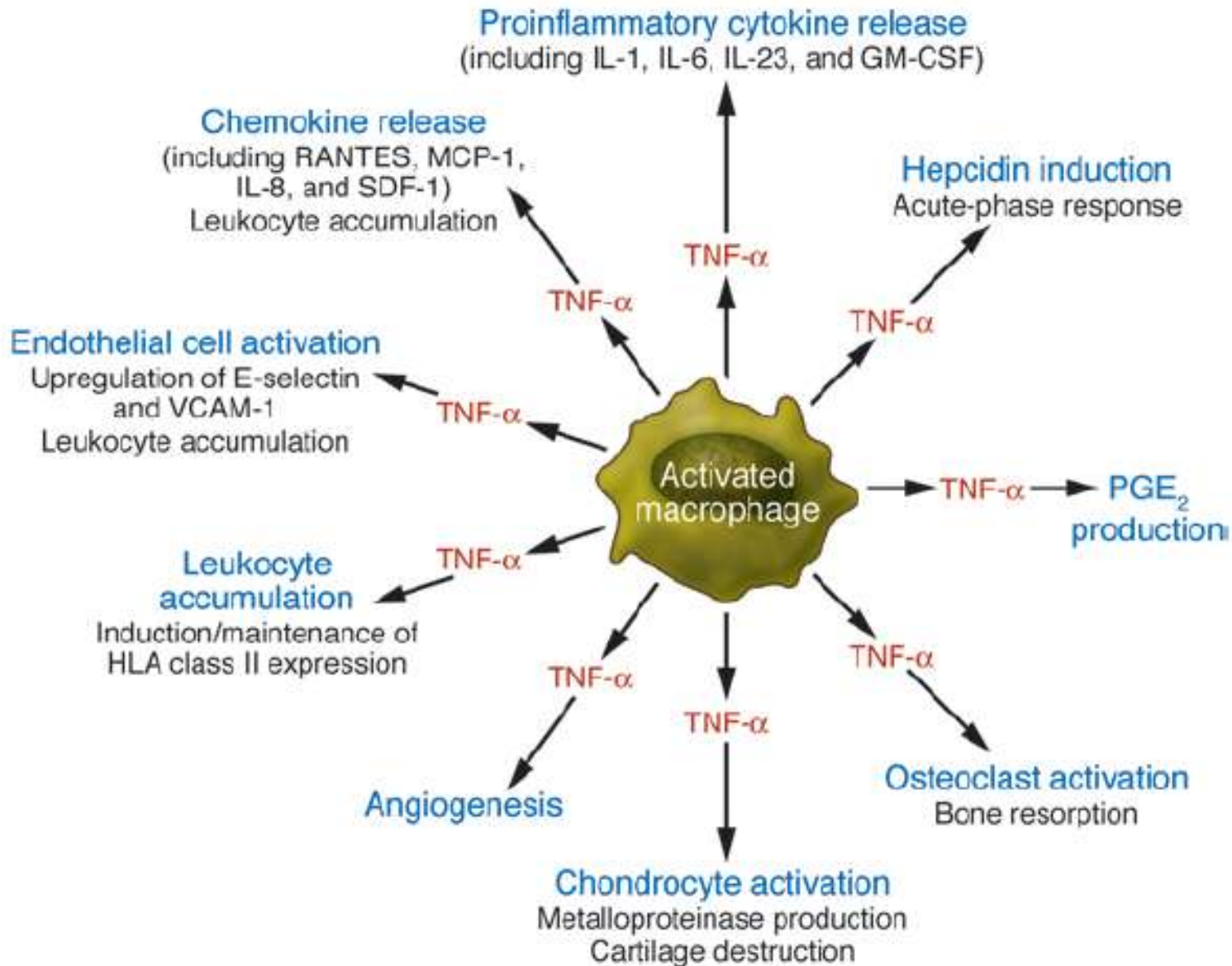
- Sous DCARDs
- Étude transversale contrôlée 100 PR en RC (DAS28) \geq 6 mois
- MTX + anti-TNF = 50, DMARDs = 50 appariés
- US MCP1-5 et poignets, rémission US mode B et PDUS = 0

