

Faculté de médecine et médecine dentaire

Cinétique des réponses échographiques et cliniques au traitement d'induction associant le Tocilizumab au Méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde débutante

Etude TOVERA

**Mouna Messaoudi
Promotrice : Pr Stoenoiu
Lecteurs : Pr Maiter & Pr Lecouvet
Année administrative 2019-2020
Mémoire de recherche clinique
En vue de l'obtention du diplôme de Master en Médecine**

RESUME

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la maladie articulaire inflammatoire chronique la plus fréquente (0,5-1%). En pratique, la prise en charge et plus particulièrement le suivi de la réponse aux traitements repose sur l'examen clinique des articulations douloureuses et gonflées. L'activité de la PR est, par ailleurs, évaluée à partir du calcul du nombre d'articulations atteintes, des marqueurs inflammatoires biologiques ainsi que l'évaluation de l'impact fonctionnel de la maladie. Toutefois, l'examen clinique des articulations reflète de manière imparfaite et parfois avec un certain délai l'inflammation sous-jacente. C'est pourquoi, l'échographie articulaire pourrait contribuer à détecter plus sensiblement et plus précocement la réponse thérapeutique. Le choix de l'association TCZ et MTX est basé sur les résultats de l'étude FUNCTION₁₋₂, un essai clinique randomisée qui montre que la combi-thérapie associant MTX et TCZ est supérieure à l'utilisation du TCZ ou MTX seul.

Méthodes et Objectifs

Cette étude interventionnelle porte sur 44 patients atteints de PR débutante et naïfs de tout traitement anti-rhumatismal. Le premier objectif est d'évaluer la cinétique des réponses cliniques (selon les scores *DAS28-CRP*, *SDAI*, *CDAI* et les critères *ACR/EULAR Boolean*) et échographiques (selon les scores *GS*, *PD* et *GLOESS*) au traitement d'induction associant le TCZ au MTX. Ainsi, l'intérêt de cette étude est de déterminer à quel moment pouvons-nous observer le début de la réponse échographique par rapport à celui de la réponse clinique au traitement.

Enfin, nous avons tenté d'évaluer la cinétique de la réponse des mesures rapportées par le patient (évaluation de l'activité de la maladie, de la douleur, de la fatigue et le questionnaire HAQ) au cours des phases d'induction et de maintenance du traitement.

Résultats

La réponse précoce au traitement inducteur de rémission (TCZ+ MTX) est d'abord détectée de manière significative par les scores échographiques GLOESS qui combinent le mode Doppler et le GS, dès la 2^{ème} semaine de traitement pour les scores réalisés sur 34 articulations (17-joint score, $p<0.01$), sur 24 articulations (12-joint score, $p<0.05$) et sur 20 articulations (10-joint score $p<0.05$). Quant au score GLOESS réalisé sur 7 articulations (7-joint score, $p<0.05$) une réponse significative est mise en évidence dès la 4^{ème} semaine.

D'un point de vue clinique, les scores *DAS28-CRP*, *DAS28-ESR* diminuent de manière significative ($p<0,001$) à partir de la 4^{ème} semaine. En parallèle, les scores *SDAI* et *CDAI* ont diminué de manière significative ($p<0,001$) à partir de la 8^{ème} jusqu'à la 54^{ème} semaine. De même, les mesures rapportées par le patient, telles que le HAQ, le VAS-activité de la maladie et le VAS-douleur ont diminué significativement ($p<0,001$) à partir de la 8^{ème} semaine. Quant au VAS-fatigue, on remarque une amélioration significative ($p<0,001$) seulement à partir de la 12^{ème} semaine ($p<0,001$). De plus, une amélioration significative ($p<0,001$) a également été observée sur le nombre d'articulations gonflées (SJC 28 et SJC44 articulations) et douloureuses (TJC 28 et TJC 44) dès la 8^{ème} jusqu'à la 54^{ème} semaine.

Discussion

Tous les scores échographiques permettent de détecter de manière significative et précoce la réponse au traitement entre la 2^{ème} (17-joint, 12-joint et 10-joint scores) et la 4^{ème} semaine (7-joint scores). Les trois scores échographiques (*GS*, *Doppler* et *GLOESS*) devancent la réponse détectée par le score *CDAI* de 4 à 6 semaines. En effet, les réponses cliniques ne s'observent qu'à partir de la 8^{ème} semaine après le début du traitement d'induction.

Conclusion

L'échographie permet donc de détecter plus précocement la réponse au traitement associant le TCZ au MTX et pourrait être prédictive d'une réponse clinique significative et persistante dans le temps.

ABBREVIATIONS

ACPA	Anticorps Anti-Protéines cyclique Citrullinés
ACR	Collège Américain de Rhumatologie
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CRP	Protéine C-réactive
DAS	Disease Activity Score
sDMARD	synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
bDMARD	biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
EULAR	European League Against Rheumatism
FR	Facteur Rhumatoïde
GLOSS	Global Ultrasound Synovitis Score
GS	Gray Scale
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HDA	High disease activity
IPD	Inter-Phalangienne Distale
IPP	Inter-Phalangienne Proximale
LDA	Low disease activity
MCP	Métacarpo-phalangienne
MDA	Moderate disease activity
MTP	Metatarso-phalangienne
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
ORL	Oto-Rhino-Laryngé
PD	Power-Doppler
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
SDAI	Simple Disease Activity Index
SH	Hypertrophie synoviale
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNF	Tumor necrosis factor
US	Ultrasonography
VAS	Visual Analogue Scale

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
Epidémiologie et clinique	5
Evolution et pronostic	5
Physiopathologie.....	6
Classification	7
Clinimétrie	9
Sérologie	11
Imagerie	12
Traitement.....	12
OBJECTIFS	16
Primaires	16
Secondaires	16
METHODES	16
Design de l'étude	16
Patients.....	17
Intervention.....	19
Evaluation clinique	19
Evaluation biologique.....	20
Evaluation par imagerie.....	20
Analyses statistiques.....	22
RESULTATS.....	23
DISCUSSION.....	30
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	32
ANNEXES.....	33
REFERENCES	39

INTRODUCTION

Epidémiologie et clinique

La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. En effet, la prévalence est estimée à **0,5-1%** de la population caucasienne adulte. Elle touche quatre fois plus les **femmes** que les hommes, avec un pic d'incidence estimé entre **40 et 60 ans**¹⁶⁻¹⁷.

Il existe un large spectre de présentation clinique et d'évolution de la PR ; elle se manifeste typiquement par une atteinte articulaire **symétrique** et **distale** (les épaules, les coudes, les poignets, MCP, les IPP et les genoux, les chevilles et les MTP sont souvent touchés mais les articulations sacro-iliaques et les IPD, sont typiquement épargnées). Le patient présente, généralement, des **douleurs** de type inflammatoire (plus marquées au réveil, s'atténuant pendant la journée pour réapparaître dans la soirée et pendant la nuit) qui s'intensifient à la palpation (« squeeze test » positif), une **raideur** matinale prolongée et des **gonflements** articulaires¹⁸⁻¹⁹.

Evolution et pronostic

La maladie progresse en général par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Dans certains cas, les articulations sont détruites rapidement, en quelques années, malgré la compliance des patients à leur traitement; parfois, la maladie prend un cours indolent et peu évolutif. Dans la forme débutante, les érosions osseuses apparaissent surtout la première année d'évolution de la maladie¹⁸⁻²⁰.

En plus d'une atteinte articulaire fonctionnelle, les patients sont susceptibles de souffrir de complications extra-articulaires *biologique, cutanée, vasculaire, musculaire, pulmonaire* ou *cardiaque*. Néanmoins, il a récemment été démontré que la mortalité était similaire à celle de la population générale si un traitement intensif était instauré jusqu'à obtenir l'objectif d'un état de rémission chez les patients souffrants de PR débutante²¹. Toutefois, si la PR est prise en charge de manière suboptimale avec des épisodes de poussée-rémission successifs, le mortalité peut être supérieure à 2 fois celle de la population générale²².

Par ailleurs, il est difficile de prédire l'évolutivité individuelle de la PR. Cependant, certaines facteurs ont été statistiquement associés à une évolution péjorative notamment l'âge, le sexe masculin, le caractère franchement polyarticulaire d'emblée, un titre élevé d'anticorps anti-CCP ou de Facteur Rhumatoïde, un titre élevé de marqueurs inflammatoires telles que la CRP, ou la vitesse de sédimentation, ou encore la présence d'érosions osseuses¹³⁻¹⁵.

Physiopathologie

Le pathogénèse n'est pas totalement élucidée. Plusieurs théories sont avancées mais il semblerait que la maladie soit influencée par plusieurs facteurs interdépendants : *génétique* (les porteurs des gènes HLA-DR1 et DR4), *épigénétique* (la méthylation excessive de l'ADN), *hormonal* (diminution du sexe ratio), *immunologique* (immunités innée et adaptative), *environnemental* (le tabagisme actif ou passif) et *neuropsychologique* (le stress)¹⁴⁻¹⁵.

La lésion élémentaire est la synovite (une inflammation voire une hyperplasie de la membrane synoviale) des petites et moyennes diarthroses aboutissant à la formation d'un **pannus**. *In fine*, ce tissu inflammatoire entraîne une chondrolyse, des lésions tendineuses et/ou ligamentaires voire des érosions osseuses marginales¹⁸. Ces lésions sont responsables de déformations et mènent à une impotence fonctionnelle si des traitements intensifs ne sont pas administrés afin de limiter l'inflammation.

Ces lésions osseuses sont souvent considérées comme étant irréversibles. Cependant, l'étude REBONE a permis de mettre en évidence une réparation des érosions existantes situées au niveau des têtes métacarpiennes et du radius chez certains patients traités par tocilizumab (TCZ) en monothérapie significativement plus importante que les patients traités par adalimumab et méthotrexate⁹.

Ainsi, cela démontre en plus que l'IL-6 est un élément clef dans le déséquilibre de l'homéostasie osseuse chez les patients souffrant de PR.

Plusieurs voies immunologiques sont impliquées dans le développement de la PR. Notamment via l'expression de lymphocytes T CD4⁺, TH17 qui produisent du TNF α , de l'**IL-6** et de l'IL-17²³. Ces cytokines stimulent les métalloprotéinases matricielles (1), les collagénases (2), favorisent l'expression de RANKL (3) (stimulant les ostéoclastes responsables des destructions osseuses) et activent les lymphocytes B (4). Ces derniers jouent à la fois le rôle de cellules présentatrices d'antigène mais aussi de producteurs d'anticorps tels que le **Facteur Rhumatoïde** (IgM anti-IgG) et les **anticorps Anti-Protéine Cyclique Citrulinés** (IgG)²⁸. Ces anticorps entraînent des vascularites (microthrombose et néovascularisation) via des dépôts immuns de FR-IgG sur les parois des vaisseaux et vont participer à la destruction articulaire a priori irréversible²⁹.

Il existe donc un déséquilibre entre les cytokines pro et anti-inflammatoires. C'est pourquoi, le **tocilizumab** est notamment administré afin d'inverser ce rapport cytokinique et cette tendance pro-inflammatoire. Le TCZ est un **anticorps monoclonal humanisé** se liant spécifiquement aux récepteurs **IL-6** solubles et membranaires (sIL-6R et mIL-6R) et inhibe, ainsi, la signalisation médiée par ces deux récepteurs. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotropique produite par divers types de cellules, notamment les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes. L'IL-6 est impliquée dans divers processus physiologiques tels que l'activation des lymphocytes T (1), l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines (2), de la synthèse de protéines en phase aiguë hépatique (3) et dans la stimulation

de l'hémopoïèse (4). La réduction de l'activité de l'**IL-6** permet de réduire l'inflammation et ainsi prévenir les dommages articulaires à long terme ainsi que les effets systémiques de la polyarthrite rhumatoïde⁴.

Le **méthotrexate** est un traitement de choix de première ligne ainsi que dans les stades avancés de la PR. Le MTX inhibe la déamination de l'adénosine et a des propriétés anti-inflammatoires. De plus, cet agent anti-métabolite agit en inhibant par compétition l'enzyme dihydrofolate réductase²⁴.

Classification

Les critères de classification de la PR reposent sur des critères cliniques et biologiques remis à jour en 2010 par les sociétés rhumatologiques Européenne (EULAR) et Américaine (ACR)³¹⁻⁴⁵.

Ce système de classification se base sur des signes précoces d'arthrite et est donc très sensible pour dépister des formes précoces de PR. Toutefois, ce système a pour inconvénient de classer des arthrites débutantes comme étant une PR. Ainsi, ces critères ne peuvent pas être utilisés pour poser un diagnostic de PR mais permettent, notamment, de sélectionner certains patients dans des études cliniques³⁰.

