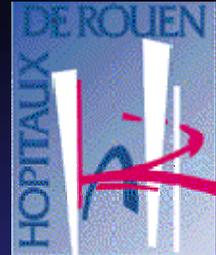


Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Comment utiliser les examens rhumatologiques devant une polyarthrite débutante ?

Pr Thierry Lequerré

Service de Rhumatologie, Inserm 905
Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicales
CIC/CRB 1404
CHU - Hôpitaux de Rouen
Université de Rouen
France

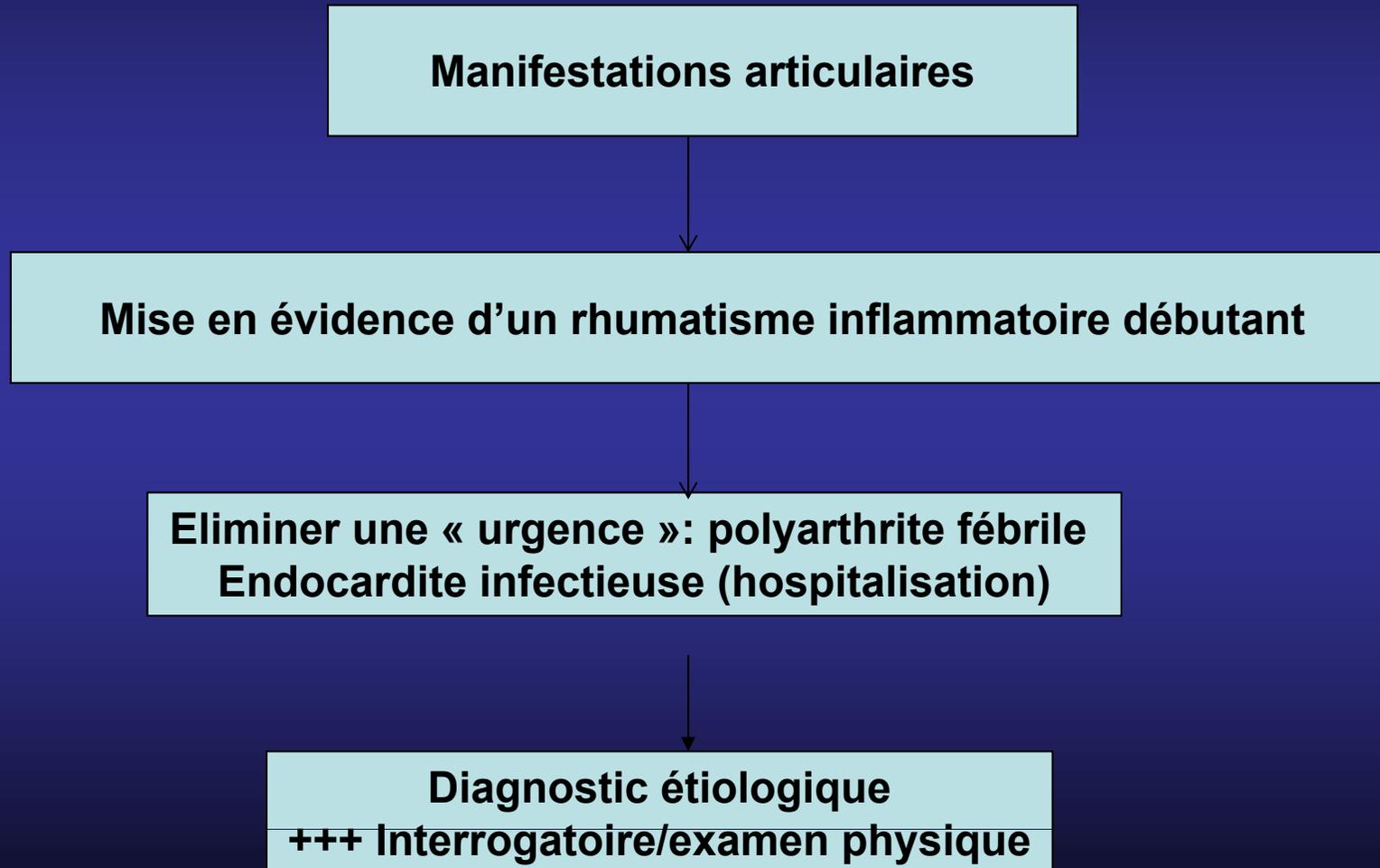
Comment reconnaître un rhumatisme inflammatoire ?