	MTX + anti-TNF	DMARDs	p
DAS 28	1,65 (1,1-2,1)	1,8 (1,3-2,1)	0,183
Durée PR (mois)	120 (72-183)	90 (72-129)	0,03
Rémission (mois)	13 (12-18)	18 (12-32)	0,004
Rémission US %			
B = 0	10	16	0,37
PD = 0	52	40	0,22
B + PD = 0	10	16	0,37

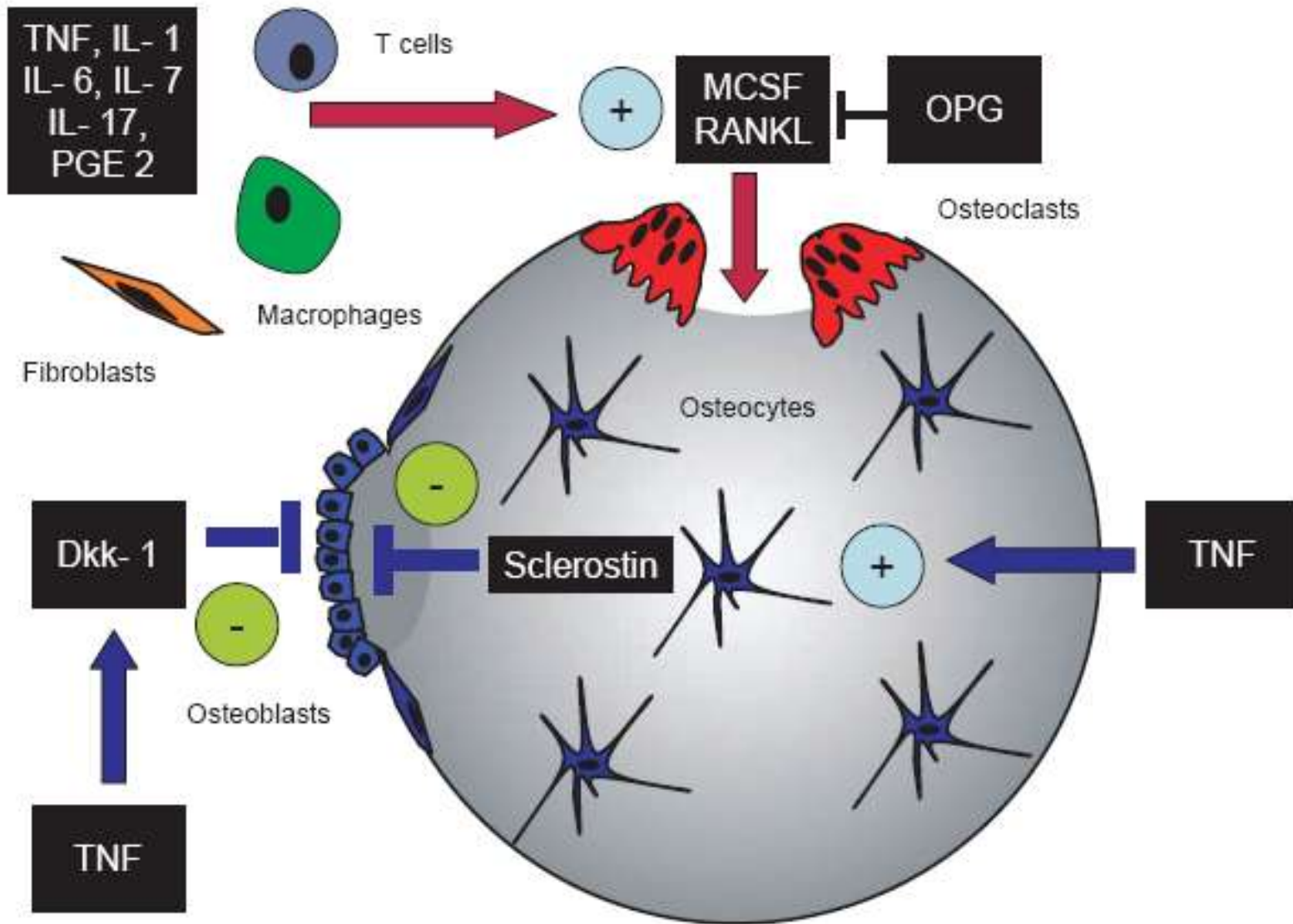
Pourquoi cette dissociation?

