



**HAL**  
open science

# **EVER : EValuation Echographique de la Rémission dans la polyarthrite rhumatoïde, étude observationnelle multicentrique chez 225 patients**

Mélanie François Trabelsi

► **To cite this version:**

Mélanie François Trabelsi. EVER : EValuation Echographique de la Rémission dans la polyarthrite rhumatoïde, étude observationnelle multicentrique chez 225 patients. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02112450

**HAL Id: dumas-02112450**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02112450>**

Submitted on 26 Apr 2019

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UFR de  
Médecine

UNIVERSITÉ  
Grenoble  
Alpes

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année 2019

EVER : EVALUATION ECHOGRAPHIQUE DE LA REMISSION DANS LA  
POLYARTHRITE RHUMATOIDE, ETUDE OBSERVATIONNELLE  
MULTICENTRIQUE CHEZ 225 PATIENTS

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

Mélanie FRANCOIS TRABELSI

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE  
GRENOBLE

Le 15/04/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur GAUDIN Philippe

Membres :

M. le Professeur BAILLET Athan (directeur de thèse)

M. le Docteur ROUSTIT Matthieu

Mme le Docteur CLAY Marine

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologie Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale  
**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

# TABLE DES MATIERES

<b>Remerciements.....</b>	<b>7</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>8</b>
<b>Résumé/ abstract .....</b>	<b>9</b>
<b>Partie 1 INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
<b>Partie 2 ARTICLE ORIGINAL .....</b>	<b>27</b>
1. Introduction.....	30
2. Methods .....	32
3. Results .....	35
4. Discussion .....	40
5. Conclusion .....	43
<b>Partie 3 CONCLUSION .....</b>	<b>48</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>51</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>55</b>
<b>Serment d’Hippocrate.....</b>	<b>59</b>

# REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier chaleureusement les membres du jury:

- Le président du jury, le Pr Philippe GAUDIN: merci de m'avoir accompagnée avec bienveillance durant mon parcours et de m'avoir transmis votre passion pour la rhumatologie et surtout l'échographie
- Mon directeur de thèse, le Pr Athan BAILLET: merci de ton aide, ton soutien et ton implication tout au long de ce travail mais aussi durant ces années d'internat
- Le Dr Matthieu ROUSTIT: merci d'avoir accepté de prendre part à ce jury
- Le Dr Marine CLAY: merci pour tes conseils avisés, j'ai apprécié travailler à tes côtés

Mais aussi le reste de l'équipe médicale du service de Rhumatologie, le Pr JUVIN, le Dr Mélanie GILSON, le Dr Laurent GRANGE, le Dr Romain GASTALDI, et le Dr Claire DOUILLARD.

Je tiens ensuite à remercier l'ensemble des équipes médicales et paramédicales auprès de qui j'ai eu plaisir à travailler durant mon internat :

- le service d'Oncologie Médicale de l'institut Daniel Hollard, et tout particulièrement le Dr ASSOULINE David, le Dr VIDIL Prune, le Dr BERTRAND Sandrine et le Dr GLATIGNY Sandrine,
- le service de Rhumatologie du CHU de Grenoble Hôpital Sud,
- le service d'Urgences Orthopédie Traumatologie du CHU de Grenoble Hôpital Sud, et tout particulièrement le Pr SARAGAGLIA, le Dr BANIACHEMI Jean-Jacques, le Dr MATARESE Olivier, le Dr SARRE Guillaume et le Dr PELTIER Yann,
- l'Hôpital Rhumatologique d'Uriage, et tout particulièrement le Dr ZULIAN Myriam, le Dr TROUSSIER Bruno, le Dr FRAPPAT Delphine, le Dr SAGELOLI Franck, le Dr DE LA FOREST DIVONNE Maïté, et le Dr BOULARES Ouafa,
- le service de MPR Orthopédique et Médecine du sport du CHU de Grenoble Hôpital Sud, et tout particulièrement le Dr GAILLEDROT Elodie, le Dr PEUTO Karine, et le Dr CUBILLE Victor.

Je remercie également l'ensemble de mes co-internes, rhumatologues ou non, qui ont accompagné mon parcours.

Merci à mes amis, savoyards ou grenoblois, de longue date ou moins, du milieu médical ou pas. Tout particulièrement Manon, Pierre et Marie.

Merci à l'ensemble de ma famille, de sang ou de cœur, proche ou éloignée, présente ou partie. Tout particulièrement Papa, Bastien, Louise, Soline et Adriel.

Maman, tu me manques tellement. Merci d'avoir tracé le chemin.

Enfin, je ne remercierai jamais assez mon mari, Houcem, avec qui la vie m'est apparue si douce, et avec qui je partage la plus belle des aventures: être parents. Lina, ma fille, tu illumines ma vie chaque jour, je suis tellement fière de toi.

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACPA	Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies
ACR	American College of Rheumatology
ADELFI	Association Des Epidémiologistes de Langue Française
ANTI-TNF $\alpha$	Anti-tumor necrosis factor alpha
bDMARD	Biological disease-modifying antirheumatic drugs
BMI	Body mass index
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CNIL	Comission Nationale de l'Informatique et des Libertés
k	Cohen Kappa coefficient
CRP	C Reactive Protein
csDMARD	Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs
DAS28	28-joints Disease Activity Score
DP	Doppler puissance
ESR	Erythrocyte sedimentation rate
EULAR	European League Against Rheumatism
EVA	Echelle visuelle analogique
IPP	Interphalangienne proximale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MCP	Métacarpo-phalangienne
MTP	Métatarso-phalangienne
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
PD	Power-Doppler
PR	Polyarthrite rhumatoïde
RA	Rheumatoid arthritis
RF	Rheumatoid factors
ROC	Receiver operating characteristic
SDAI	Simplified Disease Activity Index
US	Ultrasound
US7	Seven-joint ultrasound score
VS	Vitesse de sédimentation

## RESUME

**OBJECTIF.** L'objectif est d'analyser les corrélations entre les différents scores cliniques et échographiques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) en rémission.

**METHODES.** Cette étude multicentrique transversale a été menée auprès de 11 centres hospitaliers français, en incluant 225 patients de façon consécutive d'août 2015 à avril 2016. Les critères d'inclusion étaient: PR répondant aux critères ACR/EULAR 2010, durée d'évolution de moins de 15 ans, 28-joints Disease Activity Score (DAS28)-VS<2.6 depuis au moins 3 mois, traitement de fond stable depuis 6 mois. Les corrélations entre les scores de rémission cliniques (DAS28-VS (Vitesse de Sédimentation), DAS28-CRP (C Reactive Protein), Simplified/Clinical Disease Activity Index (SDAI /CDAI) et échographiques (Naredo 12) étaient analysées.

**RESULTATS.** La reproductibilité intra et inter-observateur était bonne à excellente. Les corrélations entre les scores cliniques et échographiques Naredo 12 étaient faibles à modérées, avec des coefficients de corrélation allant de 0.086 [-0.05 ; 0.21] à 0.323 [0.20 ; 0.44], les meilleures étant entre le mode DP et le SDAI ou CDAI. Un score Naredo 12 en mode DP de 0/36 permet de prédire une rémission SDAI avec une sensibilité de 78% et une spécificité de 49% (aire sous la courbe 0.65). Aucune association n'a été retrouvée entre les scores échographiques Naredo 12 et les traitements de la PR, la durée de la rémission ou la durée de la maladie.

**CONCLUSION.** Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation robuste entre les scores cliniques et échographiques de rémission de la PR. L'intérêt de l'échographie dans la définition de la rémission reste encore à définir.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE.** Several composite scores (28-joints Disease Activity Score (DAS28), Simplified/Clinical Disease Activity Index (SDAI/CDAI)) may be used as target of therapeutic strategies in rheumatoid arthritis (RA) management. Although Ultrasonography (US) is a useful imaging technique in RA management, there are no validated US remission criteria. We aimed at analyzing correlations between US and clinical scores in RA patients with clinical remission.

**METHODS.** This French multicenter cross-sectional study, in 11 rheumatology departments, consecutively included patients from August 2015 to April 2016. Inclusions criteria were: RA diagnosis meeting ACR-EULAR2010 criteria, <15 years of progression, DAS28-ESR<2.6 for at least 3 months, stable treatment for at least 6 months, including steroids if necessary. Correlations between US scores (Naredo12 B-mode, PD-mode, combined B+PD mode, PDUS scores) and clinical remission composite scores (DAS28-ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate), DAS28-CRP (C Reactive Protein), Simplified/Clinical Disease Activity Index (SDAI /CDAI) were analyzed.

**RESULTS.** 225 patients were analyzed. Intra/inter-observer reliabilities were good to excellent. Correlations between clinical and US Naredo12 scores were weak to moderate, with correlation coefficients ranging from 0.086 [-0.05 ; 0.21] to 0.323 [0.20 ; 0.44]. Best correlations were observed between PD-mode and SDAI or CDAI. US Naredo12 PD-mode score of 0/36 predicts a SDAI remission with 78% sensitivity and 49% specificity (area under curve 0.65). No association was found between US Naredo12 scores and type of treatment, remission duration or disease duration.

**CONCLUSION.** There is no strong correlation between US and clinical scores in remission RA patients in routine care. US input in the definition of RA remission remains uncertain.

# PARTIE 1 INTRODUCTION

- **1) Introduction**

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique de l'adulte le plus fréquent. Elle se caractérise par une inflammation de la membrane synoviale aboutissant à une destruction articulaire qui peut être source d'un handicap fonctionnel majeur. C'est une affection chronique dont l'évolution est marquée par des poussées entrecoupées de périodes quiescentes de durée variable. La rémission constitue l'objectif du traitement de la PR débutante qui s'inscrit dans la stratégie du «treat to target » (1). Il s'agit d'un concept de stratégie thérapeutique dont le principe est d'atteindre l'objectif optimal prédéfini. Parmi les découvertes majeures faites récemment, la notion de fenêtre d'opportunité est celle qui a le plus modifié la prise en charge de la PR: une intervention thérapeutique précoce et efficace permet d'obtenir une réduction de la progression structurale, du handicap fonctionnel à long terme et une meilleure rémission de la maladie au long cours. Savoir désormais que cette intervention thérapeutique précoce est efficace, a créé de nouveaux besoins. Des outils de diagnostic précoce, de pronostic et de suivi sont nécessaires. En effet, les outils clinico-biologiques mis à notre disposition sont parfois insuffisants pour une évaluation objective de l'activité de la PR. L'intérêt pour l'imagerie moderne est grandissant, et nous porterons ici notre attention sur l'apport de l'échographie au cours de la PR.

- **2) La rémission au cours de la PR**

- 2.a. Les critères de rémission de la PR**

La rémission dans la PR se définit habituellement comme une quasi-disparition de l'activité

inflammatoire de la maladie ou du moins l'absence d'activité discernable (2). Différentes définitions ont été proposées.

Selon les critères révisés de l'American College of Rheumatology (ACR), un patient est en rémission clinique complète lorsqu'il satisfait au moins 4 des 5 critères suivants, pendant au moins 2 mois consécutifs (3): dérouillage matinal inférieur ou égal à 15 minutes, absence de douleur articulaire à l'interrogatoire, absence de douleur articulaire à la mobilisation, absence de synovite ou de ténosynovite, vitesse de sédimentation (VS) à la première heure inférieure à 30mm chez les femmes et inférieure à 20mm chez les hommes.

Selon les critères européens de l'European League Against Rheumatism (EULAR): un patient est en rémission quand le DAS28 (28-joints Disease Activity Score) est inférieur à 2.6, le SDAI (Simplified Disease Activity Index) inférieur ou égal à 3.3 ou le CDAI (Clinical Disease Activity Index) inférieur ou égal à 2.8 (2) (**Tableau 1**). Le DAS28 est un indice composite qui prend en compte le nombre d'articulations douloureuses et gonflées (28 articulations), l'appréciation par le patient de l'activité de la PR (Echelle Visuelle Analogique (EVA) maladie) et la vitesse de sédimentation (DAS28-VS) ou la protéine C réactive (CRP) (DAS28-CRP) (3). Le SDAI est un score simplifié qui prend en compte le nombre d'articulations douloureuses et gonflées (28 articulations), l'appréciation par le patient et le médecin de l'activité de la PR et la CRP (3). Le CDAI est aussi un score simplifié qui prend en compte le nombre d'articulations douloureuses et gonflées (28 articulations) ainsi que l'appréciation par le patient et le médecin de l'activité de la PR (4), mais il n'inclut aucun marqueur d'inflammation donc paraît plus subjectif (**Tableau 2**).

**Tableau 1.** Différentes définitions de la rémission dans la PR.*D'après Puéchal X. Rev Rhum 2008;75:377-81*

CRITERES	DEFINITION
Critères de rémission du Collège Américain de Rhumatologie (ACR)	Un patient est en rémission clinique complète lorsqu'il satisfait au moins 5 des 6 critères suivants, pendant au moins 2 mois consécutifs: déroillage matinal ≤ 15 mn absence de fatigue absence de douleur articulaire à l'interrogatoire absence de douleur articulaire à la mobilisation absence de synovite ou de ténosynovite vitesse de sédimentation < 30mm chez les femmes et < 20mm chez les hommes à la 1ère heure.
Critères révisés de rémission de l'ACR	Un patient est en rémission clinique complète lorsqu'il satisfait au moins 4 des 5 critères suivants, pendant au moins 2 mois consécutifs: déroillage matinal ≤ 15 mn absence de douleur articulaire à l'interrogatoire absence de douleur articulaire à la mobilisation absence de synovite ou de ténosynovite vitesse de sédimentation < 30mm chez les femmes et < 20mm chez les hommes à la 1ère heure.
Critères européens de rémission (EULAR)	Un patient est en rémission quand le DAS28 est inférieur à 2,6 ou DAS inférieur à 1,6. Le DAS est un index composite qui prend en compte le nombre d'articulations douloureuses et gonflées (28 pour DAS28 et 44 pour DAS), l'appréciation par le patient de l'activité inflammatoire de la PR et la vitesse de sédimentation ou la protéine C-réactive.
Réponse clinique majeure selon la Food and Drug Administration (FDA)	Un patient a une réponse clinique majeure lorsqu'il présente, pendant au moins 6 mois consécutifs, une amélioration d'au moins 70%: du nombre d'articulations douloureuses du nombre d'articulations gonflées et de 3 des 5 paramètres suivants : évaluation globale du patient (EVA) évaluation globale du médecin (EVA) évaluation de la douleur par le patient (EVA) gêne fonctionnelle appréciée par le patient (HAQ) vitesse de sédimentation ou protéine C-réactive.
Réponse clinique complète selon la FDA	Un patient a une réponse clinique complète lorsqu'il est en rémission selon les critères de l'ACR, pendant au moins 6 mois consécutifs, sans progression radiographique des dégâts articulaires, alors que le traitement de fond est poursuivi.
Rémission selon la FDA	Un patient est en rémission lorsqu'il est en rémission selon les critères de l'ACR, pendant au moins 6 mois consécutifs, sans progression radiographique des dégâts articulaires, alors que tous les traitements de la PR ont été interrompus.