- atteinte articulaire: arthralgies, oligoarthritis, polyarthrite, parfois monoarthrite, ténosynovite

- caractère inflammatoire:
 - réveil nocturne; dérouillage matinal
 - gonflement articulaire (examen, échographie)
 - liquide synovial inflammatoire (> 2000 GB/mm³, protides > 30 g/l)
 - syndrome inflammatoire biologique



Démarche diagnostique devant une polyarthrite (1)

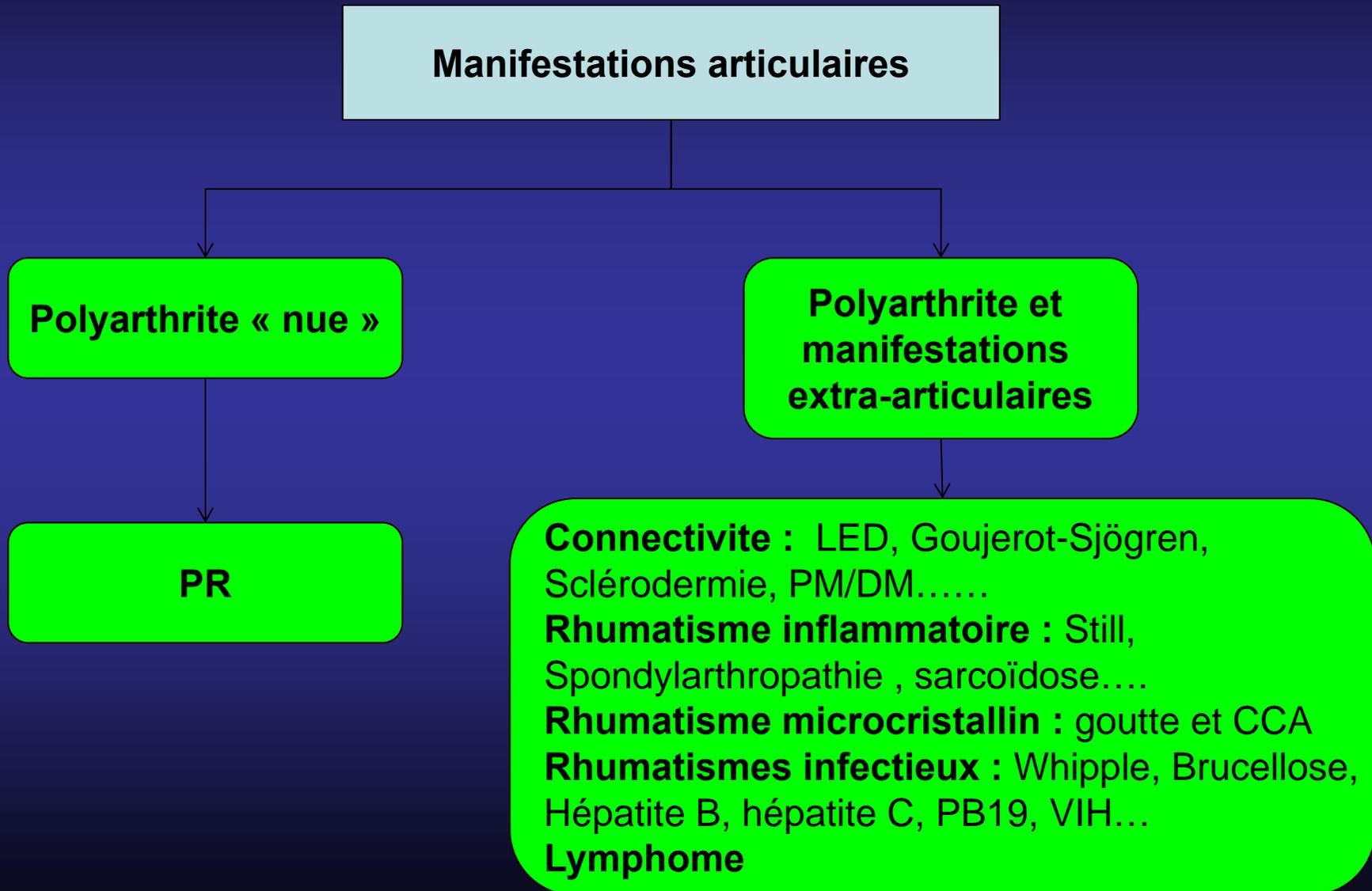


Démarche diagnostique devant une polyarthrite (2)