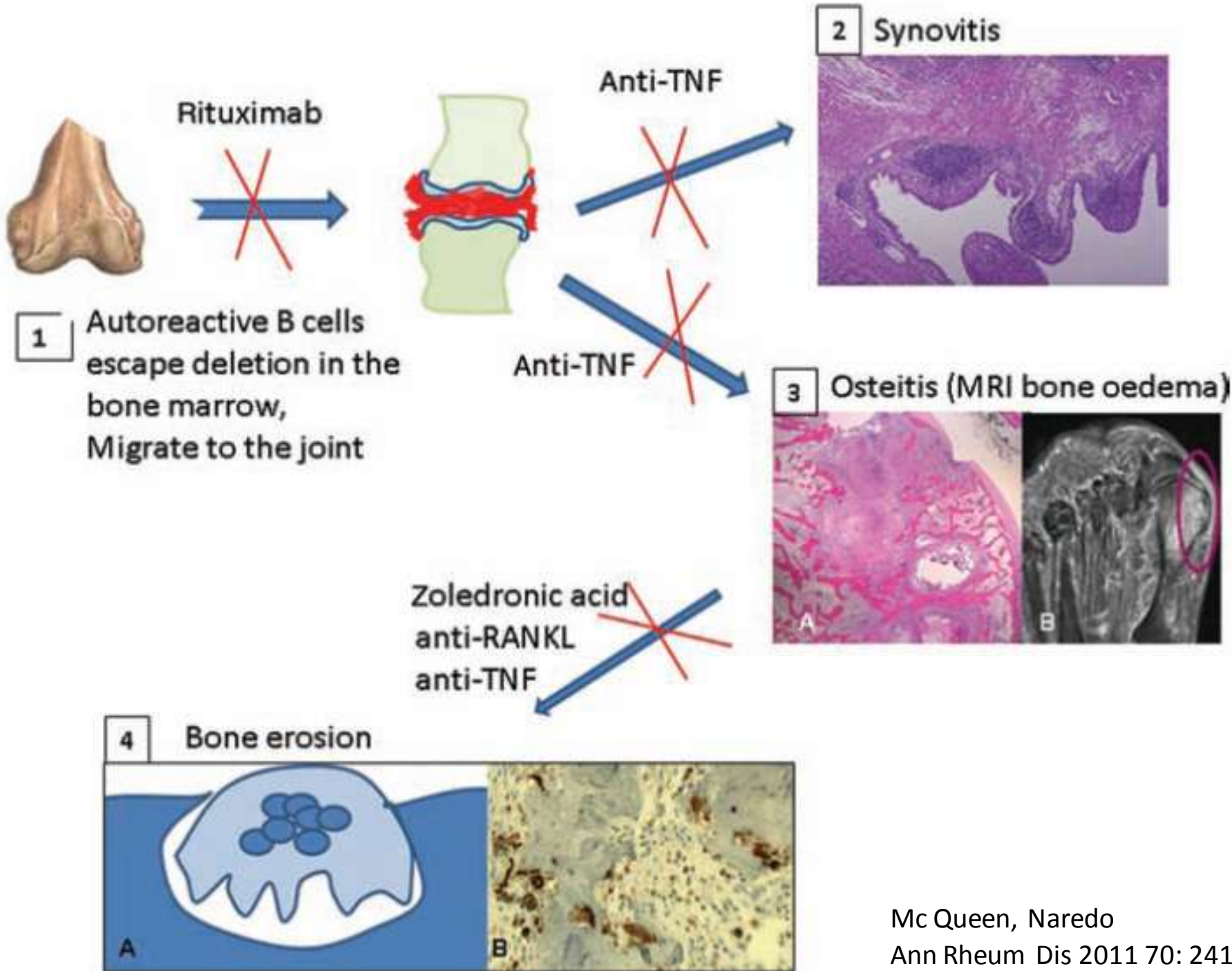
- Satisfaction des indices de rémission malgré la persistance de synovites
- Fluctuations d'activité intermédiaires (évaluations trop espacées)
- Persistance d'une activité de la maladie détectable exclusivement par l'imagerie
- Mécanismes inflammation/résorption intriqués

Pourquoi? : TNF et inflammation



Pourquoi? : TNF et os





Finalemment?