## 2.b. Les limites des critères de rémission de la PR

Les différentes définitions de la rémission sont encore imparfaites, elles ne sont pas consensuelles et font l'objet de nombreuses discussions. En général, on admet que la rémission se définit par la présence d'un faible niveau de score d'activité clinique, une absence de synovite clinique, une absence de progression structurale, et la possibilité d'arrêter les traitements de fond ou les corticoïdes sans recrudescence de la maladie (5). La combinaison

de plusieurs paramètres cliniques et/ou biologiques au moyen de scores, tels que le DAS28-VS, le DAS28-CRP, le SDAI et le CDAI, semble importante pour obtenir une vision globale de l'activité de la maladie. Cependant, des études ont montré une discordance entre ces différents scores d'activité notamment entre le DAS28 et le SDAI. Dans une méta-analyse de 2014 (6), le pourcentage de patients en rémission varie beaucoup selon le critère d'évaluation utilisé: de 54 à 76 % pour la rémission DAS28, contre 29 à 44 % pour la rémission SDAI. Même si le score DAS28 est le score le plus utilisé en pratique courante, le score SDAI pourrait s'avérer plus rigoureux pour évaluer la rémission clinique.

Plusieurs études ont également suggéré que le critère de rémission DAS28 n'était pas assez performant compte tenu d'une progression radiographique chez 10 à 15 % des patients considérés en rémission clinique (7, 8). De plus, ce critère prend en compte 28 articulations excluant les avant-pieds, alors qu'ils sont fréquemment atteints dans la PR. La persistance d'une progression structurale pourrait s'expliquer par l'existence d'une inflammation infra-clinique détectable grâce aux techniques d'imagerie comme l'échographie (9). En ce sens, l'échographie articulaire pourrait être proposée pour faire partie des critères de rémission au cours du suivi de la PR (6). Mais il demeure des incertitudes quant à sa place dans la prise en charge de la PR et particulièrement dans l'évaluation de la rémission.

**Tableau 2.** Comparaison des scores d'activité clinico-biologiques dans la PR.

	<b>CDAI</b>	<b>SDAI</b>	<b>DAS28-CRP</b>	<b>DAS28-VS</b>
<b>Nombre d'articulations douloureuses (0-28)</b>	X	X	X	X
<b>Nombre d'articulations gonflées (0-28)</b>	X	X	X	X
<b>CRP</b>		X	X	
<b>VS</b>				X
<b>EVA maladie patient</b>	X	X	X	X
<b>EVA maladie médecin</b>	X	X		
<b>Seuil de rémission</b>	≤2.8	≤3.3	<2.6	<2.6
<b>Score</b>	Calcul simple	Calcul simple	Calcul complexe	Calcul complexe

*CDAI: clinical disease activity index, SDAI: simplified disease activity index, DAS28: 28-joints disease activity score, VS: vitesse de sédimentation, CRP: protéine C réactive, EVA: échelle visuelle analogique.*

- **3) L'échographie dans la PR**

L'échographie s'est considérablement développée en rhumatologie, notamment dans le domaine des pathologies inflammatoires. Il s'agit d'un outil facilement accessible, peu coûteux, non irradiant, et applicable à plusieurs sites anatomiques. De plus, le temps d'apprentissage initial est modéré avec une très bonne concordance entre les examens réalisés par l'enseignant et ceux réalisés par les étudiants (10). Une méta-analyse de 2010 portant sur 33 études a démontré la très bonne reproductibilité intra et inter-observateur pour le diagnostic de synovites sur images fixes (11).

- 3) a. Technique**

L'échographie utilise le principe des ultrasons dont une partie est réfléchiée par les organes selon leur forme et leur structure anatomique. Les ondes ultrasonores sont définies par trois caractéristiques : leur vitesse de déplacement dans le milieu (m/s), leur fréquence ou le

nombre de cycles de vibration par seconde (Hz), leur longueur d'onde ou l'étendue spatiale d'un cycle de vibration. Une sonde linéaire est nécessaire, avec une fréquence de 5 à 20MHz. Plus la fréquence sera haute, meilleure sera la résolution, mais aux dépens de la profondeur. En rhumatologie, le mode d'affichage des ultrasons utilisé est le mode brillance dit mode B, qui donne une image bidimensionnelle retranscrite en échelle de gris sur l'écran. Plusieurs nuances de gris sont utilisées allant de l'hypoéchogénicité (gris foncé) à l'hyperéchogénicité (gris clair), en passant par l'isoéchogénicité (avec la graisse sous-cutanée comme référence). L'échographie est parfois soumise à des artefacts pouvant gêner son interprétation (anisotropie, cône d'ombre entre autres).

Le principe du doppler repose quant à lui sur la variation de fréquence des échos reçus par les structures en mouvement telles que les globules rouges. Il est fondé sur l'énergie du signal rétrodiffusé par les éléments figurés du sang. Le mode doppler puissance (DP) est le plus utilisé. Il permet de détecter les flux circulants tels que l'hypervascularisation d'une synovite inflammatoire. Peu influencé par l'angle de la sonde, il subit en revanche une atténuation avec la profondeur et est sensible aux mouvements de la sonde.

### **3) b. Lésions élémentaires et scores**

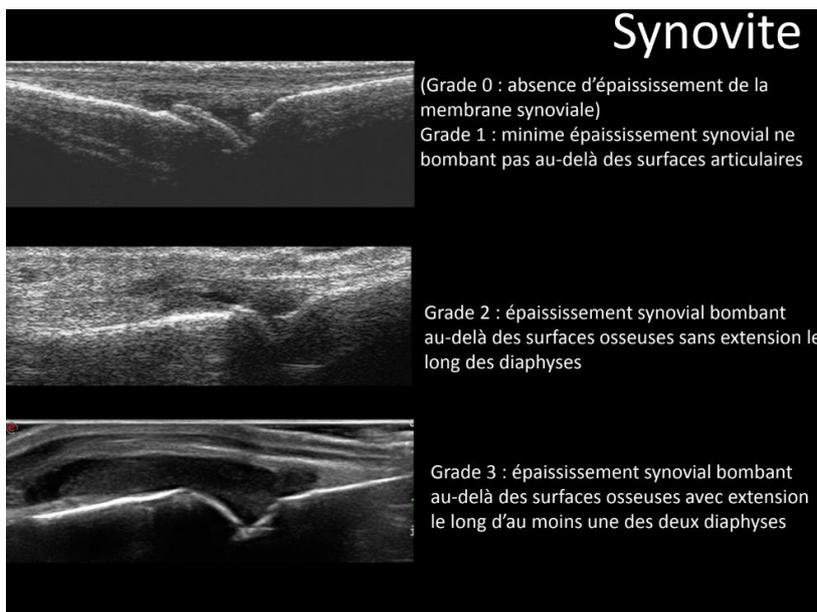
L'OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials qui est un organisme international visant à perfectionner la métrologie de la PR dans les essais cliniques) a défini en 2005 l'aspect échographique des lésions de PR (**Tableau 3**) (12).

**Tableau 3.** Lésions échographiques de la PR, définitions OMERACT.

<b>Epanchement synovial</b>	Zone intra-articulaire anormale déplaçable et compressible, iso-ou anéchogène, sans signal DP
<b>Hypertrophie synoviale</b>	Tissu intra-articulaire anormal non déplaçable et faiblement compressible, hypo- ou isoéchogène, avec possible signal DP
<b>Ténosynovite</b>	Épaississement tissulaire hypo- ou anéchogène, avec ou sans liquide dans la gaine tendineuse, dans 2 plans perpendiculaires, avec possible signal DP
<b>Erosion osseuse</b>	Discontinuité de la surface osseuse intra-articulaire visible dans 2 plans perpendiculaires

La synovite (**Image 1**) se présente comme une hypertrophie synoviale pouvant s'associer à un épanchement liquidien, et elle est considérée comme inflammatoire lorsqu'il y a une prise de signal doppler.

**Image 1.** Synovites échographiques sur une coupe longitudinale d'une articulation métacarpo-phalangienne.



Le résultat est souvent exprimé de façon binaire (absence/présence de synovite), il est toutefois possible d'évaluer plus finement l'importance de la synovite comme avec le score de Szkułdlarek (**Tableau 4**) (13). Ce score nécessite d'analyser les 3 paramètres évoqués précédemment (épanchement, hypertrophie synoviale et signal DP) selon une gradation semi-

quantitative, de 0 à 3, sur la face dorsale des articulations métacarpo-phalangiennes (MCP), inter phalangiennes proximales (IPP) et métatarso-phalangiennes (MTP).

**Tableau 4.** Différents scores échographiques de cotation des lésions de PR.

*D'après A. Bezza . Rev Mar Rhum. 2013;23:12-5.*

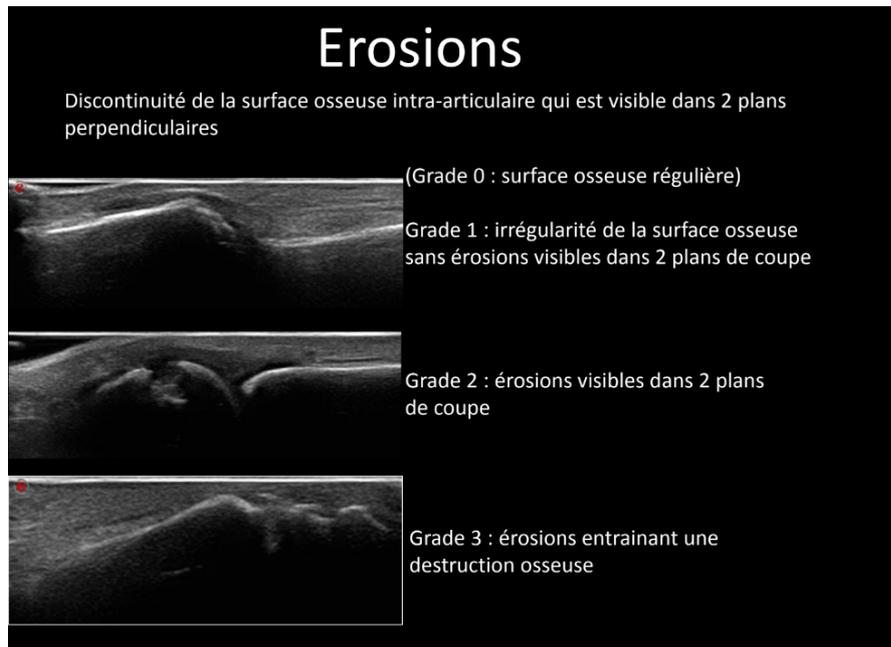
Score épanchement articulaire	Score Doppler
<p><i>Score semi-quantitatif de Szkudlarek</i>            Grade 0 : pas d'épanchement            Grade 1 : épanchement minime            Grade 2 : épanchement modéré (sans distension de la capsule articulaire)            Grade 3 : épanchement volumineux avec distension de la capsule articulaire</p>	<p><i>Score semi-quantitatif de Szkudlarek</i>            Grade 0 : pas de signal doppler            Grade 1 : quelques points            Grade 2 : signaux confluents &lt; 50% de la surface synoviale            Grade 3 : signaux confluents &gt; 50% de la surface synoviale</p> <p><i>Score semi-quantitatif de Stone et al</i>            Grade 0 : pas de signal            Grade 1 : signal dans moins d'un tiers du tissu synovial            Grade 2 : signal dans un à deux tiers du tissu synovial            Grade 3 : signal dans au moins deux tiers du tissu synovial</p>
Score synovite	Score érosion
<p><i>Score semi-quantitatif de Szkudlarek</i>            Grade 0 : pas d'épaississement synovial            Grade 1 : minime épaississement synovial comblant l'angle entre les os périarticulaires, mais ne dépassant pas la ligne passant par les sommets des os            Grade 2 : épaississement synovial dépassant la ligne passant par les sommets des os mais sans extension le long des diaphyses            Grade 3 : épaississement synovial dépassant la ligne passant par les sommets des os avec extension le long d'au moins une des diaphyses</p> <p><i>Score de Scheel : score commun pour l'épanchement et l'hypertrophie (MCP, IPP face palmaire et dorsale)</i>            Grade 0 : pas d'épanchement ni d'hypertrophie            Grade 1 : épanchement / hypertrophie minime            Grade 2 : épanchement / hypertrophie modérée            Grade 3 : volumineux épanchement / hypertrophie</p>	<p><i>Score semi-quantitatif de Szkudlarek</i>            Grade 0 : surface corticale normale            Grade 1 : irrégularité de la surface osseuse sans défaut cortical visible dans 2 plans            Grade 2 : défaut de la surface osseuse visible dans 2 plans perpendiculaires            Grade 3 : défaut osseux créant des destructions osseuses étendues</p> <p><i>Classification selon la taille des érosions Wakefield modifié</i>            1 : &lt; 1 mm            2 : de 1 à 2 mm            3 : de 2 à 4 mm            4 : &gt; 4 mm</p>

Néanmoins, il n'y a, à l'heure actuelle, pas de consensus sur le score échographique à utiliser ni le nombre d'articulations minimal à étudier (14). Il a été ainsi démontré qu'une évaluation échographique de 12 articulations est tout autant corrélée à l'activité de la maladie qu'une

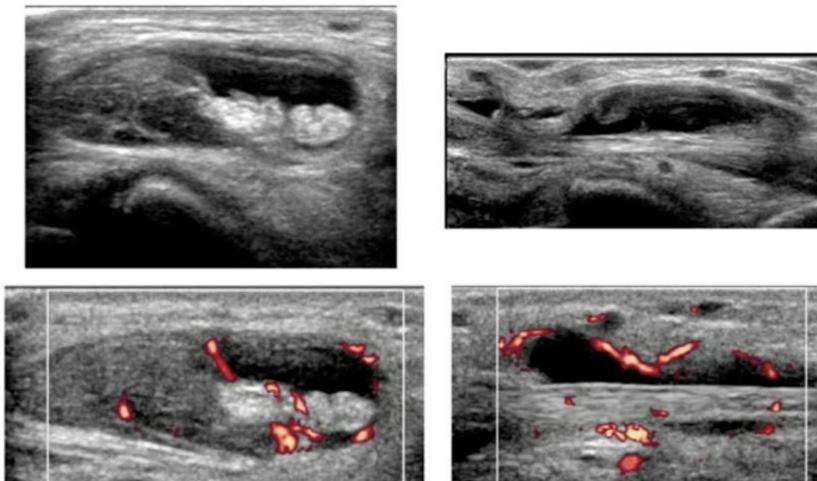
évaluation de 60, 40 ou 20 articulations, suggérant qu'il n'est pas indispensable d'évaluer toutes les articulations (15). Bien qu'il existe des scores exhaustifs intégrant les 44 articulations du DAS, sont apparus des scores plus concis comme celui de Backhaus qui n'évalue que 7 articulations (16). Le score Naredo 12 pourrait être utilisé en pratique clinique du fait du nombre limité d'articulations explorées. Il a été validé comme reproductible, sensible au changement et utilisable dans le monitoring thérapeutique des PR (17). L'OMERACT a développé récemment le Global OMERACT Synovitis Score (GLOSS), visant à unifier les composantes de la synovite (hypertrophie synoviale, épanchement et vascularisation) en un score global semi-quantitatif tout en restant faisable en pratique quotidienne (18).