En pratique clinique, le praticien pose le diagnostic de PR sur base d'un faisceau d'arguments à la fois épidémiologiques, cliniques, biologiques et/ou en détectant une atteinte articulaire à l'imagerie (échographie ou IRM). De surcroît, examen clinique minutieux sera systématiquement réalisé afin d'exclure la présence des signes extra-articulaires ou systémiques, tels que de la fièvre (qui pourrait notamment être associée à une arthrite infectieuse), une enthésite, une atteinte axiale, cutanée (associée à une spondyloarthropathie ou un rhumatisme psoriasique), ophtalmique, ORL, pulmonaire, cardiaque, rénale ou digestive. Par ailleurs, il faut également faire le diagnostic différentiel avec les arthrites cristallines et réactionnelles.

Tableau 1 : Critères de classification de la PR de 2010 selon l'ACR / l'EULAR

		<i>Score</i>
Atteinte articulaire	1 grosse articulation	0
	2-10 grosses articulations	1
	1-3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
	4-10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
	>10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie	FR et ACPA négatifs	0
	FR faiblement positifs (1 à 3 x la normale) ou ACPA faiblement positif (1 à 3 x la normale)	2
	FR fortement positif (> 3 x la normale) ou ACPA fortement positif (> 3 x la normale)	3
Durée des symptômes	< 6 semaines	0
	> 6 semaines	1
Réaction de phase aiguë (biologie)	CRP normale et VS normale	0
	CRP anormale ou VS anormale	1

FR : Facteur Rhumatoïde; ACPA : Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés; CRP : Protéine C-Réactive; VS : Vitesse de sédimentation.

Si le score $\geq 6/10$, cela permet de classer le patient en tant que PR. Par ailleurs, il est impératif d'exclure d'autres diagnostics qui pourraient mieux expliquer les symptômes ou qui sont susceptibles d'engager le pronostic vital du patient.

Clinimétrie

Les scores clinico-biologiques *DAS28-CRP*, *CDAI*, *SDAI*, *HAQ* et *VAS* permettent d'évaluer et de suivre l'activité de la maladie (état de rémission ou activité faible, modérée voire élevée) ainsi que le retentissement de celle-ci sur la vie quotidienne du patient. sont utilisés en pratique ainsi que dans les études cliniques³⁴.

Les scores *CDAI* et *SDAI* se calculent en réalisant la somme de divers paramètres biologiques et cliniques (Tableau 2) tandis que le *DAS28-CRP* et le *DAS28-ESR* sont logarithmiques développées par une équipe de Nijmegen dans le années 1980 et sont disponibles sur internet (<https://www.das-score.nl>). Ces scores ont été testés et validés dans plusieurs études prospectives et sont largement utilisés dans les études de nos jours³².

Tableau 2: Les scores clinico-biologiques d'activité de la maladie – DAS28-CRP, SDAI, CDAI – leurs calculs et les valeurs seuils de rémission, d'activité légère, modérée à sévère (Aletaha et al., 2005; Prevoo et al., 1995; Smolen et al., 2003)

Score d'activité de la maladie	Equation	Valeurs seuils
DAS28-CRP	$0.56*\sqrt{(TJC28)} + 0.28*\sqrt{(SJC28)} + 0.36*\ln(CRP+1) + 0.014*GH + 0.96$	Rémission: <2.6 LDA: 2,6-3,2 MDA: >3,2-5,1 HDA: >5,1
SDAI	TJC28 + SCJ28 + CRP + Score d'activité globale de la maladie évaluée de 0 à 10 par le patient (VAS patient) + Score global de la maladie de 0 à 10 évaluée par le médecin (VAS physicien)	Rémission: <3,3 LDA: ≤11 MDA: ≤26 HDA: >26
CDAI	TJC28 + SCJ28 + Score d'activité globale de la maladie évaluée de 0 à 10 par le patient (VAS patient) + Score global de la maladie de 0 à 10 évaluée par le médecin (VAS physicien)	Rémission: ≤2,8 LDA: ≤10 MDA: ≤22 HDA: >22

CRP: Protéine C-réactive (mg/L); GH: appréciation globale de la santé du patient (échelle visuelle analogique [VAS] de 0 à 100); HDA(High Disease Activity) : activité élevée de la maladie; MDA (Moderate Disease Activity) : activité modérée de la maladie ; LDA (Low Disease Activity) : activité faible de la maladie ; SJC28 (Swollen Joints Count in 28 joints) : nombre d'articulations gonflées sur 28; TJC28 (Tender Joints Count in 28 joints) : nombre d'articulation douloureuses sur 28 ; DAS28-CRP (Disease Activity Score in 28 joints with CRP) : Score d'Activité de la maladie sur 28 articulations avec la CRP; SDAI: Index Simplifié de l'activité de la maladie; CDAI : Index d'activité Clinique de la maladie.

La rémission est un **état d'absence d'activité** d'une maladie chronique, une réduction des manifestations des symptômes et non une phase de transition³². En effet, la rémission n'est pas synonyme de guérison ni d'arrêt de la progression de la maladie.

Ainsi, afin de déterminer cet état, ACR/EULAR 2011 ont établi des critères considérés comme plus stricts que les score *DAS28-CRP(ESR)*, parmi eux figurent :

1. *Boolean* : Il comprend le nombre d'articulations douloureuses (TJC) et gonflées (SJC), la CRP (mg/dL) et l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (0-10 cm). La rémission est atteinte lorsque le score est ≤ 1 ;
2. *SDAI* $\leq 3,3$: ce score ne permet pas la présence de plus de deux articulations gonflées ou sensibles pour atteindre l'état de rémission;
3. *CDAI* $\leq 2,8$: ce score ne permet pas la présence de plus de deux articulations gonflées ou sensibles pour atteindre l'état de rémission.

SDAI (*Simplified Disease Activity Index*): somme du nombre d'articulations douloureuses (TJC) et gonflées sur un total de 28 articulations, le taux sérique de la CRP (mg/L), l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (0-10 cm) ainsi que celle réalisée par le physicien (0-10 cm) sur les 7 derniers jours. Toutefois, ces mesures rapportées par le patient (l'évaluation globale de la maladie) comptent dans une moindre mesure que dans les scores *DAS28*.

De surcroît, il a été démontré que le *SDAI* est plus sensible et plus spécifique que les autres scores pour prédire l'évolution de l'activité de la maladie et permet ainsi d'influencer les décisions des cliniciens pour adapter les traitements DMARD³²⁻³⁵.

CDAI (*Clinical Disease Activity Index*): somme comprenant les mêmes variables que le *SDAI* mais sans compter la CRP. Ce score est également corrélé à l'activité de la maladie, à la progression des lésions articulaires ainsi qu'au déclin fonctionnel. Par ailleurs, il constitue probablement la mesure la plus valable en cas d'administration des traitements anti-rhumatismaux même ceux qui interfèrent directement avec les réactifs de phase aiguë (notamment le tocilizumab qui empêche la signalisation de l'IL-6 et diminue donc la CRP et la VS).

Néanmoins, la contribution de la CRP au score *SDAI* reste minime et, par conséquent, ces deux scores donnent des résultats très similaires, quel que soit le type de médicament utilisé³²⁻³⁴, hormis pour l'utilisation du tocilizumab.

DAS28-CRP: somme du taux sérique de la CRP (mg/L), du nombre d'articulations douloureuses et gonflées (sur un total de 28 articulations) ainsi qu'une évaluation subjective de l'activité de la maladie par la patient sur une échelle visuelle analogique (de 0 à 100 mm) sur les 7 derniers jours.

D'autre part, il a été démontré que ce score sous-estime l'activité de la maladie par rapport au *DAS28-ESR*. En effet, les seuils utilisés pour ce dernier sont plus élevés que pour *DAS28-CRP*. Ainsi, le pourcentage de patients en état de rémission ou de LDA selon les seuils du *DAS28-ESR* est plus élevé

pour le *DAS28-CRP* que pour le *DAS28-ESR*, indépendamment de la population de patients ou du groupe de traitement³⁴.

HAQ (*health assessment questionnaire*) est un questionnaire permettant d'évaluer le handicap fonctionnel impactant la vie quotidienne du patient (**annexe 5**). Les questions portent sur huit catégories : la capacité à se lever (1), s'habiller (2), se nourrir (3), marcher (4), se laver (5), attraper (6), la faculté de préhension (7) et les autres activités quotidiennes (8). Chaque catégorie est évaluée selon un score de 0 à 3, avec 0 = pas de difficulté; 1 = quelques difficultés ; 2 = beaucoup de difficultés; 3 = incapacité à réaliser. Le score final de l'index *HAQ* est compris entre 0 et 3. Si le score <0,3, il est considéré comme normal (même si le score a tendance à augmenter avec l'âge)³⁶.

L'**échelle visuelle analogique VAS** de l'activité de la maladie est évalué en même temps que le *HAQ* lors de la consultation (**annexe 6**). Elle permet au patient d'estimer sur la semaine qu'il vient de passer l'importance de l'activité de la maladie, son état de fatigue ou encore l'intensité de ses douleurs sur une ligne horizontale de 0 à 100 mm. Par exemple, le patient indique le degré de douleur en plaçant une marque, sur l'axe de l'échelle de douleur, entre "aucune douleur" (extrémité gauche, 0 mm) et une douleur atroce (extrémité droite, 100 mm). Par ailleurs, l'activité de la maladie ressentie par le patient est elle-même influencée par l'intensité de la douleur, la fatigue, l'état psychologique (dépression) ainsi que les comorbidités (arthrose)³⁶.

Sérologie

Les anticorps **ACPA** (Sensibilité (Se) 58%, *spécificité* (Sp) 96%) sont dosées à titre diagnostic et pronostic. En effet, ces anticorps constituent un facteur de risque péjoratif à part entière dans la PR ; ils sont associés à une maladie plus érosive et donc plus sévère²⁵⁻²⁶.

Le **Facteur Rhumatoïde** (Se 56%, Sp 86%) est également dosé à visée pronostic et diagnostic mais il est moins spécifique et moins prédictif de l'évolution de la maladie que les ACPA. Par ailleurs, 30% des PR resteront toujours séronégatives.

D'autre part, les patients qui présentent à la fois des ACPA positifs mais aussi un FR positif sont plus à risque de développer une forme sévère de la maladie, d'autant plus s'ils sont traités par monothérapie séquentielle²⁹. En outre, il n'y a pas suffisamment de preuves pour déterminer si le dosage des ACPA associé à celui du FR offre un plus grand avantage que le dosage des ACPA seuls²⁹.

La **CRP** (mg/L) et la **VS** (mm/h) sont dosés lors du bilan initial de la maladie car des taux élevés sont prédictifs du développement des lésions articulaires et osseuses les années suivantes. Par ailleurs, ces facteurs sont dosés à chaque consultation afin d'évaluer l'état inflammatoire, l'activité et la sévérité de la maladie. L'élévation des taux de la CRP et de la VS sont plus prédictives de la progression échographique des lésions articulaire, que la CRP seule¹⁵.

Imagerie

En pratique, une radiographie est systématiquement réalisée au niveau des mains et des pieds dans le cadre du bilan initial de la PR. Toutefois, l'échographie (US) permet de poser le diagnostic de PR en visualisant une hypertrophie synoviale, une effusion de la synovie (via le *mode B, en échelle de gris*) et un signal Doppler (via le *mode Doppler-couleur*), signant une hypervascularisation. De surcroît, il a été démontré que l'US est plus sensible que l'examen clinique quant à la détection d'inflammation articulaire, même en l'absence de signe clinique. D'autre part, les mesures échographiques sont également prédictives de la progression des lésions et de la réponse thérapeutique³⁸.

Plusieurs outils de mesure échographique et clinique, OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology), ont été développés et validés par une organisation de professionnels de la santé comptant des rhumatologues³⁸⁻⁴³. Parmi ces outils, figure le score global de synovite, GLOESS, comprenant les score *Gray Scale* (GS) et le *Power Doppler* (PD). Le score composite échographique GLOESS a montré une fiabilité inter-observateurs et une sensibilité significative à l'évolution de l'inflammation et des lésions articulaires (**annexe 4**).

Traitement

Principes généraux

La période entre le début des symptômes de PR et l'initiation du traitement antirhumatismal correspond à une fenêtre d'opportunité qui détermine les chances d'atteindre à un contrôle optimal de la maladie et ainsi de préserver l'intégrité des articulations et la fonction physique. En effet, selon les études CareRA et COBRA, si le traitement antirhumatismal est administré dans les 3 à 6 mois après le début des symptômes, une réponse clinique précoce et une amélioration du pronostic seront observées, chez les patients répondeurs aux DMARD¹¹.