Anti-TNF



Action sur l'inflammation

**Action via RANK-L
Wint/DKK1**

Non-progression radiographique

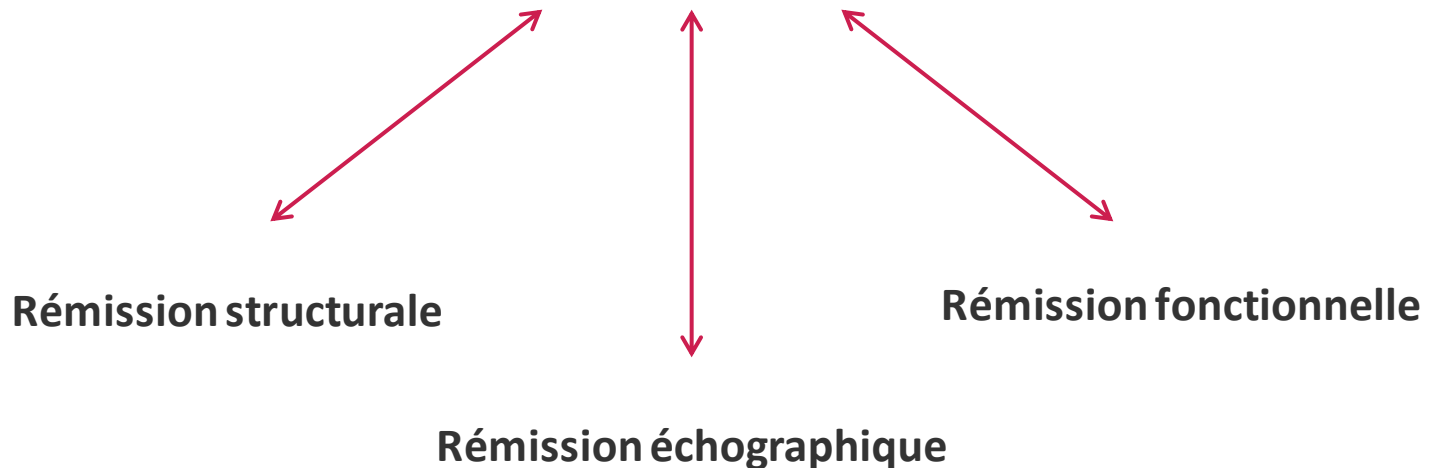
Faut-il définir plusieurs rémissions ?

- Rémission clinique et biologique
- Rémission clinico-échographique
- Rémission structurale
- Rémission échographique
- Rémission fonctionnelle



Critère de rémission
prenant en compte
ces différents aspects ?

**Rémission clinique (définition solide)
rapide et prolongée dans la PR débutante**



- La rémission est-elle en 2011 un objectif raisonnable?



DMARDs



DCARDs



Corticoïdes



Stratégie



Contrôle serré

- Comment la définir?

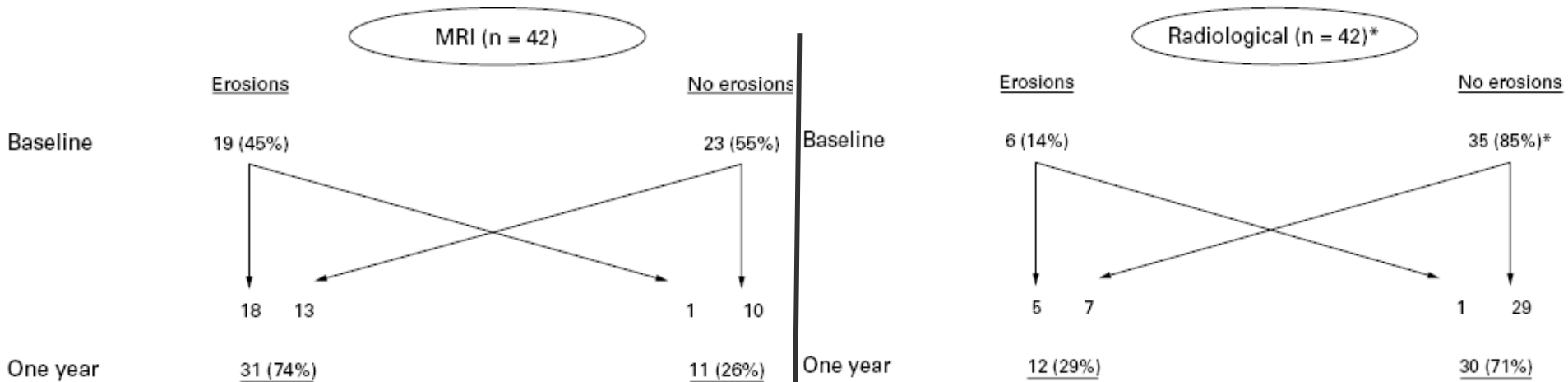
- Y a-t-il une dissociation radio-clinique?

