



HAL
open science

Étude longitudinale des rhumatismes inclassés issus d'une cohorte de rhumatismes inflammatoires tout débutants (cohorte VErA)

Gilles Avenel

► **To cite this version:**

Gilles Avenel. Étude longitudinale des rhumatismes inclassés issus d'une cohorte de rhumatismes inflammatoires tout débutants (cohorte VErA). Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00745751

HAL Id: dumas-00745751

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00745751>

Submitted on 26 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2012

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

AVENEL Gilles

Né le 27 novembre 1981 à Mont Saint Aignan

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 OCTOBRE 2012.

**ÉTUDE LONGITUDINALE DES RHUMATISMES
INCLASSES ISSUS D'UNE COHORTE DE RHUMATISMES
INFLAMMATOIRES TOUT DEBUTANTS
-COHORTE VEra-**

PRESIDENT DU JURY ET DIRECTEUR DE THESE :

Pr Xavier Le Loët

MEMBRES DU JURY :

Pr Thierry Lequerré

Pr Olivier Vittecoq

Dr Jean-François Ménard

Dr Sophie Pouplin

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT -
M.BENOZIO- J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E.
COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P
FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B.
HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R.
LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER
- J.P LEMOINE - Mlle MAGARD - MM. B.
MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY -
P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P.
PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-
DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -
.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON -
C.WINCKLER - L.M.WOLF

I – MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER (Surnombre)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LERO	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (Surnombre)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

M. Pierre MICHEL	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe MUsETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (Mise en dispo)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (Surnombre)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIE	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition

M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Michèle GUIGOT	UFR	Sciences humaines - Techniques d'expression

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
-----------------------	-------------

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
----------------------	----------------------

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
---------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Bérénice COQUEREL	Chimie Analytique
M. Johann PELTIER	Microbiologie

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario TOSI	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Xavier Le Loët. Merci de m'avoir guidé dans ce travail de thèse, de votre disponibilité et de vos encouragements dans les moments de doute que j'ai pu traverser. Merci de l'enseignement dont vous m'avez fait bénéficier tout au long de mon cursus. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Olivier Vittecoq. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, merci de tes encouragements à porter plus en avant les différents projets auxquels j'ai participé durant mon internat. Merci enfin de m'accueillir pour au moins deux années supplémentaires dans ton équipe.

À Monsieur le Professeur Thierry Lequerré. Merci d'avoir accepté, au pied levé, de faire partie de mon jury de thèse. Merci du soutien indéfectible que tu m'as apporté depuis cinq ans. Je sais que je peux compter sur toi.

Au Docteur Jean-François Ménard. Merci de m'avoir initié aux statistiques et d'avoir réussi à me faire sortir des rouages infernaux du modèle de Cox. Merci de faire partie de ce jury.

Au Docteur Sophie Pouplin. Merci de ton dynamisme, de ton optimisme et de ta bonne humeur que tu m'as fait partager tout au long de mon internat. Merci d'avoir répondu à mon invitation à ce jury de thèse.

Au Docteur Alain Daragon pour l'enseignement dispensé au lit du malade pendant les visites en grande aile. Vous m'avez appris l'importance de l'examen clinique et la rigueur dans le choix des examens complémentaires.

À Monsieur le Pr Patrice Fardellone et aux Docteurs Patrick Boumier, Katarina Krzanowska et Othmane Mejjad pour le travail accompli dans la cohorte VErA et sans qui cette étude n'aurait pas été possible.

Aux Docteurs Pascal Bennet, Isabelle Bichon-Tauvel, Chantal Bougnères, Marie-Claire Bruno, Jean-Jacques Châtel, Bertille Derumeaux, Christophe Humez et à Madame Corinne Lesage pour leur aide dans la recherche des données manquantes même si elles n'ont pas pu être exploitées.

À Madame et Messieurs les Professeur Françoise Beuret-Blanquart, François Caron, Hervé Lévesque et au Docteur Charles Zarnitsky de m'avoir accueilli dans leurs services.

Aux Docteurs Tassadit Aït-Abdesselam, Aurélia Bisson-Vaivre, Yohann Delarue, Karine Lanfant, Macha Kozyreff-Meurice, Julia Nicolau, Thibault Vandhuick, Mathieu Verdet et à mes cointernes et futurs ou tout jeunes Docteurs Laure Bérard, Quentin Bréhier, Anne-Priscille Duc et Pauline Guyader avec qui j'ai pu travailler dans la bonne humeur tout au long de ces cinq années.

À toute l'équipe soignante et du secrétariat du service de Rhumatologie. J'ai beaucoup apprécié le travail avec vous, qui s'est toujours déroulé dans la bonne humeur.

À ma famille et mes amis pour m'avoir supporté pendant toutes ces années.

À Élise, merci de ton aide dans l'accomplissement de ce travail mais surtout merci de m'accompagner, de m'aider à m'accomplir et de rendre mon existence encore et toujours plus belle.

À Gaspard qui raccourcit mes nuits mais illumine mes jours.

Table des matières.

Introduction.....	17
I- Patients et méthodes	19
1- La cohorte VErA (Very Early Arthritis).....	19
2- Paramètres évalués	20
3- Diagnostic et suivi.....	21
4- Terminologie utilisée.....	22
5- Analyse statistique	23
II- Résultats.....	25
1- Description de la cohorte VErA	25
<i>Classement selon la méthode « académique »</i>	25
<i>Classement selon la méthode « pragmatique »</i>	27
<i>Patients perdus de vue</i>	27
2- Comparaison des rhumatismes inclassés aux rhumatismes classés (PR+AR) à l'inclusion.....	28
<i>Classement selon la méthode « académique »</i>	28
<i>Classement selon la méthode « pragmatique »</i>	29
3- Analyse de la survie des rhumatismes inclassés à l'issue de la visite d'inclusion.....	33
<i>Classement selon la méthode « académique »</i>	33
<i>Classement selon la méthode « pragmatique »</i>	35
4- Comparaison des rhumatismes inclassés aux autres rhumatismes à 1 an du début des symptômes	36
<i>Classement selon la méthode « académique »</i>	36
<i>Classement selon la méthode « pragmatique »</i>	37
5- Analyse de la survie des rhumatismes inclassés à 1 an du début des symptômes	41
<i>Classement selon la méthode « académique »</i>	41
<i>Classement selon la méthode « pragmatique »</i>	43
6- Inventaire des diagnostics en fonction du temps	45
III- DISCUSSION	46
1- Analyse critique de la cohorte VErA.....	46
2- Analyse critique des résultats	48
Conclusion	52
Références bibliographiques.....	53
ANNEXES.....	57

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent avec une prévalence en France estimée à 0,3 %. Elle pose un problème de santé publique du fait de l'atteinte structurale qu'elle entraîne et de ses conséquences en termes de handicap fonctionnel et de réduction de l'espérance de vie (1).

Il existe au cours de la PR une « fenêtre de tir » durant laquelle l'introduction d'un traitement peut induire une rémission clinique et prévenir la survenue de cette atteinte structurale (2). Elle se situe pendant les tout premiers mois d'évolution de la PR. L'émergence de cette notion, ainsi que la mise au point de thérapeutiques efficaces, a conduit les rhumatologues à prendre en charge de façon précoce les rhumatismes inflammatoires débutants. Or, parmi ces rhumatismes inflammatoires débutants, on trouve certes des PR, mais également des rhumatismes différenciés d'autres étiologies ainsi que des rhumatismes indifférenciés ou inclassés (RI). Les cohortes qui ont étudié les rhumatismes inflammatoires débutants mentionnent une répartition inégale de ces trois entités.

S'agissant des rhumatismes indifférenciés, leur fréquence varie autour de 30 % avec des extrêmes allant de 23 à 81 % (3). Parmi les RI, 13 à 54 % évolueront vers une authentique PR, 20 à 60 % seront en rémission et 21 à 87 % resteront indifférenciés (3). Ces disparités peuvent être expliquées par l'absence de consensus quant à la définition d'un rhumatisme indifférencié, que ce soit en terme de délai d'apparition ou de critères d'inclusion (nombre d'articulation douloureuses ou gonflées...). Elles peuvent aussi relever des modalités de recrutement et de la durée de suivi.

Nous disposons actuellement de plusieurs modèles de prédiction de l'évolution d'un RI vers une PR avérée (4–6). Ces modèles visent à déterminer si, parmi les RI, il est possible d'identifier ceux qui vont évoluer vers une authentique PR relevant d'un traitement précoce. Dans cette optique, l'*American College of Rheumatology* (ACR) et l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) ont publié, en 2010, des critères de classification pour le diagnostic précoce de PR (7). En revanche, aucune étude n'a porté sur le devenir des patients dont le

rhumatisme demeure inclassé à moyen et long termes. Ceci nous a amené à conduire une étude consacrée à celui-ci.

Une telle étude peut être conduite de deux façons. La première, en considérant le classement « *stricto sensu* » proposé par un comité d'experts, que nous dénommerons approche « académique ». La seconde prend en compte les conséquences thérapeutiques d'un tel classement. Ainsi, si le comité d'experts hésite entre deux diagnostics dont le traitement est le même (par exemple, entre rhumatisme psoriasique et PR ou entre manifestations articulaires d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et PR avérée ; dans ces deux situations, un traitement de fond, notamment le méthotrexate, est de règle), on considérera le rhumatisme comme classé. Dans ce cas, on parlera d'approche « pragmatique ». On en rapprochera les situations où tous les symptômes articulaires ont disparu de façon durable puisqu'il n'y aura, de fait, pas de traitement à instaurer ; en d'autres termes, l'absence de classement n'a aucune conséquence pratique.

Les objectifs de cette étude sont :

- Décrire la population de RI définie selon les modalités « académique » ou « pragmatique ».
- Comparer les caractéristiques de ces 2 populations à l'inclusion et après 12 mois.
- Analyser la survie du maintien de statut de RI selon les deux approches afin de mettre en évidence des facteurs prédictifs de non classement.
- Déterminer le délai à partir duquel il n'est plus possible d'espérer classer un RI.

I- Patients et méthodes

1- La cohorte VErA (*Very Early Arthritis*)

La cohorte VErA est une cohorte prospective de 312 patients ayant présenté une arthrite débutante, recrutés entre octobre 1998 et janvier 2002 dans deux régions françaises, la Région Haute-Normandie (1.800.000 habitants) et l'agglomération d'Amiens (300.000 habitants), en Picardie. Tous les rhumatologues libéraux ainsi que les rhumatologues hospitaliers des cinq hôpitaux régionaux (Amiens, Elbeuf, Évreux, Le Havre et Rouen) ont participé au projet, et la plupart des médecins généralistes ont été invités à participer (8).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Âge supérieur à 18 ans.
- Au moins deux articulations gonflées, confirmées par un rhumatologue.
- Gonflement persistant depuis au moins 6 semaines mais moins de 6 mois.
- Pas de traitement glucocorticoïde préalable (une seule injection intra-articulaire plus d'un mois avant ou de la prednisone orale à une posologie inférieure à 10mg pendant au maximum une semaine et au moins deux semaines avant l'inclusion étaient autorisées) ni traitement de fond.
- Pas de rachialgie inflammatoire.
- Pas de déménagement prévu dans les 10 ans.
- Français couramment parlé.

Tous les patients éligibles ont été convoqués en consultation dans un délai de quelques jours, notamment pour éviter la prescription de glucocorticoïdes dans les arthrites très actives.

Cette étude a été approuvée par le Comité d'Éthique de Haute-Normandie (Loi française 88-1138 ; 20 décembre 1988 ; dossier no. 95/138/HP). Tous les patients ont donné leur consentement écrit au moment de l'inclusion. Elle a bénéficié du soutien financier de la Fondation pour la Recherche Médicale, de trois programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) et de la Société Française de Rhumatologie (SFR).

2- Paramètres évalués

Les paramètres cliniques évalués à l'inclusion comprenaient : les données démographiques (âge, sexe, profession, lieu de résidence), les antécédents familiaux de PR et de maladies auto-immunes, les données de l'examen physique (dérrouillage matinal, nombre d'articulations gonflées/44 et douloureuses/53, la distribution des arthrites, la présence de nodules rhumatoïdes), les manifestations extra-articulaires et l'évaluation de l'état fonctionnel grâce à la version française de l'*Health Assessment Questionnaire* (HAQ).

Les paramètres biologiques étaient : numération formule sanguine (NFS), plaquettes, vitesse de sédimentation à la 1^e heure (VS), la *C-reactive protein* (CRP) ; facteur rhumatoïde par une technique d'agglutination (test de fixation au latex et réaction de Waaler-Rose) ainsi que les sous-classes du facteur rhumatoïde par méthode ELISA et les anticorps anti-CCP-2 (*anti-cyclic citrullinated peptide 2*) par une technique ELISA de 2^e génération (Euroimmun©, Groß Grönau, Allemagne). Le seuil de positivité retenu pour le test au latex était de 20 UI, pour la réaction de Waaler-Rose de 12 UI et pour les anti-CCP-2 de 5 UI. Les marqueurs du remodelage osseux : pyridinoline, désoxypyridinoline, CTX-I (*cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen*) et cartilagineux : YKL40 (*chitinase-3-like protein 1* ou *human cartilage glycoprotein 39*).

Des radiographies standard des mains de face, des poignets de face et des pieds de face ont été réalisées selon une procédure standardisée avec un contrôle qualité strict. La lecture des radiographies a été effectuée selon la méthode de Sharp modifiée par van der Heijde (9), par deux rhumatologues expérimentés de manière indépendante (Patrice Fardellone et Othmane Mejjad).

Pour évaluer l'activité de la maladie, le *Disease Activity Score* (DAS) à 3 variables a été calculé (Annexe 1) ; il inclut l'indice de Ritchie (sur 53 articulations), le nombre de synovites sur 44 et la VS. Sa formule est la suivante :

$$\text{DAS} = 0,53938V(\text{Ritchie}) + 0,06465V(\text{articulations gonflées sur 44}) + 0,33\ln(\text{VS}) + 0,224$$

Trois niveaux d'activité sont définis : PR de faible niveau d'activité si $DAS \leq 2,4$; PR modérément active si $2,4 < DAS \leq 3,7$ compris ; PR active si $DAS > 3,7$; rémission si $DAS < 1,6$.

3- Diagnostic et suivi

Le diagnostic a été porté à chaque visite par le rhumatologue investigateur. Ce diagnostic a été confirmé annuellement *a posteriori* par un comité d'experts composé de rhumatologues hospitaliers expérimentés : Patrice Fardellone (CHU d'Amiens) Alain Daragon et Xavier Le Loët (CHU de Rouen). Chaque patient a été présenté de façon anonyme aux membres du comité par le représentant des rhumatologues investigateurs : Sophie Pouplin à Rouen et Patrick Boumier à Amiens. Cette présentation incluait une brève anamnèse, la présentation des signes cliniques, des données biologiques et l'affichage des radiographies. Un des objectifs de la cohorte étant d'évaluer l'apport des anti-CCP-2 dans le diagnostic de PR, cette donnée n'était pas présentée aux experts.

Les patients présentant un rhumatisme défini autre que PR sortaient de l'étude dès le diagnostic posé. Tous les autres étaient réévalués 3 mois après l'inclusion puis tous les 6 mois pendant 7 ans et, enfin, chaque année jusqu'au 10^e anniversaire du début des symptômes. Dans le protocole, il était recommandé que les patients soient traités de façon homogène, par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ; à 2 mois, en cas d'échec, un traitement de fond pouvait être introduit. Il était recommandé de débiter par de l'hydroxychloroquine (6 mg/kg/j), puis de passer au méthotrexate (MTX) par voie orale en débutant par 7,5 mg/semaine. L'utilisation des glucocorticoïdes était réservée aux cas de maladie très active et ceci à la posologie la plus faible possible.

Nous avons tenté de retrouver les patients ayant quitté prématurément la cohorte (perdus de vue ou choix du patient), c'est-à-dire ceux qui ont cessé d'être suivis alors qu'il n'y avait pas encore de diagnostic posé ou que le diagnostic était celui de PR. Pour ce faire, nous avons procédé en plusieurs étapes :

- Dans un premier temps, nous avons essayé de contacter directement les patients. En juin 2009, nous leur avons envoyé un courrier les prévenant qu'ils allaient être contactés par téléphone. Puis, entre septembre 2009 et novembre 2010, nous avons essayé de les contacter à partir des coordonnées dont nous disposions à l'inclusion.