De surcroît, ces traitements antirhumatismaux sont administrés selon la stratégie « treat-to-target »⁸. En effet, cette stratégie consiste à traiter le patient jusqu'à ce que la cible soit atteinte, en l'occurrence l'obtention d'un état de rémission voire une activité faible de la maladie (LDA)⁶. En effet, ces études ont, par ailleurs, démontré que l'approche "step down" est plus efficace qu'une stratégie "step up" dans laquelle un traitement est intensifié au fur et à mesure en fonction de la réponse clinique¹¹.

L'efficacité d'un traitement de fond s'évalue sur base de scores échographiques et clinico-biologiques d'activité de la maladie. En pratique clinique, suite à l'administration d'un traitement d'induction antirhumatismal, le suivi de l'activité de la maladie s'opérera à intervalle de 1 à 3 mois. Si au bout de 3 mois il n'y a aucune amélioration ou si après 6 mois l'objectif de rémission n'est pas atteint, il faudra ajuster le traitement.

Recommandations de l'EULAR

Selon les recommandations actuelles de l'EULAR⁴⁵, lorsque le diagnostic de PR est posé, le médecin devra s'entretenir et collaborer avec le patient avant de débiter tout traitement médicamenteux, afin de fixer des objectifs thérapeutiques. Les aspects individuels et socio-économiques devront, par ailleurs, être considérés par le Rhumatologue.

En première ligne, le méthotrexate est une pierre angulaire du traitement de la PR. En cas de contre-indication, il sera préférable d'administrer un autre traitement anti-rhumatismal synthétique (sDMARD) comme le sulfasalazine ou le leflunomide. Par ailleurs, de faibles doses de glucocorticoïdes peuvent être autorisées en première ligne en combinaison avec un ou plusieurs sDMARDs jusqu'à 6 mois et devront être progressivement arrêtés si les symptômes sont tolérables pour le patient. D'autre part, en cas de réponse non significative au traitement et en l'absence de facteurs de mauvais pronostics, il faudra envisager l'administration d'un autre sDMARD.

En cas de facteurs de mauvais pronostics, on envisagera un traitement anti-rhumatismal de type biologique bDMARD : un anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept) ou un **inhibiteur du récepteur IL-6** (tocilizumab) ou un anti-CD20 (rituximab). Notons que toutes ces molécules sont accessibles et remboursées sous conditions. En cas d'échec d'un premier bDMARD, un autre traitement biologique devra être envisagé. Par exemple, si un premier inhibiteur TNF n'a pas eu l'effet escompté, un autre type inhibiteur TNF ou un autre traitement biologique tel que le tocilizumab sera administré⁴⁵.

Enfin, si on obtient une rémission qui persiste dans le temps, le clinicien pourra progressivement diminuer les doses des bDMARD surtout si ce traitement est associé à un sDMARD. En cas de rémission prolongée à long terme, il sera judicieux de diminuer prudemment la dose de sDMARD tout en prenant en compte la progression des lésions structurelles articulaires, les comorbidités et les effets indésirables⁴⁵.

Tocilizumab

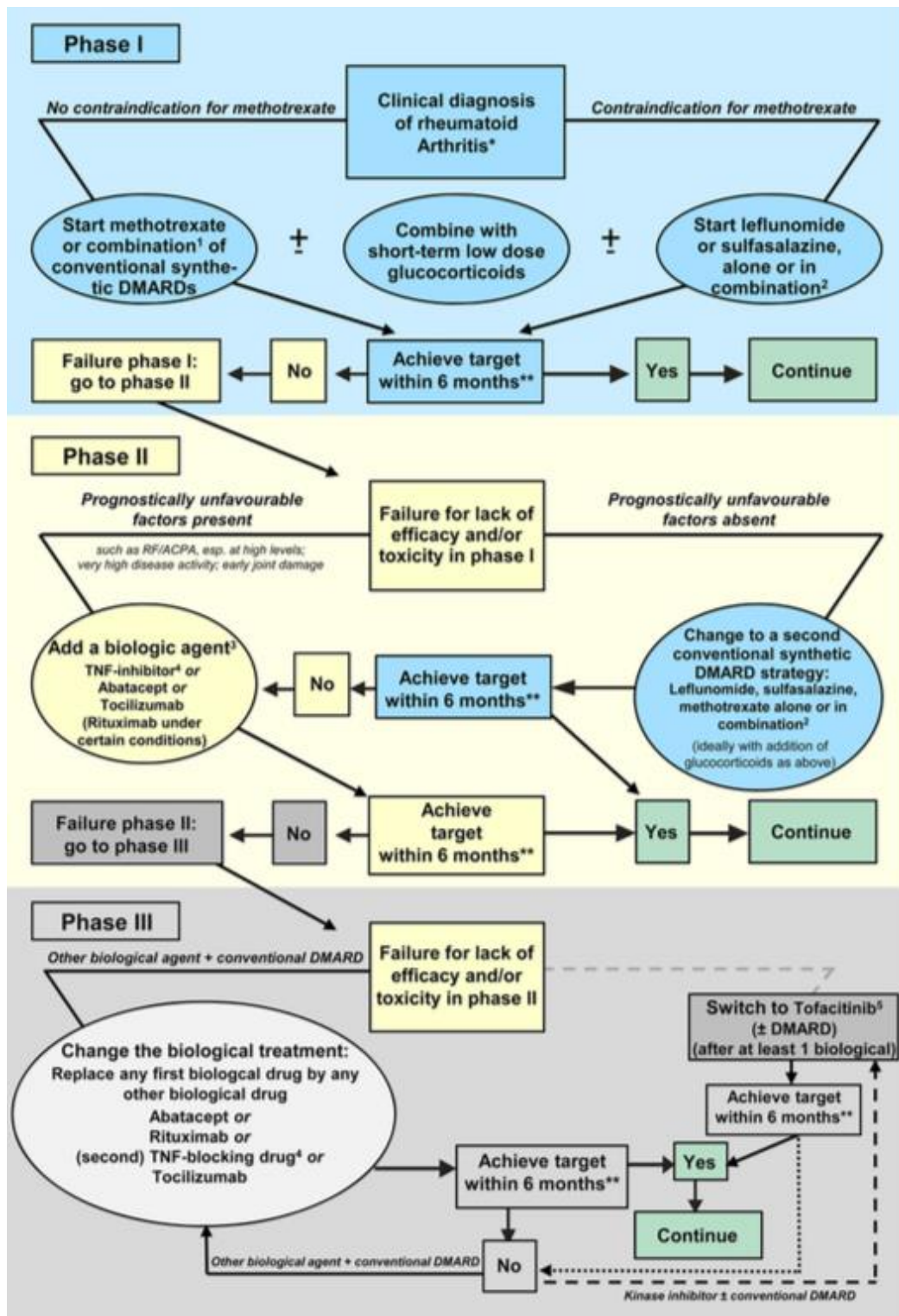
Le tocilizumab (RoActemra) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6. Actuellement, en Europe, il est indiqué dans la PR avec une activité modérée à sévère et qui aurait une réponse inadéquate ou une intolérance à deux sDMARD (dont un doit être le méthotrexate) et/ou à un autre traitement biologique (le plus souvent un inhibiteur de TNF). Les critères de remboursement diffèrent entre les pays européens. Dans certains pays, il peut être administré et être remboursé plus précocement au cours de la maladie mais ce n'est pas le cas en Belgique. D'autres part, les critères de remboursement sont susceptibles d'évoluer avec le temps.

Il a été précédemment démontré, notamment dans l'étude FUNCTION₁₋₂, que l'efficacité du TCZ en association au MTX ou un autre sDMARD, est supérieure à l'administration du MTX en monothérapie dans le traitement de la PR₁₋₃. En effet, la combi-thérapie TCZ+MTX entraîne des réponses cliniques supérieures, un pourcentage significativement plus grand de patients de patients atteignent l'état rémission.

Cependant, les scores mettant en évidence une réponse clinique comme le *DAS28-CRP* et le *SDAI* sont influencés par la CRP qui est elle-même sécrétée suite à la stimulation par l'IL-6³⁴. L'activité de cette dernière étant inhibée par le TCZ, la réponse clinique au traitement évaluée par ces deux scores, peut donc être artificiellement surestimée. Toutefois, une rémission significative peut également être obtenue en utilisant le score CDAI qui ne comprend pas la CPR dans son équation.

L'administration de TCZ peut entraîner des effets indésirables comme une réaction d'hypersensibilité locale (au cours de l'injection ou immédiatement après), des infections, des troubles hématologiques (une neutropénie ou une thrombopénie), gastro-intestinaux (des perforations intestinales surtout chez les patients avec un antécédent de diverticulite), hépatiques (une élévation des transaminases ou encore une élévation de lipides). Ces effets sont en général faibles à modérés et peuvent habituellement être pris en charge, nécessitant parfois l'arrêt transitoire du médicament (par exemple pour traiter l'infection). En présence de réactions immuno-allergiques, le médicament est arrêté et il ne sera plus administré au patient. La marge de sécurité entre la dose prévue dans le protocole et la dose engendrant des effets toxiques est large²⁻¹⁰.

Figure 1: Recommandations EULAR pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde avec des traitements synthétiques et biologiques anti-rhumatismaux modificateurs de la maladie (2013)



OBJECTIFS

Primaires

1. Evaluer la cinétique de la réponse clinique selon les différents scores de la maladie (*DAS28-CRP*, *SDAI*, *CDAI*, critères *ACR/EULAR*, *Boolean*) dans la période d'induction (0-24^{ème} semaine) et dans la période de maintenance (24-54^{ème} semaine)
2. Déterminer à quel moment (à quelle semaine) peut-on observer le début des réponses cliniques et échographiques précoces au traitement, dans la période d'induction (0-24^{ème} semaine).

Secondaires

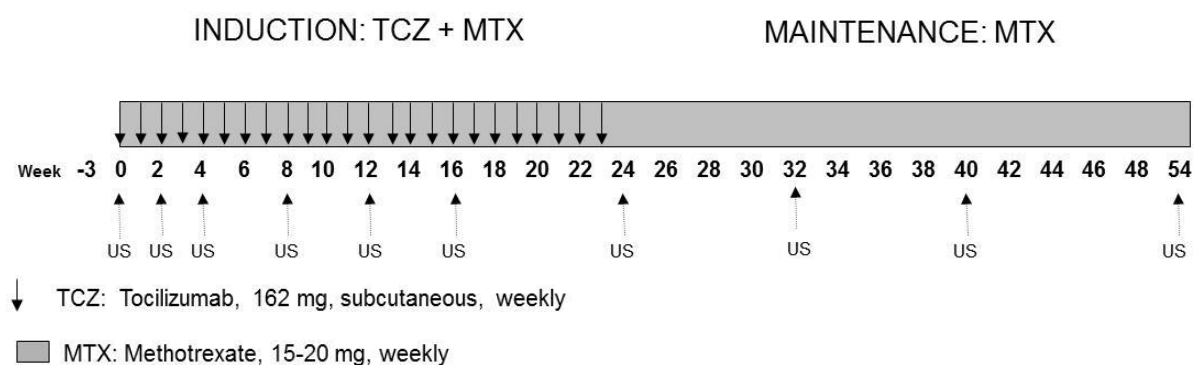
1. Identifier le nombre minimum d'articulations à évaluer à l'échographique (modes B (GS), Power Doppler et GLOESS) afin d'objectiver précocement la réponse au traitement
2. Evaluer la cinétique de la réponse des mesures rapportées par le patient (évaluation de l'activité de la maladie, de la douleur, de la fatigue et selon le questionnaire HAQ) dans la période d'induction (0-24^{ème} semaine) et dans la période de maintenance (24-54^{ème} semaine)

METHODES

Design de l'étude

TOVERA est une étude interventionnelle monocentrique de phase 4 menée en ambulatoire dans le service de Rhumatologie des Cliniques Universitaires Saint-Luc (ClinicalTrials.gov; Identifier: NCT02837146).

Figure 2: Design de l'étude TOVERA



Tout d'abord, les patients sont sélectionnés selon les critères d'inclusion et d'exclusion. Le screening est réalisé jusqu'à 3 semaines avant l'inclusion (Figure 2, de la semaine -3 à la semaine 0). Pendant la période de screening, les patients ne sont pas autorisés à prendre des glucocorticoïdes (GC). A la semaine 0 (inclusion), si la persistance des synovites est confirmée, les patients entrent alors dans la phase d'induction et reçoivent la première dose de traitement. Pendant la phase d'induction, de la semaine 0 à la semaine 24, les patients sont traités par une combinaison de MTX et du TCZ.

Pendant la période de maintenance, de la semaine 24 à la semaine 54, tous les patients (tant ceux qui répondent partiellement que ceux qui répondent totalement au traitement d'induction) reçoivent du MTX en monothérapie (**Figure 2**).

Patients

Quarante-cinq patients souffrant de PR débutante et ayant les critères de sélection ont été inclus dans l'étude TOVERA entre décembre 2015 et octobre 2018. Parmi les 45 patients, un patient a été perdu de vue. Ce dernier ne s'est plus présenté aux consultations depuis la 12^{ème} semaine, c'est-à-dire avant la fin de la phase d'induction.