- Que faire alors? Quelle imagerie?



IRM poignet et PR récente : outils pronostic?

- Cohorte de 42 PR récentes 4 mois (2-6)
- Suivi clinique
- Radiographies et IRM poignet dominant T0 et 12 mois
- Dissociation IRM / clinique (NAG, VS, CRP)
- Éléments prédictifs à T0 d'aggravation IRM à 1 an : score IRM élevé à T0, œdème osseux, synovite)



Oedème osseux en IRM est le plus solide élément prédictif de la progression structurale radiologique à 2 ans dans la PR.

Etude randomisée contrôlée (CIMESTRA)

- DAS28
- Sharp score
- **MRI oedema score**
- MRI synovitis score
- MRI erosion score
- Anti CCP
- IgM RF
- Age
- Gender
- CRP
- Treatment arm
- Steroid dose



2 years



Valeurs prédictives des lésions IRM/US pour la progression radiologique structurale PR

Auteur	n/suivi (année)	Durée PR (année)	TTT	Oedème IRM	Synovite IRM	Synovite PDUS
Dohn 2010	52/1	7	Combi	+	-	+
McQueen 2003	31/6	0,5	DMARDs	+	-	NA
Hetland 2009	130/2	3,3	DMARDs	+	-	NA
Mundwiler 2009	46/2	5	Combi	+	-	NA
Naredo 2008	278/1	0,5	DMARDs	NA		+
Brown 2008	90/2	7	DMARDs	+	+	+
Palosaari 2006	24/2	1	Combi	+	+	NA

IRM et US prédiction structurale

- 52 PR érosives DCARDs naïves prospectif
- MTX + Adalimumab
- Evaluation T0, T6m, T12m Rx, US, IRM, TDM Rx
- Poignet + MCP2-5

Imaging parameter	Present versus not present at baseline	Ever present versus never present	Time integrated (AUC) score
MRI bone oedema	Fisher: $p < 0.001$ RR: 3.8 (1.5–9.3); $p = 0.0042$	Fisher: $p < 0.001$ RR: 14.8 (4.3–50.7); $p < 0.0001$	Mann–Whitney: $p < 0.001$
MRI synovitis	Fisher: $p = 0.77$ RR: 0.68 (0.04–11.5); $p = 0.79$	Fisher: $p = 0.93$ RR: 0.24 (0.017–3.6); $p = 0.30$	Mann–Whitney: $p = 0.063$
Ultrasonography power Doppler	Fisher: $p = 0.036$ RR: 7.6 (0.91–63.2); $p = 0.061$	Fisher: $p = 0.006$ RR: 16.9 (0.97–294); $p = 0.052$	Mann–Whitney: $p = 0.002$
Ultrasonography grey-scale synovitis	Fisher: $p = 0.030$ RR: 11.2 (0.65–195.7); $p = 0.10$	Fisher: $p = 0.034$ RR: 10.3 (0.59–179.3); $p = 0.11$	Mann–Whitney: $p = 0.037$



OMERACT – EULAR

PDUS composite scoring of synovitis

- **Grade 0 or normal:**

no synovial hypertrophy, no Doppler signal

- **Grade 1 or minimal :** Minimal synovitis,

minimal synovial hypertrophy, with (or without) no more than ***grade 1*** Doppler signal

- **Grade 2 or moderate :** Moderate synovitis,

1) moderate synovial hypertrophy with or without no more than ***grade 2*** Doppler signal

2) minimal synovial hypertrophy **and** ***grade 2*** Doppler signal

- **Grade 3 or severe:** Severe synovitis,

1) severe synovial hypertrophy with or without Doppler signal

2) minimal/moderate synovial hypertrophy **and** ***grade 3*** Doppler signal

Cohorte ESPOIR : US prédictive érosions à 1 an?