Lorsque nous parvenions à les contacter et qu'ils acceptaient, nous leur proposons une ultime visite durant laquelle nous procédions au recueil des données cliniques, biologiques et radiographiques.

- Dans un second temps, pour les patients que nous n'avions pu joindre ou qui refusaient cette ultime visite, nous avons envoyé, entre novembre 2010 et janvier 2011, un courrier au rhumatologue traitant. Ce dernier comportait une lettre d'introduction expliquant notre démarche et un court questionnaire demandant le diagnostic finalement retenu, le niveau d'activité évalué par le DAS et le traitement actuel. Une relance téléphonique a été effectuée en l'absence de réponse à ce courrier.
- Enfin, en février 2010, nous avons tenté de joindre par téléphone le médecin traitant indiqué lors de l'inclusion pour connaître le diagnostic retenu à la date des dernières nouvelles.

4- Terminologie utilisée

S'agissant de la sémantique utilisée pour le diagnostic des patients, nous proposons les définitions suivantes :

- « Rhumatismes classés » (« RC ») : le diagnostic était définitivement retenu à partir du moment où il avait été posé par le comité d'experts, y compris, pour les patients atteints de PR, si ces derniers avaient quitté la cohorte prématurément.
 - Dans l'approche « académique », nous avons colligé les PR et les autres rhumatismes (AR), c'est-à-dire les rhumatismes classés autres que PR, pour lesquels le diagnostic ne faisait aucun doute pour les experts.
 - Dans l'approche « pragmatique », outre les PR et les AR, nous avons inclus dans ce groupe les patients pour lesquels il existait une hésitation diagnostique qui n'entraînait pas de modification thérapeutique. Par exemple, lorsque le comité d'experts hésitait entre PR et rhumatisme psoriasique, le rhumatisme était considéré comme classé. Enfin, nous y avons inclus les rhumatismes en rémission, c'est-à-dire ceux qui remplissaient les critères définis par Pinals (10) (Annexe 3) en l'absence de traitement de fond,

de corticothérapie ou de traitement par AINS, et ce pendant au moins un an sans rechute ultérieure. Le diagnostic retenu était alors celui de rhumatisme inclassé non persistant (RINP).

- « Rhumatismes inclassés » (« RI ») : tous les rhumatismes autres que RC ont été considérés comme inclassés.
 - Dans l'approche « académique », il pouvait s'agir de l'impossibilité complète de classer ou d'une l'hésitation diagnostique quel que soit son impact thérapeutique.
 - Dans l'approche « pragmatique », il s'agissait de l'impossibilité complète de porter un diagnostic, notamment dans les formes pauci symptomatiques, ou d'une hésitation entre plusieurs diagnostics ayant pour corollaire un choix thérapeutique différent. Si, par exemple, le diagnostic hésitait entre PR et arthrose, le patient était considéré comme « inclassé » car le diagnostic avait une incidence thérapeutique directe.

5- Analyse statistique

Les comparaisons de moyennes ont été effectuées à l'aide du test de Student pour les variables quantitatives et à l'aide du test de Fischer pour les variables qualitatives. Nous avons retenu un risque alpha de 0,05 comme significatif.

L'analyse de la survie a été effectuée à l'aide du test de Logrank pour l'analyse univariée. Les variables qualitatives ont pu être analysées directement. En revanche, les variables quantitatives ont été exprimées par rapport aux valeurs normales lorsque celles-ci étaient définies ou par rapport à la médiane. Nous avons retenu 0,15 comme seuil de significativité pour le risque alpha. Les variables retenues comme significatives après analyse univariée ont ensuite été analysées à partir d'un modèle de Cox pour l'analyse multivariée.

Les tests statistiques ont été effectués avec le logiciel NCCS version 2007.

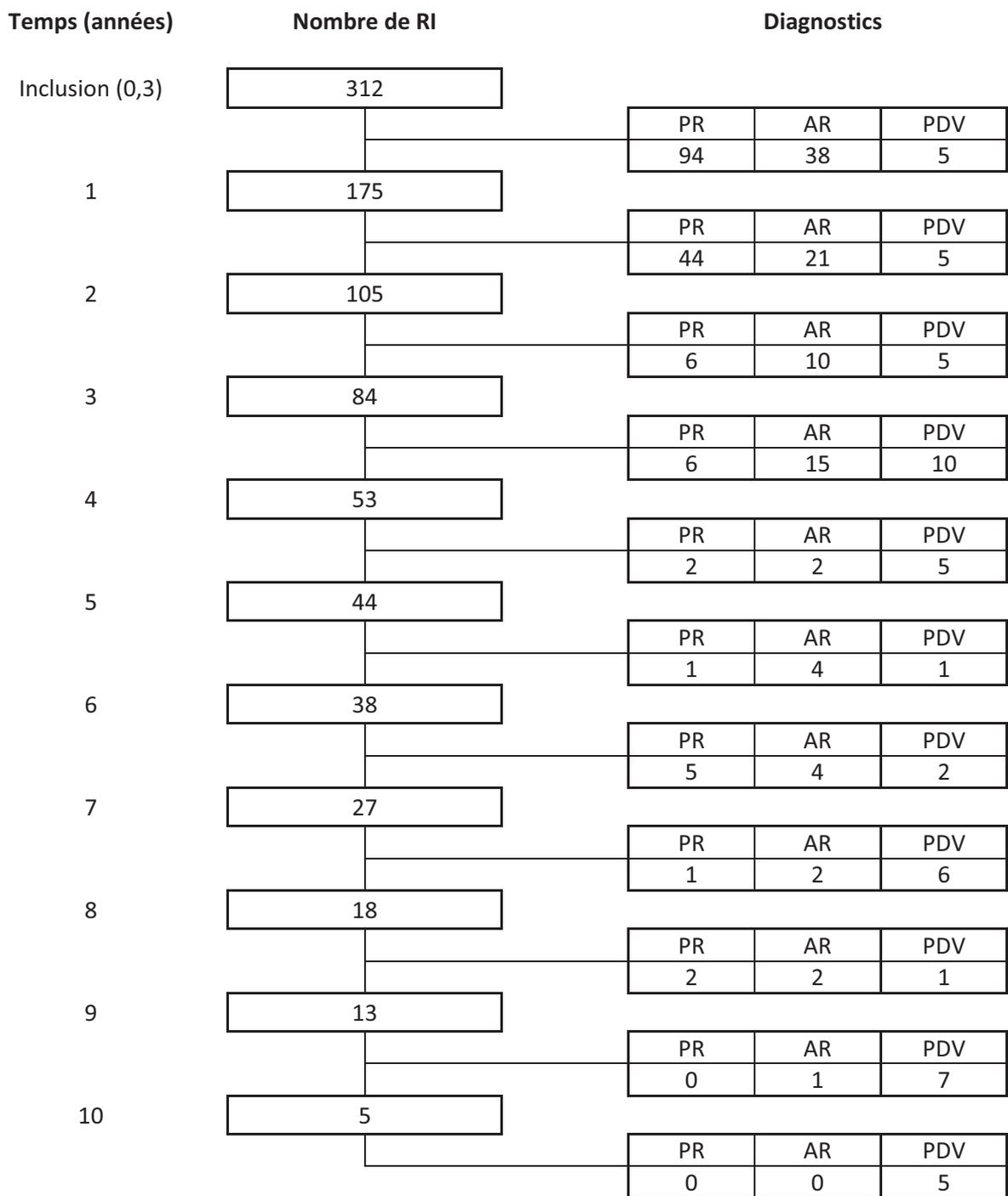


Figure 1 : Organigramme des diagnostics portés en fonction du temps selon la méthode « académique ».

Les diagnostics indiqués sont les diagnostics portés à l'issue de chaque visite.

RI : Rhumatisme inclasé ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; AR : autre rhumatisme ; PDV : patients perdus de vue avant qu'un diagnostic ne soit porté.

II- Résultats

1- Description de la cohorte VErA

312 patients ont été inclus dans la cohorte. À l'inclusion, l'âge moyen était de 51,7 ans et 68,3 % étaient des femmes (Tableau 1, p24-25). Les symptômes articulaires évoluaient depuis 4,2 mois en moyenne. Le nombre moyen d'articulations douloureuses/53 était de 8,1/53 articulations et le nombre d'articulations gonflées de 9,3/44. Le dérouillage matinal moyen était de 112 minutes ; 37,8 % des patients présentaient des signes extra articulaires. Le DAS moyen était de 2,7.

En ce qui concerne les marqueurs biologiques, la VS moyenne était de 26,3 mm à la première heure et la CRP moyenne de 20,6 mg/L. On notait une positivité du facteur rhumatoïde dans environ 20 % des cas (21,5 % par la méthode du latex, 17,9 % par la méthode de Waaler-Rose) et des anticorps anti CCP dans 22,8 % des cas.

Le score de Sharp global moyen était de 4,3/448.

Classement selon la méthode « académique »

À la date de point de notre analyse, soit en mars 2011, seuls 6 patients n'avaient pas franchi le cap des 10 ans de suivi (la date à laquelle le dernier RI était susceptible de le franchir était 10.2011). À cette date 161 (51 %) patients étaient classés PR, 16 (5 %) rhumatisme psoriasique, 18 (6 %) spondyloarthrite, 32 (10 %) arthrose, 11 (4 %) connectivite (5 syndrome de Gougerot-Sjogren, 5 connectivite mixtes et 1 lupus), 8 (3 %) rhumatisme microcristallin et 14 (4 %) autre rhumatisme (3 rhumatisme à parvovirus B19, 1 maladie de Wegener, 1 RS3PE, 1 algodystrophie, 1 rhumatisme paranéoplasique, 1 maladie de Behcet, 1 polyarthrite associée à une maladie coeliaque, 1 panniculite à éosinophiles, 1 fibromyalgie, 1 maladie de Lyme). La figure 1 montre les effectifs de RI restant au fil du temps et les principaux diagnostics portés selon la méthode « académique ». Au total, seuls 52 patients (17 %) se sont avérés être des RI.

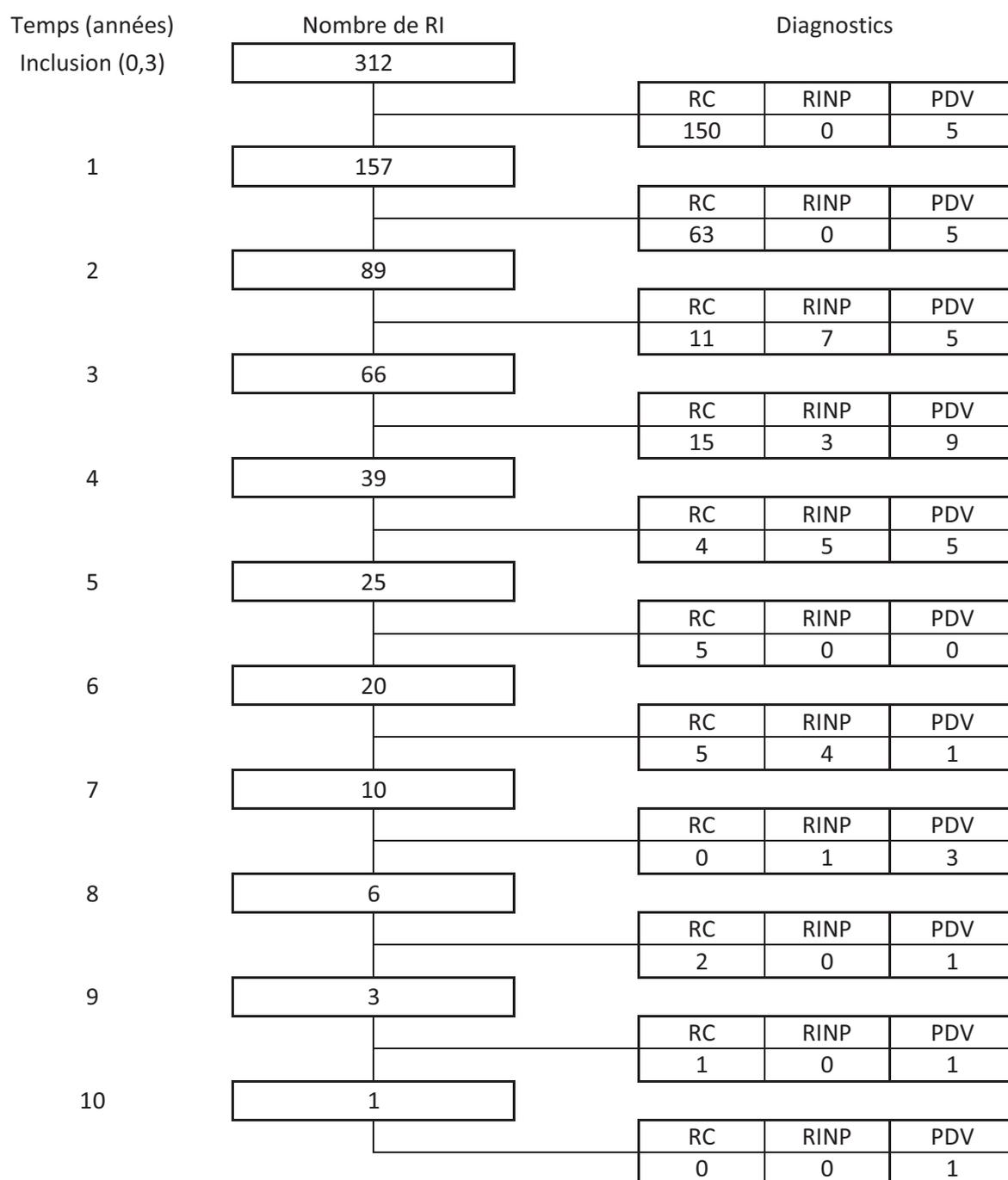


Figure 2 : Organigramme des diagnostics portés en fonction du temps selon la méthode « pragmatique ».

Les diagnostics indiqués sont les diagnostics portés à l'issue de chaque visite.

RI : Rhumatisme inclassé ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; RINP : rhumatisme inclassé non persistant ; PDV : patients perdus de vue avant qu'un diagnostic ne soit porté.

Classement selon la méthode « pragmatique »

À la même date de point, une hésitation diagnostique n'a été relevée que chez 26 patients (15 PR, 6 rhumatisme psoriasique, 2 spondyloarthrite, 2 connectivite, 1 autre rhumatisme et 1 RI). Ainsi, en recourant à la méthode « pragmatique », par comparaison à l'approche « académique », le délai diagnostique est réduit, en moyenne, de 2,57 ans avec des extrêmes allant de 0,29 à 10,2 ans.

Une rémission survenue avant qu'un diagnostic n'ait été porté a été constatée chez 19 patients : 15 RI, conduisant à porter le diagnostic de RINP, et 4 arthrose pour lesquels il n'y avait plus de signe d'activité. La date de diagnostic a alors été avancée de 3,99 ans avant la date de diagnostic ou de censure initialement notée. Les extrêmes allaient de 0,73 à 8,68 ans.

La figure 2 montre les effectifs de RI restants au fil du temps et les principaux diagnostics portés selon la méthode « pragmatique ». Finalement, seuls 36 patients (11,5 %) sont restés des RI.

Patients perdus de vue

Au cours du suivi, 93 patients ont quitté l'étude prématurément, il pouvait s'agir de PR perdus de vue avant les 10 ans de suivi prévus ou de RI, le protocole prévoyant -ce qui a été réalisé- que les AR quittent la cohorte. Nous avons pu obtenir des informations concernant 38 (41 %) d'entre eux : 11 ont accepté de participer à une ultime visite d'évaluation, à propos de 18, nous avons pu obtenir des informations du rhumatologue traitant et, enfin, à pour les 9 autres du seul médecin traitant.

Pour 29/38 (76 %) de ces patients, le diagnostic n'avait pas changé (17 PR, 12 RI). Pour les 9 autres, le diagnostic était modifié :

- chez 5 patients considérés initialement comme PR : 1 a été revu en rhumatisme psoriasique, 1 en syndrome de Gougerot-Sjögren, 1 en spondyloarthrite et 2 en RI.
- chez les 4 patients considérés comme RI : 2 ont été revus en PR et 2 en arthrose.