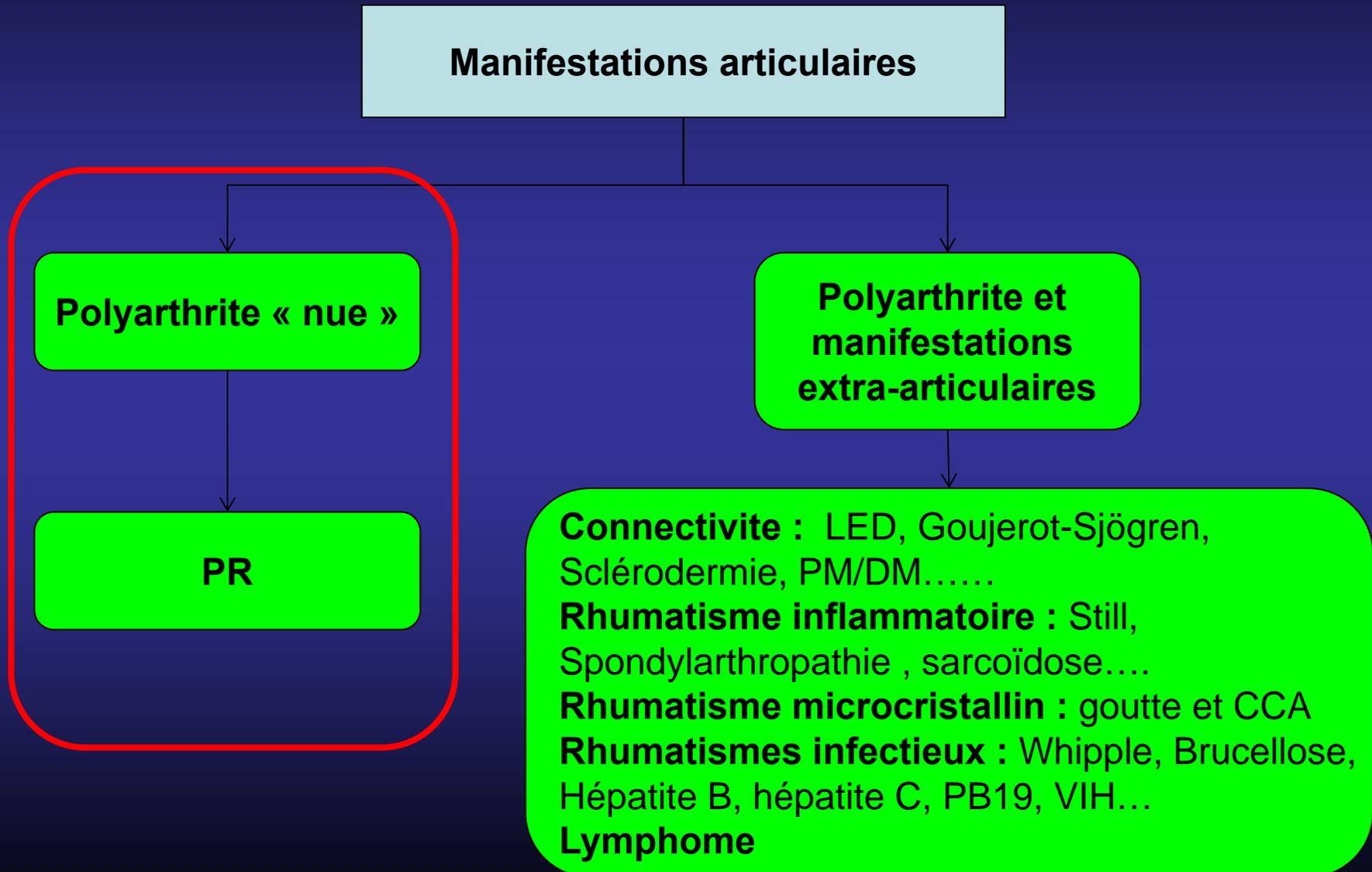
Principaux éléments de l'interrogatoire et de l'examen physique utiles au diagnostic nosologique

- Antécédents familiaux
- Circonstances de survenue (contexte pseudo-grippal....)
- Distribution articulaire (symétrique, distal, grosses ou petites articulations, membres inférieurs...)
- Mode évolutif (migrateur, additif....)
- Signes d'accompagnement actuels ou antérieurs
 - manifestations axiales
 - signes « extra-articulaires » (psoriasis, signes oculaires, syndrome sec....)