En pratique courante, les sites préférentiellement étudiés sont les poignets et les mains (MCP et IPP) en face dorsale et palmaire. On explore plus attentivement les MCP 2 et 5 qui sont plus accessibles, à la recherche d'érosions (**Image 2**). L'étude des tendons extenseurs et fléchisseurs des mains y est associée, et plus particulièrement l'extenseur ulnaire du carpe qui peut être le siège d'une ténosynovite (**Image 3**). Aux avant-pieds, on étudie principalement la face dorsale des MTP et en particulier la MTP 5, potentiellement siège d'érosions.

**Image 2.** Erosions osseuses échographiques sur une coupe longitudinale d'une articulation métacarpo-phalangienne.



**Image 3.** Ténosynovites échographiques sur une coupe axiale d'un tendon extenseur du poignet.



- **4) Polyarthrite débutante: intérêt d'un diagnostic précoce**

Devant une polyarthrite débutante, le diagnostic de PR doit être posé le plus rapidement possible puisqu'il est établi que la précocité du traitement apparaît comme un facteur primordial dans l'obtention de la rémission et l'amélioration du pronostic fonctionnel et structural.

**4) a. Confirmer les synovites**

L'échographie est plus sensible que l'examen clinique et que les radiographies standard pour détecter la présence de synovites. Une étude japonaise analysant 1540 articulations de patients atteints de PR a démontré que dans 6,8 % des cas la synovite est infra-clinique et détectée à l'échographie (19). Dans une étude de Wakefield *et al.* (20), après un examen échographique de 80 patients avec mono- ou oligoarthrite clinique récente, le diagnostic est devenu celui de polyarthrite pour 29 d'entre eux. Dans cette même étude, sur 459 articulations analysées, 33 % étaient le siège d'une synovite échographique infra-clinique. À l'inverse, sur 185 synovites cliniques, l'échographie n'en a détecté que 79 %, probables faux positifs cliniques. Backhaus dans une population de PR a comparé les données de l'examen clinique, de l'échographie et de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) des doigts (21). Dans cette étude, l'échographie retrouvait autant de synovites que l'IRM. L'échographie est également plus sensible que l'IRM pour détecter les téno-synovites comme démontré dans l'étude de Schmidt (22).

**4) b. Rechercher les lésions structurales**

Les érosions radiologiques sont présentes seulement chez une minorité de patients au stade précoce, avec une prévalence évaluée entre 8 % et 40 % à 6 mois (23). Les érosions

radiologiques précoces sont corrélées à un mauvais pronostic fonctionnel. Dans la PR débutante de moins d'un an, l'étude de Wakefield a démontré que l'échographie détectait 6,5 fois plus d'érosions que la radiographie chez 7,5 fois plus de patients (24). Szkudlarek a confirmé ces données sur les MTP (25). Cependant, il est impossible de faire une évaluation exhaustive des lésions en échographie, ce qui rend l'examen moins pertinent pour éliminer formellement la présence d'érosions notamment au niveau du carpe ou du tarse: dans cette indication, l'IRM reste probablement le meilleur outil.

#### **4) c. Confirmer le diagnostic**

À un stade précoce, poser le diagnostic de PR n'est pas toujours aisé car il n'existe aucun gold standard. C'est ici que l'échographie peut jouer un rôle important. Chez les patients présentant une arthrite inflammatoire récente non sérodéfinie, l'échographie en mode DP peut avoir un impact sur l'orientation diagnostique. La présence de plus de 3 synovites en mode B, de plus d'une synovite hypervascularisée en mode DP et de plus d'une érosion augmente la probabilité d'avoir une PR débutante dans 94 % des cas alors que cette probabilité n'est que de 30 % sans données échographiques (26). Selon les recommandations européennes pour la prise en charge des rhumatismes inflammatoires débutants, «l'examen clinique est la méthode de choix pour détecter les synovites. En cas de doute, l'échographie doppler puissance et l'IRM peuvent être utiles pour détecter des synovites» (27).

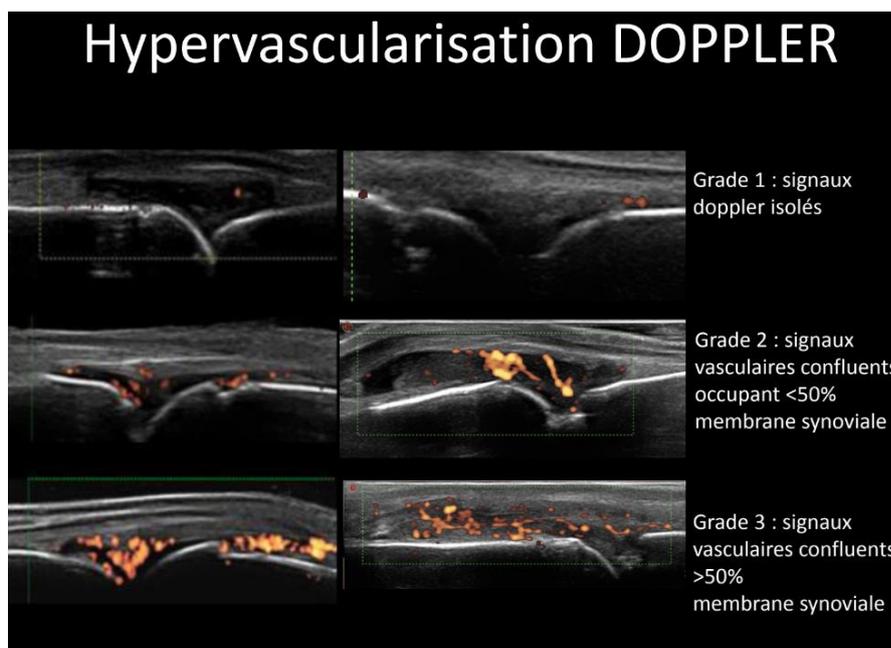
- **5) Le suivi échographique des PR**

L'échographie ostéo-articulaire constitue un outil d'imagerie en plein développement, non seulement pour le diagnostic, mais aussi pour le suivi des PR établies.

### 5) a. Évaluer l'activité de la PR

L'échographie donne une information supplémentaire majeure par rapport à l'examen clinique: l'activité de la synovite. Cette activité est évaluée par le volume synovial, mais surtout par l'hypervascularisation synoviale objectivée par le DP (**Image 4**). L'intensité de l'hypervascularisation en mode DP est corrélée à l'examen anatomopathologique (28, 29), mais aussi au DAS28 et à la CRP dans les PR précoces (30). Tous ces résultats permettent de penser que le mode DP est un marqueur utile de l'activité de la maladie.

**Image 4.** Synovites actives échographiques avec signal DP sur une coupe longitudinale d'une articulation métacarpo-phalangienne.



### 5) b. Outil d'évaluation de la réponse thérapeutique

La sensibilité au changement de l'échographie semble satisfaisante. Elle peut donc être un excellent moyen pour suivre les patients sous traitement. L'objectif est de mettre en évidence la réduction ou la disparition de l'hypervascularisation en mode DP, puis des synovites en mode B dans un second temps. L'hypervascularisation synoviale régresse sous corticoïdes par

voie générale (31) et sous biothérapie associée aux DMARD (Disease modifying antirheumatic drugs) (32-34), suggérant la possibilité de suivre l'évolution de ces synovites sous traitement. Plusieurs études proposent d'adopter l'échographie comme outil d'évaluation de la réponse thérapeutique, dont certaines pour évaluer l'efficacité des biothérapies voire guider leur décroissance (35-38). Dans une étude récente, l'échographie en association à la clinique permet d'identifier 25% des patients en rechute, lors de la décroissance thérapeutique (39). Deux études récentes contrôlées randomisées ont été conduites dans ce sens et se sont fixé comme objectif un contrôle serré basé sur l'échographie: l'étude TaSER (40) et l'étude ARCTIC (41). Les conclusions des auteurs ne rapportent pas de valeur ajoutée de l'échographie par rapport à la clinique dans le monitoring des PR pour obtenir la rémission, mais en revanche une tendance au sur-traitement.

- **6) Rôle de l'échographie dans la rémission clinique**

La rémission est désormais un objectif thérapeutique possible dans la PR grâce à un traitement précoce et intensif. Cependant, rémission clinique et rémission échographique sont bien différentes.

- 6) a. Fréquence des synovites échographiques dans la PR en rémission**

De nombreuses études transversales (42-51) et longitudinales (52-59) mettent en évidence la présence de synovites infra cliniques chez des patients en rémission clinique. Celles-ci montrent que 33,3 à 100 % d'entre eux présentent au moins une hypertrophie synoviale sur une articulation détectée en mode B et 14,9 à 93,3 % ont au moins une synovite en mode DP. La diversité des populations étudiées, la définition de la rémission clinique, sa durée, et le nombre variable d'articulations étudiées en échographie (de 6 à 44 articulations) expliquent

ces écarts importants.

#### **6) b. Prédiction de progression structurale**

Certaines études ont démontré que l'échographie pouvait être un moyen prédictif d'évolution structurale, même chez des patients en rémission clinique, et plus particulièrement en mode DP. Brown a conclu qu'à un an du suivi des patients en rémission, la présence du signal DP était associée à une destruction articulaire avec un Odds Ratio de 4 (95 % CI : 1,98–8,08) (57). D'autres études vont également dans ce sens (53, 55).

#### **6) c. Prédiction de nouvelle poussée**

Dans l'étude de Foltz *et al.* (55), le nombre initial de synovites en mode DP est le seul paramètre qui prédit la rechute clinique à 12 mois. Dans l'étude de Scire *et al.* (56), la présence d'au moins une synovite en mode DP prédit la rechute clinique à 6 mois (OR = 12,8 [IC95 % 1,6–103,5]). Ces données renforcent l'idée de la nécessité d'un suivi échographique, complémentaire au suivi clinique, biologique et radiologique habituel.

#### **6) d. Facteurs prédictifs de persistance de synovites échographiques**

On peut penser que d'autres facteurs peuvent influencer la présence ou non de synovites échographiques chez les malades en rémission clinique, comme l'âge, la durée d'évolution de la maladie ou de rémission, le caractère érosif, ou la présence d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (AC anti-CCP). Peluso *et al.* (58) ont démontré qu'une PR récente est un facteur prédictif de rémission échographique. Dans l'étude de Harman *et al.* (60), le délai diagnostique est fortement associé à la persistance d'une synovite échographique chez un patient en rémission. Une association négative est aussi retrouvée entre la présence de

synovites échographiques et la durée de la rémission. A l'inverse, une équipe japonaise (61) a montré une tendance à la diminution des synovites échographiques lors d'une rémission prolongée. Dans l'étude de Scire *et al.* (56), il existe une corrélation faible entre CRP et score échographique en mode DP. Cette corrélation entre VS ou CRP et synovites DP n'est pas retrouvée dans l'étude de Balsa *et al.* (51). Une étude ne retrouve pas de corrélation entre la présence de facteurs rhumatoïdes ou d'AC anti-CCP et la persistance de synovites échographiques (49).

#### **6) e. Association entre les scores de rémission clinico-biologiques et échographiques**

Le nombre de synovites échographiques peut varier selon que le patient soit en rémission DAS28-CRP/VS, CDAI ou SDAI. Ce dernier semble le plus associé à la rémission échographique, c'est-à-dire que les patients qui sont en rémission SDAI ont moins de synovites échographiques que ceux en rémission DAS28. Certains auteurs ont exploré les corrélations entre le nombre de synovites échographiques ou le score de ces synovites et certains paramètres cliniques. Les résultats sont discordants entre les études (absence de corrélation, ou corrélation moyenne à faible), et ce malgré des modalités d'examen échographique similaires, et quels que soient les scores composites utilisés. Balsa *et al.* ont détecté des corrélations faibles entre le nombre de synovites avec hyperhémie DP ou score DP et le score SDAI, mais pas de corrélation significative avec le DAS28 (42). Dans une cohorte de 128 PR considérées en rémission DAS28 depuis au moins 6 mois, seulement 58 % étaient également en rémission SDAI (9). L'indice composite SDAI pourrait être considéré comme un outil pertinent dans la définition de la rémission clinique mais aussi dans la définition de la rémission échographique.

Ces données de la littérature nous ont amené à étudier les associations entre les différents scores de rémission clinico-biologiques et l'activité échographique.

# PARTIE 2 ARTICLE ORIGINAL

## Advances in Rheumatology

### ABSENCE OF CORRELATION BETWEEN DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI, CDAI AND ULTRASOUND SCORING IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN REMISSION

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	ADRH-D-18-00176
Full Title:	ABSENCE OF CORRELATION BETWEEN DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI, CDAI AND ULTRASOUND SCORING IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN REMISSION
Article Type:	Research
Funding Information:	
Abstract:	<p><b>BACKGROUND.</b> Several composite scores (28-joints Disease Activity Score (DAS28), Simplified/Clinical Disease Activity Index (SDAI/CDAI)) may be used as target of therapeutic strategies in rheumatoid arthritis (RA) management. Although ultrasound (US) is a useful imaging technique in RA management, there are no validated US remission criteria. We aimed at analyzing correlations between US and clinical scores in RA patients with clinical remission.</p> <p><b>METHODS.</b> This French multicenter cross-sectional study, in 11 Rheumatology departments, consecutively included patients from August 2015 to April 2016. Inclusions criteria were: RA diagnosis meeting ACR-EULAR 2010 criteria, &lt;15 years of progression, DAS28-ESR&lt;2.6 for at least 3 months, stable treatment for at least 6 months, including steroids if necessary. Correlations between US scores (Naredo12 B-mode, PD-mode, combined B+PD mode, PDUS scores) and clinical remission composite scores (DAS28-ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate), DAS28-CRP (C Reactive Protein), SDAI, CDAI) were analyzed.</p> <p><b>RESULTS.</b> 225 patients were analyzed. Intra/inter-observer reliabilities were good to excellent. Correlations between clinical and US Naredo12 scores were weak to moderate, with correlation coefficients ranging from 0.086 [-0.05 ; 0.21] to 0.323 [0.20 ; 0.44]. Best correlations were observed between PD-mode and SDAI or CDAI. US Naredo12 PD-mode score of 0/36 predicts a SDAI remission with 78% sensitivity and 49% specificity (area under curve 0.65). No association was found between US Naredo12 scores and type of treatment, remission duration or disease duration.</p> <p><b>CONCLUSION.</b> There is no strong correlation between US and clinical scores in remission RA patients in routine care. US input in the definition of RA remission remains uncertain.</p>
Corresponding Author:	Mélanie TRABELSI Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes Hopital Sud FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes Hopital Sud
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Mélanie TRABELSI
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	<p>Mélanie TRABELSI</p> <p>Marion Cugnet</p> <p>Athan Baillet</p> <p>Marine Clay</p> <p>Stephanie Rouanet</p> <p>Elise Contant</p>

	Muriel Piperno
	Florence Merle Vincent
	Déborah Gensburger
	Claire Vidon
	Hubert Marotte
	Béatrice Pallot Prades
	Delphine Denarié
	Adamah Amouzougan
	Anne Cherasse
	Laurent Grimault
	Clementine Fortunet
	Marie Bossert
	Xavier Guillot
	Isabelle Brault
	Benoit Augé
	Elodie Constant
	Philippe Gaudin
	Paul Ometti
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Opposed Reviewers:</b>	

**Correspondence to:** Trabelsi Mélanie, Rheumatology Department, Hôpital Sud, Grenoble Teaching Hospital, Avenue de Kimberley, 38434 Echirolles Cedex, France.