La date exacte du diagnostic n'ayant pas pu être établie avec certitude, les diagnostics portés après sortie de l'étude ne pourront pas être pris en considération pour l'analyse de survie.

2- Comparaison des rhumatismes inclassés aux rhumatismes classés (PR+AR) à l'inclusion

Le tableau 1 résume les différences entre les RI et les RC à l'inclusion soit, en moyenne, à 4,2+/-1,8 mois du début des symptômes.

Classement selon la méthode « académique »

Selon le filtre « académique », à l'issue de la première visite, 132/312 patients ont été classés (94 PR et 38 AR) tandis que 180/312 restaient inclassés.

Comparaison des RI aux RC

Il n'y avait pas de différence d'âge entre les patients atteints de RI (52,2 ans) et de RC (51,0 ans). En revanche, on notait une prédominance féminine significative dans le groupe RI avec 73,9 % de femmes *versus* 60,6 % des patients RC ($p=0,014$).

Les patients RI avaient globalement moins d'articulations douloureuses (nombre d'articulations douloureuses/53 de 6,6 *versus* 10,0 dans le groupe RC ; $p<0,001$) ou gonflées (nombre d'articulations gonflées/44 de 7,2 *versus* 12,1 chez les patients RC ; $p<0,001$).

L'atteinte articulaire touchait moins souvent les membres inférieurs (50,0 % *versus* 72,7 % ; $p<0,001$). Elle était moins diffuse puisqu'elle touchait moins souvent les petites et les grosses articulations (53,3 % *versus* 66,7 % ; $p=0,02$) mais également moins souvent les articulations des membres supérieurs et inférieurs (46,7 % *versus* 68,2 % ; $p<0,001$).

Le dérouillage matinal était significativement moins important chez les patients RI (85,2 minutes *versus* 149,5 minutes ; $p<0,001$). La sévérité du rhumatisme était moins importante dans le groupe RI (DAS=2,5 *versus* 2,9 ; $p<0,001$). Le retentissement fonctionnel, évalué par le HAQ, était moins sévère chez les patients RI (0,8 *versus* 1,0 ; $p=0,017$).

La VS et la CRP étaient moins élevées lorsque le rhumatisme demeurait inclassé (respectivement VS=23,1 mm à la première heure *versus* 31,0 et CRP=17,1 mg/L *versus* 25,5 ; $p=0,006$ et $0,019$). On trouvait moins souvent de facteur rhumatoïde dans le groupe RI et ce quelle que soit la méthode de détection utilisée ($p\leq 0,001$). C'était également le cas des anticorps anti-CCP-2 (15,6 % *versus* 32,6 % ; $p<0,001$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les marqueurs du remodelage osseux et cartilagineux à l'exception de la pyridinoline (4,3 nM/L *versus* 5,9 ; $p=0,038$).

Enfin, le score de Sharp « érosion » était significativement moins important dans les RI que dans les RC (0,3 *versus* 0,9 ; $p=0,001$).

Comparaison des RI aux PR

L'analyse des données démographiques ne montrait pas de différence d'âge entre les patients atteints de RI et de PR (52,2 *versus* 50,9 ans ; $p=0,465$) ni en ce qui concerne la proportion de femme dans le groupe RI (73,9 % *versus* 62,8 % ; $p=0,071$).

Les patients RI avaient globalement moins d'articulations douloureuses (nombre d'articulations douloureuses/53 de 6,6 *versus* 11,4 ; $p<0,001$) ou gonflées (nombre d'articulations gonflées sur 44 de 7,2 *versus* 14,5 ; $p<0,001$).

L'atteinte articulaire touchait moins souvent les petites articulations (90,6 % *versus* 100 % ; $p=0,001$), les membres supérieurs (91,7 % *versus* 98,9 % ; $p=0,014$) et les membres inférieurs (50,0 % *versus* 73,4 % ; $p<0,001$). Elle était également moins diffuse puisqu'elle touchait moins souvent les articulations des membres supérieurs et inférieurs (46,7 % *versus* 72,3 % ; $p<0,001$).

Le dérouillage matinal était significativement moins important chez les patients RI (85,2 minutes *versus* 154,7 minutes ; $p < 0,001$). La sévérité du rhumatisme était moins importante dans le groupe RI (DAS=2,5 *versus* 3,1 ; $p < 0,001$). Le retentissement fonctionnel, évalué par le HAQ, était moins sévère dans chez les patients RI (0,8 *versus* 1,1 ; $p = 0,005$).

La VS et la CRP étaient moins élevées lorsque le rhumatisme demeurait inclassé (respectivement VS=23,1 *versus* 33,3 mm à la première heure et CRP=17,1 *versus* 27,0 mg/L ; $p = 0,001$ et 0,012). On trouvait moins souvent de facteur rhumatoïde dans le groupe RI et ce quelle que soit la méthode de détection utilisée ($p < 0,001$), c'était également le cas des anticorps anti-CCP-2 (15,6 % *versus* 43,6 % ; $p < 0,001$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les marqueurs du remodelage osseux et cartilagineux à l'exception de la pyridinoline (4,3 nM/L *versus* 6,5 ; $p = 0,013$).

Enfin, le score de Sharp « érosion » était significativement moins important dans les RI que dans les RC (0,3 *versus* 1,1 ; $p = 0,001$).

Comparaison des RI aux AR

Il n'y avait pas de différence d'âge entre les patients atteints de RI et d'AR (52,2 *versus* 51,3 ans ; $p = 0,720$) mais une prédominance féminine significativement plus élevée dans le groupe RI (73,9 % *versus* 55,3 % ; $p = 0,030$).

Les patients RI et les AR avaient un nombre comparable d'articulations douloureuses (nombre d'articulations douloureuses/53 de 6,6 *versus* 6,7 ; $p = 0,983$) ou gonflées (nombre d'articulations gonflées sur 44 de 7,2 *versus* 6,3 ; $p = 0,437$).

L'atteinte articulaire touchait plus souvent les petites articulations exclusivement (37,2 % *versus* 18,4 % ; $p = 0,037$), les membres supérieurs (91,7 % *versus* 78,9 % ; $p = 0,037$) et moins souvent les membres inférieurs (50,0 % *versus* 71,1 % ; $p = 0,020$). Elle était plus fréquemment limitée aux membres supérieurs (45,0 % *versus* 21,1 % ; $p = 0,006$) et plus rarement limitée aux membres inférieurs (3,3 % *versus* 13,2 % ; $p = 0,026$).

Le dérouillage matinal était moins important chez les patients RI (85,2 minutes *versus* 136,6 minutes ; $p = 0,056$).

La sévérité du rhumatisme était comparable dans les deux groupes (DAS=2,5 *versus* 2,4 ; $p = 0,747$). Le retentissement fonctionnel, évalué par le HAQ, était également comparable (0,8 *versus* 0,9 ; $p = 0,641$).

Les mesures des paramètres biologiques ne montraient aucune différence significative quel que soit le paramètre étudié.

Enfin, les scores de Sharp « pincement » et « total » étaient significativement moins importants dans les RI que dans les AR (3,5 *versus* 5,6 ; $p = 0,035$ et 3,8 *versus* 6,3 ; $p = 0,020$). En revanche, il n'y avait pas de différence significative pour le score de Sharp « érosion ».

Classement selon la méthode « pragmatique »

Selon le filtre « pragmatique », à l'issue de la première visite, 150/312 patients ont été classés tandis que 162/312 restaient inclassés. Par comparaison à l'approche « académique », 18 patients supplémentaires ont ainsi été classés.

Il n'y avait pas de différence d'âge entre les patients atteints de RI ou de RC (52,6 ans *versus* 50,8 ans ; $p = 0,268$) ni de prédominance féminine plus marquée dans le groupe RI avec 73,5 % de femmes *versus* 62,7 % des patients RC ($p = 0,051$).

Les patients RI avaient moins d'articulations douloureuses (nombre d'articulations douloureuses/53 de 6,4 *versus* 9,8 dans le groupe RC ; $p < 0,001$) ou gonflées (nombre d'articulations gonflées/44 de 6,8 *versus* 12,0 chez les patients RC ; $p < 0,001$).

L'atteinte articulaire touchait moins souvent les grosses articulations (56,8 % *versus* 68,0 % ; $p = 0,047$), les membres inférieurs (50,6 % *versus* 69,3 % ; $p < 0,001$). Elle était moins diffuse puisqu'elle touchait moins

Tableau 1 : description de la cohorte VEra à l'inclusion.

	Méthode "académique"						Méthode "pragmatique"			Total	
	RI 180	PR 94	AR 38	RC (PR+AR) 132	p RI vs PR	p RI vs AR	p RI vs RC	RI 162	RC 150	p RI vs RC	312
<u>DONNEES DEMOGRAPHIQUES</u>											
Age à l'inclusion	52,2 (14,3)	50,9 (14,2)	51,3 (16,6)	51,0 (14,8)	0,465	0,720	0,465	52,6 (14,1)	50,8 (15,0)	0,268	51,7 (14,5)
Sexe féminin	73,9%	62,8%	55,3%	60,6%	0,071	0,030	0,014	73,5%	62,7%	0,051	68,3%
<u>DONNEES CLINIQUES</u>											
Nb articul° douloureuses/53	6,6 (6,5)	11,4 (10,3)	6,7 (6,5)	10,0 (9,6)	<0,001	0,983	<0,001	6,4 (6,6)	9,8 (9,2)	<0,001	8,1 (8,1)
Nb articul° gonflées/44	7,2 (7,0)	14,5 (8,7)	6,3 (6,8)	12,1 (9,0)	<0,001	0,437	<0,001	6,8 (6,6)	12,0 (9,0)	<0,001	9,3 (8,3)
Petites articul°	90,6%	100,0%	86,8%	96,2%	<0,001	0,552	0,072	90,7%	95,3%	0,126	92,9%
Grosses articul°	57,8%	66,0%	73,7%	68,2%	0,196	0,099	0,076	56,8%	68,0%	0,047	62,2%
Petites articul° exclusiv [†]	37,2%	34,0%	18,4%	29,5%	0,691	0,037	0,183	38,3%	29,3%	0,120	34,0%
Grosses articul° exclusiv [†]	4,4%	0,0%	5,3%	1,5%	0,054	0,687	0,200	4,3%	2,0%	0,339	3,2%
Petites ET grosses articul°	53,3%	66,0%	68,4%	66,7%	0,053	0,106	0,020	52,5%	66,0%	0,016	59,0%
Membres sup	91,7%	98,9%	78,9%	93,2%	0,014	0,037	0,673	91,4%	93,3%	0,533	92,3%
Membres inf	50,0%	73,4%	71,1%	72,7%	<0,001	0,020	<0,001	50,6%	69,3%	<0,001	59,6%
Membres sup exclusivt	45,0%	26,6%	21,1%	25,0%	0,004	0,006	<0,001	44,4%	28,0%	0,003	36,5%
Membres inf exclusivt	3,3%	1,1%	13,2%	4,5%	0,428	0,026	0,767	3,7%	4,0%	1,000	3,8%
Membres sup ET inf	46,7%	72,3%	57,9%	68,2%	<0,001	0,217	<0,001	46,9%	65,3%	0,001	55,8%
Symétrie	28,9%	36,2%	23,7%	32,6%	0,221	0,558	0,534	29,0%	32,0%	0,623	30,4%
Dérouillage matinal (min.)	85,2 (129,7)	154,7 (177,6)	136,6 (224,0)	149,5 (191,4)	<0,001	0,056	<0,001	82,4 (132,8)	144,7 (183,0)	<0,001	112,4 (161,7)
Dérouillage matinal > 30'	54,4%	85,1%	57,9%	77,3%	<0,001	0,723	<0,001	52,5%	76,7%	<0,001	64,1%
Dérouillage matinal > 60'	31,7%	64,9%	42,1%	58,3%	<0,001	0,257	<0,001	30,9%	56,0%	<0,001	42,9% 49,6%
Nodules rhumatoïdes	1,1%	3,2%	0,0%	2,3%	0,343	1,000	0,654	1,2%	2,0%	0,674	1,6%
Syndrome sec	16,7%	13,8%	10,5%	12,9%	0,603	0,463	0,424	17,3%	12,7%	0,271	15,1%
Psoriasis	7,8%	1,1%	23,7%	7,6%	0,023	0,008	1,000	6,8%	8,7%	0,671	7,7%
DAS	2,5 (0,9)	3,1 (1,0)	2,4 (1,0)	2,9 (1,0)	<0,001	0,747	<0,001	2,4 (0,9)	2,9 (1,0)	<0,001	2,7 (1,0)
DAS≤1,6	16,1%	5,9%	19,4%	9,9%	0,028	0,626	0,166	17,2%	9,4%	0,061	13,6%
1,6<DAS≤2,4	28,7%	15,3%	30,6%	19,8%	0,021	0,842	0,101	29,9%	19,5%	0,044	25,1%
2,4<DAS≤3,7	48,9%	56,5%	38,9%	51,2%	0,290	0,359	0,723	46,5%	53,6%	0,244	49,8%
3,7<DAS	6,3%	22,4%	11,1%	19,0%	<0,001	0,296	0,001	6,4%	17,4%	0,003	11,5%
HAQ	0,8 (0,7)	1,1 (0,7)	0,9 (0,9)	1,0 (0,8)	0,005	0,641	0,017	0,8 (0,7)	1,0 (0,8)	0,030	0,9 (0,8)

Tableau 1 (suite) : description de la cohorte VERA à l'inclusion.

	Méthode "académique"				p			Méthode "pragmatique"				Total
	RI	PR	AR	RC (PR+AR)	RI vs PR	RI vs AR	RI vs RC	RI	RC	p		
	180	94	38	132				162	150	RI vs RC		312
<u>DONNEES BIOLOGIQUES</u>												
VS (mm)	23,1 (23,2)	33,3 (25,8)	25,6 (26,0)	31,0 (26,0)	0,001	0,554	0,006	23,2 (23,1)	29,9 (25,8)	0,018		26,3 (24,6)
VS (mm) >N	56,1%	70,2%	52,6%	65,2%	0,027	0,722	0,128	56,2%	64,0%	0,167		59,9%
CRP (mg/L)	17,1 (29,0)	27,0 (33,4)	21,7 (33,4)	25,5 (33,4)	0,012	0,384	0,019	15,9 (26,4)	25,8 (35,0)	0,005		20,6 (31,2)
CRP (mg/L)>N	45,6%	68,1%	55,3%	64,4%	<0,001	0,289	0,001	42,0%	66,0%	<0,001		53,5%
FR-Latex >N	15,0%	40,4%	5,3%	30,3%	<0,001	0,123	0,001	14,8%	28,7%	0,004		21,5%
FR-WR>N	11,1%	37,2%	2,6%	27,3%	<0,001	0,136	<0,001	10,5%	26,0%	<0,001		17,9%
Anti-CCP-2>N	15,6%	43,6%	5,3%	32,6%	<0,001	0,121	<0,001	14,8%	31,3%	<0,001		22,8%
FR-IgG (UI/mL)	37,2 (53,4)	64,6 (56,9)	27,3 (22,6)	53,8 (52,2)	<0,001	0,069	0,007	37,9 (55,2)	50,9 (50,8)	0,032		44,2 (53,4)
FR-IgA (UI/mL)	27,3 (129,6)	60,9 (137,7)	8,1 (26,9)	45,6 (119,2)	0,048	0,364	0,206	29,0 (136,4)	41,4 (112,5)	0,383		35,0 (125,4)
FR-IgM (UI/mL)	18,7 (72,7)	52,8 (89,9)	9,0 (20,3)	40,1 (79,0)	<0,001	0,129	0,014	17,5 (70,8)	38,8 (80,1)	0,014		27,7 (76,0)
YKL40 (mg/L)	112,1 (167,5)	121,2 (125,0)	121,5 (165,1)	121,3 (137,2)	0,645	0,752	0,607	115,4 (175,4)	116,6 (130,5)	0,945		116,0 (155,3)
CTX-I (mg/L)	3322,9 (7015,0)	4606,6 (6070,4)	2682,1 (2059,8)	4039,7 (5283,2)	0,139	0,578	0,330	2987,9 (5480,5)	4314,2 (7115,5)	0,068		3625,0 (6343,2)
PYD (nM/L)	4,3 (6,5)	6,5 (7,4)	4,4 (4,9)	5,9 (6,8)	0,013	0,881	0,038	4,3 (6,5)	5,6 (6,8)	0,079		5,0 (6,7)
DPD (nM/L)	0,4 (0,8)	0,5 (0,5)	0,4 (0,4)	0,4 (0,5)	0,863	0,608	0,906	0,5 (0,9)	0,4 (0,5)	0,801		0,4 (0,7)
<u>DONNEES RADIOLOGIQUES</u>												
Sharp Pincement/168	3,5 (4,5)	3,3 (3,8)	5,6 (8,7)	4,0 (5,7)	0,678	0,035	0,455	3,6 (4,6)	3,9 (5,5)	0,640		3,7 (5,0)
Sharp Erosion/280	0,3 (1,1)	1,1 (2,7)	0,7 (1,1)	0,9 (2,4)	0,001	0,059	0,001	0,3 (1,0)	0,9 (2,3)	0,002		0,6 (1,8)
Sharp Total/448	3,8 (4,8)	4,4 (5,8)	6,3 (9,3)	4,9 (7,0)	0,417	0,020	0,107	3,9 (4,8)	4,8 (6,8)	0,183		4,3 (5,8)