Critères d'inclusion
1. PR débutante, diagnostiquée il y a moins d'un an selon les critères de l'ACR/EULAR de 2010 2. Âgés entre 18 et 70 ans 3. Naïfs des sDMARD (méthotrexate, leflunomide, sulfasalazine) et bDMARD (TNF-, IL6-, CD20-, IL1-inhibiteurs) 4. Activité de la maladie définie par le score <i>DAS28-CRP</i> >3,2 ou un score TJC $\geq$4 et SJC $\geq$4 5. Hypertrophie synoviale ou un score Power Doppler >1 pour au moins 2 MCP (MCP 2 à 5) et une hypertrophie synoviale ou un score Power Doppler $\geq$1 pour au moins 1 articulation autre qu'une MCP (MCP 2 à 5).

Critères d'exclusion
1. Antécédent ou autre maladie auto-immune concomitante telle que le lupus ou l'arthrite psoriasique 2. Recherche d'autres critères diagnostics pour toute autre maladie rhumatismale autre que la PR (la goutte, la maladie de Lyme, la spondylarthrite séronégative incluant l'arthrite réactionnelle, l'arthrite psoriasique, l'arthrose ou encore les maladies inflammatoires du tube digestif) 3. Prise antérieure de tout traitement comme l'etanercept, l'infliximab, le certolizumab, le golimumab, l'abatacept, l'adalimumab ou l'anakinra, le campath, les anti-CD4, -CD5, -CD3, -CD19 et -CD20 4. Gamma-globuline intraveineuse ou plasmaphérèse 6 mois avant la Baseline 5. Agents alkylants tels que le chlorambucil, ou une irradiation lymphoïde totale 6. Antécédent d'arthroplastie des MCP ou d'arthrodèse du poignet. Les participants qui ont subi ou qui doivent subir des arthroplasties articulaires autres que celles des MCP peuvent être intégrés dans l'étude à condition que tous les autres critères d'éligibilité soient remplis 7. Maladie hépatique active nécessitant un traitement 8. Symptômes actuels d'une maladie rénale, hématologique, gastro-intestinale, pulmonaire, cardiaque, neurologique ou cérébrale grave, progressive ou non contrôlée, liée ou non à la polyarthrite rhumatoïde 9. Antécédents de malignité ou de maladie lymphoproliférative au cours des 5 dernières années, à l'exception d'un carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus qui a été entièrement excisé/coupé sans signe de récurrence 10. Diagnostic ou antécédents concomitants de diverticulite, d'ulcère gastro-duodénal, de diverticulose nécessitant un traitement antibiotique ou de maladie chronique ulcéreuse du système gastro-intestinal inférieur telle que la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse ou d'autres maladies symptomatiques du système gastro-intestinal susceptibles de prédisposer à des perforations

11. Signes d'infection bactérienne, virale, fongique (à l'exception des infections fongiques des lits d'ongles), mycobactérienne ou autre infection opportuniste active ou latente au moment de l'inclusion du patient
12. Tout épisode infectieux sévère nécessitant une hospitalisation ou un traitement par antibiotiques iv dans les 4 semaines ou par antibiotiques oraux dans les 2 semaines avant le début de l'étude
13. Infection à l'herpès zoster ou au cytomégalo virus qui s'est résolue moins de 2 mois avant l'inclusion du patient à l'étude
14. Les sujets à risque de tuberculose sont exclus si l'un des éléments suivants est présent :
 - 1) Antécédents de tuberculose active au cours des 3 dernières années, même si elle a été traitée
 - 2) Tuberculose latente traitée inefficacement ≥ 4 semaines
 - 3) Signe clinique, radiographique ou marqueur biologique d'une tuberculose active
15. Sujets ayant reçu des vaccins vivants dans les 4 semaines avant le début de l'étude.
16. Les sujets doivent accepter de ne pas prendre de vaccins vivants atténués (y compris le vaccin contre la grippe saisonnière, contre la varicelle ou le zona, le ROR ou le RORV, le vaccin oral contre la polio et les vaccins contre la fièvre jaune, la rougeole, les oreillons ou la rubéole) 30 jours avant la visite de contrôle, pendant toute la durée de l'essai et pendant soixante jours après la dernière dose des traitements antirhumatismaux
17. Hépatite B ou C ou VIH positifs
18. Immunodéficience primaire ou secondaire
19. Antécédents de réactions allergiques sévères ou anaphylactiques à des anticorps monoclonaux humains, humanisés ou murins
20. Chirurgie majeure endéans les 8 dernières semaines avant le début de l'étude
21. Patients sans accès veineux périphérique
22. Grossesse ou allaitement
23. Patientes en âge de procréer ne peuvent participer que si elles utilisent une contraception fiable
24. Injection intra-articulaire de stéroïdes dans les articulations moins de 4 semaines avant le dépistage
25. Non-compliance au protocole ou non-observance anticipée

Critères biologiques d'exclusion

1. Numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/L$
2. Hémoglobine $< 85 \text{ g/L}$
3. Globules blancs $< 3,0 \times 10^9/L$ ou $> 14.000/\mu l$
4. Nombre absolu de neutrophiles $< 2,0 \times 10^9/L$
5. Nombre absolu de lymphocytes $< 0,5 \times 10^9/L$
6. Anticorps positifs pour l'hépatite B et/ou pour l'hépatite C
7. Créatinine sérique $> 1,4 \text{ mg/dL}$ chez les femmes et $> 1,6 \text{ mg/dL}$ chez les hommes. Les patients dont les valeurs de créatinine sérique dépassent les limites peuvent être éligibles si leur GFR est $> 30 \text{ mL/min}$
8. Alanine aminotransférase (ALT) ou aspartate aminotransférase (AST) $> 1,5$ fois la limite supérieure de la normale.
9. Bilirubine totale $>$ limite normale supérieure

L'étude a été menée conformément à la déclaration d'Helsinki, aux réglementations nationales et aux bonnes pratiques cliniques: une approbation écrite du comité d'éthique de l'UCL et un consentement éclairé écrit ont été obtenus avant le début de l'étude.

Intervention

Traitement interventionnel

L'étude TOVERA comprend deux parties (flow chart, **annexe 1**):

1. La phase d'induction [0 à 24^{ème} semaine]: administration sous-cutanée de 162 mg/semaine de TCZ et 15 à 20 mg/semaine de MTX per os.
2. La phase de maintenance [24^{ème} à 54^{ème} semaine] : administration de 15 à 20 mg/semaine de MTX per os.

Aucun placebo n'a été utilisé lors de l'expérimentation et le patient sera assuré de recevoir à tout moment les soins que requiert son état et ce, même s'il souhaite abandonner l'étude.

Médicaments autorisés et non autorisés pendant l'étude

- Autorisés tout au long de l'étude: les analgésiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Non autorisés: tous les traitements anti-rhumatismaux synthétiques DMARD (autres que le MTX) et biologiques DMARD (autres que le TCZ). De plus, l'administration concomitante de glucocorticoïdes oraux n'est autorisée pas avant la 24^{ème} semaine.
- Traitements de secours: une injection de glucocorticoïdes dans une seule articulation est autorisée sur une période de 24 semaines. En effet, un maximum de 2 injections intra-articulaires est permis tout au long de l'étude, c'est-à-dire sur 54 semaines. Toutefois, l'articulation injectée devra être exclue des analyses et du suivi échographique des lésions. Enfin, si une poussée de PR survient après la période d'induction (après la 24^{ème} semaine), le cas du patient sera considéré comme «un échec de la monothérapie au méthotrexate lors de la phase de maintenance». Dès lors, l'adjonction de Salazopyrine et de Plaquenil sera proposée mais la décision d'administrer ces traitements appartient au praticien selon son jugement clinique.

Evaluation clinique

Un examen clinique est réalisé à chaque visite par le même médecin en charge du patient et par un évaluateur indépendant qui a évalué le nombre d'articulations douloureuses (TJC) et gonflées (SJC) sur 28 et sur 44 articulations (**annexe 3**). A l'inclusion, les caractéristiques suivantes ont été évaluées: l'âge, le genre, l'origine ethnique, la durée de la maladie, le tabagisme ancien/actif et les antécédents médicaux.

Par ailleurs, les scores clinico-biologiques comprenant *DAS28CRP*, *SDAI*, *CDAI*, *HAQ*, *VAS* et les critères de rémission *Boolean*, *ACR/EULAR 2011* ont été systématiquement calculés.

Evaluation biologique

A l'inclusion, les ACPA, le Facteur Rhumatoïde, la CRP et la VS ont été dosés. Ensuite, seuls les marqueurs inflammatoires CRP et la VS ont été dosés à chaque consultation.

A noter que certaines valeurs de CRP et/ou de VS de la visite d'inclusion (correspondant à la Baseline) n'avaient pas été dosées. C'est pourquoi ce sont les valeurs de CRP et/ou de VS datant du screening qui ont été encodées à la place des valeurs manquantes. Pour ces patients (n=5), le délai entre le Screening et la visite d'inclusion était de moins d'une semaine.

Evaluation par imagerie

Des radiographies des poignets, des articulations métacarpo-phalangiennes, inter-phalangiennes proximales et des métatarso-phalangiennes ont été systématiquement réalisées lors du diagnostic et à 1 an afin d'évaluer l'intégrité des articulations ou la présence d'érosions osseuses.

Les échographiques ont été réalisées le même jour que l'examen clinique à l'aide d'un appareil Logic E9 (General Electrics®) avec un transducteur linéaire 2D, ML6-15 et ont été systématiquement réalisées par le même évaluateur. L'échographiste n'avait pas connaissance des données cliniques, biologiques ni du score HAQ avant de réaliser l'échographie. La fiabilité intra-observateur a été évaluée précédemment³⁹⁻⁴⁶.

A l'échographie, la synovite apparaît comme étant un tissu intra-articulaire hypoéchogène peu compressible voire incompressible associé ou non à un signal Doppler selon la définition de l'OMERACT⁴³.

L'hypertrophie synoviale est décrite et stadifiée à l'échographie en *Mode B* ou *échelle de gris (Gray Scale)* selon le score de l'OMERACT⁴³.

- Grade 0: Absence d'épaississement synovial ;
- Grade 1: Epaississement synovial minime, ne dépassant pas la ligne joignant les sommets des surfaces osseuses ;
- Grade 2: Epaississement synovial modéré, dépassant la ligne joignant les sommets des surfaces osseuses mais sans extension le long des diaphyses ;
- Grade 3: Epaississement synovial important dépassant la ligne joignant les sommets des surfaces osseuses avec extension au moins sur une des diaphyses.

Des exemples des scores d'hypertrophie synoviale se trouvent en **annexe 4**.

L'hypervascularisation est évaluée en *Mode Power Doppler* selon le score de l'OMERACT:

- Grade 0: Absence de signal Doppler dans la synoviale ;
- Grade 1: légère ou ≤ 3 signaux Doppler isolés ;
- Grade 2: modérée ou >3 signaux Doppler isolés ou confluents occupant moins de la moitié ($<50\%$) de la surface synoviale ;
- Grade 3: Sévère ou confluence des signaux de plusieurs vaisseaux dans plus de la moitié ($>50\%$) de la de la surface synoviale.

Des exemple des scores d'hypervascularisation évalués en mode Power Doppler se trouvent dans l'**annexe 4**.

Le score GLOESS (Global OMERACT/EULAR composite Synovitis Score)⁴³ a également été calculé:

- Grade 0 ou *synovie normale*: absence d'hypertrophie synoviale, absence de signal Doppler;
- Grade 1 ou *synovite à minima*: hypertrophie synoviale minime, avec ou sans au maximum de grade 1 au signal Doppler;
- Grade 2 ou *synovite modérée*: (a) hypertrophie synoviale modérée avec ou sans un maximum de grade 2 au signal Doppler; ou (b) hypertrophie synoviale minimale et un signal Doppler de grade 2;
- Grade 3 ou *synovite sévère*: (a) hypertrophie synoviale sévère avec ou sans signal Doppler; ou (b) hypertrophie synoviale minimale à modérée et un Doppler signal de garde 3.