Démarche diagnostique devant une polyarthrite (3)



Démarche diagnostique devant une polyarthrite (3)



Quels examens demander devant une polyarthrite nue ?

HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ			Diagnostic et prise en charge initiale de la PR		
Prescrire dès la 1^{ère} consultation avant l'envoi au médecin spécialisé en rhumatologie					
Imagerie	Biologie	Diagnostic différentiel			
(érosion, pincement)	FR IgM	Créatinine			
Rx mains et poignets Face	(Elisa, Néphélobimétrie)	NFS			
Et Rx Pieds Face, et de 3/4	Anti-CCP	Bandelette urinaire			
En grandeur normale	VS	Transaminases			
+ Rx des articulations douloureuses	CRP	Anticorps antinucléaire			
		Radio thorax			

Bilan radiologique d'un rhumatisme inflammatoire

- Radiographie des mains de face
- Radiographie des poignets de face
- Radiographie des avant-pieds de face et de $\frac{3}{4}$
- Radiographies des articulations douloureuses

EROSION ET/OU PINCEMENT ARTICULAIRE

=

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La Polyarthrite rhumatoïde



La Polyarthrite rhumatoïde



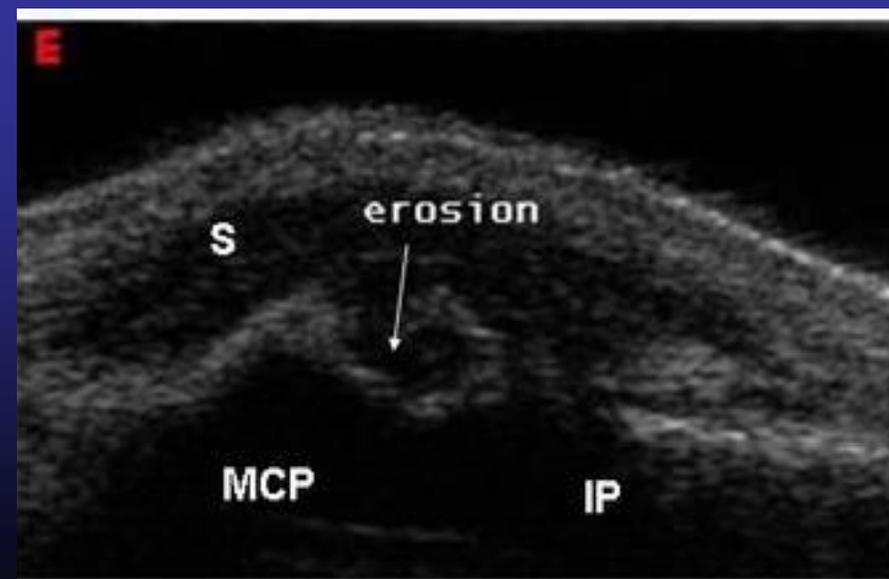
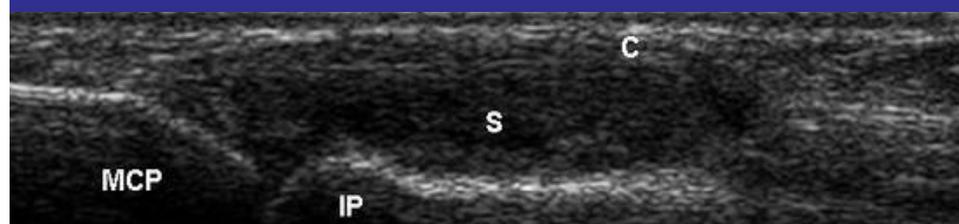
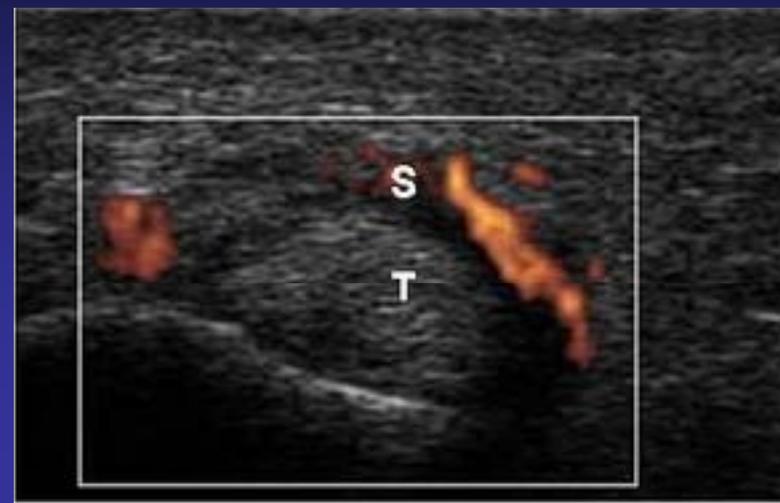
La Polyarthrite rhumatoïde