RI : rhumatismes inclassés ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; AR : autres rhumatismes ; RC : rhumatisme classé ; Nb : nombre ; articul° : articulation ; exclusiv^t : exclusivement ; sup : supérieur ; inf : inférieurs ; DAS : *Disease Activity Index* ; HAQ : *Health Assessment Questionnaire* ; VS : vitesse de sédimentation à la première heure ; CRP : *C-reactive protein* ; FR-Latex : facteur rhumatoïde par la technique du latex ; FR-WR : facteur rhumatoïde par la technique de Waaler-Rose ; anti-CCP-2 : *anti-cyclic citrullinated peptide 2* ; FR-IgG : Isotype IgG du facteur rhumatoïde ; FR-IgA : Isotype IgA du facteur rhumatoïde ; FR-IgM : Isotype IgM du facteur rhumatoïde ; YKL40 : *chitinase-3-like protein 1 ou human cartilage glycoprotein 39* ; CTX-I : *cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen* ; PYD : pyridiloline ; DPD : désoxypyridinoline. Petites articulations : poignets, métacarpophalangiennes, interphalangiennes proximales et métatarsophalangiennes. Grosses articulations : épaules, coudes, hanches et chevilles. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne (déviations standard) et en proportions pour les variables qualitatives. Les valeurs de p sont issues de tests de Student pour les variables quantitatives et de tests de Fisher pour les variables qualitatives.

souvent les petites et les grosses articulations (52,5 % *versus* 66,0 % ; $p=0,016$) mais également moins souvent les articulations des membres supérieurs et inférieurs (46,9 % *versus* 65,3 % ; $p=0,001$).

Le dérouillage matinal était significativement moins important chez les patients RI (82,4 minutes *versus* 144,7 minutes ; $p<0,001$). La sévérité du rhumatisme était moins importante dans le groupe RI (2,4 *versus* 2,9 ; $p<0,001$). Le retentissement fonctionnel, évalué par le HAQ, était moins sévère chez les patients RI (0,8 *versus* 1,0 ; $p=0,030$).

La VS et la CRP étaient moins élevées lorsque le rhumatisme demeurait inclassé (respectivement VS=23,2 *versus* 29,9 mm à la première heure et CRP=15,9 *versus* 25,8 mg/L ; $p=0,018$ et 0,004). On trouvait moins souvent de facteur rhumatoïde dans le groupe RI et ce quelle que soit la méthode de détection utilisée ($p=0,004$ pour le latex ; $p<0,001$ pour le Waaler-Rose) ; c'était également le cas des anticorps anti-CCP-2 (14,8 % *versus* 31,3 % ; $p<0,001$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour les marqueurs du remodelage osseux et cartilagineux.

Enfin, le score de Sharp « érosion » était significativement moins important dans les RI que dans les RC (0,3 *versus* 0,9 ; $p=0,002$).

Courbe de survie

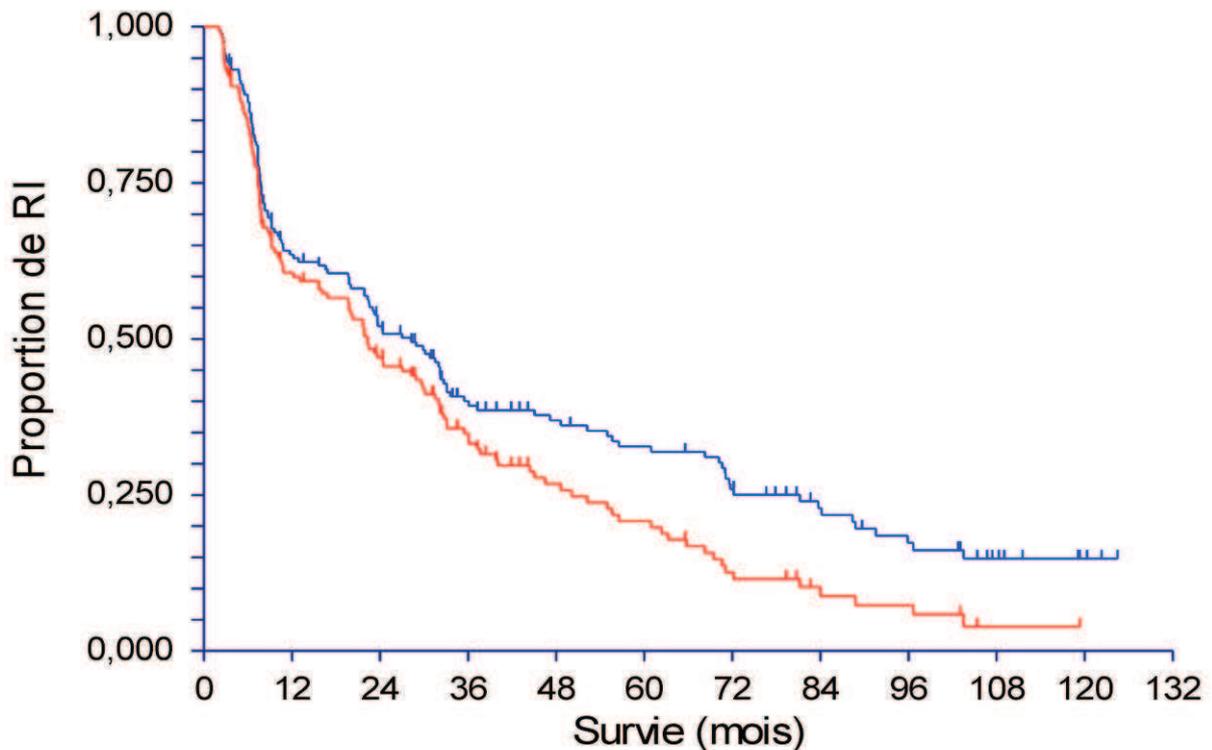


Figure 3 : Courbes de survie du statut de rhumatisme inclassé (RI) à l'issue de la visite d'inclusion en fonction du temps selon la méthode « académique » (courbe bleue) et la méthode « pragmatique » (courbe rouge). L'effectif initial selon la méthode « académique » est de 175 patients et, selon la méthode « pragmatique », de 157 patients.

3- Analyse de la survie des rhumatismes inclassés à l'issue de la visite d'inclusion

Classement selon la méthode « académique »

L'événement analysé par les courbes de survie étant le « classement », nous présentons ici les facteurs prédictifs de classement et non ceux qui prédiraient le fait de rester inclassé.

La médiane de survie était de 28,2 mois (figure 3).

En analyse univariée, les paramètres suivants étaient prédictifs de classement : nombre d'articulations douloureuses/53 supérieur à la médiane ($p=0,076$) ; atteinte des membres supérieurs ($p=0,113$) ; absence d'atteinte exclusive des articulations des membres inférieurs ($p=0,041$) ; absence de gonflement exclusif des grosses articulations ($p=0,045$) ; dérouillage matinal supérieur à 30 ($p=0,086$) et 60 minutes ($p=0,033$) ; facteur rhumatoïde supérieur à la normale par la méthode du latex ($p=0,003$) ou de Waaler-Rose ($p<0,001$) ; taux d'isotype IgA ou IgM du facteur rhumatoïde supérieur à la médiane ($p=0,008$ et $0,118$ respectivement), taux d'anticorps anti-CCP-2 supérieur à la normale ($p=0,001$) et supérieur à 3 fois la normale ($p<0,001$).

Par analyse multivariée, étaient prédictifs du classement un taux d'anti-CCP-2 supérieur à 3 fois la normale (Hazard Ratio (HR)=3,01, $p<0,001$), l'atteinte douloureuse des seuls membres inférieurs -facteur protecteur- (HR=0,24 ; $p=0,017$). Enfin, nous avons observé une tendance à la significativité pour le gonflement exclusif des grosses articulations (HR=2,34 ; $p=0,052$) (tableau 2 et figure 4).

Tableau 2 : résultats de l'analyse multivariée à l'inclusion selon la méthode « académique ».

Paramètre	n	HR	p	IC
Anti-CCP-2 > 3N	21	3,01	<0,001	[1,70 - 5,36]
Douleur exclusivement des membres inférieurs	7	0,24	0,017	[0,07 - 0,77]
Gonflement des grosses articulations exclusivement	7	2,34	0,052	[0,99 - 5,50]
FR-IgA > médiane	63	1,42	0,091	[0,95 - 2,13]
Nombre d'articulations gonflées/44 > médiane	58	1,40	0,078	[0,96 - 2,03]

n : nombre de patients (/175) ; HR : Hazard Ratio ; IC : intervalle de confiance ; anti-CCP-2 : *anti-cyclic citrullinated peptide* 2; 3N : 3 fois la normale ; FR-IgA : Isotype IgA du facteur rhumatoïde.

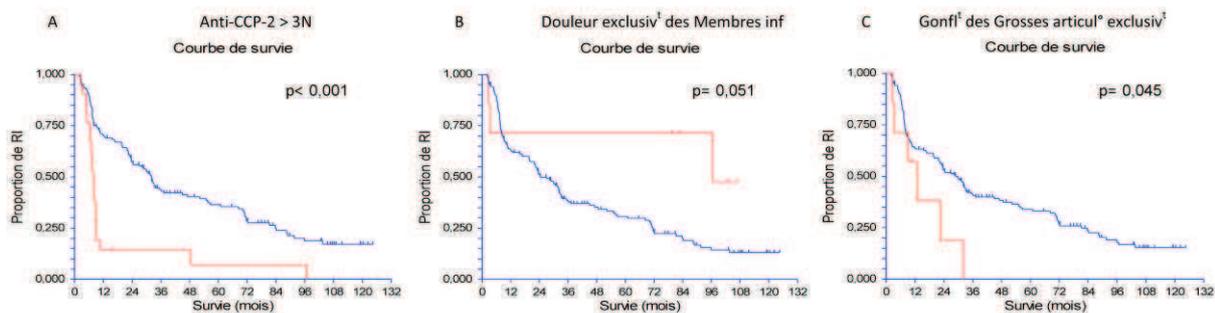


Figure 4 : Courbes de survie des rhumatismes inclassés (RI) selon la méthode « académique » à l'issue de la visite d'inclusion en fonction des paramètres significatifs après analyse multivariée.

La courbe rouge représente les patients qui remplissent la condition indiquée, la courbe bleue ceux qui ne la remplissent pas. Les valeurs de p sont issues du test de Logrank. Les effectifs des différents groupes sont : **A** : courbe rouge : 21 ,courbe bleue : 154 ; **B** : courbe rouge : 7 ,courbe bleue : 168 ; **C** : courbe rouge : 7, courbe bleue : 168. Anti-CCP-2 : *anti-cyclic citrullinated peptide 2* ; 3N : 3 fois la normale ; exclusiv^t : exclusivement ; inf : inférieur ; gonfl^t : gonflement ; articul[°] : articulation.

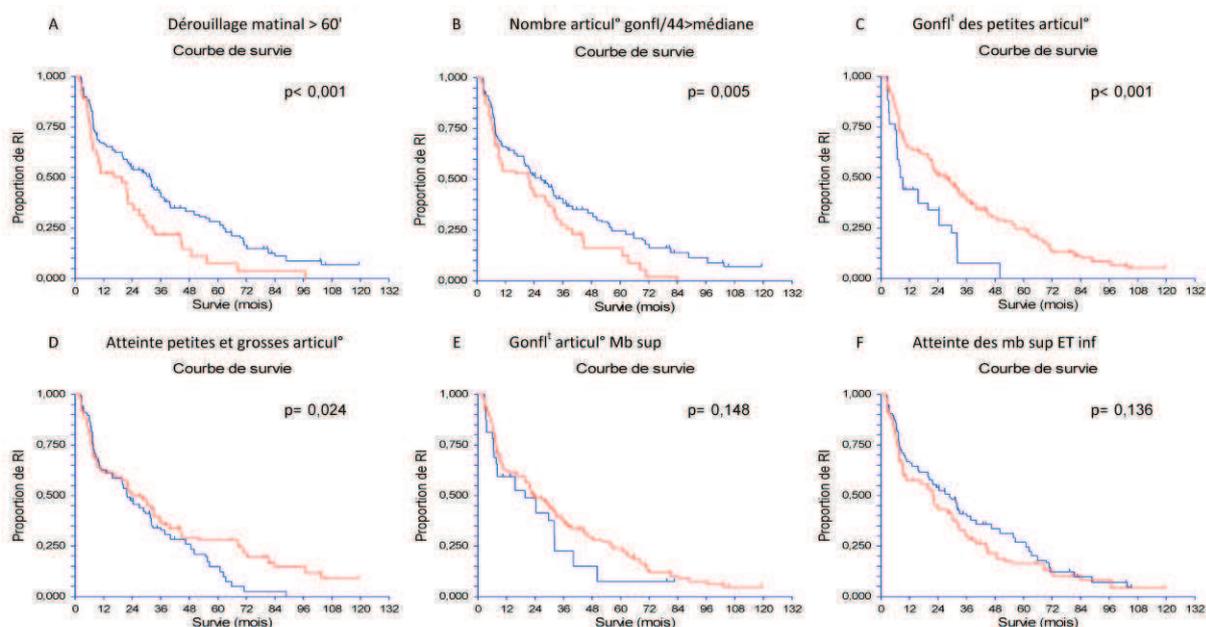


Figure 5 : Courbes de survie des rhumatismes inclassés (RI) selon la méthode « pragmatique » à l'issue de la visite d'inclusion en fonction des paramètres significatifs après analyse multivariée.

La courbe rouge représente les patients qui remplissent la condition indiquée, la courbe bleue ceux qui ne la remplissent pas. Les valeurs de p sont issues du test de Logrank. Les effectifs des différents groupes sont : **A** : courbe rouge : 49 ; courbe bleue : 108 ; **B** : courbe rouge : 48, courbe bleue : 109 ; **C** : courbe rouge : 136, courbe bleue : 21 ; **D** : courbe rouge : 83, courbe bleue : 74 ; **E** : courbe rouge : 136, courbe bleue : 21, **F** : courbe rouge : 76, courbe bleue : 81. Articul[°] : articulations ; gonfl^t : gonflement ; mb : membre ; sup : supérieur ; inf : inférieur.

Classement selon la méthode « pragmatique »

L'analyse globale de la survie montre une médiane de survie de 23,2 mois (figure 3).

En analyse univariée, les paramètres suivants étaient prédictifs du classement : nombre d'articulations gonflées supérieur à la médiane ($p=0,005$) ; absence de gonflement exclusif des petites articulations ($p=0,146$) ; absence d'atteinte des petites articulations ($p<0,001$) ; atteinte exclusive des grosses articulations ($p<0,001$) ; atteinte des grosses et des petites articulations ($p=0,024$) ; atteinte exclusive des membres supérieurs ($p=0,078$) ; atteinte des membres supérieurs et inférieurs ($p=0,136$) ; atteinte articulaire symétrique ($p=0,116$) ; dérouillage matinal supérieur à 60 minutes ($p<0,001$) ; absence de signe extra-articulaires ($p=0,056$) ; CRP supérieure à la normale ($p=0,027$) et à trois fois la normale ($p=0,042$) ; latex supérieur à trois fois la normale ($p=0,009$) ; Waaler-Rose supérieur à la normale ($p=0,032$) et à trois fois la normale ($p=0,017$) ; anti-CCP-2 supérieurs à la normale ($p=0,080$) et à trois fois la normale ($p=0,005$) ; facteur rhumatoïde IgG supérieur à la médiane ($p=0,133$) ; facteur rhumatoïde IgA ($p=0,125$) ; désoxypyridinoline supérieure à la médiane ($p=0,014$).