Tableau 3: Sites synoviaux évalués pour déterminer la présence de synovite

<i>Articulations (bilatérales)</i>	<i>Sites synoviaux (bilatéraux)</i>	Nombre de sites
Coude	Récessus antérieur	2
	Récessus postérieur	2
Poignet	Récessus carpo-radial	2
	Récessus inter-carpien	2
1 ^{er} MCP	Dorsal	2
	Palmaire	2
2 ^{ème} MCP	Dorsal	2
	Palmaire	2
3 ^{ème} MCP	Dorsal	2
	Palmaire	2
4 ^{ème} MCP	Dorsal	2
	Palmaire	2
5 ^{ème} MCP	Dorsal	2
	Palmaire	2
2 ^{ème} IPP	Dorsal	2
	Palmaire	2
3 ^{ème} IPP	Dorsal	2
	Palmaire	2
4 ^{ème} IPP	Dorsal	2
	Palmaire	2
5 ^{ème} IPP	Dorsal	2
	Palmaire	2
Genou	Récessus supra-patellaire	2
	Récessus para-patellaire latéral	2
Cheville	Récessus talo-tibial antérieur	2
	Tendon médial	2
	Tendon latéral	2
	Récessus talo-tibial postérieur ou évaluation dynamique du récessus talo-tibial antérieur	2
2 ^{ème} MTP	Dorsal	2
3 ^{ème} MTP	Dorsal	2
4 ^{ème} MTP	Dorsal	2
5 ^{ème} MTP	Dorsal	2
Total des sites évalués:		64

Analyses statistiques

Tous les patients sélectionnés et traités pendant la phase d'induction ont été inclus dans les analyses. Les variables quantitatives ont été rapportées en moyenne $\pm$ déviation standard et les variables dichotomiques (qualitatives) ont été représentées en nombre et en pourcentage. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS et les graphiques avec l'aide de GraphPad. Les variables semi-quantitatives et quantitatives (les paramètres cliniques, biologiques, radiographiques et les scores *DAS 28CRP*, *CDAI*, *SDAI* et *HAQ*) ont été décrites sous forme de moyennes $\pm$ SD. L'analyse de variance (ANOVA) a été utilisée pour comparer les variables quantitatives à l'inclusion et pendant le suivi. Le chi-carré de Pearson a été utilisé pour les variables quantitatives. Enfin, les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives.

RESULTATS

Quarante-cinq patients ont été inclus à l'étude TOVERA. Parmi eux, un patient a été perdu de vue. Ce dernier ne s'est plus présenté à aucune consultation depuis la 12^{ème} semaine, c'est-à-dire avant la fin de la phase d'induction et a donc été exclu des analyses statistiques.

Parmi les 44 patients analysées 77% (n:34) étaient des femmes et la moyenne d'âge des patients était de 46,7 ans ($\pm 12,4$). Par ailleurs, la majorité des patients étaient d'origine caucasienne, soit 91% (n:41). La majorité des patients (82%, n:36) étaient des non-fumeurs (**Tableau 4**). Dix-Huit pourcents (n:8) des patients étaient des fumeurs actifs tandis que 21% (n:9) ont arrêté de fumer avant le début de l'étude.

Tableau 4: Caractéristiques démographiques, biologiques, cliniques et radiologiques des patients à l'inclusion (n : 44)

Caractéristiques démographiques des patients	
Genre, F/H (%)	34/10 (77%/23%)
Âge (années), moyenne $\pm$ DS	46,7 $\pm$ 12,4
Ethnie, caucasiens, n (%)	40 (91%)
Tabagisme actif, n (%)	8 (18%)
ancien, n (%)	9 (21%)
Marqueurs biologiques	
ACPA positif, n (%)	32 (72,7%)
Facteur Rhumatoïde positif, n (%)	28 (63,3%)
CRP, moyenne $\pm$ DS	20,1 $\pm$ 3,3
VS, moyenne $\pm$ DS	30,1 $\pm$ 23,5
Scores d'activité de la maladie	
DAS 28 CRP, moyenne $\pm$ DS	5,2 $\pm$ 0,15
SDAI, moyenne $\pm$ DS	31,4 $\pm$ 1,9
CDAI, moyenne $\pm$ DS	29,1 $\pm$ 1,8
Mesures rapportés par le patient	
HAQ, moyenne $\pm$ DS	1,3 $\pm$ 0,1
VAS activité de la maladie, moyenne $\pm$ DS	68,9 $\pm$ 3,6
Etat radiologique initial	
Erosions osseuses, n (%)	8 (18,2%)

ACPA: Anticorps anti-protéines cycliques citrullinés (U/mL); Facteur Rhumatoïde (UI/mL); CRP: Protéine C-réactive (mg/L); VS : Vitesse de sédimentation (mm/h); DAS28-CRP : Score d'activité de la maladie basé sur 28 articulations ainsi que la CRP; SDAI : index simplifié de l'activité de la maladie; CDAI : index d'activité clinique de la maladie; HAQ: Health Assessment Questionnaire, échelle 0-3; VAS : Score analogique visuel 0-100 mm.

Lors de l'inclusion, 72,7% (n :32) des patients avaient des ACPA positifs et 63,3% (n :28) avaient un FR positif. En moyenne, la CRP et de la VS valaient respectivement 20,1 mg/L ($\pm 3,3$) et 30,1 mm/h ($\pm 3,5$). En outre, les scores clinico-biologiques, tels que *DAS28-CRP*, *SDAI* et *CDAI* valaient respectivement, en moyenne, 5,2 ($\pm 0,15$), 31,4 ($\pm 1,9$) et 29,1 ($\pm 1,8$), ce qui correspond à une activité élevée de la maladie à l'inclusion.

Les mesures rapportées par les patients, correspondent au *HAQ* et au *VAS activité de la maladie* qui valaient respectivement et en moyenne $1,3 (\pm 0,1)$ et $68,9 (\pm 3,6)$, mettent en exergue un impact péjoratif significatif des symptômes cliniques sur la vie quotidienne et les capacités fonctionnelles du patient. De surcroît, 18,2% (n :8) des patients présentaient des érosions osseuses lors du bilan radiologique initial.

Tableau 5 : Caractéristiques biologiques, cliniques des patients à l'inclusion, à 6 mois et à 12 mois

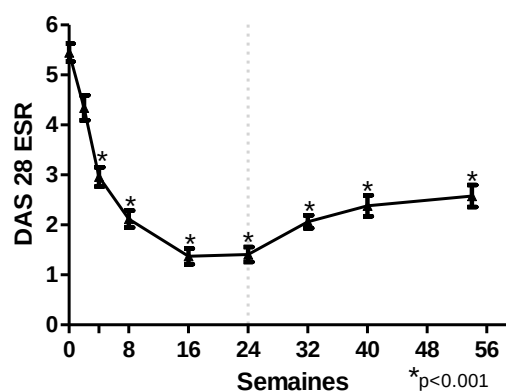
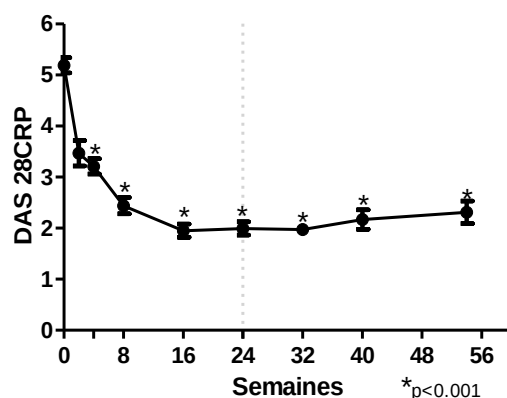
	Baseline	6 mois	12 mois
Marqueurs biologiques			
CRP	$20,1 \pm 3,3$	$1,3 \pm 1,7^*$	$3,7 \pm 4,3^*$
VS	$30,0 \pm 23,5$	$3,9 \pm 3,9^*$	$13,9 \pm 10,6$
Scores cliniques			
TJC 28, (0-28)	$9,8 \pm 6,4$	$1,5 \pm 2,9^*$	$2,7 \pm 5,1^*$
SJC 28, (0-28)	$7,6 \pm 4,6$	$0,3 \pm 0,7^*$	$1,2 \pm 3,2^*$
TJC 44, (0-44)	$14,3 \pm 8,2$	$2 \pm 3,8^*$	$4,2 \pm 7,9^*$
SJC 44, (0-44)	$9,6 \pm 5,8$	$0,3 \pm 0,8^*$	$1,6 \pm 4,4^*$
Scores d'activité de la maladie			
DAS 28 CRP	$5,2 \pm 1,1$	$1,9 \pm 0,8^*$	$2,3 \pm 1,3^*$
DAS 28 ESR	$5,5 \pm 1,2$	$1,4 \pm 0,9^*$	$2,6 \pm 1,4^*$
SDAI	$31,4 \pm 12,7$	$4,4 \pm 5,3^*$	$6,3 \pm 11,1^*$
CDAI	$29,1 \pm 11,7$	$4,3 \pm 5,3^*$	$5,9 \pm 11,0^*$
Mesure des résultats rapportés par le patient			
HAQ, (0-3)	$1,31 \pm 0,7$	$0,5 \pm 0,6^*$	$0,4 \pm 0,6^*$
VAS activité de la maladie, (0-10)	$68,9 \pm 23,4$	$21,1 \pm 27,4^*$	$19,6 \pm 25,1^*$

*p<0.001. Toutes les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ DS.

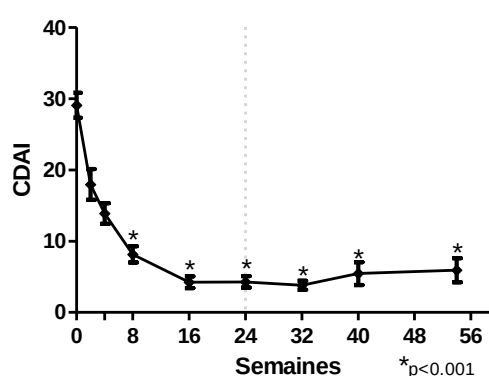
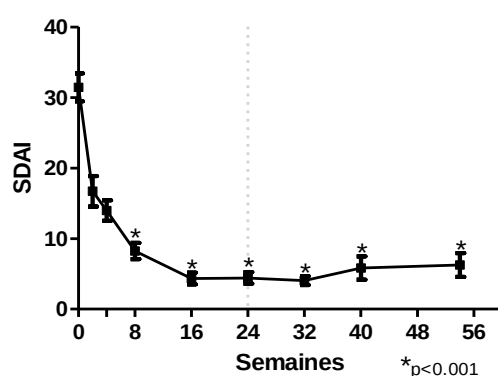
CRP: Protéine C-réactive (mg/L); VS: vitesse de sédimentation (mm/h); TJC28: Tender Joints Count in 28 joints ; TJC 44: Tender Joints Count in 44 joints (total des articulations douloureuses sur 28 et sur 44 articulations); SJC (Swollen Joints count) 28 et SJC 44 (total des articulations gonflées sur 28 et sur 44 articulations); DAS28-CRP : Score d'activité de la maladie basé sur 28 articulations incluant la CRP; DAS28-VS : Score d'activité de la maladie basé sur 28 articulations incluant la VS; SDAI : Index simplifié de l'activité de la maladie; CDAI : index d'activité clinique de la maladie; HAQ: Health Assessment Questionnaire, échelle 0-3; VAS : Score analogique visuel 0-100 mm.

Suite à l'administration en sous-cutanée de 162 mg/semaine de TCZ et 15 à 20 mg/semaine de MTX per os pendant 24 semaines (phase d'induction), chez les 44 patients inclus, une diminution significative ($p<0,001$) de la CRP moyenne a été mise en évidence dès la 2^{ème} jusqu'à la 54^{ème} semaine, tandis qu'une diminution significative ($p<0,001$) de la VS a été observée de la 4^{ème} à la 24^{ème} semaine

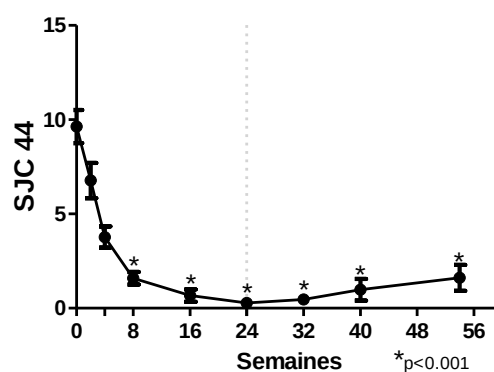
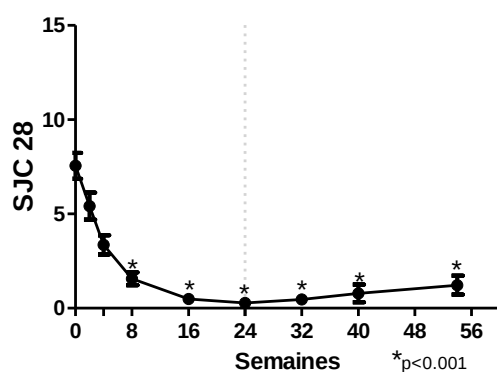
De surcroît, nous avons constaté chez tous les patients une amélioration significative des symptômes avec une diminution de la douleur et du gonflement articulaire. En effet, cela s'est traduit par une diminution des scores d'activité de la maladie (**Tableau 5**). Les scores *DAS28-CRP*, *DAS28-ESR* diminuent de manière significative ($p<0,001$) à partir de la 4^{ème} semaine jusqu'à la 54^{ème} semaine.