E-mail: MTrabelsi1@chu-grenoble.fr

Phone : +33476765458

**Disclosure of interest:** none of the authors have conflicts of interest to declare.

**Acknowledgments:** the authors thank the 11 Rheumatology departments and all the investigators who recruited and followed the patients. We also wish to thank all the patients who contributed to this study.

**Funding:** the authors received an unrestricted grant from ROCHE CHUGAI.

**Ethical approval information:** patient consent was obtained, the study was conducted according to the Helsinki Declaration, and was approved by the CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés): authorization number 915012.

**Availability of data and materials:** all data generated or analysed during this study are included in this published article.

**Key words:** rheumatoid arthritis, remission, ultrasonography

**Word count:** 2524

**Key messages:** Ultrasound may have a role in the definition of remission, since there are some discrepancies between outcome measures of disease activity in rheumatoid arthritis patients in remission.

Moderate correlations between clinical and ultrasound scores were shown in remission rheumatoid arthritis patients.

Ultrasound Naredo12 PowerDoppler-mode score of 0/36 predicts a Simplified Disease Activity Index (SDAI) remission with 78% sensitivity and 49% specificity (area under curve 0.65).

Correlation between clinical and ultrasound scores is independent of rheumatoid arthritis duration, remission duration, and type of treatment.

## INTRODUCTION

1 Rheumatoid arthritis (RA) is the most common inflammatory arthritis (1), leading to joint damage,  
2  
3 degradation of quality of life, disability, and decrease of life expectancy (2). Hence, RA dramatically  
4  
5 increases the burden of medical health care systems. Clinical remission has become a realistic goal  
6  
7 in RA management (3). Several composite scores (28-joints Disease Activity Score (DAS28), Simplified  
8  
9 Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI)) are available as a target of  
10  
11 therapeutic strategy (4). These several outcome measures might be used with different limitations.  
12  
13  
14 Early diagnosis, prompt treatment initiation, and early achievement of remission provide a better  
15  
16 chance to optimize clinical and radiographic outcomes (3).  
17  
18  
19 Over the last few years, ultrasound (US) has become essential in monitoring RA patients (5-8), with  
20  
21 a strong validity and added value over clinical and radiographic assessment. Semi-quantitatively  
22  
23 grey-scale assessment (B-mode), and PD-mode (Power-Doppler) predict joint damage progression  
24  
25 (9). In patients with RA remission, subclinical synovitis, which has been related to silent structural  
26  
27 damage progression (10), can be detected with US, especially in deep joint. As discrepancies remain  
28  
29 between clinical outcome measures in RA patients in remission (4), US may have a role in the  
30  
31 definition of remission. For instance, US scores such as the US Naredo 12 joints score, have been  
32  
33 evaluated with substantial validity, reliability, and predictive value of PD-mode on joint damage in  
34  
35 RA patients with clinical remission or in biological disease-modifying anti-rheumatic drugs  
36  
37 (bDMARD) tapering (11). But the relevant variability of PD-mode signal makes it very difficult to  
38  
39 elaborate a reliable definition of PD-mode remission (12).  
40  
41  
42 Huge endeavors have been gathered to validate US in rheumatic diseases. Outcome Measures in  
43  
44 Rheumatology (OMERACT) US group has also improved standardization of US scanning technique  
45  
46 and definitions of abnormalities, in order to overcome the intrinsic operator-dependent nature of  
47  
48 this imaging modality (13). However there are currently no validated US remission criteria, because  
49  
50 of uncertainty on the signification of persistent synovial hypertrophy in B-mode or PD-mode in RA  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 patients in clinical remission (14). Studies assessing the correlation between US data and clinical  
2 evaluation have suggested either strong (15) or poor correlations (16), showing contradictory result.  
3  
4 However, few of these studies concerned RA patients in remission. It was thus necessary to evaluate  
5  
6 correlations between 4 clinical scores (DAS28-ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate), DAS28-CRP (C  
7  
8 Reactive Protein), SDAI, CDAI) and US Naredo 12 joints scores (B-mode, PD-mode, combined B+PD  
9  
10 mode, or PDUS) in RA patients in remission. We also characterized predictive factors for US  
11  
12 remission.  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## METHODS

### Study population

This French multicenter cross-sectional study took place in 11 Rheumatology departments (Grenoble, Dijon, Lyon HEH, Lyon Sud, Aix-les-Bains, Saint-Etienne, Macon, Chalon-sur-Saône, Belfort, Besançon, Valence), from August 2015 to April 2016. Inclusions criteria were:

- diagnosis of RA meeting ACR-EULAR 2010 criteria,
- less than 15 years of progression
- DAS28-ESR<2.6 for at least 3 months,
- with a stable treatment (conventional synthetic DMARD (csDMARD), or bDMARD, or association of both) for at least 6 months, including steroids if necessary (equivalent prednisone $\leq$ 0.1mg/kg/day) without steroid pulse or intra-articular steroid injection for 3 months.

### Clinical data

Clinical data listed were : age, gender, weight, height, Body Mass Index (BMI), duration of RA, duration of remission, presence of AntiCitrullined Proteins Antibodies (ACPA), presence of Rheumatoid Factors (RF), presence of erosions, number of tender joints, number of swollen joints, patient global health visual analogic scale (mm), physician global health visual analogic scale (mm), ESR (mm/h), CRP (mg/L), type of treatment (csDMARD, bDMARD, oral steroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs NSAID). Clinical scores were calculated, with a remission defined as: DAS28<2.6, CDAI $\leq$ 2.8, SDAI $\leq$ 3.3, and collected before US scoring, which was fulfilled on the same day. Oral and written information about the study design were given to patients and they had to sign an informed consent before being included. The study design was based on ADEL (Association Des Epidémiologistes de Langue Française) recommendations, conducted in accordance with the Helsinki Declaration and approved by the CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) with authorization number 915012. Clinical evaluation was blinded to US data.

## US scoring

1 Standardized US machines (Esaote MyLab60, Esaote MyLab70 XVG, Hitachi Aloka Hi Vision Avius, GE  
2  
3 Logiq-e, and Logiq-e LogiqS7) were used with linear probe (12-18MHz in superficial joints, 5-12MHz  
4  
5 in deep joints). Because of its validity, reproducibility and responsiveness to change, the Naredo  
6  
7 score (15) was used to assess US RA activity in B and PD-mode. An experienced ultrasonographer,  
8  
9 blinded to clinical data, examined 12 joints (elbows, wrists, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> metacarpo-phalangeals,  
10  
11 knees, ankles), with a semi-quantitatively scale going from 0 to 3 (where 0 = absence, 1 = mild, 2 =  
12  
13 moderate, and 3 = marked). US Naredo12 scores in B-mode [0-36], PD-mode (Power-Doppler [0-  
14  
15 36]), combined B+PD-mode (total of B-mode and PD-mode [0-72]) and PDUS (highest value between  
16  
17 B-mode or PD-mode [0-36]) were calculated. Doppler setting was individually adjusted for each  
18  
19 patient, according to the ultrasonographer. US evaluation was blinded to clinical data.  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26

## Statistics

### US scoring reliability

27  
28  
29 We analyzed inter-observer reliability in 17 experienced rheumatologists who took part of this study,  
30  
31 by Cohen Kappa coefficient (k) and weighted k, which were considered weak for  $k \leq 0.4$ , moderate for  
32  
33  $0.4 < k \leq 0.6$ , good for  $0.6 < k \leq 0.8$  and excellent for  $k > 0.8$ . 49 B-mode and 51 PD-mode imaging (wrists  
34  
35 and hands) from a data base were assessed. A total of 20 B-mode and 19 PD-mode US scan images  
36  
37 were similar in order to determine intra-observer reliability of the 17 rheumatologists.  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44

### Primary outcome measure

45  
46  
47 Correlation between clinical and US Naredo12 scores coefficients (95% confidence interval) were  
48  
49 determined by Spearman's test. Correlation coefficients were interpreted as weak ( $< 0.3$ ), moderate  
50  
51 ( $\geq 0.3$ ,  $< 0.5$ ) or strong ( $> 0.7$ ) (17).  
52  
53  
54

55 The Youden Index was used as a summary measure of the receiver operating characteristic (ROC)  
56  
57 curve in order to determine the optimal threshold of US PD-mode to predict SDAI remission.  
58  
59  
60  
61

### Secondary outcome measures

1 The impact of disease duration, duration of remission or treatments (csDMARD and/or bDMARD) on  
2  
3  
4 US Naredo12 scores was also assessed by Kruskal-Wallis's test.  
5  
6 Quantitative data were expressed as mean (standard deviation) or median (interquartile range) and  
7  
8  
9 qualitative data as number and percentages. Missing data had not been handled. All tests were two-  
10  
11 sided with  $\alpha$  risk at 5%. Statistical analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS Institute Inc.  
12  
13 Cary, NC, USA).  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## RESULTS

1 A total of 238 patients were consecutively included and 225 patients were analyzed. 13 patients  
2  
3 could not be analyzed because they were actually not in clinical remission on examination.  
4

5  
6 68.4% of patients were women. Mean±standard deviation (SD) age, RA duration and duration of  
7  
8 remission were respectively 58.6±12.4 years, 6±3.7 years and 20.8±19.4 months. Mean±SD DAS28-  
9  
10 ESR, DAS28-CRP, CDAI and SDAI were respectively 1.7±0.5, 1.7±0.5; 2.6±2.3, 2.9±2.4.  
11  
12

13  
14 A total of 196 (87.1%) patients were treated with csDMARD (182 patients (92.9%) were taking  
15  
16 Methotrexate) and 118 (52.4%) patients were treated with bDMARD (89 patients (75.4%) were  
17  
18 taking bDMARD with csDMARD). A total of 3.4% of patients were treated with Infliximab, 17.8%  
19  
20 Etanercept, 8.5% Adalimumab, 4.2% Golimumab, 5.9% Certolizumab, 30.5% Tocilizumab, 19.5%  
21  
22 Abatacept, 9.3% Rituximab, and 0.8% Anakinra. Steroids were used for 9.8% of patients and NSAID  
23  
24 were used for 4.5% of patients (**Table 1**).  
25  
26

### US scoring reliability

27  
28  
29  
30  
31  
32 B-mode intra-observer reliability (mean±SD) was good to excellent ( $k=0.77\pm0.16$  and weighted  
33  
34  $k=0.87\pm0.10$ ); PD-mode intra-observer reliability was excellent ( $k=0.97\pm0.06$  and weighted  
35  
36  $k=0.99\pm0.03$ ).

37  
38  
39  
40 B-mode inter-observer reliability was modest with  $k$  ranging from  $0.24\pm0.12$  to  $0.56\pm0.15$ ; PD-mode  
41  
42 inter-observer reliability was excellent with  $k$  ranging from  $0.60\pm0.06$  to  $0.82\pm0.10$ . Results were  
43  
44 better with weighted  $k$  ranging from  $0.49\pm0.12$  to  $0.74\pm0.11$  in B-mode, and weighted  $k$  ranging from  
45  
46  $0.91\pm0.05$  to  $0.78\pm0.06$  in PD-mode.  
47

48  
49  
50 Because of low reliability (particularly in B-mode intra/inter-observer reliability) 5 rheumatologists  
51  
52 performed an improvement session before the study onset, in order to optimize reliability of US  
53  
54 analysis as already shown by D'Agostino *et al.* (18).  
55  
56

### Primary outcome

1 Very weak to moderate correlations between clinical scores (DAS28-ESR/CRP, CDAI, SDAI) and US  
2 Naredo12 scores were found, with Spearman's correlation coefficient ranging from 0.086 [-0.05 ;  
3 0.21] to 0.323 [0.20 ; 0.44] (**Table 2**).

4  
5  
6  
7  
8  
9 Best correlations were observed between US Naredo12 PD-mode and SDAI (Spearman's correlation  
10 coefficient = 0.315 [0.19 ; 0.43]) or CDAI (Spearman's correlation coefficient = 0.323 [0.20 ; 0.44]).

11  
12  
13  
14 US Naredo12 PD-mode score (threshold 0/36) predicted SDAI remission with a sensitivity of 78%  
15 [95% CI : 70.4; 84.1], a specificity of 49% [95 % CI : 38.1; 59.5], and an area under the curve of 0.65  
16 [95 % CI : 0.58; 0.71]) (**Figure 1**).

### Secondary outcomes

17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24 No association was found between US Naredo12 scores and treatments (csDMARD, bDMARD or  
25 association). In hindsight, we focused on evaluating correlations between US Naredo12 PD-mode  
26 and CDAI or SDAI (which showed best correlations as mentioned above) in each group of treatment.

27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42 Best correlations were observed in the bDMARD group (Spearman's correlation coefficient = 0.438  
[0.085 ; 0.693] when using CDAI and Spearman's correlation coefficient = 0.461 [0.114 ; 0.708] when  
using SDAI). Correlations coefficient were not compared to each other but it seems that type of  
treatment does not impact on the association between US and clinical evaluation (**Table 3, 4**).

43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65 Similarly, no association was found between US Naredo12 scores and duration of remission, nor  
duration of the disease (**Table 5**).