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de classement étaient un dérouillage matinal supérieur à 60 minutes (HR=1,64, $p=0,002$) ; un nombre d'articulations gonflées supérieur à la médiane (HR=1,62 ; $p=0,003$) ; le gonflement des petites articulations -facteur protecteur- (HR=0,17 ; $p<0,001$) ; l'atteinte des petites et des grosses articulations -facteur protecteur- (HR=0,57 ; $p=0,002$) ; un gonflement des articulations des membres supérieurs (HR=2,67 ; $p=0,023$) ; une atteinte des membres supérieurs et inférieurs (HR=1,44 ; $p=0,047$) (tableau 3 et figure 5).

Tableau 3 : résultats de l'analyse multivariée à l'inclusion selon la méthode « pragmatique ».

Paramètre	n	HR	p	IC
Dérouillage matinal > 60'	49	1,64	0,002	[1,21 - 2,21]
Nombre d'articulations gonflées/44 > médiane	48	1,62	0,003	[1,18 - 2,23]
Gonflement des petites articulations	136	0,17	<0,001	[0,08 - 0,38]
Atteinte des petites et grosses articulations	83	0,57	0,002	[0,40 - 0,81]
Gonflement des articulations des membres supérieurs	136	2,67	0,023	[1,15 - 6,20]
Atteinte des membres supérieurs et inférieurs	76	1,44	0,047	[1,00 - 2,05]

n : nombre de patients (/157) ; HR : Hazard Ratio ; IC : intervalle de confiance.

4- Comparaison des rhumatismes inclassés aux autres rhumatismes à 1 an du début des symptômes

Le tableau 4 résume les différences entre les RI et les RC à l'inclusion soit, en moyenne, à 12,7+/-1,7 mois du début des symptômes.

Classement selon la méthode « académique »

Selon le filtre « académique », après 1 an d'évolution soit au terme de 3 visites d'évaluation, 197/312 patients étaient classés (138 PR et 59 AR) tandis que 115/312 restaient inclassés. 10 patients avaient cessé d'être suivis avant qu'un diagnostic ait pu être posé .

Comparaison des RI aux RC

Il n'y avait pas de différence d'âge à l'inclusion entre les patients atteints de RI et de RC (52,6 ans *versus* 51,3). En revanche, nous notions une prédominance féminine significativement plus importante dans le groupe RI avec 75,7 % de femmes *versus* 64,0 % des patients RC ($p=0,033$).

Les patients RI avaient moins d'articulations douloureuses (nombre d'articulations douloureuses/53 de 10,3 *versus* 13,2 dans le groupe RC ; $p=0,019$) ou gonflées (nombre d'articulations gonflées/44 de 9,8 *versus* 14,3 chez les patients RC ; $p<0,001$).

L'atteinte articulaire touchait moins souvent les membres inférieurs (66,1 % *versus* 77,2 % ; $p<0,001$). Le dérouillage matinal était significativement moins important chez les patients RI (98,8 minutes *versus* 154,2 minutes ; $p=0,006$). La sévérité du rhumatisme était moins importante dans le groupe RI (DAS=2,6 *versus* 3,0 ; $p<0,001$). Il n'y avait pas de différence significative en termes de retentissement fonctionnel (HAQ=1,0 *versus* 1,1 ; $p=0,103$).

La VS et la CRP étaient comparables entre les RI et les RC (respectivement VS=26,8 mm à la première heure *versus* 32,0 et CRP=21,7 mg/L *versus* 26,1 ; $p=0,084$ et $0,254$). On trouvait moins souvent de facteur rhumatoïde dans le groupe RI et ce quelle que soit la méthode de détection utilisée ($p\leq 0,004$). C'était également le cas des anticorps anti-CCP-2 (7,8 % *versus* 31,5 % ; $p<0,001$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les marqueurs du remodelage osseux et cartilagineux à l'exception du CTX-I (3114,0 nM/L *versus* 4884,2 ; $p=0,024$).

Enfin, le score de Sharp « érosion » était significativement moins important dans les RI que dans les RC (0,3 *versus* 1,3 ; $p=0,003$).

Comparaison des RI aux PR

L'analyse des données démographiques ne montrait pas de différence d'âge à l'inclusion entre les patients atteints de RI et de PR (51,6 *versus* 51,8 ans) ni de prédominance féminine significative dans le groupe RI (75,7 % *versus* 65,2 %).

Les patients RI avaient globalement moins d'articulations douloureuses (nombre d'articulations douloureuses/53 de 10,3 *versus* 15,1 ; $p<0,001$) ou gonflées (nombre d'articulations gonflées/44 de 9,8 *versus* 17,5 ; $p<0,001$).

L'atteinte articulaire touchait moins souvent les petites articulations (92,2 % *versus* 99,3 % ; $p < 0,001$), les membres supérieurs (92,2 % *versus* 99,3 % ; $p = 0,006$) et les membres inférieurs (66,1 % *versus* 80,4 % ; $p = 0,014$). Elle était également moins diffuse puisqu'elle touchait moins souvent les petites et les grosses articulations (68,7 % *versus* 81,2 % ; $p = 0,027$) ainsi que les articulations des membres supérieurs et inférieurs (63,5 % *versus* 79,7 % ; $p = 0,005$).

Le dérouillage matinal était significativement moins important chez les patients RI (98,8 minutes *versus* 157,8 minutes ; $p = 0,005$). La sévérité du rhumatisme était moins importante dans le groupe RI (DAS = 2,6 *versus* 3,2 ; $p < 0,001$). Le retentissement fonctionnel, évalué par le HAQ, était moins sévère dans chez les patients RI (1,0 *versus* 1,2 ; $p = 0,026$).

La VS était moins élevée lorsque le rhumatisme demeurait inclassé (VS=26,8 mm à la première heure *versus* 34,3 ; $p = 0,018$), il n'y avait pas de différence significative pour la CRP entre les 2 groupes. On trouvait moins souvent de facteur rhumatoïde dans le groupe RI et ce quelle que soit la méthode de détection utilisée ($p < 0,001$), c'était également le cas des anticorps anti-CCP-2 (7,8 % *versus* 42,8 % ; $p < 0,001$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les marqueurs du remodelage osseux et cartilagineux à l'exception de le CTX-I (3114,0 *versus* 5882,6 ; $p = 0,003$).

Enfin, le score de Sharp « érosion » était significativement moins important dans les RI que dans les RC (0,3 *versus* 1,5 ; $p < 0,001$).

Comparaison des RI aux AR

Il n'y avait pas de différence d'âge entre les patients atteints de RI et d'AR (51,6 *versus* 51,7 ans) ni de prédominance féminine significativement plus élevée dans le groupe RI (75,7 % *versus* 61,0 %).

Les patients RI et les AR avaient un nombre comparable d'articulations douloureuses (nombre d'articulations douloureuses/53 de 10,3 *versus* 8,6) mais un nombre plus élevé d'articulations gonflées (nombre d'articulations gonflées sur 44 de 9,8 *versus* 6,9 ; $p = 0,023$).

Il n'y avait pas de différence significative quant à la topographie de l'atteinte articulaire. Le dérouillage matinal (98,8 minutes *versus* 145,8 minutes ; $p = 0,123$), la sévérité du rhumatisme (2,6 *versus* 2,5 ; $p = 0,481$) ainsi que le retentissement fonctionnel, évalué par le HAQ (1,0 *versus* 1,0 ; $p = 0,953$), étaient comparables dans les 2 groupes.

Les mesures des paramètres biologiques ne montraient pas différence significative hormis la recherche de facteur rhumatoïde par la technique du latex qui retrouvait un facteur rhumatoïde plus fréquemment supérieur à la normale chez les RI (18,3 % *versus* 6,8 % ; $p = 0,043$).

Enfin, les paramètres radiologiques étaient comparables.

Classement selon la méthode « pragmatique »

Selon le filtre « pragmatique », à 1 an du début des symptômes, 212/312 patients ont été classés tandis que 100/312 restaient inclassés. Par comparaison à l'approche « académique », 15 patients supplémentaires étaient ainsi classés.

Il n'y avait pas de différence d'âge entre les patients atteints de RI ou de RC (52,6 ans *versus* 51,7 ans) ni de prédominance féminine significativement plus marquée (73,5 % de femmes *versus* 68,3 %).

Les patients RI avaient moins d'articulations douloureuses (nombre d'articulations douloureuses/53 de 9,9 *versus* 13,1 dans le groupe RC ; $p = 0,014$) ou gonflées (nombre d'articulations gonflées/44 de 9,4 *versus* 14,2 chez les patients RC ; $p < 0,001$).

Tableau 4 : description de la cohorte VEra à 1 an du début des symptômes.

	Méthode "académique"						Méthode "pragmatique"			Total	
	RI 115	PR 138	AR 59	RC (PR+AR) 197	p RI vs PR	p RI vs AR	p RI vs RC	RI 100	RC 212	p RI vs RC	312
<u>DONNEES DEMOGRAPHIQUES</u>											
Age à l'inclusion	51,6 (13,5)	51,8 (15,3)	51,7 (15,0)	51,8 (15,1)	0,912	0,968	0,921	52,6 (13,3)	51,3 (15,1)	0,457	51,7 (14,5)
Sexe féminin	75,7%	65,2%	61,0%	64,0%	0,075	0,054	0,033	74,7%	65,3%	0,117	68,3%
<u>DONNEES CLINIQUES</u>											
Nb articul° douloureuses/53	10,3 (9,6)	15,1 (11,1)	8,6 (9,4)	13,2 (11,0)	<0,001	0,273	0,019	9,9 (9,8)	13,1 (10,8)	0,014	12,1 (10,6)
Nb articul° gonflées/44	9,8 (7,4)	17,5 (8,5)	6,9 (8,1)	14,3 (9,7)	<0,001	0,023	<0,001	9,4 (7,2)	14,2 (9,6)	<0,001	12,6 (9,2)
Petites articul°	92,2%	99,3%	88,1%	95,9%	0,006	0,413	0,197	91,9%	95,8%	0,184	94,6%
Grosses articul°	71,3%	81,9%	71,2%	78,7%	0,052	1,000	0,170	68,7%	79,3%	0,047	76,0%
Petites articul° exclusiv ^t	23,5%	18,1%	22,0%	19,3%	0,349	1,000	0,389	26,3%	18,3%	0,134	20,8%
Grosses articul° exclusiv ^t	2,6%	0,7%	5,1%	2,0%	0,333	0,409	0,711	3,0%	1,9%	0,683	2,2%
Petites ET grosses articul°	68,7%	81,2%	66,1%	76,6%	0,027	0,735	0,143	65,7%	77,5%	0,038	73,7%
Membres sup	92,2%	99,3%	84,7%	94,9%	0,006	0,187	0,336	91,9%	94,8%	0,319	93,9%
Membres inf	66,1%	80,4%	69,5%	77,2%	0,014	0,734	0,035	65,7%	76,5%	0,055	73,1%
Membres sup exclusiv ^t	28,7%	19,6%	23,7%	20,8%	0,103	0,589	0,130	29,3%	21,1%	0,118	23,7%
Membres inf exclusiv ^t	2,6%	0,7%	8,5%	3,0%	0,333	0,122	1,000	3,0%	2,8%	1,000	2,9%
Membres sup ET inf	63,5%	79,7%	61,0%	74,1%	0,005	0,869	0,055	62,6%	73,7%	0,062	70,2%
Symétrie	22,6%	22,5%	27,1%	23,9%	1,000	0,576	0,890	23,2%	23,5%	1,000	23,4%
Dérouillage matinal (min.)	98,8 (156,5)	157,8 (171,9)	145,8 (241,2)	154,2 (194,7)	0,005	0,123	0,006	97,0 (165,2)	150,9 (189,0)	0,015	133,8 (183,2)
Dérouillage matinal > 30'	55,7%	84,8%	57,6%	76,6%	<0,001	0,872	<0,001	52,5%	76,5%	<0,001	68,9%
Dérouillage matinal > 60'	36,5%	64,5%	42,4%	57,9%	<0,001	0,511	<0,001	34,3%	57,3%	<0,001	50,0%
Nodules rhumatoïdes	0,9%	4,3%	1,7%	3,6%	0,131	1,000	0,266	1,0%	3,3%	0,443	2,6%
Syndrome sec	27,8%	23,9%	22,0%	23,0%	0,663	0,581	0,344	28,3%	23,0%	0,326	24,8%
Psoriasis	8,7%	1,4%	18,6%	7,1%	0,004	0,097	0,663	6,1%	8,5%	0,648	7,7%
DAS	2,6 (0,9)	3,2 (1,0)	2,5 (1,0)	3,0 (1,0)	<0,001	0,481	<0,001	2,6 (0,9)	3,0 (1,0)	<0,001	2,8 (1,0)
DAS≤1,6	12,2%	2,9%	15,3%	6,6%	0,006	0,638	0,099	12,1%	7,0%	0,193	8,7%
1,6<DAS≤2,4	25,2%	13,8%	30,5%	18,8%	0,024	0,475	0,197	27,3%	18,3%	0,076	21,2%
2,4<DAS≤3,7	55,7%	59,4%	42,4%	54,3%	0,610	0,111	0,906	53,5%	55,4%	0,807	54,8%
3,7<DAS	7,0%	23,9%	11,9%	20,3%	<0,001	0,392	0,002	7,1%	19,2%	0,006	15,4%
HAQ	1,0 (0,7)	1,2 (0,7)	1,0 (0,8)	1,1 (0,8)	0,026	0,953	0,103	0,9 (0,7)	1,1 (0,8)	0,031	1,1 (0,7)

Tableau 4 (suite) : description de la cohorte VErA à 1 an du début des symptômes.