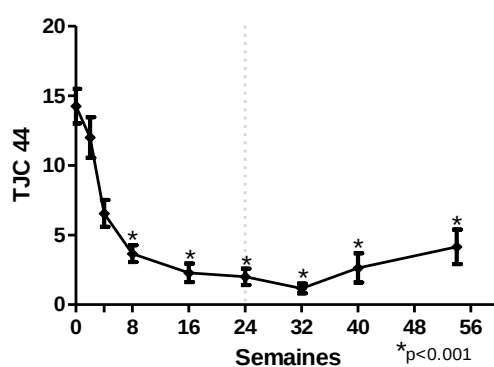
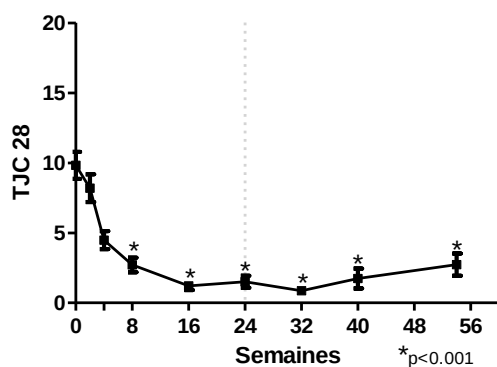
En parallèle, les scores SDAI et CDAI diminuent de manière significative ($p<0,001$) de la 8^{ème} à la 54^{ème} semaine.



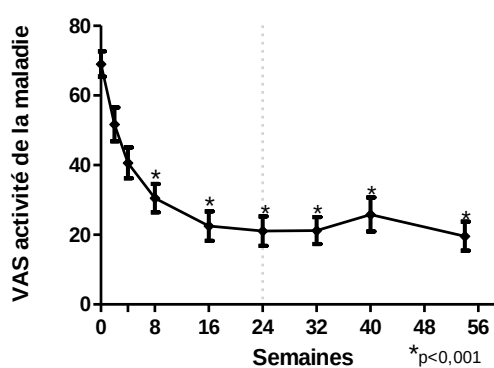
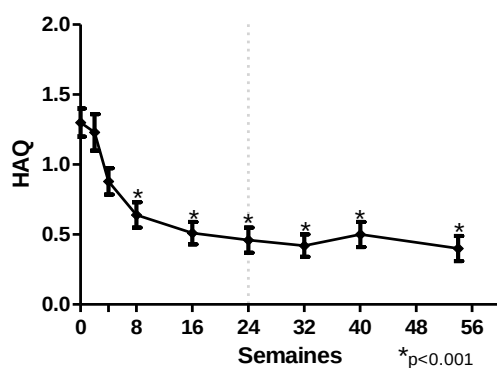
Une diminution significative du nombre d'articulation gonflées (SJC 28 et SJC44 articulations) dès la 8^{ème} jusqu'à la 54^{ème} semaine ($p<0,001$).



De même, le nombre d'articulations douloureuses (TJC 28 et TJC 44 articulations) a diminué significativement ($p<0,001$) dès la 8^{ème} semaine jusqu'à la 54^{ème} semaine.



Les mesures rapportées par le patient comprenant le HAQ, le VAS-activité de la maladie, le VAS-douleur ont diminué significativement ($p<0,001$) à partir de la 8^{ème} semaine jusqu'à la 54^{ème} semaine.



Quant au VAS-fatigue, on remarque une amélioration significative seulement à partir de la 12^{ème} jusqu'à la 54^{ème} semaine ($p < 0,001$).

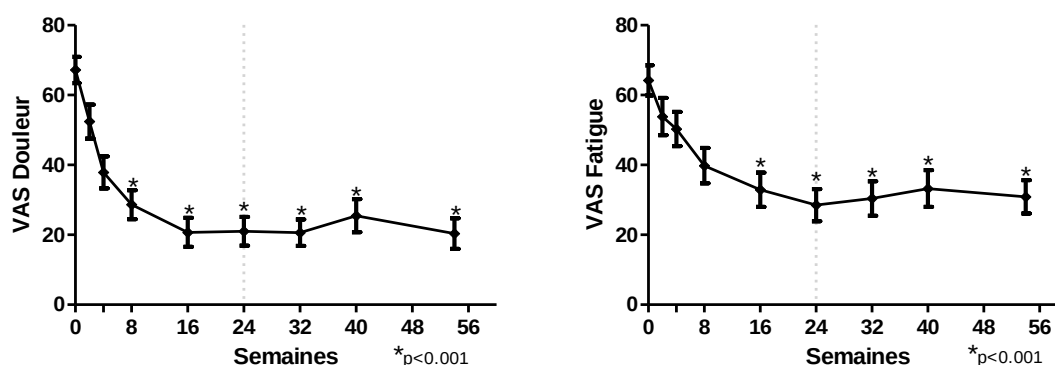
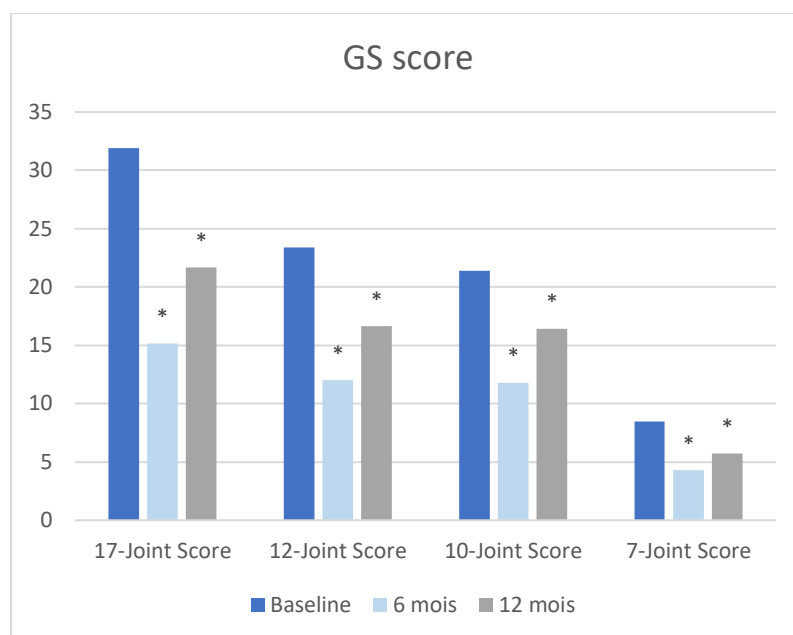


Tableau 6 : Scores échographiques articulaires à l'inclusion, à 6 mois et à 12 mois

Scores échographiques articulaires	Baseline	6 mois	12 mois
20-joints score, mode GS	31,91 ± 11,43	15,14 ± 8,99***	21,70 ± 11,63**
mode Doppler	7,07 ± 6,5	0,90 ± 0,37***	1,05 ± 0,38***
GLOESS	21,48 ± 1,83	15,14 ± 8,94***	21,73 ± 11,65**
12-joints score, mode GS	23,39 ± 1,21	12,00 ± 0,91***	16,64 ± 8,08**
mode Doppler	5,05 ± 4,28	0,68 ± 1,61***	0,75 ± 0,26***
GLOESS	23,7 ± 7,95	12,1 ± 6,05***	16,7 ± 8,10**
10 -joints score, mode GS	21,4 ± 7,52	11,8 ± 5,82**	16,4 ± 7,86
mode Doppler	4,95 ± 4,30	0,68 ± 1,61***	0,71 ± 1,75***
GLOESS	21,7 ± 7,52	11,8 ± 5,88**	16,5 ± 7,88*
7-joints score, mode GS	8,48 ± 3,34	4,27 ± 2,41***	5,75 ± 2,96****
mode Doppler	2,39 ± 2,24	0,68 ± 1,61***	0,48 ± 1,41**
GLOESS	8,61 ± 3,40	4,34 ± 2,60***	5,77 ± 3,02**

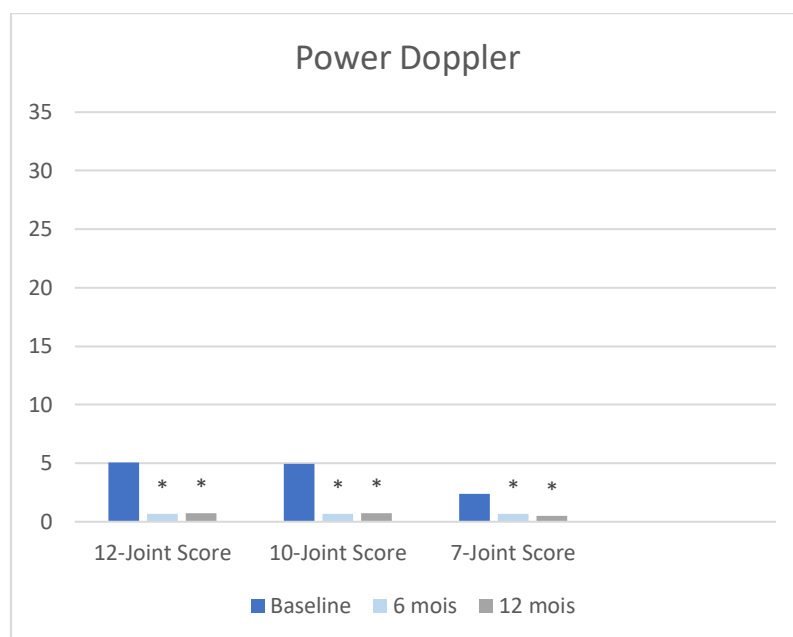
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; **** $p < 0.001$

L'échographie permet de mettre en évidence plus précocement une réponse au traitement par rapport à la clinique, aux scores composites d'activité de la maladie ainsi que par rapport aux mesures rapportées par le patient. En comparant les différents scores échographiques en *mode B (GS)*, *Doppler* et *GLOESS* sur 34 articulations (17-joint score), sur 12 articulations (12-joint score), sur 20 articulations (10-joint score) et sur 7 articulations (7-jointscore), une diminution de l'activité inflammatoire est observée à travers tous les scores au cours des 6 premiers mois de traitement d'induction (TCZ+MTX). De surcroît, la réponse au traitement perdure significativement à 12 mois, c'est-à-dire jusqu'à la fin de la phase de maintenance (MTX en monothérapie).



*p<0.001

En *mode GS (mode B, échelle de gris)* la réponse précoce au traitement inducteur de rémission (TCZ+ MTX) est détectée de manière significative dès la **2^{ème} semaine** de traitement selon les scores échographiques réalisés sur 34 articulations (17-joint score, $p<0.01$), sur 24 articulations (12-joint score, $p<0.05$) et sur 20 articulations (10-joint score, $p<0.05$). Quant au score *en mode GS* réalisé sur 7 articulations (7-joint score, $p<0.05$), une réponse significative est détectée à partir de la **4^{ème} semaine** (**Tableau 6**).



*p<0.001

En mode Doppler, la réponse précoce au traitement inducteur de rémission (TCZ+ MTX) est détectée de manière significative à partir de la **4^{ème} semaine** de traitement par les scores échographiques réalisés sur 34 articulations (17-joint score, $p<0.01$), sur 24 articulations (12-joint score, $p<0.01$), sur 20 articulations (10-joint score, $p<0.01$) et sur 7 articulations (7-joint score, $p<0.05$).



* $p<0.001$

La réponse précoce au traitement inducteur de rémission (TCZ+ MTX) est détectée de manière significative par le score *GLOESS* (qui combine le *mode Power Doppler* et le *mode B*) après la **2^{ème} semaine** de traitement pour les scores réalisés sur 34 articulations (17-joint score, $p<0.01$), 24 articulations (12-joint score, $p<0.05$) et 20 articulations (10-joint score, $p<0.05$). Le score *GLOESS* réalisé sur 7 articulations est significatif à partir de la **4^{ème} semaine** (7-joint score, $p<0.05$).

DISCUSSION

La réponse clinique favorable au traitement associant le méthotrexate (MTX) au tocilizumab (TCZ) obtenue dans l'étude interventionnelle TOVERA était attendue car elle avait été précédemment mise en évidence dans l'étude FUNCTION¹⁻². En effet, nous observons également que la réponse clinique au MTX+TCZ est supérieure à celle décrite pour le MTX en monothérapie dans l'étude FUNCTION chez les patients atteints de PR débutante, naïfs de tout traitement antirhumatismal. En outre, la réponse obtenue moyennant la bithérapie utilisée pendant la période d'induction est plus grande que celle obtenue pendant la période de maintenance moyennant la monothérapie.

Par ailleurs, 45% des patients atteints de PR débutante répondent totalement au TCZ (bDMARD) avec une diminution de 50% de l'activité de la maladie selon le score DAS28-ESR, tandis que 55% d'entre eux y répondent partiellement avec une diminution de 20% du score DAS28-ESR (FUNCTION)¹⁻².