**Table 1 : Baseline demographics**

	<b>n = 225 patients</b>
<b>Gender - (n, %)</b>	Men : 71 (31.6%) Women : 154 (68.4%)
<b>Age (years) - mean (SD)</b>	58.6 (12.4)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) - mean (SD)</b>	25.1 (4.8)
<b>RA duration (years) - mean (SD)</b>	6 (3.7)
<b>Duration of remission (months) - mean (SD)</b>	20.8 (19.4)
<b>ACPA positive - (n, %)</b>	154 (71.3%)
<b>RF positive - (n, %)</b>	149 (70.6%)
<b>Erosive RA - (n, %)</b>	112 (52.8%)
<b>DAS28 ESR - mean (SD)</b>	1.7 (0.5)
<b>DAS28 CRP - mean (SD)</b>	1.7 (0.5)
<b>Tender joints</b>	0.3 (0.7)
<b>Swollen joints</b>	0.2 (0.6)
<b>Patient global health (mm, 0-100)</b>	12.9 (13.7)
<b>Physician global health (mm, 0-100)</b>	8.4 (9)
<b>ESR (mm/h)</b>	9.2 (6.7)
<b>CRP (mg/L)</b>	2.8 (3.3)
<b>CDAI - mean (SD)</b>	2.6 (2.3)
<b>CDAI - remission =2.8 (n, %)</b>	127 (56.4%)
<b>SDAI - mean (MD)</b>	2.9 (2.4)
<b>SDAI - remission =3.3 (n, %)</b>	141 (63.8%)
<b>csDMARD - (n, %)</b>	196 (87.1%)
<b>Methotrexate - (n, %DMARD)</b>	182 (92.9%)
<b>bDMARD - (n, %)</b>	118 (52.4%)
Infliximab	4 (3.4%)
Etanercept	21 (17.8%)
Adalimumab	10 (8.5%)
Golimumab	5 (4.2%)
Certolizumab	7 (5.9%)
Tocilizumab	36 (30.5%)
Abatacept	23 (19.5%)
Rituximab	11 (9.3%)
Anakinra	1 (0.8%)
<b>Monotherapy</b>	29 (24.6%)
<b>Association csDMARD + bDMARD</b>	89 (75.4%)
<b>Oral steroids – (n, %)</b>	22 (9.8%)
<b>Steroid dose (mg/day PREDNISONONE equivalent) - mean (SD)</b>	3.4 (1.5)
<b>NSAID – (n,%)</b>	10 (4.5%)

BMI : body mass index, RA : rheumatoid arthritis, ACPA : anti-citrullinated protein antibodies, RF : rheumatoid factor, DAS28 : disease activity score, ESR : erythrocyte sedimentation rate, CRP : C-reactive protein, CDAI : clinical disease activity index, SDAI : simplified disease activity index, csDMARD : conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARD : biological disease-modifying antirheumatic drugs, NSAID : non steroidal anti inflammatory drug, SD : standard deviation.

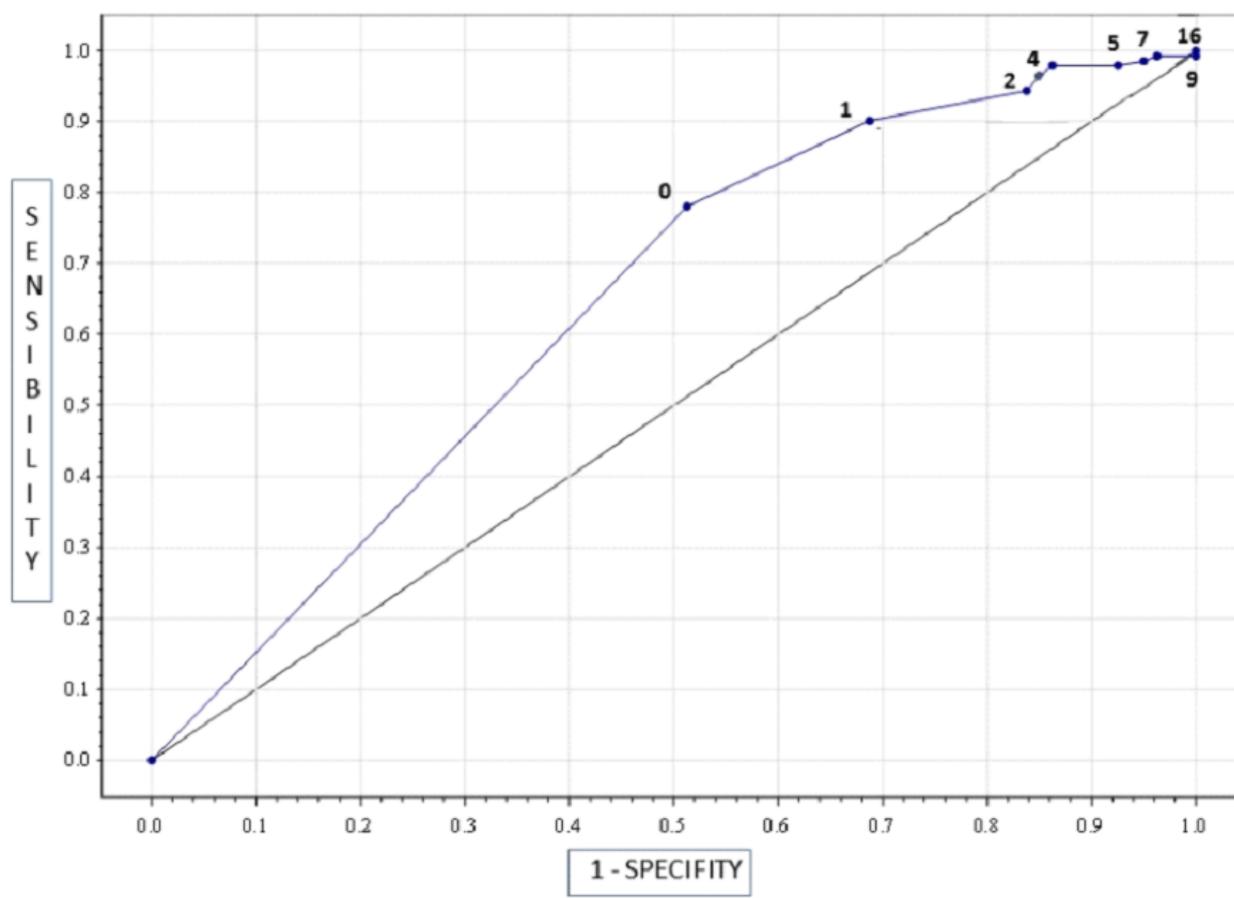
**Table 2: Correlation between clinical and US Naredo12 scores (n=225)**

Data are expressed as Spearman correlation coefficient [95% CI]

	DAS28-ESR	DAS28-CRP	CDAI	SDAI
<b>(B+D)-Mode</b>	0.113 [-0.02 ; 0.24]	0.281 [0.15 ; 0.40]	0.251 [0.12 ; 0.37]	0.273 [0.15 ; 0.39]
<b>B-Mode</b>	0.086 [-0.05 ; 0.21]	0.253 [0.12 ; 0.37]	0.202 [0.07 ; 0.32]	0.228 [0.1 ; 0.35]
<b>PD-Mode</b>	0.192 [0.06 ; 0.32]	0.229 [0.10 ; 0.35]	0.323 [0.20 ; 0.44]	0.315 [0.19 ; 0.43]
<b>PDUS</b>	0.089 [-0.04 ; 0.22]	0.257 [0.13 ; 0.38]	0.214 [0.09 ; 0.34]	0.238 [0.11 ; 0.36]

DAS28 : 28-joints Disease Activity Score, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP : C-reactive protein, CDAI : clinical disease activity index, SDAI : simplified disease activity index.

**Figure 1: ROC curve of SDAI remission prediction according to US Naredo12 PDmode**



Point label are values of US Naredo12 PD-mode

**Table 3: Association between US Naredo12 scores and type of treatment (n = 225)**

Data are expressed as Median [Q1 ; Q3] – Kruskal-Wallis test

	csDMARD N = 107	bDMARD monotherapy N = 29	bDMARD + csDMARD N = 89	p
<b>(B+D)-Mode</b>	2.0 [1.0 ; 5.0]	3.0 [2.0 ; 5.0]	3.0 [2.0 ; 5.0]	0.107
<b>B-Mode</b>	2.0 [1.0 ; 4.0]	3.0 [2.0 ; 4.0]	3.0 [1.0 ; 5.0]	0.312
<b>PD-Mode</b>	0.0 [0.0 ; 0.0]	0.0 [0.0 ; 1.0]	0.0 [0.0 ; 1.0]	0.065
<b>PDUS</b>	2.0 [1.0 ; 4.0]	3.0 [2.0 ; 4.0]	3.0 [1.0 ; 5.0]	0.203

csDMARD : conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARD : biological disease-modifying antirheumatic drugs

**Table 4: Association between clinical scores (CDAI and SDAI), and US Naredo12 PD-mode in each treatment group (csDMARD, bDMARD, association) (n = 225)**

Data are expressed as Spearman correlation coefficient [95% CI]

	csDMARD N = 107	bDMARD monotherapy N = 29	bDMARD + csDMARD N = 89
<b>PD-Mode / CDAI</b>	0.271 [0.086 ; 0.439]	0.438 [0.085 ; 0.693]	0.350 [0.153 ; 0.520]
<b>PD-Mode / SDAI</b>	0.259 [0.072 ; 0.429]	0.461 [0.114 ; 0.708]	0.330 [0.127 ; 0.507]

bDMARD: biological disease-modifying antirheumatic drugs, csDMARD : conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, CDAI: clinical disease activity index, SDAI: simplified disease activity index

**Table 5: Association between US Naredo12 scores, RA duration and duration of clinical remission (n = 225)**

Data are expressed as Median [Q1 ; Q3] – Kruskal-Wallis test

	<b>(B+D)-Mode</b>	<b>PD-Mode</b>	<b>PDUS</b>
<b>Remission duration</b>			
≤6 months (n=38)	3.0 [1.0 ; 5.0]	0.0 [0.0 ; 1.0]	3.0 [1.0 ; 5.0]
]6 ; 12] months (n=53)	3.0 [2.0 ; 6.0]	0.0 [0.0 ; 2.0]	3.0 [1.0 ; 5.0]
>12 months (n=134)	3.0 [1.0 ; 5.0]	0.0 [0.0 ; 1.0]	2.0 [1.0 ; 4.0]
<b>p</b>	0.201	0.124	0.280
<b>RA duration</b>			
≤5 years (n=112)	2.0 [1.0 ; 5.0]	0.0 [0.0 ; 1.0]	2.0 [1.0 ; 4.0]
]5 ; 10] years (n=91)	3.0 [1.0 ; 5.0]	0.0 [0.0 ; 1.0]	3.0 [1.0 ; 5.0]
>10 years (n=22)	3.5 [2.0 ; 5.0]	0.5 [0.0 ; 1.0]	3.0 [1.0 ; 5.0]
<b>p</b>	0.214	0.146	0.308

## DISCUSSION

1 This multicenter cross-sectional study shows an absence of strong correlations between clinical and  
2  
3 US scores, in remission RA patients in daily practice, whatever the clinical scores used. US input in  
4  
5 remission definition remains modest and we cannot support US as an essential tool in RA remission  
6  
7 management. Even though DAS28 is the most widely used tool in everyday practice, CDAI or SDAI  
8  
9 are more stringent remission criteria (19) and display better correlations with US Naredo12 PD-  
10  
11 mode, enabling to evaluate the residual inflammation.  
12  
13  
14  
15  
16 Discordant studies assessing the correlation between US data and clinical evaluation have suggested  
17  
18 either strong correlations (correlation coefficient  $>0.7$  for Kawashiri *et al.* (20) and  $>0.5$  for Naredo  
19  
20 *et al.* (15)) or poor correlations (16, 21). In our study, clinical evaluation was blinded to US data, and  
21  
22 performed on the same day. Secondly, we defined a standardized method of data collection (time,  
23  
24 temperature of the room, strict definition of activity scores, US machines) and good intra/inter-  
25  
26 observer reliability. Other studies suggested higher US reliability in RA patients (22), but with fewer  
27  
28 experts and less joints assessed (16). Finally, we only included RA patients with relatively short  
29  
30 disease duration (*i.e.* less than 15 years). Here, the mean of RA duration was actually much shorter  
31  
32 ( $6 \pm 3.7$  years). This allows hurdling degenerative changes on US evaluation, even if sometimes  
33  
34 degenerative changes might occur before 6 years of disease progression. In this study US evaluation  
35  
36 was performed with a pragmatic and quick method, by rheumatologists in routine care in order to  
37  
38 strengthen the external validity without affecting the inter-observer reliability, as already suggested  
39  
40 by literature (23). Recent studies bring more information about the uncertain role of US in RA  
41  
42 management. The TASER study (24) suggested a modest place for US-driven treat to target strategy,  
43  
44 which was not associated with significantly better clinical or imaging outcomes than a DAS28-driven  
45  
46 strategy. Nevertheless, there was a more frequent DAS44 remission rate in patients with US  
47  
48 assessment (66%) compared with patients without US assessment (44%). In the same direction, the  
49  
50 ARCTIC study (25), which is an open study, showed no superiority of the US tight control strategy  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 over the clinical tight control strategy, concerning sustained remission and radiographic damage. US  
2 assessment may lead to overtreatment in RA patients (e.g. steroids injections, bDMARD, csDMARD  
3 changing) which imply side effects. But on the other hand, US findings may also lead to a less  
4 aggressive treatment in patients with an evident imaging remission.  
5  
6 Some limits of the internal validity of this study should be reported. Different US machines were  
7  
8 used and we know US Naredo12 scores are partially machine-dependent (26). However US machines  
9  
10 were standardized within all centers. Intra/inter-observer reliability was performed on recorded  
11  
12 ultrasonography scan images of hands and wrists. While not assessing independent acquisition of  
13  
14 ultrasonography scan image, we might overestimate intra/inter-observer reliabilities as shown by  
15  
16 Cheung *et al.* (22). Knees and ankles (included in US Naredo12 scoring) were not included in our  
17  
18 reliability tests. This is not likely a limitation, as few patients had US ankle synovitis, and many knee  
19  
20 synovitis may be due to osteoarthritis. Although US Naredo12 scores are well defined (15), these  
21  
22 outcomes remain partly subjective assessments (26), whereas quantitative scores seem little more  
23  
24 objective but are more time-consuming (27). Last, RA activity was evaluated on 28 joints excluding  
25  
26 ankles in clinical scores, whereas only 12 joints excluding shoulders and proximal interphalangeal  
27  
28 joints in US Naredo12 scores, which might decrease the correlation. Some studies showed excellent  
29  
30 correlation between comprehensive US joints assessment and reduced US joints assessment (16),  
31  
32 allowing to assess fewer joints in a reduced time with nearly the same validity in the rheumatologist  
33  
34 daily practice. In a systematic review of literature, the minimal number of joints to be included in a  
35  
36 global US score is still controversial (28). New US scores are promising in monitoring RA patients  
37  
38 such as the new seven-joint US score (US7) (29), US Global Synovitis Score (US-GLOSS) (30), or 44-  
39  
40 joints score by Scirè *et al.* (31). The US7 score is the first US sum score system which combines soft  
41  
42 tissues (synovitis and tenosynovitis) and destructive lesions (erosions) in a composite scoring system  
43  
44 (32). But opposite to US7 score which assesses only the most clinically affected side, the US  
45  
46 Naredo12 score we used assesses bilateral joints. These scores have never been compared to each  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 other, explaining why there is currently no consensus about a valid, reliable and feasible US score  
2 assessing and monitoring RA patients.  
3  
4 Some issues regarding the external validity of this study should be raised. Subclinical synovitis may  
5  
6 persist upon clinical remission and lead to silent structural damage progression and disease flares.  
7  
8 They are mainly detected in US PD-mode which is confirmed by our study (10). Recently, some  
9  
10 studies found that US remission was related to low radiographic structural damage and longer  
11  
12 duration of clinical remission (14). In our study, remission duration barely impacts the correlation  
13  
14 between US and clinical evaluation in patients with remission. This could be explained by a lack of  
15  
16 information about US activity during the preceding period of evaluation. We cannot exclude recent  
17  
18 US flares.  
19  
20 In addition, US has proved its validity for monitoring response to anti-TNF- $\alpha$  therapy in RA (33).  
21  
22 Marks *et al.* (34) undertook a challenging study on tapering anti-TNF- $\alpha$  therapy. The authors  
23  
24 concluded that the combined clinical-US strategy may be useful to optimize the selection of patients  
25  
26 for anti-TNF- $\alpha$  dose reduction. Our data suggest that type of treatment does not impact on the  
27  
28 correlation between US and clinical evaluation. However this analysis was beyond the scope of our  
29  
30 study.  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62 11  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

**CONCLUSION**

This cross sectional study shows an absence of strong correlations between clinical and US scores, in 225 remission RA patients in routine care. Here, US input in remission definition remains modest. Use of US as a remission criterion in RA patients is still uncertain, as recently shown by Caporali and Smolen (35). Other studies are needed to evaluate the potential added value of this combined clinical-US assessment of RA remission in routine care and in monitoring RA patients under treatment. Determining a US cut off of remission definition may be a strategic goal in the future.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

**Funding:** the authors received an unrestricted grant from ROCHE CHUGAI.

**Ethical approval information:** patient consent was obtained, the study was conducted according to the Helsinki Declaration, and was approved by the CNIL (Comission Nationale de l'Informatique et des Libertés): authorization number 915012.