	Méthode "académique"						Méthode "pragmatique"			Total	
	RI 115	PR 138	AR 59	RC (PR+AR) 197	p RI vs PR	p RI vs AR	p RI vs RC	RI 100	RC 212		p RI vs RC
<u>DONNEES BIOLOGIQUES</u>											
VS (mm)	26,8 (24,1)	34,3 (25,6)	26,4 (26,2)	32,0 (26,0)	0,018	0,916	0,084	25,5 (22,3)	32,2 (26,5)	0,031	30,1 (25,4)
VS >N	72,2%	81,9%	61,0%	75,6%	0,071	0,168	0,505	70,7%	76,1%	0,331	74,4%
CRP (mg/L)	21,7 (32,6)	28,6 (33,8)	20,3 (30,3)	26,1 (32,9)	0,102	0,779	0,254	19,2 (28,3)	27,0 (34,5)	0,050	24,5 (32,8)
CRP >N	51,3%	71,7%	49,2%	65,0%	0,001	0,873	0,023	47,5%	65,7%	0,003	59,9%
FR-Latex >N	18,3%	44,9%	6,8%	33,5%	<0,001	0,043	0,004	16,2 (68,4)	102,1 (321,3)	0,009	27,9%
FR-WR >N	9,6%	41,3%	3,4%	29,9%	<0,001	0,223	<0,001	5,1 (27,0)	55,7 (200,8)	0,013	22,4%
Anti-CCP-2 >N	7,8%	42,8%	5,1%	31,5%	<0,001	0,753	<0,001	3,9 (17,6)	23,0 (39,9)	<0,001	22,8%
FR-IgG (UI/mL)	31,9 (27,7)	62,0 (71,6)	26,7 (20,0)	51,3 (62,9)	<0,001	0,202	<0,001	32,4 (28,6)	49,6 (61,0)	<0,001	44,2 (53,4)
FR-IgA (UI/mL)	15,4 (93,9)	63,8 (163,6)	6,4 (21,7)	46,5 (139,6)	0,005	0,469	0,035	17,0 (101,1)	43,4 (134,7)	0,083	35,0 (125,4)
FR-IgM (UI/mL)	7,8 (17,5)	53,6 (107,6)	6,3 (16,7)	39,4 (92,9)	<0,001	0,578	<0,001	8,5 (18,6)	36,6 (89,9)	0,002	27,7 (76,0)
YKL40 (mg/L)	131,8 (207,5)	131,1 (152,0)	114,8 (138,3)	126,2 (147,8)	0,974	0,571	0,781	139,4 (221,7)	123,1 (143,5)	0,436	128,3 (172,0)
CTX-I (mg/L)	3114,0 (2469,0)	5882,6 (9476,4)	2548,8 (1836,2)	4884,2 (8130,9)	0,003	0,123	0,024	3051,6 (2462,8)	4780,2 (7856,0)	0,033	4231,7 (6680,6)
PYD (nM/L)	8,0 (11,2)	9,1 (8,7)	6,0 (5,8)	8,1 (8,1)	0,395	0,203	0,891	8,2 (12,0)	8,0 (7,9)	0,840	8,1 (9,3)
DPD (nM/L)	1,0 (2,5)	0,8 (0,7)	0,7 (1,0)	0,7 (0,8)	0,281	0,323	0,162	1,0 (2,7)	0,7 (0,8)	0,120	0,8 (1,7)
<u>DONNEES RADIOLOGIQUES</u>											
Sharp Pincement/168	4,0 (4,8)	3,9 (4,4)	5,1 (7,8)	4,2 (5,7)	0,850	0,251	0,688	4,1 (4,8)	4,1 (5,6)	0,957	4,1 (5,4)
Sharp Erosion/280	0,3 (0,9)	1,5 (3,9)	0,6 (1,0)	1,3 (3,3)	<0,001	0,063	0,003	0,3 (0,6)	1,2 (3,2)	0,004	0,9 (2,7)
Sharp Total/448	4,2 (5,0)	5,4 (7,2)	5,6 (8,3)	5,5 (7,5)	0,146	0,170	0,120	4,3 (4,9)	5,3 (7,4)	0,220	5,0 (6,7)

RI : rhumatismes inclassés ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; AR : autres rhumatismes ; RC : rhumatisme classé ; Nb : nombre ; articul^o : articulation ; exclusiv^t : exclusivement ; sup : supérieur ; inf : inférieurs ; DAS : *Disease Activity Index* ; HAQ : *Health Assessment Questionnaire* ; VS : vitesse de sédimentation à la première heure ; CRP : *C-reactive protein* ; FR-Latex : facteur rhumatoïde par la technique du latex ; FR-WR : facteur rhumatoïde par la technique de Waaler-Rose ; anti-CCP-2 : *anti-cyclic citrullinated peptide 2* ; FR-IgG : Isotype IgG du facteur rhumatoïde ; FR-IgA : Isotype IgA du facteur rhumatoïde ; FR-IgM : Isotype IgM du facteur rhumatoïde ; YKL40 : *chitinase-3-like protein 1 ou human cartilage glycoprotein 39* ; CTX-I : *cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen* ; PYD : pyridiloline ; DPD : désoxypyridiloline. Petites articulations : poignets, métacarpophalangiennes, interphalangiennes proximales et métatarsophalangiennes. Grosses articulations : épaules, coudes, hanches et chevilles. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne (déviation standard) et les variables qualitatives en proportions. Les valeurs de p sont issues de tests de Student pour les variables quantitatives et de tests de Fisher pour les variables qualitatives.

L'atteinte articulaire touchait moins souvent les grosses articulations (68,7 % *versus* 79,3 % ; $p=0,047$). Elle touchait moins souvent les petites et les grosses articulations (65,7 % *versus* 77,5 % ; $p=0,038$).

Le dérouillage matinal était significativement moins important chez les patients RI (97,0 minutes *versus* 150,9 minutes ; $p<0,001$). La sévérité du rhumatisme était moins importante dans le groupe RI (DAS=2,6 *versus* 3,0 ; $p=0,001$). Le retentissement fonctionnel, évalué par le HAQ, était moins important dans chez les patients RI (0,9 *versus* 1,1 ; $p=0,031$).

La VS et la CRP étaient moins élevées lorsque le rhumatisme demeurait inclassé (respectivement VS=25,5 mm à la première heure *versus* 32,2 et CRP=19,2 mg/L *versus* 27,0 ; $p=0,031$ et 0,050). On trouvait moins souvent de facteur rhumatoïde dans le groupe RI et ce quelle que soit la méthode de détection utilisée ($p=0,009$ pour le latex; $p=0,013$ pour le Waaler-Rose), c'était également le cas des anticorps anti-CCP-2 (3,9 % *versus* 23,0 % ; $p<0,001$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour les marqueurs du remodelage osseux et cartilagineux à l'exception du CTX-I (3051,6 nM/L *versus* 4780,2 ; $p=0,033$).

Enfin, le score de Sharp « érosion » était significativement moins important dans les RI que dans les RC (0,3 *versus* 1,2 ; $p=0,004$).

Courbe de survie

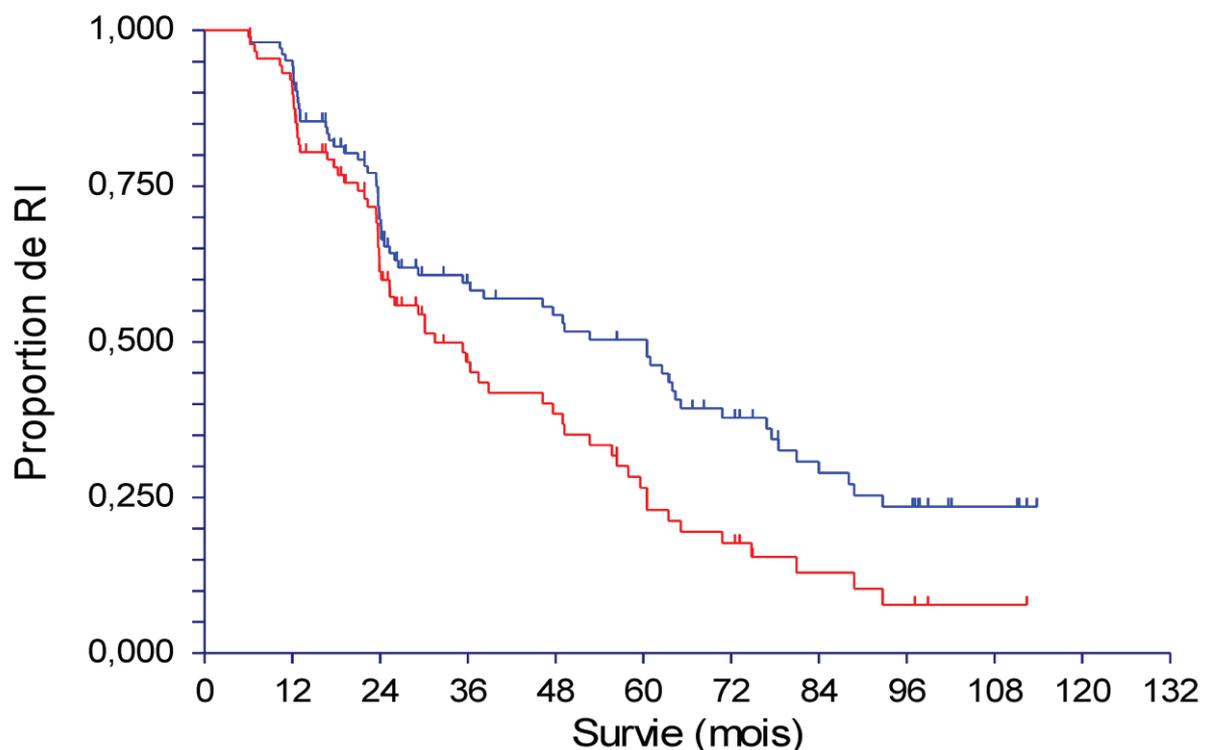


Figure 6 : Courbes de survie du statut de rhumatisme inclassé (RI) à 1 an du début des symptômes en fonction du temps selon la méthode « académique » (courbe bleue) et la méthode « pragmatique » (courbe rouge). L'effectif initial selon la méthode « académique » est de 105 patients et, selon la méthode « pragmatique », de 89 patients.

5- Analyse de la survie des rhumatismes inclassés à 1 an du début des symptômes

Classement selon la méthode « académique »

La médiane de survie était de 60,5 mois (figure 6).

En analyse univariée, les paramètres suivants étaient prédictifs de classement : atteinte exclusivement des grosses articulations ($p=0,120$) ; absence d'atteinte des petites et des grosses articulations ($p=0,143$) ; DAS supérieur à la médiane ($p=0,008$) ; absence de DAS compris entre 1,6 et 2,4 ($p=0,094$) ; facteur rhumatoïde par la technique du Waaler-Rose supérieur à la normale ($p=0,043$) ; CTX-I inférieur à la médiane ($p=0,131$) ; présence de psoriasis ($p=0,039$).

Par analyse multivariée, les paramètres prédictifs du classement étaient un DAS supérieur à la médiane (Hazard Ratio (HR)=3,45, $p<0,001$), la présence d'un psoriasis cutané (HR=2,85 ; $p=0,009$), un CTX-I supérieur à la médiane -facteur protecteur- (HR=0,58 ; $p=0,046$) et une atteinte des petites et des grosses articulations -facteur protecteur (HR=0,38 ; $p=0,006$). (tableau 5 et figure 7).

Tableau 5 : résultats de l'analyse multivariée à 1 an du début des symptômes selon la méthode « académique ».

Paramètre	n	HR	p	IC
DAS > médiane	42	3,45	<0,001	[1,81 - 6,58]
Psoriasis cutané	11	2,85	0,009	[1,30 - 6,28]
CTX-I > médiane	48	0,58	0,046	[0,34 - 0,99]
Atteinte des petites ET des grosses articulations	74	0,38	0,006	[0,19 - 0,76]
Atteintes des grosses articulations exclusivement	2	2,94	0,155	[0,66 - 13,05]

n : nombre de patients (/105) ; HR : Hazard Ratio ; IC : intervalle de confiance ; DAS : *Disease Activity Index* ; CTX-I : *cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen*.

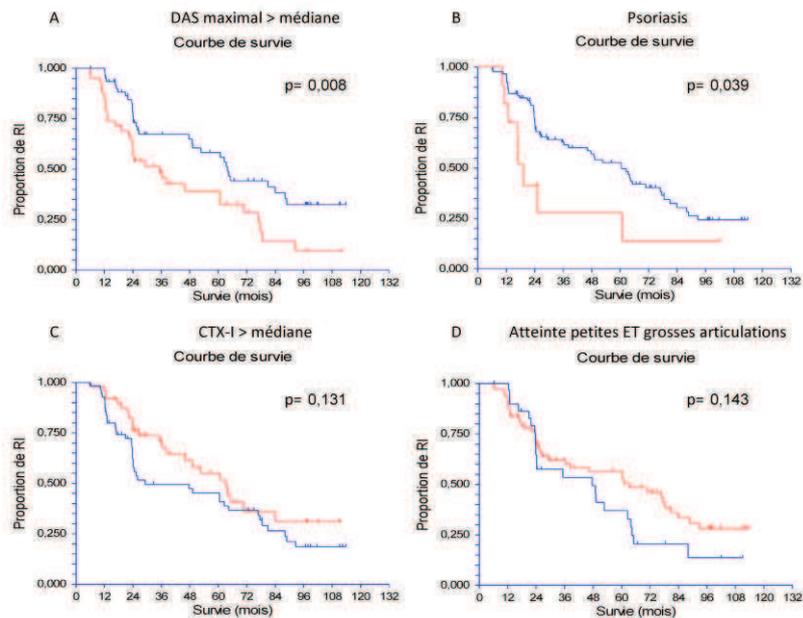


Figure 6 : Courbes de survie des rhumatismes inclassés (RI) selon la méthode « académique » après 1 an d'évolution des symptômes en fonction des paramètres significatifs après analyse multivariée.

La courbe rouge représente les patients qui remplissent la condition indiquée, la courbe bleue ceux qui ne la remplissent pas. Les valeurs de p sont issues du test de Logrank. Les effectifs des différents groupes sont : **A** : courbe rouge : 42 ; courbe bleue : 63 ; **B** : courbe rouge : 11, courbe bleue : 94 ; **C** : courbe rouge : 48, courbe bleue : 57 ; **D** : courbe rouge : 74, courbe bleue : 31. DAS : *Disease Activity Index* ; CTX-I : *cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen*.

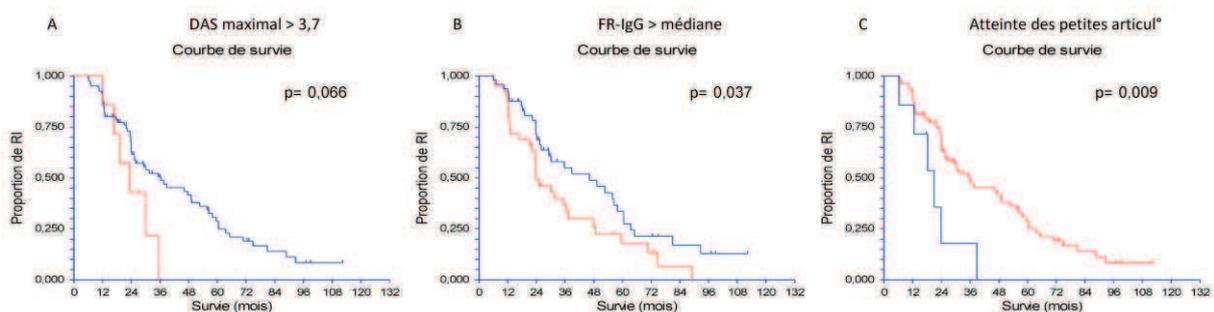


Figure 7 : Courbes de survie des rhumatismes inclassés (RI) selon la méthode « pragmatique » après 1 an d'évolution des symptômes en fonction des paramètres significatifs après analyse multivariée.

La courbe rouge représente les patients qui remplissent la condition indiquée, la courbe bleue ceux qui ne la remplissent pas. Les valeurs de p sont issues du test de Logrank. Les effectifs des différents groupes sont : **A** : courbe rouge : 7 ; courbe bleue : 82 ; **B** : courbe rouge : 40, courbe bleue : 49 ; **C** : courbe rouge : 82, courbe bleue : 7. DAS : *Disease Activity Index* ; FR-IgG : Isotype IgG du facteur rhumatoïde ; articulo° : articulation.

Classement selon la méthode « pragmatique »

L'analyse globale de la survie montrait une médiane de survie de 31,5 mois (figure 6).

En analyse univariée, les paramètres suivants paraissaient prédictifs du classement : absence d'atteinte douloureuse des membres supérieurs ($p=0,085$) ; absence d'atteinte des petites articulations ($p=0,009$) ; atteinte exclusive des grosses articulations ($p=0,012$) ; absence d'atteinte à la fois des petites et des grosses articulations ($p=0,025$) ; absence de signe extra-articulaire ($p=0,052$) ; DAS supérieur à 3,7 ($p=0,066$) ; taux d'isotype IgG du facteur rhumatoïde supérieur à la médiane ($p=0,037$).

Par analyse multivariée, étaient prédictifs du classement un DAS supérieur à 3,7 ($HR=3,19$, $p=0,014$), un taux d'isotype IgG du facteur rhumatoïde supérieur à la médiane ($HR=1,86$; $p=0,019$), l'atteinte des petites articulations –facteur protecteur- ($HR=0,35$; $p=0,033$). Enfin on pouvait noter une tendance à la significativité pour l'atteinte des petites et des grosses articulations –facteur protecteur- ($HR=0,56$; $p=0,061$) (tableau 6 et figure 8).

Tableau 6 : résultats de l'analyse multivariée à 1 an du début des symptômes selon la méthode « pragmatique ».

Paramètre	n	HR	p	IC
DAS > 3,7	7	3,19	0,014	[1,27 - 8,04]
FR-IgG > médiane	40	1,86	0,019	[1,11 - 3,11]
Atteinte des petites articulations	82	0,35	0,033	[0,13 - 0,92]
Atteinte des petites ET des grosses articulations	60	0,56	0,061	[0,30 - 1,03]

n : nombre de patients (/89) ; HR : Hazard Ratio ; IC : intervalle de confiance ; DAS : *Disease Activity Index* ; FR-IgG : Isotype IgG du facteur rhumatoïde.