- 2002-2005, 813 RIDI
- Échographie initiale
- Données radiologiques initiales et à 1 an (érosions)

	OR ajusté*
Synovite PDUS + n=1184	1,79 (IC95% 1,00-3,19)
Erosions US n=708	3,12 (IC95% 1,65-5,87)

*Ajustement sur : âge, DAS28, CRP, FR+, ACPA+, corticothérapie

US/clinique PR et RP sous anti-TNF

- 41 patients PR (29) et RP (12) en rémission sous anti-TNF
 - 100% rémission clinique
 - 50% rémission DAS-CRP
 - 43% rémission DAS-VS
 - 21% rémission PD<10
 - 8% rémission PD<5
- Pas de données structurales radiologiques

Relation entre activité échographique et atteinte structurale

● PR récentes Valeur prédictive paramètres échographiques > données cliniques et biologiques dans la PR sous DMARDs classiques

- Etude prospective, longitudinale sur 1 an
- 42 PR (<6 mois), débutant un DMARD (HCQ = 60%, MTX = 30%)
- DAS 28 et échographie/doppler sur 28 articulations/3 mois
- Rx standard à l'inclusion et à 1 an
- Forte corrélation entre la valeur moyenne sur 1 an du score de synovites actives/DP et
 - Activité de la maladie à 1 an ($r = 0,63$, $p < 0,001$)
 - Progression radiologique ($r = 0,66$, $p < 0,001$)

● Résultats équivalents dans la PR avérée (Brown AK *et al.*)

Score total PD prédictif progression Rx sur 1 an (OR = 12)

Echographie et réponse aux anti-TNF : la rémission échographique est plus tardive

- Rémission échographique plus tardive que rémission clinique
 - Série de Leeds
 - 10 PR récentes (6 mois), très actives (DAS28 = 6), traitées par infliximab + MTX
 - DAS 28 < 2,6 ; échographie de 42 articulations
 - 6% articulations asymptomatiques PD+ à 1 an

Rémission clinique à 1 an

Nb art /42 hypertrophie synoviale	Nb art/42 activité PD+
50% (grade 1)	15% (souvent grade 2)

Intérêt d'un traitement anti-TNF prolongé (au moins 1 an)

Objectif : absence de synovite PD+ (grade ?)

Valeur prédictive des paramètres échographiques dans la PR récente sous anti-TNF ?

Quelle place de l'échographie dans la gestion de la rémission ?

Intérêt

- Reproductibilité (poignets/mains)
- Bonne corrélation avec IRM et histologie
- Evaluation globale de l'activité (nb important d'articulations)
- Analyse séquentielle
- Coût peu élevé

Limites

- Nombre d'articulations à évaluer ?
 - 44 art
 - 12 art (Naredo, Arthritis Rheum 2008)
 - Main dominante....
- Définition d'un signal doppler significatif ?
 - Grade > 1
- Durée rémission échographique avant modification thérapeutique ?

- La rémission est-elle en 2011 un objectif raisonnable?



DMARDs



DCARDs



Corticoïdes



Stratégie



Contrôle serré

- Comment la définir?

- Y a-t-il une dissociation radio-clinique?

- Que faire alors? Quelle imagerie?

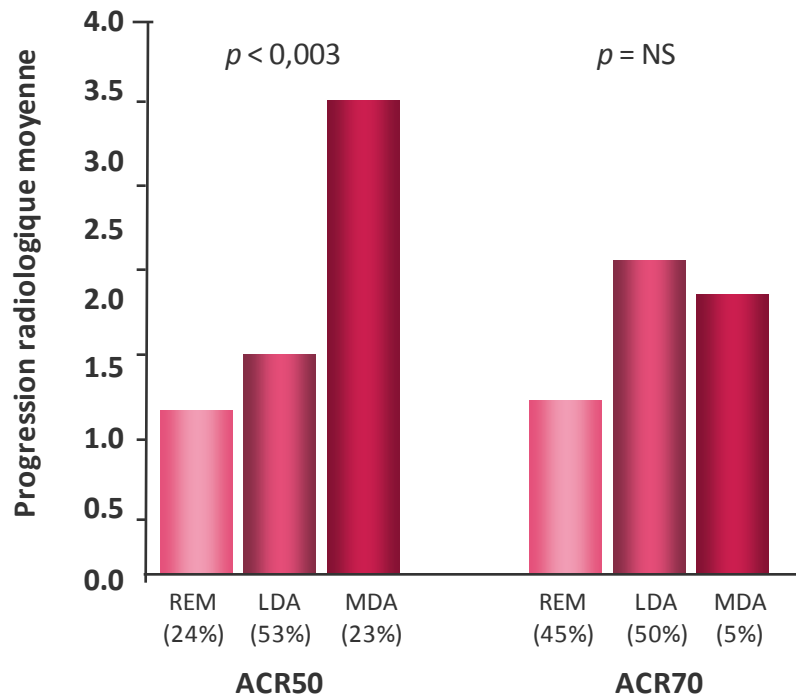
- Faut-il exiger le même degré de rémission sous DMARDs et sous anti-TNF ?