**Availability of data and materials:** all data generated or analysed during this study are included in this published article.

## BIBLIOGRAPHY

- 1 1. Ødegård S, Landewé R, van der Heijde D, Kvien TK, Mowinckel P, Uhlig T. Association of early radiographic  
2 damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: a ten-year, longitudinal observational study in  
3 238 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54:68-75.  
4
- 5 2. Minaur NJ, Jacoby RK, Cosh JA, Taylor G, Rasker JJ. Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: a  
6 prospective study of function, disease activity, and mortality. *J Rheumatol Suppl.* 2004;69:3-8.  
7
- 8 3. Knevel R, Schoels M, Huizinga TWJ, Aletaha D, Burmester GR, Combe B, *et al.* Current evidence for a strategic  
9 approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic  
10 literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann*  
11 *Rheum Dis.* 2010;69:987-94.  
12
- 13 4. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, *et al.* American College of  
14 Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis  
15 for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:404-13.  
16
- 17 5. D'Agostino M-A, Wakefield RJ, Berner-Hammer H, Vittecoq O, Filippou G, Balint P, *et al.* Value of  
18 ultrasonography as a marker of early response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an  
19 inadequate response to methotrexate: results from the APPRAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1763-9.  
20
- 21 6. Zufferey P, Rebelle C, Benaim C, Ziswiler HR, Dumusc A, So A. Ultrasound can be useful to predict an evolution  
22 towards rheumatoid arthritis in patients with inflammatory polyarthralgia without anticitrullinated antibodies.  
23 *Joint Bone Spine* 2017;84:299-303.  
24
- 25 7. Alcade M, D'Agostino MA, Bruyn GA, Möller I, Iagnocco A, Wakefield RJ, *et al.* OMERACT Ultrasound Task  
26 Force. A systematic literature review of US definitions, scoring systems and validity according to the OMERACT  
27 filter for tendon lesion in RA and other inflammatory joint diseases. *Rheumatology* 2012;51:1246-60.  
28
- 29 8. Han J, Geng Y, Deng X, Zhang Z. Subclinical synovitis assessed by ultrasound predicts flare and progressive  
30 bone erosion in rheumatoid arthritis patients with clinical remission : a systematic review and metaanalysis. *J*  
31 *Rheumatol* 2016;75:1902-8.  
32
- 33 9. Ohrndorf S, Backhaus M. Pro musculoskeletal ultrasonography in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.*  
34 2015;33:S50-53.  
35
- 36 10. Nguyen H, Ruysen-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-  
37 detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in  
38 clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2014;53:2110-8.  
39
- 40 11. Naredo E, Valor L, De la Torre I, Montoro M, Bello N, Julia Martinez-Barrio J, *et al.* Predictive value of  
41 Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with  
42 rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2015;54:1408-14.  
43
- 44 12. Mandl P, Naredo E, Wakefield RJ, Conaghan PG, D'Agostino MA, OMERACT Ultrasound Task Force. A  
45 Systematic Literature Review Analysis of Ultrasound Joint Count and Scoring Systems to Assess Synovitis in  
46 Rheumatoid Arthritis According to the OMERACT Filter. *J Rheumatol.* 2011;38:2055-62.  
47
- 48 13. Bruyn GA, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Backhaus M, Gandjbakhch, *et al.* The OMERACT Ultrasound  
49 Working Group 10 Years On: Update at OMERACT 12. *J Rheumatol.* 2015;42:2172-6.  
50
- 51 14. Gärtner M, Alasti F, Supp G, Mandl P, Smolen JS, Aletaha D. Persistence of subclinical sonographic joint  
52 activity in rheumatoid arthritis in sustained clinical remission. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:2050-3.  
53
- 54 15. Naredo E, Rodríguez M, Campos C, Rodríguez-Heredia JM, Medina JA, Giner E, *et al.* Validity, reproducibility,  
55 and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint  
56 inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:515-22.  
57

58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
16

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
16. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:375-81.
17. Sheskin DJ. Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures: Third Edition. USA : Chapman & Hall/CRC Press; 2003. p1228.
18. D'Agostino M-A, Maillefert J-F, Said-Nahal R, Breban M, Ravaud P, Dougados M. Detection of small joint synovitis by ultrasonography: the learning curve of rheumatologists. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1284-7.
19. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:663-75.
20. Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, *et al*. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011;50:962-5.
21. Geng Y, Han J, Deng X, Zhang Z. Presence of power Doppler synovitis in rheumatoid arthritis patients with synthetic and/or biological disease-modifying anti-rheumatic drug-induced clinical remission: experience from a Chinese cohort. *Clin Rheumatol*. 2014;33:1061-6.
22. Cheung PP, Dougados M, Gossec L. Reliability of ultrasonography to detect synovitis in rheumatoid arthritis: A systematic literature review of 35 studies. *Arthritis Care Res*. 2010;62:323-34.
23. Rosenberg C, Etchepare F, Fautrel B, Bourgeois P. Diagnostic échographique des synovites dans la polyarthrite rhumatoïde : une année d'expérience suffit à l'interprétation des images statiques. *Rev Rhum*. 2009;76:39-42.
24. Dale J, Stirling A, Zhang R, Purves D, Foley J, Sambrook M, *et al*. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1043-50.
25. Haavardsholm EA, Aga A-B, Olsen IC, Lillegraven S, Hammer HB, Uhlig T, *et al*. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ*. 2016;354:i4205.
26. Ten Cate DF, Luime JJ, van der Ven M, Hazes JMW, Kooiman K, de Jong N, *et al*. Very different performance of the power Doppler modalities of several ultrasound machines ascertained by a microvessel flow phantom. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R162.
27. Schmidt WA, Schönau V, Reiche BE, Oberdorfer PD, Ohrndorf S, Backhaus M. Grading of ultrasound Doppler signals in synovitis: does it need an update? *Rheumatol Oxf Engl*. 2015;54(10):1897-903.
28. Terslev L, Ellegaard K, Christensen R, Szkudlarek M, Schmidt WA, Jensen PS, *et al*. Head-to-head comparison of quantitative and semi-quantitative ultrasound scoring systems for rheumatoid arthritis: reliability, agreement and construct validity. *Rheumatology*. 2012;51:2034-8.
29. Backhaus TM, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Hartung W, Sattler H, *et al*. The US7 score is sensitive to change in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis over 12 months of therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1163-9.
30. Iagnocco A, Naredo E, Wakefield R, Bruyn GAW, Collado P, Jousse-Joulin S, *et al*. Responsiveness in rheumatoid arthritis. a report from the OMERACT 11 ultrasound workshop. *J Rheumatol*. 2014;41(2):379-82.
31. Scirè CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatol Oxf Engl*. 2009;48(9):1092-7.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

32. Ohrndorf S, Backhaus M. Advances in sonographic scoring of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2:ii69-75.

33. Iagnocco A, Finucci A, Ceccarelli F, Perricone C, Iorgoveanu V, Valesini G. Power Doppler ultrasound monitoring of response to anti-tumour necrosis factor alpha treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2015;54:1890-6.

34. Marks JL, Holroyd CR, Dimitrov BD, Armstrong RD, Calogeras A, Cooper C, *et al.* Does combined clinical and ultrasound assessment allow selection of individuals with rheumatoid arthritis for sustained reduction of anti-tumor necrosis factor therapy? *Arthritis Care Res.* 2015;67:746-53.

35. Caporali R, Smolen JS. Back to the future : forget ultrasound and focus on clinical assessment in rheumatoid arthritis management. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:18-20.

## PARTIE 3 CONCLUSION

L'échographie en quelques années par ses progrès techniques et par le grand nombre d'études publiées, est devenue un examen incontournable dans le diagnostic, le pronostic et probablement le suivi des patients atteints de PR. De ce fait, de plus en plus d'auteurs se sont questionnés sur sa valeur ajoutée pour évaluer la rémission, guider voire modifier l'attitude thérapeutique et donc changer le pronostic fonctionnel des patients. A travers notre étude, nous n'avons pas montré un intérêt majeur de l'échographie dans la définition et l'évaluation de la rémission dans la PR.

Plusieurs points concernant la validité interne sont à souligner. Tout d'abord, l'évaluation clinique a été réalisée en aveugle de l'examen échographique au sein de la même journée, dans le cadre de protocoles standardisés type vraie vie. De plus, un total de 225 patients ont été analysés, avec de nombreux experts rhumatologues participants dans plusieurs centres en France. Le nombre d'articulations étudiées était relativement élevé comparativement à d'autres études qui ont fait l'économie d'un calcul d'effectif. Par ailleurs, nous avons inclus des patients atteints de PR depuis moins de 15 ans, ce qui nous permettait d'éviter les confusions avec des lésions séquellaires ou dégénératives.

Plusieurs limites doivent néanmoins être prises en compte. En effet, les échographes utilisés étaient différents d'un centre à l'autre, bien que nous ayons essayé d'homogénéiser leurs caractéristiques; et l'on sait bien que le scoring échographique est machine-dépendant (62). L'évaluation clinique et échographique (semi quantitative), même si bien définie, reste une évaluation subjective au final, à l'appréciation du praticien. Il existait des disparités concernant les articulations étudiées. Le score US Naredo 12 intègre les genoux et les chevilles, qui

n'étaient pas prises en compte dans notre étude de reproductibilité. De même, les scores cliniques ne comptabilisent pas les chevilles, alors qu'elles sont retenues dans le score Naredo 12, qui lui par contre exclut les épaules et les IPP. Cela peut avoir un impact négatif sur notre étude de corrélations.

Enfin, concernant la validité externe, même si à l'heure actuelle les études disponibles sont discordantes, nos résultats semblent concordants avec une partie de la littérature. En effet, dans plusieurs études de grande envergure, les corrélations clinico-échographiques sont plutôt faibles et ne peuvent conclure quant à la valeur ajoutée de l'échographie dans la rémission. Geng *et al.* (63) ont étudié 22 articulations de 111 patients en rémission, avec des coefficients de corrélation inférieurs à 0.3. Naredo *et al.* (64) ont étudié 60 articulations de 94 patients en rémission avec des coefficients de corrélation étendus mais la plupart entre 0.2 et 0.4. Il existe tout de même quelques études où ces corrélations sont fortes (coefficients de corrélation supérieurs à 0.7 pour Kawashiri *et al.* (65) et supérieurs à 0.5 dans une autre étude de Naredo *et al.* (17)).

Nos données de reproductibilité robustes sont superposables à celles retrouvées dans la littérature. Naredo *et al.* (64) retrouvaient un coefficient  $\kappa$  variant de 0.59 à 1.0 en intra-observateur et de 0.41 à 1.0 en inter-observateur. Notre reproductibilité a d'ailleurs été étudiée chez 17 rhumatologues sur 100 images, alors que dans la plupart des études, elle est étudiée parmi moins de 5 rhumatologues sur moins d'images (11).

Des données plus récentes suggèrent un rôle plutôt limité de l'échographie, comme les études TaSER et ARTIC, citées plus haut, qui concluent à une absence de contribution de l'échographie par rapport à la clinique dans la stratégie thérapeutique. Plus récemment, Caporali et Smolen ont remis en cause l'utilité de l'échographie en tant que critère de rémission (66). L'échographie ne paraît pas assez discriminante pour asseoir son utilité comme critère de

rémission, dans la mesure où la signification du signal inflammatoire infra-clinique reste incertaine. Comme suggéré plus haut, l'indice composite SDAI pourrait être considéré comme un meilleur outil dans la définition de la rémission clinique et encore plus dans la définition de la rémission échographique. Cependant, de nombreuses questions restent en suspens. Il nous faut à présent améliorer la spécificité de cet outil pour un meilleur diagnostic, élaborer des scores utilisables en pratique clinique, peut-être comparer ces différents scores entre eux et surtout établir des seuils cliniquement pertinents pour aider au suivi et à la décision thérapeutique.

# ANNEXES

## ANNEXE 1.

### Poster commenté 26<sup>e</sup> congrès SFR 2016

#### PC.01 - Reproductibilité et courbe d'apprentissage en échographie (mode B et doppler puissance) dans la polyarthrite rhumatoïde

P Ornetti (1); S Rouanet (2); E Contant (1); C Fortunet (1); P Gaudin (3); - (1) Dijon - France; (2) Boulogne-Billancourt - France; (3) Echirrolles - France;

#### Résumé

##### Introduction

Evaluer la reproductibilité intra-observateur, inter-observateur et versus consensus de la cotation d'images échographiques dans la polyarthrite rhumatoïde (PR).

##### Patients et Méthodes

17 rhumatologues du centre-est de la France, diplômés en échographiste ostéo-articulaire ont bénéficié d'un rappel des cotations semi-quantitative selon l'OMERACT en mode B (0-3) et mode doppler (D) puissance (0-3). Les images provenaient d'une base de données échographique (étude TORPECHO, SFR 2011) et concernaient les articulations métacarpo-phalangiennes et le poignet en coupe dorsale : 49 images en mode B dont 20 identiques et 51 images en mode D dont 19 identiques. Les cotations de référence ont été réalisées par un consensus de 3 experts. Le calcul d'un coefficient de Kappa (k) et Kappa pondéré (kp) (pondération plus importante pour les désaccords de 2 ou 3 grades que pour ceux de 1 grade) pour chaque mode a été réalisé pour les différentes reproductibilités (reproductibilité intra-observateur sur les images cotées deux fois, inter-observateur et versus consensus). La concordance était considérée comme très faible si  $\leq 0.2$ , faible entre 0.2 et 0.4, modérée entre 0.4 et 0.6, bonne entre 0.6 et 0.8 et excellente si  $> 0.8$ . En cas de résultats insuffisants (accord modéré en intra-observateur ou faible en inter-observateur et versus consensus pour le k), une séance de perfectionnement était réalisée avant nouvelle évaluation.