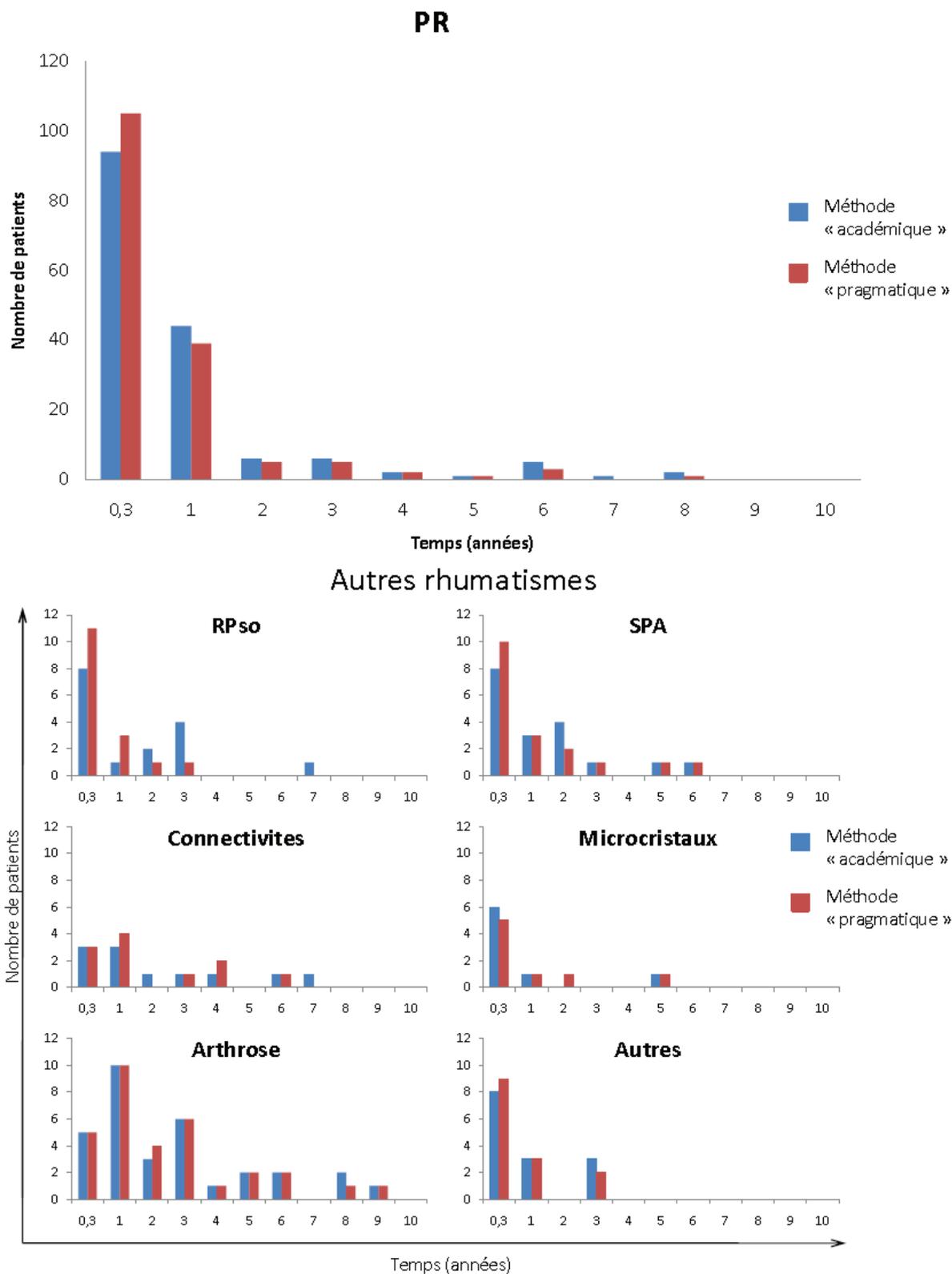


Figure 8 : inventaire des diagnostics portés en fonction du temps.

La date de diagnostic retenue pour la méthode « pragmatique » est celle du début de l'hésitation diagnostique ou de la rémission, le diagnostic finalement retenu étant celui de la méthode « académique ». PR : polyarthrite rhumatoïde ; RPso : rhumatisme psoriasique ; SPA : spondyloarthrite.

6- Inventaire des diagnostics en fonction du temps

L'analyse de la courbe de survie du statut RI selon la méthode « académique » (figure 3) montre qu'après 81,2 mois de suivi, soit environ 7 ans, 75 % des patients ont pu être classés. Les diagnostics portés après cette date ont été : 2 PR et 3 arthrose (figure 8).

L'analyse de la survie du statut de RI selon la méthode « pragmatique » (figure 3) montre qu'après 52,2 mois, soit 4,3 ans, 75 % des patients ont pu être classés. Les diagnostics portés après cette date étaient : 5 PR, 2 spondyloarthrite, 4 arthrose et 1 connectivite (figure 8).

Notons qu'après 81,2 mois, soit environ 7 ans, 90 % des patients ont pu être classés (seuls 3 patients feront l'objet d'un diagnostic ultérieur : 1 PR et 2 arthrose) et qu'après un délai de 8 ans 1 seul diagnostic (arthrose) sera porté.

Les patients dont le diagnostic avait pu être porté à 7 ans, étaient déjà classés à 6 ans d'évolution, la différence notée sur la courbe de survie traduisant la rémission d'un RI qui a alors été considéré comme classé.

III- DISCUSSION

Les RI avaient une atteinte articulaire moins diffuse et moins sévère que l'ensemble des RC et ce, quelle que soit la méthode de classement (« académique » ou « pragmatique ») ou le moment auquel était porté le diagnostic (à l'inclusion ou à 1 an).

L'analyse de la survie du statut de RI a permis d'identifier des facteurs prédictifs différents selon les approches « académique » ou « pragmatique » mais également selon que l'on se place à l'inclusion ou après 1 an d'évolution des symptômes. Néanmoins, de nombreux facteurs prédictifs de classement semblent liés à une plus forte activité du rhumatisme.

L'utilisation de l'approche « pragmatique » a permis de classer plus rapidement les patients. Enfin, l'inventaire des diagnostics en fonction du temps montre qu'après 7 ans d'évolution, en recourant à une approche pragmatique, il est peu pertinent de tenter de classer un rhumatisme inclassé.

1- Analyse critique de la cohorte VErA

La cohorte VErA est la première cohorte prospective française, multicentrique, composée d'un nombre important de patients, avec un suivi prolongé, de 10 ans et avec assez peu de perdus de vue.

Le recrutement des patients était de type « population générale », et donc proche de la « vraie vie ».

Dans la cohorte VErA, les critères d'inclusion étaient peu restrictifs (au moins 2 articulations gonflées depuis plus de 4 semaines et moins de 6 mois), correspondant aux cas de rhumatismes inflammatoires, débutants communément rencontrés. L'ancienneté de la maladie était en moyenne de 4,1 mois et constamment inférieure à 6 mois, il s'agissait donc de rhumatismes tout débutants.

Sur le plan thérapeutique, la population recrutée était « vierge » de traitement et le traitement ultérieur était peu agressif à la phase initiale, attitude éthiquement possible à l'époque. Des recommandations thérapeutiques avaient été données aux rhumatologues traitants, ce qui a permis d'obtenir une certaine homogénéité de la prise en charge pendant les 2 premières années. De plus, cette attitude thérapeutique a permis de s'approcher de

l'évolution « naturelle » du rhumatisme. Ainsi, nous n'étions pas dans les conditions où la prescription d'un traitement de fond retarde sinon empêche la progression du statut de RI vers une authentique PR (11).

Les patients atteints d'une forme plus sévère de rhumatisme n'ont pas été exclus de la cohorte. En effet, l'utilisation d'une courte corticothérapie était autorisée pour les rhumatismes très actifs avec inclusion très rapide dans la cohorte.

Il peut être reproché à la cohorte VERA d'avoir inclus exclusivement les patients avec au moins 2 articulations gonflées et donc d'exclure les patients présentant une monoarthrite. Toutefois, l'évolution d'une monoarthrite vers un rhumatisme inflammatoire persistant, comme la PR, s'avère inhabituelle (12).

Les paramètres évalués ont été ceux dont dispose facilement le clinicien. On peut reprocher l'absence d'exploration magnétique ou ultrasonographique, ces dernières ayant montré leur utilité dans la prédiction du développement ultérieur d'une PR (13–16). Toutefois, ces éléments n'étaient pas disponibles au moment du recrutement. Par ailleurs, en pratique quotidienne, ces techniques sont inconstamment disponibles et leur interprétation non univoque.

Le diagnostic a été porté par un comité de 3 experts après un suivi prolongé. Cette approche était indispensable dans la mesure où nous souhaitions différencier les RI de l'ensemble des autres rhumatismes. Par ailleurs, cette approche diagnostique a été optimisée en recourant au filtre « pragmatique » puisque les hésitations diagnostiques sans conséquence thérapeutique ne retardaient plus le diagnostic. Cette approche « pragmatique » était plus pertinente puisque, si le délai diagnostique était peu modifié au cours des 3 premières années d'évolution, il diminuait nettement après ce délai (figures 3 et 6).

Le choix des critères de Pinals pour définir la rémission (annexe 2) peut paraître obsolète mais rappelons que les nouveaux critères de rémission dans la PR sont tout récents (17). En outre, certaines données manquaient pour les appliquer *a posteriori*. De plus, ces critères sont validés pour la PR mais non pour d'autres rhumatismes. Enfin, les critères de Pinals modifiés, que nous avons utilisés, nous semblent suffisamment « génériques » pour être appliqués non seulement à la PR mais également à tout autre rhumatisme inflammatoire. Ils ont, en outre, le mérite d'être très exigeants.

Tous les efforts possibles ont été mis en œuvre pour tenter de compléter les données manquantes en essayant de contacter directement les patients ou, à défaut, leur médecin. Les données issues de ce travail n'ont malheureusement pas pu être exploitées car la date des diagnostics portés était trop imprécise. Néanmoins, il est rassurant de constater qu'il n'y a eu que peu de changement diagnostique chez les patients pour lesquels nous avons pu obtenir des informations. De plus, ces changements avaient peu d'incidence thérapeutique.

2- Analyse critique des résultats

Les critères d'inclusion des patients de la cohorte sont difficiles à comparer à ceux des autres cohortes de rhumatismes inflammatoires débutants ils sont très différents d'une étude à une autre (tableau 7).

Tableau 7 : principaux critères d'inclusion et répartition des diagnostics dans les cohortes de rhumatismes inflammatoires débutants.

	n	NAG	Durée	RI	PR	AR
VErA « académique » (inclusion)	312	2	< 6 mois	58%	30%	12%
VErA « pragmatique » (inclusion)				52%	48% *	
VErA « académique » (1 an)				37%	44%	19%
VErA « pragmatique » (1 an)				32%	68% *	
Melbourne (19)	222	2	< 2 semaines	32%	40%	28%
Leiden EAC (20)(21)	1000	1	< 2 ans	29%	10%	62%
JBI EAC (22)	316	2	< 3 ans	29%	71%	0%
Leeds EAC (23)	100	1	< 1 an	23%	50%	27%
ESPOIR (18)	813	2	< 6 mois	29%	71%	0%
Séville (24)	167	2	< 1 an	37%	44%	19%
NOR-VEAC (25)	658	1	< 16 semaines			
Autriche (26)(27)	108	0	< 3 mois	29%	46%	25%
REACH (28)	513	0	< 1 an	45%		55%
Bretagne (29)	270	1	< 1 an	23%	35%	43%
CONAART (30)	413	1	< 2 ans	40%	44%	15%

n : nombre de patients recrutés ; NAG : nombre d'articulations gonflées nécessaires à l'inclusion ; durée : durée d'évolution du rhumatisme à l'inclusion ; RI : rhumatisme inclassé ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; AR : autres rhumatismes.

* le recours à la méthode pragmatique ne permettant pas de différencier les PR des AR, le pourcentage indiqué correspond aux rhumatismes classés (PR+AR).

Par exemple, dans la cohorte ESPOIR, les critères d'inclusion exigeaient, à l'instar de notre cohorte, 2 articulations gonflées pendant plus de 6 semaines et moins de 6 mois. En

revanche, il était exigé un diagnostic certain ou une forte probabilité de PR (18). Ce dernier élément explique la très forte représentation des PR et le faible nombre de RI et d'AR.

Les caractéristiques démographiques des patients de la cohorte VErA sont, pour les mêmes raisons, difficiles à comparer aux autres cohortes. Toutefois, lorsque les données sont disponibles, nous ne trouvons pas de différence notable entre les caractéristiques de la cohorte VErA et celles des autres cohortes de rhumatismes inflammatoires débutants. L'âge moyen à l'inclusion est compris entre 48 et 58,6 ans (51,7 ans dans la cohorte VErA) ; le nombre d'articulations douloureuses entre 1 et 8,4 (8,1 dans la cohorte VErA) ; le nombre d'articulations gonflées entre 0 et 8 (9,3 dans la cohorte VErA) ; la VS entre 14 et 36 mm à la première heure (26,3 dans la cohorte VErA) ; la CRP entre 5 et 28,7 mg/L (20,6 dans la cohorte VErA) ; la présence du facteur rhumatoïde entre 11,2 et 58 % (20 % dans la cohorte VErA) ; celle des anti-CCP-2 entre 14,2 et 38,7 % (22,8 % dans la cohorte VErA) (18–21,24–28,31).

Les caractéristiques démographiques des patients dont le rhumatisme ne pouvait être classé à l'inclusion sont également comparables, ici encore, malgré des critères d'inclusion différents. L'âge moyen à l'inclusion est compris entre 44,6 et 53 ans (52,2 et 52,6 ans respectivement selon le filtre « académique » ou « pragmatique » dans la cohorte VErA) ; le nombre d'articulations douloureuses entre 6,48 et 15 (6,6 et 6,4 dans la cohorte VErA) ; le nombre d'articulations gonflées entre 4 et 12 (7,2 et 6,8 dans la cohorte VErA) ; la positivité du facteur rhumatoïde entre 15 et 35 % (15 et 14,8 % dans la cohorte VErA) (22,23,28,30,31)

La comparaison des RI aux RC (PR+AR) montre que les RI ont une atteinte articulaire globalement moins sévère que les RC à l'inclusion comme à 1 an du début des symptômes, que ce soit en termes de nombre d'articulations atteintes, de durée du dérouillage matinal, de score d'activité ou de retentissement fonctionnel. Ces différences semblent essentiellement dues aux différences existant entre les PR et les RI puisqu'elles ne sont pas retrouvées lorsqu'on compare les RI aux AR.

En revanche, il existe une atteinte moins diffuse dans le groupe RI avec une atteinte moins fréquente des membres inférieurs ; cette différence est également trouvée que l'on

compare les RI aux PR ou aux AR. Elle est retrouvée à l'inclusion et à 1 an d'évolution, selon la méthode « académique » et seulement à l'inclusion selon la méthode « pragmatique ». Notons que le risque alpha est de 0,055 selon la méthode « pragmatique » à 1 an. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature des facteurs expliquant cette différence observée.

En ce qui concerne les paramètres biologiques, le syndrome inflammatoire est moindre dans le groupe RI ; il en va de même de la recherche de facteur rhumatoïde et d'anticorps anti-CCP-2. Ici encore, ces différences semblent liées au groupe PR et ne sont pas retrouvées lorsqu'on compare les RI aux AR.

Nous n'avons pas trouvé de différence en ce qui concerne les marqueurs du remodelage osseux et cartilagineux à l'exception de la pyridinoline qui est plus élevée chez les RC que les RI. Cette différence semble, ici encore, liée au groupe des PR. En effet, nous n'avons pas retrouvé de différence en comparant les AR aux RI. Rappelons que nous avons précédemment montré que la pyridinoline était associée à la survenue des érosions dans la PR (8). Jensen *et al* ont trouvés un taux sérique de pyridinoline plus élevé chez des patients atteints de PR par comparaison à des patients atteints de RI. Dans cette étude, cette élévation de la pyridinoline était corrélée au niveau d'activité de la maladie (32).