De surcroît, l'administration précoce d'un traitement d'induction 3 à 6 mois après le début des symptômes de PR, pendant la *fenêtre d'opportunité*, permet d'atteindre un contrôle optimal de la maladie et ainsi préserver l'intégrité des articulations et améliorer le pronostic de la maladie (études CareRA et COBRA¹¹). Pour se faire, ces traitements antirhumatismaux biologiques ou synthétiques sont administrés selon la stratégie « treat-to-target »²⁷. En effet, cette stratégie consiste à traiter le patient jusqu'à ce que la cible soit atteinte, en l'occurrence l'obtention d'un état de rémission ou d'atteindre une activité faible de la maladie (LDA) si l'atteinte de la rémission n'est pas possible. Par ailleurs, ces études ont démontré que l'approche "step down" (qui consiste à atteindre une cible thérapeutique et ensuite diminuer les doses) est plus efficace qu'une stratégie "step up" dans laquelle un traitement est intensifié au fur et à mesure en fonction de la réponse clinique¹⁰.

L'efficacité d'un traitement de fond s'évalue sur base des scores clinico-biologiques d'activité de la maladie et, de plus en plus, selon des scores échographiques dans les centres ayant une expertise échographique. Plusieurs scores échographiques incluant un nombre variable d'articulations sont utilisés. Nous souhaitons donc identifier le nombre minimal d'articulations permettant de détecter une réponse thérapeutique précoce. En effet, notons que la durée de l'examen échographique dépend du nombre d'articulations scannées, déterminant donc la faisabilité de cet examen en pratique courante. Ainsi, dans un premier temps, nous avons évalué la cinétique de la réponse du score 17-joint, car en incluant le maximum d'articulations (34 articulations, score bilatéral) il capture le maximum d'activité inflammatoire. La durée de l'examen échographique était pour ce score de 15 à 20 min. Ensuite, nous avons calculé les scores échographiques validés dans la littérature 12-joint score⁴² et 7-joint score⁴¹ (en pratique clinique, sont surtout ces deux derniers scores qui sont les plus utilisés). Par ailleurs, le score incluant 20 articulations (10-joint score) a également été évalué (**annexe 2**).

Enfin, nous avons pu conclure que tous les scores échographiques permettent de détecter de manière significative la réponse au traitement entre la 2^{ème} (17-, 12- et 10-joint scores, incluant respectivement 34, 24 et 20 articulations, bilatéralement) et la 4^{ème} semaine (score unilatéral de 7 articulations). De surcroît, les trois scores échographiques (*mode GS, mode Doppler et GLOESS*) devancent la réponse détectée par le score *CDAI* de 6 semaines. En effet, les réponses cliniques ne s'observent qu'à partir de la 8^{ème} semaine après le début du traitement d'induction.

Le seul score échographique réalisé de manière unilatérale est le 7-joint score⁴¹ qui détecte plus tardivement la réponse thérapeutique ; à 4 semaines au lieu de 2 semaines pour les scores réalisés de manière bilatérale (17-, 12-10-joint scores). Ceci soutient l'hypothèse que l'examen échographique bilatéral est plus informatif quant à la mise en évidence d'un état inflammatoire articulaire (synovites échographiques).

Limitations

Le TCZ, en inhibant la signalisation de l'IL-6, entraîne dès la 2^{ème} semaine, une diminution significative (normalisation) des marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP et VS) mais une activité inflammatoire articulaire visible sur le plan clinique (gonflement articulaire) ou infra-clinique (sans gonflement ni douleur articulaire) peut toutefois persister au sein de l'articulation.

Par ailleurs, les scores clinico-biologiques tels que *DAS28-CRP*, *DAS28-VS*, *SDAI* et *Boolean* qui comprennent les valeurs de CRP ou de VS dans leurs formules sont soumis à un biais. En effet, ces scores peuvent « artificiellement » atteindre un état de rémission suite à l'administration de TCZ alors qu'une activité de la maladie persiste. Ce biais est directement proportionnellement à la pondération (poids) que la CRP ou la VS représente dans le calcul (somme antithétique ou logarithmique).

C'est la raison pour laquelle nous avons opté pour l'utilisation du score *CDAI* qui ne comprend pas la CRP dans sa formule et est donc moins susceptible d'être soumis à ce biais. En effet, ce score permet de mettre en exergue une réponse clinique avec plus de fiabilité.

En outre, notons que les scores clinico-biologiques d'activité de la maladie comptant 28 articulations (*DAS28-CRP* et *DAS28-ESR*), n'incluent pas dans leurs calculs les pieds au niveau desquels persiste souvent de l'inflammation mais qui ne sera pas observée précocement. Ainsi, l'inflammation persistante pourrait entraîner des érosions osseuses irréversibles.

Enfin, les mesures rapportées par les patients sont également importantes car elles permettent de se rendre compte de l'impact fonctionnel de leurs symptômes au quotidien mais aussi de hiérarchiser leurs plaintes. Toutefois, l'amélioration de ces paramètres est détectée avec une certaine latence par rapport aux marqueurs biologiques et échographiques.

Conclusion et perspectives

Nous pouvons donc conclure que l'administration précoce de *tocilizumab* associé au *méthotrexate* chez les patients souffrant de PR débutante, permet d'obtenir un état de rémission ou une faible activité de la maladie. La réponse au traitement peut être précocement observée grâce aux scores échographiques qui pourraient être prédictifs d'une réponse clinique ultérieure.

Ainsi, il serait intéressant de sélectionner les patients qui répondent complètement et précocement au traitement antirhumatismal biologique suivant les réponses échographiques endéans 2 à 4 premières semaines et de suivre ces patients sur plusieurs années afin de déterminer s'ils ont le même pronostic que les non répondeurs en terme de nombre de rechutes, d'atteinte osseuse érosive (radiologique) et de l'impact fonctionnel de la maladie (HAQ, VAS).

Par ailleurs, une autre perspective serait de calculer les courbes ROC pour les différents scores échographique afin de déterminer de manière objective le score qui a la meilleure performance. Ensuite en tenant compte à la fois de la fiabilité mais aussi de la faisabilité (durée de l'examen échographique, expertise), nous pourrions proposer un score que les praticiens utiliseraient aisément en clinique pour évaluer l'activité de la maladie.

En effet, les professionnels estiment qu'une consultation de Rhumatologie dure entre 20 et 30 minutes. Par ailleurs, l'évaluation échographique de 7 articulations (7-joint score) dure environs 4 minutes tandis que celle sur 34 articulations (17-joint score) dure 15 à 20 minutes. En Europe, il n'existe pas de consensus autour de l'utilisation d'un score échographique en particulier. En Belgique, la faisabilité et la performance du score échographique de 7-Joints⁴¹ est étudiée de manière prospective dans la cohorte Be-MULTRA. Des patients souffrant d'une polyarthrite débutante sont inclus tant dans des centres académiques que dans la pratique libérale, en Flandre et en Wallonie et suivis à 0, 3 et 6 mois en échographie.

In fine, il serait intéressant de savoir si l'utilisation d'un score échographique suffisamment sensible et rapide pour détecter les patients non-répondeurs au traitement antirhumatismal biologique permettrait d'éviter des mois supplémentaires d'un traitement non-efficace et coûteux aux patients non-répondeurs. Actuellement, en pratique, un traitement biologique jugé inefficace sur base des critères clinico-biologiques est arrêté après 4 à 6 mois d'utilisation ce qui représente un certain coût pour la société.

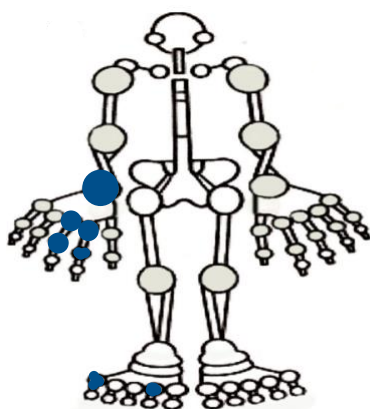
Annexe 1: Flow chart

Visit Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Early withdrawal F/U
Timeline (weeks)	-3 to 0 weeks	0	2	4	8	12	16	24	32	40	54	-
Visit Type	Screening	Baseline	F/U	F/U	F/U	F/U	F/U	F/U	F/U	F/U	F/U	F/U
Informed Consent	x											
Inclusion/Exclusion Criteria	x											
Demographics	x											
RA classification criteria	x											
Medical History	x											
Allergy	x											
Concomitant medication	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Current DMARD therapy	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Current corticosteroid therapy	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Clinical examination	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
RF/anti-CCP antibody status	x											
Routine Blood test	x	x(1)		x	x	x	x	x	x	x	x	x
ALT and AST monitoring	x	x(1)		x	x	x	x	x	x		x	
Total cholesterol, HDL, LDL, TG	x				x			x			x	
Hepatitis serology, HIV, IGRA	x											
Study specific blood tests		x				x		x			x	
Chest X-ray	x											
Joint assessment (TJC and SJC)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
DAS 28 CRP	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
CDAI	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
VAS Pain score	x	x									x	x
VAS Patient disease activity	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
VAS Physician disease activity	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
HAQ score		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Adverse events		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
X-ray hands and feet	x										x	
US assessment	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

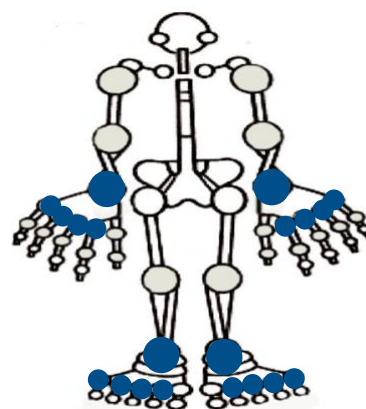
(1): Si non fait pendant le screening

Annexe 2 : Scores échographiques

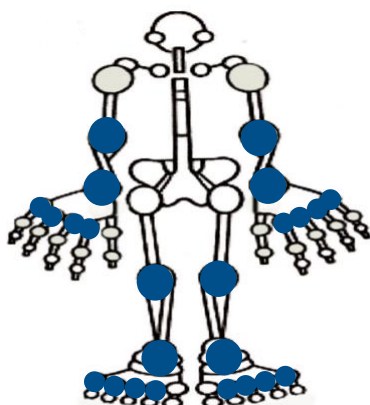
7-Joints Score



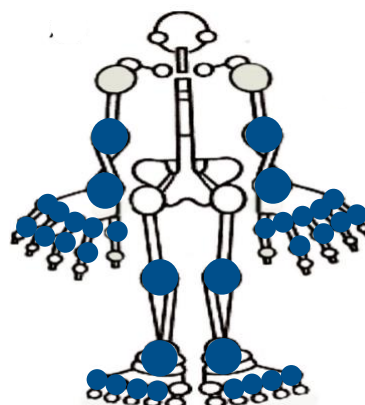
10-Joints Score



12-Joints Score



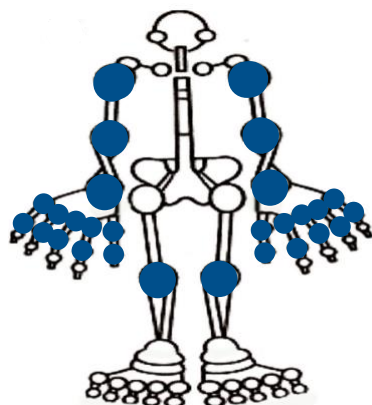
17-Joints Score



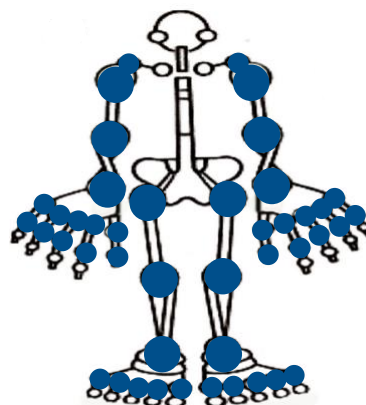
7-Joint Score	Poignet, MCP2, MCP3, IPP2, IPP3, MTP2, MTP5	Score unilatéral (7 articulations scannées)
10-Joint Score	Poignet, MCP (2 à 5), MTP (2 à 5), cheville	Score bilatéral (20 articulations scannées)
12-Joint Score	Coude, poignet, MCP (2 à 5), genou, cheville, MTP (2 à 5)	Score bilatéral (24 articulations scannées)
17-Joint Score	Coude, poignet, MCP (1 à 5), IPP (2 à 5), genou, cheville, MTP (2 à 5)	Score bilatéral (34 articulations scannées)

Annexe 3 : Scores cliniques : 28 Joints count et 44 Joints count

28 Joints count



44 Joints count

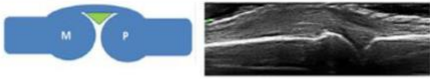
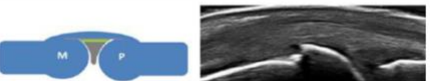
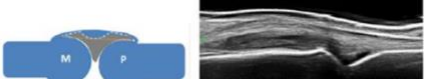


28 Joints count	Epaule, coude, poignet, MCP (1 à 5), IPP (1 à 5), genou	Score bilatéral
44 Joints count	Articulation acromio-claviculaire, épaule, coude, poignet, MCP (1 à 5), IPP (1 à 5), hanche, genou, cheville, MTP (1 à 5)	Score bilatéral

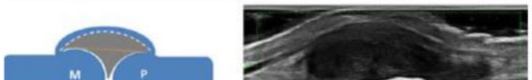
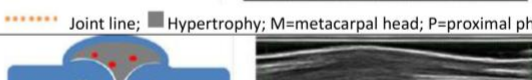
Annexe 4 : Exemples de scores échographiques

Les différentes images ci-dessous sont des exemples de scores échographiques d'hypertrophie synoviale suivant les scores *Gray Scale (GS)* et *power Doppler (PD)* du système de scoring semi-quantitatif (0-3).