##### Résultats

Pour la reproductibilité intra-observateur en mode B, la concordance en k était bonne (moyenne+/-sd et min-max :  $k = 0.77 \pm 0.16$  (0.44 ; 0.93) ) et excellente en kp ( $0.87 \pm 0.10$  (0.65 ; 0.96) ). En mode D, la concordance était excellente ( $k = 0.97 \pm 0.06$  (0.79 ; 1) ). Pour la reproductibilité inter-observateur en mode B, la concordance était jugée insuffisante chez 4 échographistes en k mais était bonne en kp chez 15 des 17 participants. Pour la reproductibilité inter-observateur en mode D, la concordance était bonne ou excellente. Pour la reproductibilité versus consensus, 15 des 17 échographistes avaient un accord fort ou excellent pour le mode B en kp ( $0.75 \pm 0.15$  (0.32 ; 0.94) ) et 17/17 pour le mode D. 5 échographistes ont bénéficié d'une séance de perfectionnement pour des résultats insuffisants (3 pour la reproductibilité intra-observateur en mode B, 4 pour la reproductibilité inter-observateur en mode B, 1 pour la reproductibilité intra-observateur en mode D). Le second test de reproductibilité, identique au premier, a montré une amélioration des résultats, au niveau de ceux des autres échographistes.

##### Discussion

Les résultats sont excellents pour le doppler puissance quel que soit le type de reproductibilité. Pour le mode B, la reproductibilité inter-observateur ou versus référence était insuffisante pour 30% des échographistes (niveau d'expérience différent) mais s'améliorait après perfectionnement chez tous.

##### Conclusion

Les études de reproductibilité en échographie dans la PR concernent généralement un petit nombre d'experts pour la validation de scores ou le suivi échographique en recherche clinique. Les bons résultats de cette étude sur un nombre conséquent de rhumatologues-échographistes permettent d'envisager la création d'une cohorte multicentrique de suivi échographique dans la PR en pratique quotidienne.

## ANNEXE 2.

### Revue du rhumatisme

Volume 83, n° S1, page A93 (novembre 2016)

## Quelle place pour l'échographie dans la PR en rémission : étude multicentrique des concordances entre les critères composites d'activité et le score échographique Naredo-12

M. Cugnet (1), P. Gaudin (2), S. Rouanet (3), M. Trabelsi (2), A. Baillet (2), P. Ornetti (1)

(1) Service de rhumatologie, CHU Dijon, Dijon

(2) Service de Rhumatologie, CHU Grenoble, La Tronche

(3) Exystat sas, eXYSTAT SAS, Levallois Perret

**Introduction.** L'obtention d'une rémission clinique dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) est l'un des objectifs principaux dans la stratégie du « treat to target » avec l'utilisation de scores d'activité comme le DAS28. L'échographie pourrait avoir une place pour confirmer cette rémission clinique mais aucun score échographique n'est actuellement validé dans cette situation et la présence de synovites infra-cliniques, mode B et/ou doppler reste d'interprétation difficile. L'objectif de cette étude est d'évaluer dans une cohorte vraie vie de PR en rémission DAS28-VS les corrélations entre les différents scores clinico-biologiques (DAS28-VS, DAS28- CRP, SDAI, CDAI) et un score échographique de référence, le Naredo 12 articulations [1]. **Patients et Méthodes.** Étude observationnelle multicentrique transversale (EVER-1) dans 11 centres hospitaliers français. Les critères d'inclusion étaient : âge > 18 ans, PR répondant aux critères ACR/ EULAR 2010, durée d'évolution de moins de 15 ans, rémission DAS28-VS depuis au moins 3 mois, traitement de fond stable depuis 6 mois, corticothérapie inférieure à 0,1 mg/kg/j d'équivalent prednisone. L'échographie était réalisée de façon standardisée par un échographiste expérimenté (reproductibilité inter-observateur et intra-observateur bonne à excellente parmi les 18 échographistes), en aveugle de la clinique. Des corrélations de Spearman ont été recherchées entre 4 modalités distinctes (mode B, mode doppler puissance, mode combiné (B+D) et PDUS) du score Naredo en semi quantitatif (cotation OMERACT (0 à 3)) et les différents scores d'activité clinique **Résultats.** 225 patients ont été inclus consécutivement pendant 9 mois : âge = 58,6 ans, 68 % femmes, 71,3 % CCP positifs, PR évoluant depuis 6 ans, rémission depuis 20 mois en moyenne, 92,9 % sous méthotrexate, 52,4 % sous biothérapies, DAS28-VS = 1,7, 64 % en rémission SDAI, 25 % en rémission ACR/EULAR. 69 % des patients avaient un score mode D à 0/36, 90 % un score mode D < 2/36. Les corrélations entre les différents scores d'activités composites sur 28 articulations (DAS28-VS, DAS28-CRP, CDAI, SDAI) et le NAREDO 12 articulations (mode B, mode D, mode B+D, PDUS) étaient faibles à modérées. Les corrélations les meilleures sont pour le mode D, mieux corrélé avec le SDAI et le CDAI qu'avec le DAS28-VS. Pour un score doppler à 0/36 sur 12 articulations, la sensibilité pour prédire une rémission SDAI sur 28 articulations s'élève à 78 %, avec une spécificité de 50 %. Aucune association n'a été retrouvée pour le scoring échographique selon la durée de la PR ou la durée de la rémission clinique. **Conclusion.** Cette étude multicentrique dans une cohorte de PR en rémission DAS28-VS montrent une corrélation clinico-échographique faible à modérée, variant selon les scores d'activité clinique et le scoring échographique choisi. En cas de rémission clinique, le DAS28-VS, score utilisé en routine perd de sa validité vis à vis de l'échographie, ce que compensent le SDAI ou le CDAI qui capturent mieux l'inflammation résiduelle visualisée par le doppler. D'autres travaux en longitudinal méritent être réalisés pour préciser la vraie valeur ajoutée de l'évaluation échographique en complément de la clinique dans le suivi de la PR en rémission.

# ANNEXE 3.

## Poster congrès ACR 2016.

### AGREEMENT BETWEEN DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI, CDAI, ACR/EULAR REMISSION CRITERIA AND ULTRASOUND SCORING (NAREDO-12) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN ROUTINE CARE

Cugnet M<sup>1</sup>, Trabelsi M<sup>2</sup>, Ornetti P<sup>1</sup>, Gaudin P<sup>2</sup>, Rouanet S<sup>3</sup>, Baillet A<sup>2\*</sup>

1 - Rheumatology department, INSERM1093, Dijon University Hospital, France  
 2 - Rheumatology department, Grenoble University Hospital, France  
 3 - StEtienne, Levallois-Perret, France

#### Introduction

Clinical remission is now a realistic goal in managing rheumatoid arthritis (RA) with treat to target strategy assessed according to different composite scores (DAS28, SDAI, CDAI, ACR-EULAR 2011 for remission). There are, however, no validated ultrasound remission criteria because of continuing uncertainty on the signification of persistent synovial hypertrophy in B-mode or Power Doppler (PD) mode in RA patients in clinical remission.

#### Methods

In this multicenter cross-sectional study in 11 rheumatology departments, the inter and intra-observer reproducibility for the ultrasound scoring was good to excellent. Inclusion criteria were as follows: RA meeting ACR-EULAR criteria, <15 years of progression, DAS-28-ESR <2.6 for at least 3 months, with a stable treatment including corticoids if necessary (equivalent prednisone <0.1 mg/kg) for 6 months. A standardized US examination was performed by an experienced ultrasonographer blinded to clinical data. Spearman's correlation coefficients were determined between the Naredo12 B-mode (min-max, 0-36), PD mode (0-36), combined mode (0-72) and PDUS (0-36) scores and the different clinical remission scores. The impact of disease duration or duration of the clinical remission on ultrasound scores was also assessed (Kruskal-Wallis's test).

Baseline demographics	N=225 patients
Sexe (n, %)	Men : 71 (31.6%) Women : 154 (68.4%)
Age (years) Mean (SD)	58.6 (12.4)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mean (SD)	25.1 (4.8)
RA duration (years) Mean (SD)	6 (3.7)
Duration of remission (months) Mean (SD)	20.8 (19.4)
ACPA positive (n, %)	154 (71.3%)
RF positive (n, %)	149 (70.6%)
Erosive RA (n, %)	112 (52.8%)
DAS28-ESR Mean (SD)	1.7 (0.5)
DAS28-CRP Mean (SD)	1.7 (0.5)
CDAI Mean (SD)	2.6 (2.3)
SDAI Mean (SD)	2.9 (2.4)
DMARDs (n, %)	196 (87.1%)
Methotrexate (n, %)	182 (92.9%)
Biotherapy (n, %)	116 (52.4%)
Monotherapy (n, %)	29 (24.6%)
DMARDs + biotherapy (n, %)	89 (75.4%)
Oral steroids (n, %)	22 (9.8%)

#### Results

238 patients were included consecutively, and 95% analysed. Table 1 presents correlations between ultrasound scores and clinical scores (n=225). These correlations were weak (DAS28-ESR) to moderate (SDAI, CDAI), depending on the set of criteria. D-Mode demonstrate the best correlations. No association was found between ultrasound scores and duration of the remission or of the disease (Table 2).

Table 1 : Correlation between clinical and ultrasounds scoring Naredo (n=225)

Spearman correlation coefficient (CI 95%)	DAS28-ESR	DAS28-CRP	SDAI	CDAI
Naredo12 combined (0-72)	0.113 (-0.02; 0.24)	0.281 (0.15; 0.40)	0.251 (0.12; 0.37)	0.273 (0.15; 0.39)
Naredo B-mode (0-36)	0.086 (-0.05; 0.21)	0.253 (0.12; 0.37)	0.202 (0.07; 0.32)	0.228 (0.10; 0.35)
Naredo D-mode (0-36)	0.192 (0.06; 0.32)	0.229 (0.10; 0.35)	0.323 (0.20; 0.44)	0.315 (0.19; 0.43)
Naredo PDUS (0-36)	0.089 (-0.04; 0.22)	0.257 (0.13; 0.38)	0.214 (0.09; 0.34)	0.238 (0.11; 0.36)

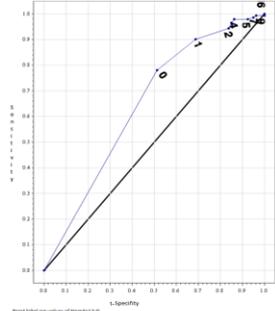
Table 2 : Association between ultrasound scoring, duration of clinical remission and RA duration (n = 225)

Remission duration	Median [Q1 - Q3] - Kruskal-Wallis test		
	Naredo12 combined B+D	Naredo D-mode	Naredo PDUS
≤6 months (n=38)	3.0 [1.0 ; 5.0]	0.0 [0.0 ; 1.0]	3.0 [1.0 ; 5.0]
6 - 12 months (n=53)	3.0 [2.0 ; 6.0]	0.0 [0.0 ; 2.0]	3.0 [1.0 ; 5.0]
>12 months (n=134)	3.0 [1.0 ; 5.0]	0.0 [0.0 ; 1.0]	2.0 [1.0 ; 4.0]
<b>p</b>	0.201	0.124	0.280
<b>RA duration</b>			
≤5 years (n=112)	2.0 [1.0 ; 5.0]	0.0 [0.0 ; 1.0]	2.0 [1.0 ; 4.0]
5 - 10 years (n=91)	3.0 [1.0 ; 5.0]	0.0 [0.0 ; 1.0]	3.0 [1.0 ; 5.0]
>10 years (n=22)	3.5 [2.0 ; 5.0]	0.5 [0.0 ; 1.0]	3.0 [1.0 ; 5.0]
<b>p</b>	0.214	0.146	0.308

Table 3 : Difference between ultrasound Naredo scoring according ACR-EULAR remission criteria

remission criteria	Median [Q1 - Q3] - Kruskal-Wallis test		p
	ACR/EULAR Remission n=55	No ACR/EULAR Remission n=167	
Naredo12 combined (0-72)	2.0 [0.0 ; 4.0]	3.0 [1.0 ; 5.0]	0,03
Naredo B-mode (0-36)	2.0 [0.0 ; 3.0]	3.0 [1.0 ; 5.0]	0,05
Naredo D-mode (0-36)	0.0 [0.0 ; 0.0]	0.0 [0.0 ; 1.0]	0,05
Naredo PDUS (0-36)	2.0 [0.0 ; 3.0]	3.0 [1.0 ; 5.0]	0,05

Fig1. ROC curve of SDAI remission prediction according to Naredo D-mode



Sensitivity to predict a SDAI remission is 78%, according to an ultrasound Naredo D-mode scoring of 0, with a specificity of 49%, and an area under the curve of 0,65.

This threshold is the best Youden score we get, evaluated at 0,3, that permits to determine SDAI remission associated with ultrasound Naredo D-mode scoring.

#### Conclusion

The Naredo score in PD mode showed the best construct validity whatever the clinical score chosen, even though the correlations remained relatively weak, in part because of differences between the joints analyzed (12 US joints including ankles vs. 28 clinical joints without ankles). The CDAI and SDAI, which are more stringent for clinical remission appeared to correlate better than the DAS28-ESR score which is the most widely used in everyday practice. Other real-life studies are necessary to evaluate the potential added value of this combined US-clinical assessment of RA remission in routine care.

Acknowledgement : The authors thank ROCHE CHUGAI laboratory who helped monitoring this study and all the investigators who recruited and followed the patients

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Mélanie FRANCOIS TRABELSI

**TITRE :** EVER : EVALUATION ECHOGRAPHIQUE DE LA REMISSION DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, ETUDE OBSERVATIONNELLE MULTICENTRIQUE CHEZ 225 PATIENTS

**CONCLUSION :**

**OBJECTIF.** L'objectif est d'analyser les corrélations entre les différents scores cliniques et échographiques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) en rémission.

**METHODES.** Cette étude multicentrique transversale a été menée auprès de 11 centres hospitaliers français, en incluant 225 patients de façon consécutive d'août 2015 à avril 2016. Les critères d'inclusion étaient: PR répondant aux critères ACR/EULAR 2010, durée d'évolution de moins de 15 ans, 28-joints Disease Activity Score (DAS28)-VS<2.6 depuis au moins 3 mois, traitement de fond stable depuis 6 mois. Les corrélations entre les scores de rémission cliniques (DAS28-VS (Vitesse de Sédimentation), DAS28-CRP (C Reactive Protein), Simplified/Clinical Disease Activity Index (SDAI, CDAI)) et échographiques (Naredo 12) étaient analysées.

**RESULTATS.** La reproductibilité intra et inter-observateur était bonne à excellente. Les corrélations entre les scores cliniques et échographiques Naredo 12 étaient faibles à modérées, avec des coefficients de corrélation allant de 0.086 [-0.05 ; 0.21] à 0.323 [0.20 ; 0.44], les meilleures étant entre le mode DP et le SDAI ou CDAI. Un score Naredo 12 en mode DP de 0/36 permet de prédire une rémission SDAI avec une sensibilité de 78% et une spécificité de 49% (aire sous la courbe 0.65). Aucune association n'a été retrouvée entre les scores échographiques Naredo 12 et les traitements de la PR, la durée de la rémission ou la durée de la maladie.