Comme attendu, le score de Sharp érosion est significativement plus élevé dans le groupe PR à l'inclusion et à 1 an d'évolution. Il l'est également dans le groupe des RC par comparaison aux RI, quelle que soit la méthode de classement ou le moment de l'analyse. Cette différence est très certainement due à la forte représentation des PR au sein des RC puisqu'elle n'est pas retrouvée lorsqu'on compare les RI aux AR. Nous notons également que le score de Sharp pincement est, quant à lui, plus élevé dans le groupe des AR de manière significative à l'inclusion. On peut supposer que, si l'érosion oriente fortement vers la PR, le pincement est plutôt évocateur d'un autre rhumatisme. Il faudrait cependant d'autres études pour confirmer cette hypothèse.

L'analyse de la survie du statut de rhumatisme inclassé a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs prédictifs du classement. Néanmoins, ils sont à interpréter avec prudence pour plusieurs raisons. D'abord, aucun de ces facteurs n'est commun aux 2 approches ni aux 2 temps d'analyse. Ensuite, les effectifs de patients concernés par ces facteurs sont souvent faibles ou, au contraire, très importants ; leur pertinence clinique est alors contestable.

Enfin, certains de ces facteurs n'étaient que faiblement significatifs en analyse univariée avec des courbes de survie qui étaient peu distinctes. Finalement, les seuls facteurs prédictifs qui semblent solides sont ceux qui sont en rapport avec la sévérité ou l'activité du rhumatisme : le dérouillage matinal supérieur à 60 minutes, le nombre d'articulations gonflées supérieur à la médiane, le DAS supérieur à la médiane ou la présence d'isotype IgG du facteur rhumatoïde. Cette analyse mériterait d'être reconduite après une sélection plus drastique des paramètres candidats à l'analyse multivariée afin de ne pas « saturer » le modèle d'informations peu pertinentes.

Enfin, il semble raisonnable de proposer le délai de 6 ans comme délai après lequel il est inutile d'essayer de classer un RI car seule 1 PR a été diagnostiquée passer ce laps de temps. Néanmoins, ce diagnostic mérite quelques commentaires. D'abord, il s'agit d'une PR faiblement active puisque le DAS maximal noté au cours de son évolution a été de 2,33. Ensuite, le diagnostic d'expert a pu être posé devant l'apparition d'une érosion d'une tête métatarsienne ce qui pourrait nous conduire à revoir notre conclusion quant au délai à partir duquel il est inutile d'essayer de classer un rhumatisme. Toutefois, un des objectifs de la cohorte VErA étant d'évaluer l'apport diagnostique des anti-CCP-2, cette donnée ne leur était pas présentée au moment de leur expertise. Hors, ce patient présentait des anti-CCP-2 élevés (100 UI/mL) en l'absence de facteur rhumatoïde, le diagnostic aurait probablement été beaucoup plus précoce si les experts l'avaient su. En effet, si on avait appliqué les critères ACR/EULAR 2010, le diagnostic de PR aurait pu être porté dès la première visite avec 7 points obtenus sur 6 nécessaires (7).

Même si la majorité des diagnostics portés l'est au cours des 3 premières années d'évolution des symptômes, il y a eu quelques diagnostics portés entre la troisième et la sixième année qui ont pu avoir des conséquences thérapeutiques, en particuliers des PR, des spondyloarthrites et des connectivites. Seuls les diagnostics d'arthroses ont persisté jusqu'à la neuvième année d'évolution.

Conclusion

Les RI se distinguent des RC par un niveau d'activité plus faible et une atteinte moins fréquente des membres inférieurs. Les facteurs prédictifs du maintien du statut de RI sont en rapport avec une activité ou une sévérité moins importante du rhumatisme. Il paraît inutile d'essayer de classer un rhumatisme après 6 ans d'évolution.

Dans l'avenir, nous allons essayer d'optimiser le modèle de prédiction du classement en étant plus strict sur les critères d'éligibilité à l'analyse multivariée et en revoyant les valeurs seuils pour les variables continues afin d'éviter les déséquilibres d'effectifs. Nous prévoyons également d'étudier la cinétique du classement en y intégrant les nouveaux critères diagnostics de la PR. Ces critères ayant été validés pour pouvoir engager un traitement de fond précocement dans la PR, leur analyse nous permettra de rendre plus pertinente encore la méthode « pragmatique ».

Références bibliographiques

1. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, *et al.* Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1427–30.
2. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis - is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl.* 2007;80:1–7.
3. Hazes JMW, Luime JJ. The epidemiology of early inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:381–90.
4. Raza K, Filer A. Predicting the development of RA in patients with early undifferentiated arthritis. *Best Practice Res Clin Rheumatol.* 2009;23:25–36.
5. Kuriya B, Cheng CK, Chen HM, Bykerk VP. Validation of a prediction rule for development of rheumatoid arthritis in patients with early undifferentiated arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;68:1482–5.
6. El Miedany Y, Youssef S, Mehanna AN, El Gaafary M. Development of a scoring system for assessment of outcome of early undifferentiated inflammatory synovitis. *Joint Bone Spine.* 2008;75:155–62.
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569–81.
8. Loët XL, Brazier M, Mejjad O, Boumier P, Daragon A, Gayet A, *et al.* Serum IgA rheumatoid factor and pyridinoline in very early arthritis as predictors of erosion(s) at two years: A simple model of prediction from a conservatively treated community-based inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1739–47.
9. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 2000;27:261–3.
10. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1981;24:1308–15.
11. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Roday HK, Hulsmans HMJ, *et al.* Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1424–32.
12. Inaoui R, Bertin P, Preux P-M, Trèves R. Outcome of patients with undifferentiated chronic monoarthritis: retrospective study of 46 cases. *Joint Bone Spine.* 2004;71:209–13.

13. Machado PMMC, Koevoets R, Bombardier C, van der Heijde DM. The value of magnetic resonance imaging and ultrasound in undifferentiated arthritis: a systematic review. *J Rheumatol Suppl.* 2011;87:31–7.
14. Salaffi F, Ciapetti A, Gasparini S, Carotti M, Filippucci E, Grassi W. A clinical prediction rule combining routine assessment and power Doppler ultrasonography for predicting progression to rheumatoid arthritis from early-onset undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:686–94.
15. Weber U, Østergaard M, Lambert RGW, Maksymowych WP. The impact of MRI on the clinical management of inflammatory arthritides. *Skeletal Radiol.* 2011;40:1153–73.
16. Duer-Jensen A, Hørslev-Petersen K, Hetland ML, Bak L, Ejbjerg BJ, Hansen MS, *et al.* Bone edema on magnetic resonance imaging is an independent predictor of rheumatoid arthritis development in patients with early undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2192–202.
17. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, *et al.* American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63:573–86.
18. Combe B, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daurès J-P, Dougados M, *et al.* The ESPOIR cohort: A ten-year follow-up of early arthritis in France. *Joint Bone Spine.* 2007;74:440–5.
19. Stockman A, Tait BD, Wolfe R, Brand CA, Rowley MJ, Varney MD, *et al.* Clinical, laboratory and genetic markers associated with erosions and remission in patients with early inflammatory arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatol Int.* 2006;26:500–9.
20. van Aken J, van Bilsen JH, Allaart CF, Huizinga TW, Breedveld FC. The Leiden Early Arthritis Clinic. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5 Suppl 31):S100–105.
21. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:357–65.
22. Jansen LMA, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BAC. One year outcome of undifferentiated polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:700–3.
23. Quinn MA, Green MJ, Marzo-Ortega H, Proudman S, Karim Z, Wakefield RJ, *et al.* Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3039–45.
24. Reneses S, Pestana L, Fernandez-Suarez A, Criado R, Wichmann I, Garcia A, *et al.* A recent onset inflammatory polyarthritis register in Spain: factors that predict remission. *Scand J Rheumatol.* 2007;36:378–85.

25. Mjaavatten MD, Haugen AJ, Helgetveit K, Nygaard H, Sidenvall G, Uhlig T, *et al.* Pattern of joint involvement and other disease characteristics in 634 patients with arthritis of less than 16 weeks' duration. *J Rheumatol.* 2009;36:1401–6.
26. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJM, Nell VKP, Dunky A, Uffmann M, *et al.* Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol.* 2002;29:2278–87.
27. Machold KP, Nell VP, Stamm TA, Eberl G, Steiner G, Smolen JS. The Austrian Early Arthritis Registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5 Suppl 31):S113–117.
28. Alves C, Luime JJ, van Zeben D, Huisman A-M, Weel AEAM, Barendregt PJ, *et al.* Diagnostic performance of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis and two diagnostic algorithms in an early arthritis clinic (REACH). *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1645–7.
29. Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S, *et al.* Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2485–91.
30. Marcos J, Waimann C, Dal Pra F, Hogrefe J, Retamozo S, Caeiro F, *et al.* General characteristics of an early arthritis cohort in Argentina. *Rheumatology (Oxford).* 2010;50:110–6.
31. Nielen MMJ, van der Horst AR, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma IE, van de Stadt RJ, Aarden L, *et al.* Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1199–204.
32. Jensen T, Klarlund M, Hansen M, Jensen KE, Skjødt H, Hyldstrup L. Connective tissue metabolism in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity, bone mineral density, and radiographic outcome. *J Rheumatol.* 2004;31:1698–708.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Indice de Ritchie et Disease Activity Score (DAS).

Indice de Ritchie :

Il porte sur 53 articulations : temporomandibulaires, acromioclaviculaires, sternocostoclaviculaires, épaules, coudes, poignets, métacarpophalangiennes (MCP), interphalangiennes proximales (IPP) des doigts, hanches, genoux, chevilles, sous-taliennes, médiopieds, métatarsophalangiennes (MTP).

Les articulations IPP des doigts, MCP, MTP, temporomandibulaires, acromioclaviculaires, sternocostoclaviculaires sont examinées et chiffrées en groupe. Le score le plus élevé d'une articulation particulière vaut pour l'ensemble du groupe.

La douleur articulaire évaluée dans chaque articulation va de 0 à 3 :

0 : Pas de douleur.

1 : Douleur à la palpation.

2 : Douleur et sursaut.

3 : Sursaut et retrait.

Le nombre d'articulations gonflées :

L'indice porte sur 44 articulations : acromioclaviculaires, sternocostoclaviculaires, épaules, coudes, poignets, MCP, MTP, IPP des doigts, genoux, chevilles.

Chaque articulation est évaluée quant à la présence ou non d'un gonflement sur les sites articulaires étudiés.

DAS :

Le DAS (*Disease Activity Score*) est un indice composite d'activité de la PR élaboré par l'EULAR (*European League against rheumatism*) développé initialement pour 44 articulations pour le nombre de synovites et 53 sites de l'indice de Ritchie.

Le calcul du DAS se fait selon l'une des formules suivantes en fonction des critères pris en compte :

DAS = [0,53938 √ indice de Ritchie] + [0,06465 √(nombre synovites)] + [0,330 Ln (vitesse de sédimentation)] + [0,00722 (appréciation globale de la maladie par le patient)].

DAS = [0,53938 √ indice de Ritchie] + [0,06465 √(nombre synovites)] + [0,330 Ln (vitesse de sédimentation)] + 0,024

Trois niveaux d'activité ont été définis pour la PR :

PR de faible niveau d'activité : $DAS \leq 2,4$;

PR modérément active : $2,4 < DAS \leq 3,7$;

PR active : $DAS > 3,7$.

L'évaluation de la réponse thérapeutique entre 2 mesures

DAS à la mesure finale	Amélioration du DAS par rapport à la valeur de base :		
	> 1.2	> 0.6 et ≤ 1.2	≤ 0.6
≤ 2,4	Bons répondeurs	Répondeurs modérés	
> 2,4 et ≤ 3,7			
> 3,7		Non répondeurs	

La valeur du seuil de rémission définie pour le DAS est la suivante :

$DAS < 1,6$.

ANNEXE 2 : Critères préliminaires de rémission selon Pinals.

Critères énoncés par Pinals en 1981 (10).

Le patient doit répondre depuis au moins 2 mois consécutifs à 5 ou plus des 6 critères suivants :

- Durée de la raideur matinale n'excédant pas 15 minutes.
- Pas de fatigue.
- Pas de douleur articulaire (par l'anamnèse).
- Pas de douleur à la pression articulaire ou au mouvement.
- Pas de gonflement des tissus mous, des articulations ou des gaines tendineuses.
- VS à la première heure inférieure à 30 mm pour les femmes 20 mm pour les hommes.

Critères utilisés dans l'étude :

Le patient devait répondre à ces critères lors de 2 visites consécutives, à un an d'intervalle au moins et sans rechute ultérieure.

- Durée du dérouillage matinal < 15 minutes.
- Pas de douleur articulaire spontanée (en ne tenant toutefois pas compte de douleurs qui, à l'évidence, ne sont pas dues à une atteinte articulaire rhumatoïde, par exemple tendinopathie de la coiffe des rotateurs, coxarthrose associée...).
- Absence de gonflement des articulations et des gaines tendineuses.

Étude des rhumatismes inflammatoires inclassés issus d'une cohorte de rhumatismes inflammatoires tout débutants (cohorte VErA).

Mots-clé : rhumatisme inclassé, polyarthrite rhumatoïde, classification.

Objectifs : 1) Décrire la population de rhumatismes inclassés (RI) à l'issue de la visite d'inclusion et après 1 an. 2) Identifier des facteurs prédictifs du maintien du statut de RI. 3) Déterminer un délai à partir duquel il est inutile d'essayer de classer un RI.

Patients et méthodes : La cohorte VErA est constituée de 312 patients présentant un rhumatisme débutant, suivis pendant 10 ans. Les RI ont été définis selon 2 approches : « académique » : impossibilité de classer le rhumatisme selon les critères officiels ; « pragmatique » : n'étaient plus considérés comme inclassés les patients avec une hésitation diagnostique sans impact thérapeutique. Une analyse de la survie du statut de RI a été effectuée.

Résultats : Les RI avaient un rhumatisme moins sévère que les autres rhumatismes qui se traduisait par un plus faible nombre d'articulations atteintes, un dérouillage matinal plus court et un DAS moins élevé. Ils avaient également un facteur rhumatoïde et des anticorps anti-CCP-2 significativement plus bas que les autres rhumatismes. **Les facteurs prédictifs à l'inclusion** du maintien du statut de RI selon l'approche « académique » étaient : anti-CCP-2 > 3 fois la normale (Hazard Ratio (HR)=3,01, p<0,001) ; douleur des seuls membres inférieurs (HR=0,24 ; p=0,017) ; selon l'approche « pragmatique » : dérouillage matinal > 60' (HR=1,64, p=0,002) ; nombre d'articulations douloureuses > médiane (HR=1,62 ; p=0,003) ; arthrites des membres supérieurs (HR=2,67 ; p=0,023) ; atteinte des membres supérieurs et inférieurs (HR=1,44 ; p=0,047) ; arthrite des petites articulations (HR=0,17 ; p<0,001) et atteinte des petites et des grosses articulations (HR=0,57 ; p=0,002). **Les facteurs prédictifs à 1 an du début des symptômes** selon la méthode « académique » étaient : DAS > médiane (HR=3,45, p<0,001), psoriasis cutané (HR=2,85 ; p=0,009), CTX-I > médiane (HR=0,58 ; p=0,046) et atteinte des petites et des grosses articulations (HR=0,38 ; p=0,006) selon le filtre « pragmatique » : DAS > 3,7 (HR=3,19, p=0,014), isotype IgG du facteur rhumatoïde > médiane (HR=1,86 ; p=0,019), atteinte des petites articulations (HR=0,35 ; p=0,033). L'inventaire des diagnostics portés en fonction du temps montre qu'après 6 années d'évolution, seuls 3 patients ont perdu le statut de RI.

Conclusion : Les RI se distinguent des RC par un niveau d'activité plus faible. Les facteurs prédictifs du maintien du statut de RI sont en rapport avec une activité ou une sévérité moins importante du rhumatisme. Il paraît inutile d'essayer de classer un rhumatisme après 6 ans d'évolution.