L'évolution structurale et fonctionnelle à 1 an est liée à l'obtention d'une rémission précoce

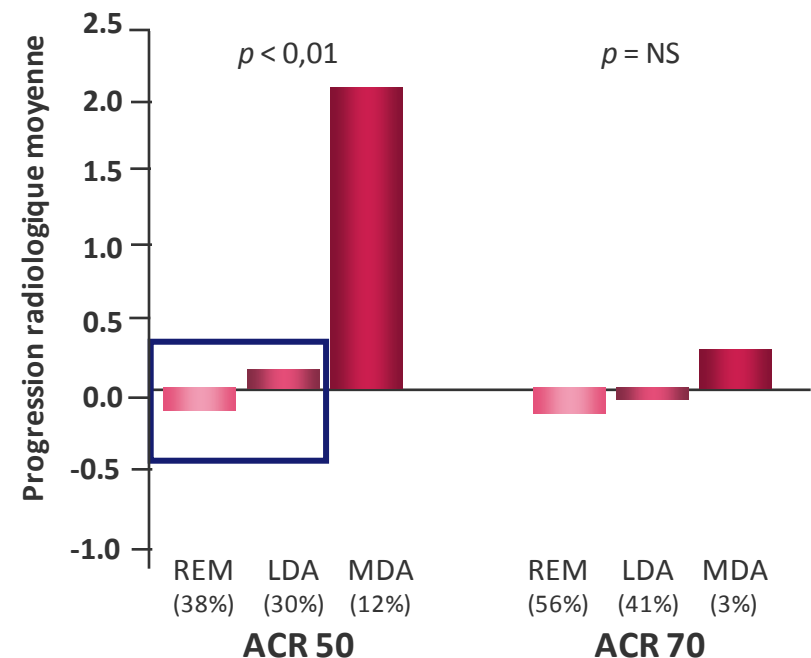
Données poolées études pivots comparant MTX et MTX + anti-TNF

- Etude de la progression structurale sur 1 an chez les répondeurs ACR50 et ACR70 qui atteignent la rémission, un faible niveau d'activité ou une activité modérée

Groupe MTX



Groupe MTX + anti-TNF



Degré d'exigence différent selon le traitement de fond en cours ?

- DMARDS classiques : rémission = synovites **DP=0**
- Anti-TNF : rémission = synovites **DP=0 ou 1**

- DMARDS classiques synovites **DP ≥ 1 = adaptation thérapeutique**
- Anti-TNF : synovites **DP ≥ 2 = adaptation thérapeutique**

Recommandations EULAR sur la gestion de la PR sous anti-TNF

N°12.

- **En cas de rémission persistante, la corticothérapie doit être réduite**, puis on peut envisager de réduire le traitement de fond biologique

N°13.

- **En cas de rémission prolongée et complète**, une réduction prudente du traitement de fond de synthèse peut-être envisagée

Chronologie d'arrêt des traitements dans la PR en cas de rémission prolongée

	PR récente	PR avérée
1^{ère} étape : arrêt des AINS	Diminution dose puis arrêt ; utilisation à la demande	
2^{ème} étape : arrêt de la corticothérapie	Recommandations HAS - palier 5 mg/j	
3^{ème} étape : allègement voire arrêt traitement de fond	Chronologie d'arrêt en cas d'association MTX + biothérapie	
	Traitement biologique	MTX

Rémission

Rémission

- Clinique
- Biologique
- Structurale
- Qualité de vie
- Espérance de vie
- FRCV

Méthodes

- Traitements précoces
- Traitements agressifs
- Contrôle serré
- Mesures d'impact
- Imagerie US, IRM



Outils

- DMARDs
- Association
- Corticoïdes
- DCARDs
- Combinaisons