**CONCLUSION.** Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation robuste entre les scores cliniques et échographiques de rémission de la PR. L'intérêt de l'échographie dans la définition de la rémission reste encore à définir.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

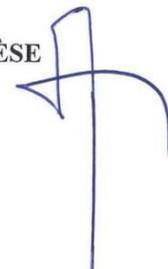
Grenoble, le : 19/03/2019

**LE DOYEN**

  
Pour le Président  
et par délégation  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

**Pr. Patrice MORAND**

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**



**Pr. Philippe GAUDIN**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Haraoui B, Smolen JS, Aletaha D, *et al.* Treating Rheumatoid Arthritis to Target: multinational recommendations assessment questionnaire. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1999-2002.
2. Ilham Bouaddi, Dalal El Badri, Asmae Hassani, Hanane Bahouque, Hanan Rkain, Fadoua Allali, Najia Hajjaj-Hassouni. Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Mar Rhum.* 2012;19:19-23.
3. Puéchal X. Quelle rémission dans la polyarthrite rhumatoïde ? *Rev Rhum.* 2008;75:377-81.
4. Bossert M, Prati C, Vidal C, Bongain S, Toussirost E, Wendling D. Evaluation of self-report questionnaires for assessing rheumatoid arthritis activity : a cross-sectionnal study of RAPID3 and RADAI5 and flare detection in 200 patients. *Joint Bone Spine.* 2012;79:57-62.
5. Saleem B, Nizam S, Emery P. Can remission be maintained with or without further drug therapy in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:S-33-6.
6. Ben Abdelghani K, Miladi S, Souabni L, Kassab S, Chekili S, Laatar A, Zakraoui L. Apport de l'échographie ostéo-articulaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde en rémission. *Jour Rad Diag Int.* 2014;96:1-10.
7. Cohen G, Gossec L, Dougados M, *et al.* Radiological damage in patients with rheumatoid arthritis on sustained remission. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:358-63.
8. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, *et al.* Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum.* 2004;50:36-42.
9. Mouterde G, Morel J. Place de l'échographie dans la polyarthrite rhumatoïde en rémission. *Rev Rhum.* 2015;82:225-32.
10. D'Agostino MA, Maillefert JF, Said-Nahal R, *et al.* Detection of small joint synovitis by ultrasonography: the learning curve of rheumatologists. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1284-7.
11. Cheung PP, Dougados M, Gossec L. Reliability of ultrasonography to detect synovitis in rheumatoid arthritis: a systematic literature review of 35 studies (1415patients). *Arthritis Care Res.* 2010;62:323-34.
12. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, *et al.* Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32:2485-7.
13. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, *et al.* Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:955-62.
14. Mandl P, Naredo E, Wakefield RJ, *et al.* A systemic literature review analysis of ultrasound joint count and scoring systems to assess synovitis in rheumatoid arthritis according to the OMERACT filter. *J Rheumatol.* 2011;38:2055-62.
15. Naredo E, Gamero F, Bonilla G, *et al.* Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:881-4.
16. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, *et al.* Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1194-201.
17. Naredo E, Rodríguez M, Campos C *et al.* Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:51522
18. Naredo E, Wakefield RJ, Iagnocco A, *et al.* The OMERACT ultrasound task force—status and perspectives. *J Rheumatol.* 2011;38:2063-7.
19. Ogishima H, Tsuboi H, Umeda N, *et al.* Analysis of subclinical synovitis detected by ultrasonography and low-field magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid

arthritis. *Mod Rheumatol*. 2014;24:60-8.

20. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, *et al*. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:382-5.

21. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, *et al*. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1232-45.

22. Schmidt WA, Schike B, Ostendorf B, *et al*. Low-field MRI versus ultrasound: which is more sensitive in detecting inflammation and bone damage in MCP and MTP joints in mild or moderate rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:91-6.

23. Ostergaard M, Pedersen SJ, Dohn UM. Imaging in rheumatoid arthritis status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:1019-44.

24. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, *et al*. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2762-70.

25. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, *et al*. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2103-12.

26. Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, *et al*. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:417-9.

27. Combe B, Landewe R, Lukas C, *et al*. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:34-45.

28. Walther M, Harms H, Krenn V, *et al*. Synovial tissue of the hip at power Doppler US: correlation between vascularity and power Doppler US signal. *Radiology*. 2002;225:225-31.

29. Walther M, Harms H, Krenn V, *et al*. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:331-8.

30. Giovagnorio F, Martinoli C, Coari G. Power Doppler sonography in knee arthritis a pilot study. *Rheumatol Int*. 2001;20:101-4.

31. Macchioni P, Magnani M, Mulè R, *et al*. Ultrasonographic predictors for the development of joint damage in rheumatoid arthritis patients: a single joint prospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:8-17.

32. Stone M, Bergin D, Whelan B, *et al*. Power doppler ultrasound assessment of rheumatoid hand synovitis. *J Rheumatol*. 2001;28:1979-82.

33. Hau M, Kneitz C, Tony HP, *et al*. High resolution ultrasound detects a decrease in pannus vascularization of small finger joints in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with soluble tumour necrosis factor-alpha receptor (etanercept). *Ann Rheum Dis*. 2002;61:55-8.

34. Ribbens C, André B, Marcelis S, *et al*. Rheumatoid hand joint synovitis: gray-scale and power Doppler US quantifications following anti-tumor necrosis factor-alpha treatment: pilot study. *Radiology*. 2003;229:562-9.

35. Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, *et al*. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:1433-7.

36. Kaeley GS, Nishio MJ, Goyal JR, *et al*. Changes in ultrasonographic vascularity upon initiation of adalimumab combination therapy in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2584-92.

37. Leng X, Xiao W, Xu Z, *et al*. Ultrasound<sup>7</sup> versus ultrasound<sup>12</sup> in monitoring the response

to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35:587-94.

38. D'Agostino MA, Wakefield RJ, Berner-Hammer H, *et al*. Value of ultrasonography as a marker of early response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from the APPRAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1763-9.

39. Marks JL, Holroyd CR, Dimitrov BD, *et al*. Does combined clinical and ultra-sound assessment allow selection of individuals with rheumatoid arthritis for sustained reduction of anti-tumor necrosis factor therapy? *Arthritis Care Res*. 2015;67(6):746–53.

40. Dale J, Stirling A, Zhang R, *et al*. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1043-50.

41. Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen I C, *et al*. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomized controlled strategy trial. *BMJ*. 2016;354:4205.

42. Balsa A, de Miguel E, Castillo C, Peiteado D, Martin-Mola E. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology*. 2010;49:683-90.

43. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, *et al*. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3761–73.

44. Naredo E, Valor L, De La Torre I, *et al*. Ultrasound joint inflammation in rheumatoid arthritis in clinical remission: how many and which joints should be assessed? *Arthritis Care Res*. 2013;65:512-7.

45. Ozgocmen S, Ozdemir H, Kiris A, *et al*. Clinical evaluation and power doppler sonography in rheumatoid arthritis: evidence for ongoing synovial inflammation in clinical remission. *South Med J*. 2008;101:240–5.

46. Ramirez J, Ruiz-Esquide V, Pomes I, *et al*. Patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and ultrasound-defined active synovitis exhibit higher disease activity and increased serum levels of angiogenic biomarkers. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R5.

47. Saleem B, Brown AK, Keen H, *et al*. Disease remission state in patients treated with the combination of tumor necrosis factor blockade and methotrexate or with disease-modifying antirheumatic drugs: a clinical and imaging comparative study. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1915-22.

48. Saleem B, Brown AK, Keen H, *et al*. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:792–8.

49. Spinella A, Sandri G, Carpentio G, Belletti L, Mascia MT. The discrepancy between clinical and ultrasonographic remission in rheumatoid arthritis is not related to therapy or autoantibody status. *Rheumatol Int*. 2012;32:3917-21.

50. Gartner M, Mandl P, Radner H, *et al*. Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis: associations with clinical joint assessment during a state of remission. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2005–14.

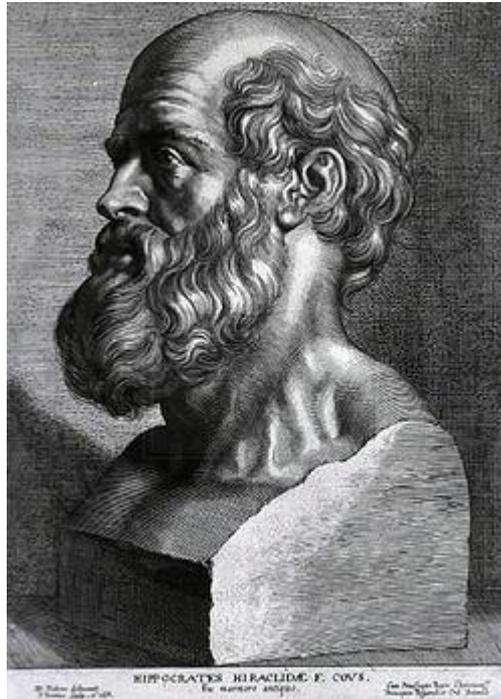
51. Janta I, Naredo E, Martinez-Estupinan L, *et al*. Patient self-assessment and physician's assessment of rheumatoid arthritis activity: which is more realistic in remission status? A comparison with ultrasonography. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:2243–50.

52. Wakefield RJ, Freeston JE, Hensor EM, *et al*. Delay in imaging versus clinical response: a rationale for prolonged treatment with anti-tumor necrosis factor medication in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1564–7.

53. Yoshimi R, Hama M, Takase K, Ihata A, Kishimoto D, *et al*. Ultrasonography is a potent tool for the prediction of progressive joint destruction during clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013;23:456-65.

54. Saleem B, Brown AK, Quinn M, *et al.* Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1316-21.
55. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, *et al.* Power doppler but not low-field MRI predict relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Arthritis Rheum.* 2012;64:67-76.
56. Scire CA, Montecucco C, Codullo V, *et al.* Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1092-7.
57. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, *et al.* An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2958-67.
58. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, Gremese E, Tulusso B, Ferraccioli G. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:172-5.
59. Saleem B, Keen H, Goeb V, *et al.* Patients with RA in remission on TNF blockers: when and in whom can TNF blocker therapy be stopped? *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1636-42.
60. Harman H, Tekeoglu I, Kaban N, *et al.* Factors influencing ultrasonographic remission in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2015;35:485-91.
61. Tokai N, Ogasawara M, Gorai M, *et al.* Predictive value of bone destruction and duration of clinical remission for subclinical synovitis in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2015;25:540-5.
62. Ten Cate DF, Luime JJ, van der Ven M *et al.* Very different performance of the power Doppler modalities of several ultrasound machines ascertained by a microvessel flow phantom. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R162.
63. Geng Y, Han J, Deng X, Zhang Z. Presence of power Doppler synovitis in rheumatoid arthritis patients with synthetic and/or biological disease-modifying anti-rheumatic drug-induced clinical remission: experience from a Chinese cohort. *Clin Rheumatol.* 2014;33:1061-6.
64. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:375-81.
65. Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, *et al.* The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2011;50:962-5.
66. Caporali R, Smolen JS. Back to the future : forget ultrasound and focus on clinical assessment in rheumatoid arthritis management. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:18-20.

# SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**EVER : EVALUATION ECHOGRAPHIQUE DE LA REMISSION DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, ETUDE OBSERVATIONNELLE MULTICENTRIQUE CHEZ 225 PATIENTS**

**OBJECTIF.** L'objectif est d'analyser les corrélations entre les différents scores cliniques et échographiques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) en rémission.

**METHODES.** Cette étude multicentrique transversale a été menée auprès de 11 centres hospitaliers français, en incluant 225 patients de façon consécutive d'août 2015 à avril 2016. Les critères d'inclusion étaient: PR répondant aux critères ACR/EULAR 2010, durée d'évolution de moins de 15 ans, 28-joints Disease Activity Score (DAS28)-VS<2.6 depuis au moins 3 mois, traitement de fond stable depuis 6 mois. Les corrélations entre les scores de rémission cliniques (DAS28-VS (Vitesse de Sédimentation), DAS28-CRP (C Reactive Protein), Simplified/Clinical Disease Activity Index (SDAI, CDAI)) et échographiques (Naredo 12) étaient analysées.

**RESULTATS.** La reproductibilité intra et inter-observateur était bonne à excellente. Les corrélations entre les scores cliniques et échographiques Naredo 12 étaient faibles à modérées, avec des coefficients de corrélation allant de 0.086 [-0.05 ; 0.21] à 0.323 [0.20 ; 0.44], les meilleures étant entre le mode DP et le SDAI ou CDAI. Un score Naredo 12 en mode DP de 0/36 permet de prédire une rémission SDAI avec une sensibilité de 78% et une spécificité de 49% (aire sous la courbe 0.65). Aucune association n'a été retrouvée entre les scores échographiques Naredo 12 et les traitements de la PR, la durée de la rémission ou la durée de la maladie.

**CONCLUSION.** Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation robuste entre les scores cliniques et échographiques de rémission de la PR. L'intérêt de l'échographie dans la définition de la rémission reste encore à définir.

**Mots clés:** échographie, polyarthrite rhumatoïde, rémission.

**ABSENCE OF CORRELATION BETWEEN DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI, CDAI AND ULTRASOUND SCORING IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN REMISSION**

**Objective.** Several composite scores (28-joints Disease Activity Score (DAS28), Simplified/Clinical Disease Activity Index (SDAI/CDAI)) may be used as target of therapeutic strategies in rheumatoid arthritis (RA) management. Although Ultrasonography (US) is a useful imaging technique in RA management, there are no validated US remission criteria. We aimed at analyzing correlations between US and clinical scores in RA patients with clinical remission.

**Methods.** This French multicenter cross-sectional study, in 11 rheumatology departments, consecutively included patients from August 2015 to April 2016. Inclusions criteria were: RA diagnosis meeting ACR-EULAR2010 criteria, <15 years of progression, DAS28-ESR<2.6 for at least 3 months, stable treatment for at least 6 months, including steroids if necessary. Correlations between US scores (Naredo12 B-mode, PD-mode, combined B+PD mode, PDUS scores) and clinical remission composite scores (DAS28-ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate), DAS28-CRP (C Reactive Protein), SDAI, CDAI) were analyzed.

**Results.** 225 patients were analyzed. Intra/inter-observer reliabilities were good to excellent. Correlations between clinical and US Naredo12 scores were weak to moderate, with correlation coefficients ranging from 0.086 [-0.05 ; 0.21] to 0.323 [0.20 ; 0.44]. Best correlations were observed between PD-mode and SDAI or CDAI. US Naredo12 PD-mode score of 0/36 predicts a SDAI remission with 78% sensitivity and 49% specificity (area under curve 0.65). No association was found between US Naredo12 scores and type of treatment, remission duration or disease duration.

**Conclusion.** There is no strong correlation between US and clinical scores in remission RA patients in routine care. US input in the definition of RA remission remains uncertain.

**Key words:** ultrasound, rheumatoid arthritis, remission.