Définitions et exemples de scores d'hypertrophie synoviale (grade 0 à 3) en échographie mode B, échelle de gris (GS)

Joint synovial hypertrophy	Definition of grading	Representative schematic diagram and US images
Abnormal hypoechoic intra-articular tissue or higher echoic (relative to subdermal fat) that is not or poorly displaceable, and which may exhibit Doppler signal.	Grade 0 (none) No synovial hypertrophy independently of the presence of effusion.	 Loose intra-articular connective tissue; M=metacarpal head; P=proximal phalanx.
	Grade 1 (minimal) Minimal hypoechoic synovial hypertrophy up to the level of the horizontal line connecting bone surfaces between the metacarpal head and the proximal phalanx.	 Joint line; Hypertrophy; Connective tissue; M=metacarpal head; P=proximal phalanx.
	Grade 2 (moderate) Moderate hypoechoic synovial hypertrophy extending beyond joint line but with the upper surface concave (curved downwards) or hypertrophy extending beyond the joint line but with the upper surface flat.	 Joint line; Hypertrophy; M=metacarpal head; P=proximal phalanx.
	Grade 3 (severe) Severe hypoechoic synovial hypertrophy with or without effusion extending beyond the joint line but with the upper surface convex (curved upwards).	 Joint line; Hypertrophy; M=metacarpal head; P=proximal phalanx.

Définitions et exemples de scores power-Doppler (grade 0 à 3) en échographie

Joint Power Doppler	Definition of grading	Representative schematic diagram and US images
Abnormal vascularization detected within the hypoechoic synovial hyperplasia.	Grade 0 (none) No Doppler signal	 Joint line; Hypertrophy; M=metacarpal head; P=proximal phalanx.
	Grade 1 (minimal) Up to three single Doppler spots OR up to one confluent spot and two single spots OR up to two confluent spots.	 Hypertrophy; Intra-synovial Doppler; M=metacarpal head; P=proximal phalanx.
	Grade 2 (moderate) Greater than Grade 1 but ≤50% Doppler signals in the total greyscale background.	 Hypertrophy; Intra-synovial Doppler; M=metacarpal head; P=proximal phalanx.
	Grade 3 (severe) Greater than Grade 2 (>50% of the total greyscale background).	 Hypertrophy; Intra-synovial Doppler; M=metacarpal head; P=proximal phalanx.

Annexe 5 : Questionnaire HAQ

TOVERA Study

Visite Semaine

Date.....

Indiquez un trait le long de ces trois lignes qui décrivent votre état au cours des derniers jours

😊

☹️

Activité de la maladie

0

|-----|

10

Douleur

0

|-----|

10

Fatigue

0

|-----|

10

Cochez la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des derniers jours. Etes-vous capable de :	sans aucune difficulté	avec quelque difficulté	avec beaucoup de difficulté	incapable de le faire
• vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?	☐	☐	☐	☐
• vous laver les cheveux ?	☐	☐	☐	☐
• vous lever d'une chaise ?	☐	☐	☐	☐
• vous mettre au lit et de vous lever du lit ?	☐	☐	☐	☐
• couper votre viande ?	☐	☐	☐	☐
• porter à votre bouche une tasse ou un verre bien plein ?	☐	☐	☐	☐
• ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?	☐	☐	☐	☐
• marcher sur terrain plat à l'extérieur ?	☐	☐	☐	☐
• monter 5 marches ?	☐	☐	☐	☐
• vous laver et vous sécher entièrement ?	☐	☐	☐	☐
• prendre un bain ?	☐	☐	☐	☐
• vous asseoir et vous relever des toilettes ?	☐	☐	☐	☐
• prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?	☐	☐	☐	☐
• vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?	☐	☐	☐	☐
• d'ouvrir une porte de voiture ?	☐	☐	☐	☐
• dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?	☐	☐	☐	☐
• ouvrir et fermer un robinet ?	☐	☐	☐	☐
• faire vos courses ?	☐	☐	☐	☐
• monter et descendre de voiture ?	☐	☐	☐	☐
• faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?	☐	☐	☐	☐

Annexe 6 : Echelle visuelle analogique VAS (0 à 100 mm)

Service de Rhumatologie
Cliniques Universitaires Saint-Luc
Université Catholique de Louvain

TOVERA Study

Visite Semaine

**Comptage Independent
Medical Source Notes**

Plaintes:

Raideur matinale:

Traitement:

K55 : Y/N

Tabac : Y/N

Effets secondaires: Y/N

GC: Y/N

MTX: Y/N

Biol: Y/N

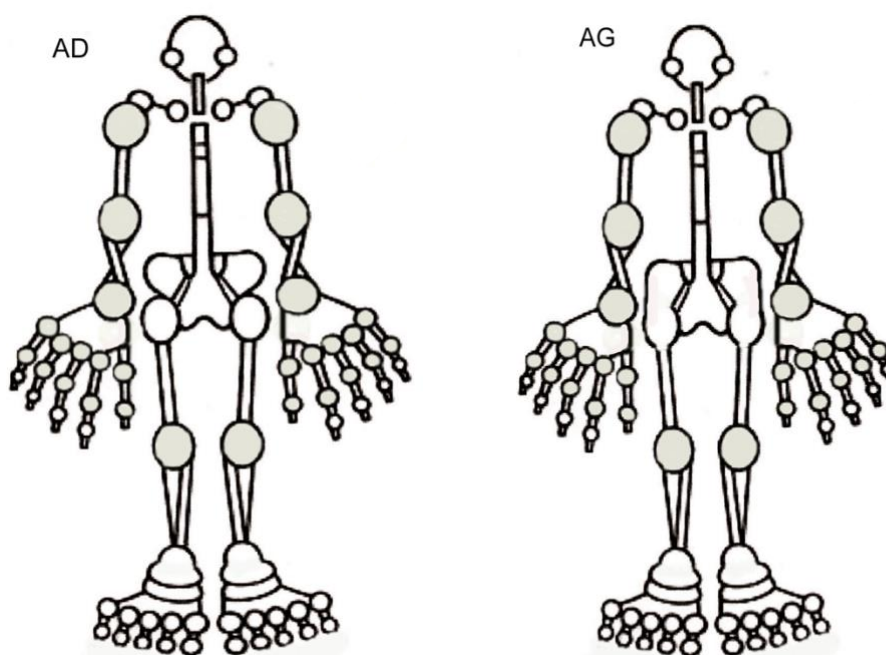
Kiné: Y/N

Poids:

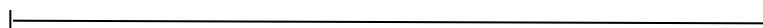
P.Abd :

Taille :

TA:



VAS Phys:



CRP(mg/dl):

HAQ:

DAS28-CRP:

DAS 44:

SDAI:

CDAI:

Maladies associées: Y/N:

Modifications Rp:

Examens complémentaires:

Prochain RDV:

REFERENCES

1. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1081-1091.
2. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomized, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1279-1284.
3. Verhoeven MMA, Tekstra J, Welsing PMJ, et al. Effectiveness and safety over 3 years after the 2-year U-act-Early trial of the strategies initiating tocilizumab and/or methotrexate. *Rheumatology* 2019; 0;1-9.
4. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:482-492.
5. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):516-528.
6. Detert J, Bastian H, Listing J, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monothérapie up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:844-850.
7. Teitsma XM, Jacobs JWG, Welsing PMJ, et al. Inadequate response to treat-to-target methotrexate therapy in patients with new-onset rheumatoid arthritis: development and validation of clinical predictors. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1261-1267.
8. Teitsma XM, Jacobs JWG, Welsing, PMJ, et al. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis patients: comparing tocilizumab and methotrexate based treat-to-target strategies. *Rheumatology*. 2018;57:309-317.
9. Finzel S, Kraus S, Pinto Figueiredo C, et al. Comparison of the effects of tocilizumab monotherapy and adalimumab in combination with methotrexate on bone erosion repair in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum*. 2019;78:1186-1191.
10. Verhoeven MMA, de Hair MJH, Tekstra J, et al. Initiating tocilizumab, with or without methotrexate, compared with starting methotrexate with prednisone within step-up treatment strategies in early rheumatoid arthritis: an indirect comparison of effectiveness and safety of the U-Act-Early and CAMERA-II treat-to-target trials. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1333-1338.
11. Verschuren P, De Cock D, Corluy L, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):511-520.
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatoid Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-324.
13. Berkanovic E, Hurwicz ML. Rheumatoid arthritis and comorbidity. *J Rheumatol*. 1990;17(7):888-92.
14. Arend WP, Firestein GS. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(10):573.
15. Combe B, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1736.
16. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatol Int*. 2017;37(9):1551.
17. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1576-82.
18. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(7):1316-1322.
19. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, et al. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis:

- resulting after 20 year. *Lancet* 1987;1:1108-1111.
20. Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1996; 44:13-22.
 21. Poppelaars PBM, Van Tuyl LHD, Boers M, et al. Normal mortality of the COBRA early rheumatoid arthritis trial cohort after 23 years of follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(5):586-589.
 22. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):481.
 23. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):784-795.
 24. Riksen NP, Barrera P, Van den Broek PH, et al. Methotrexate modulates the kinetics of adenosine in humans in vivo. *Ann Rheum.* 2006;65(4):465-470.
 25. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2010;152(7):456.
 26. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, et al. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):949-958.
 27. Teitsma XM, Yang W, Jacobs JWG, et al. Baseline metabolic profiles of early rheumatoid arthritis patients achieving sustained drug-free remission after initiating treat-to-target tocilizumab, methotrexate, or the combination: insights from systems biology. *Arthritis Research & Therapy.* 2018;20:230.
 28. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(2):196.
 29. de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN, et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(5):1293.
 30. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580.
 31. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatoid Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31:315-324.
 32. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep;52(9):2625-36.
 33. Soubrier M, Zerkak D, Gossec L, et al. Which variables best predict change in rheumatoid arthritis therapy in daily clinical practice? *J Rheumatol.* 2006;33(7):1243.
 34. Fleischmann R, van der Heijde D, Koenig AS et al. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(6); 1132-1137.
 35. Aletaha D, Nell VP, Stamm T et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):796.
 36. Teitsma XM, Jacobs JWG, Walsing, PMJ, et al. Patient-reported outcomes in newly diagnosed early rheumatoid arthritis patients treated to target with a tocilizumab or methotrexate based strategy. *Rheumatology.* 2017;56:2179-2189.
 37. Salaffi F, Filippucci E, Carotti M et al. Inter-observer agreement of standard joint counts in early rheumatoid arthritis: a comparison with grey scale ultrasonography - a preliminary study. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(1):54-58.
 38. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2485-2487.
 39. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S et al. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):955-62.
 40. D'Agostino MA, Wakefield A, Berner H, et al. Assessment of Omeract Global Power Doppler

Ultrasonography 44-Joint Scoring System and Reduced Joint Scoring Systems in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Abatacept Plus Background Methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2012;71(3):186.

41. Backhaus M, Ohrndorf S, Keller H et al. : Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatic practice : a pilot project. *Arthritis Rheum* 2009;61:1194-201.
42. Naredo E, Rodriguez M, Campos C, et al. Validity, reproducibility and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(4):515-522.
43. Terslev L, Iagnocco A, Bruyn GAW, et al. The OMERACT Ultrasound Group: A Report from the OMERACT 2016 Meeting and Perspectives. *J Rheumatol*. 2017 Nov;44(11):1740-1743.
44. Teitsma XM, Jacobs JWG, Walsing, PMJ, et al. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis patients: comparing tocilizumab and methotrexate based treat-to-target strategies. *Rheumatology*. 2018;57:309-317.
45. EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013.
46. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:804-814.