La polyarthrite rhumatoïde



Bilan échographique d'un rhumatisme inflammatoire ?



Quels examens demander devant une polyarthrite nue ?

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Diagnostic et prise en charge initiale de la PR

Prescrire dès la 1^{ère} consultation avant l'envoi au médecin spécialisé en rhumatologie

<i>Imagerie</i>	<i>Biologie</i>	<i>Diagnostic différentiel</i>
(érosion, pincement) Rx mains et poignets Face Et Rx Pieds Face, et de ¾ En grandeur normale + Rx des articulations douloureuses	FR IgM (Elisa, Néphélobimétrie) Anti-CCP VS CRP	Créatinine NFS Bandelette urinaire Transaminases Anticorps antinucléaire Radio thorax

La biologie : au cœur de la PR !! (1)

Contribution des différents paramètres clinico-biologiques et radiologiques dans l'élaboration du diagnostic de PR

Variable	Sensitivity Estimate (95% CI)	Specificity Estimate (95% CI)
Distal articular presentation	94.6 (91.8–96.7)	15.3 (11.8–19.5)
Presence of IgM RF	69.4 (64.4–74.0)	76.6 (71.9–80.9)
Pain on MTP squeeze test	66.1 (61.1–70.9)	49.3 (44.0–54.6)
Morning stiffness \geq 30 min	65.6 (60.5–70.4)	49.9 (44.6–55.2)
Presence of anti-CCP	65.6 (60.5–70.4)	86.4 (82.4–89.7)
Symmetric presentation	63.4 (58.3–68.3)	45.7 (40.4–51.0)
Painful joint count \geq 6	55.9 (50.7–61.0)	58.2 (52.9–63.4)
Swollen joint count \geq 6	55.6 (50.4–60.8)	67.1 (62.0–72.0)
CRP $>$ 10 mg/l	52.7 (47.5–57.9)	61.6 (56.3–66.6)
ESR $>$ 28 mm	44.3 (39.2–49.5)	68.4 (63.2–73.2)
Radiographic erosions	31.8 (26.9–37.1)	86.5 (82.3–90.1)
HLA-DR 1, 4 double-dose	13.7 (10.2–17.8)	95.9 (93.1–97.7)
Nodules	2.4 (1.1–4.6)	100.0 (99.0–100.0)

La biologie : au cœur de la PR !! (2)

Contribution des différents paramètres clinico-biologiques et radiologiques dans l'élaboration du diagnostic de PR dans la cohorte ESPOIR

	Regression Coefficient	OR	(95% CI)	p	Point*
Swollen joint count \geq 6	0.98	2.66	(1.80–3.95)	< 0.0001	2
Morning stiffness \geq 30 min	0.48	1.61	(1.09–2.39)	0.016	1
Radiographic erosions	0.75	2.11	(1.31–3.40)	0.002	2
Presence of IgM RF	0.98	2.66	(1.65–4.30)	< 0.0001	2
Presence of anti-CCP	1.82	6.17	(3.70–10.28)	< 0.0001	4

Les facteurs rhumatoïdes (1)

	Positive LR (95% CI)	Negative LR (95% CI)
Pooled LR	4.86 (3.96–5.97)	0.38 (0.33–0.44)
RF assay type		
Nephelometry	4.15 (2.95–5.84)	0.32 (0.25–0.41)
Latex agglutination	5.05 (3.01–8.50)	0.39 (0.27–0.56)
ELISA	6.13 (4.6–8.17)	0.42 (0.34–0.51)
RF value, units/ml		
≥ 20	4.42 (3.02–6.47)	0.39 (0.31–0.50)
≥ 40	5.49 (2.25–13.38)	0.50 (0.37–0.69)
≥ 80	4.57 (4.60–8.17)	0.42 (0.34–0.51)

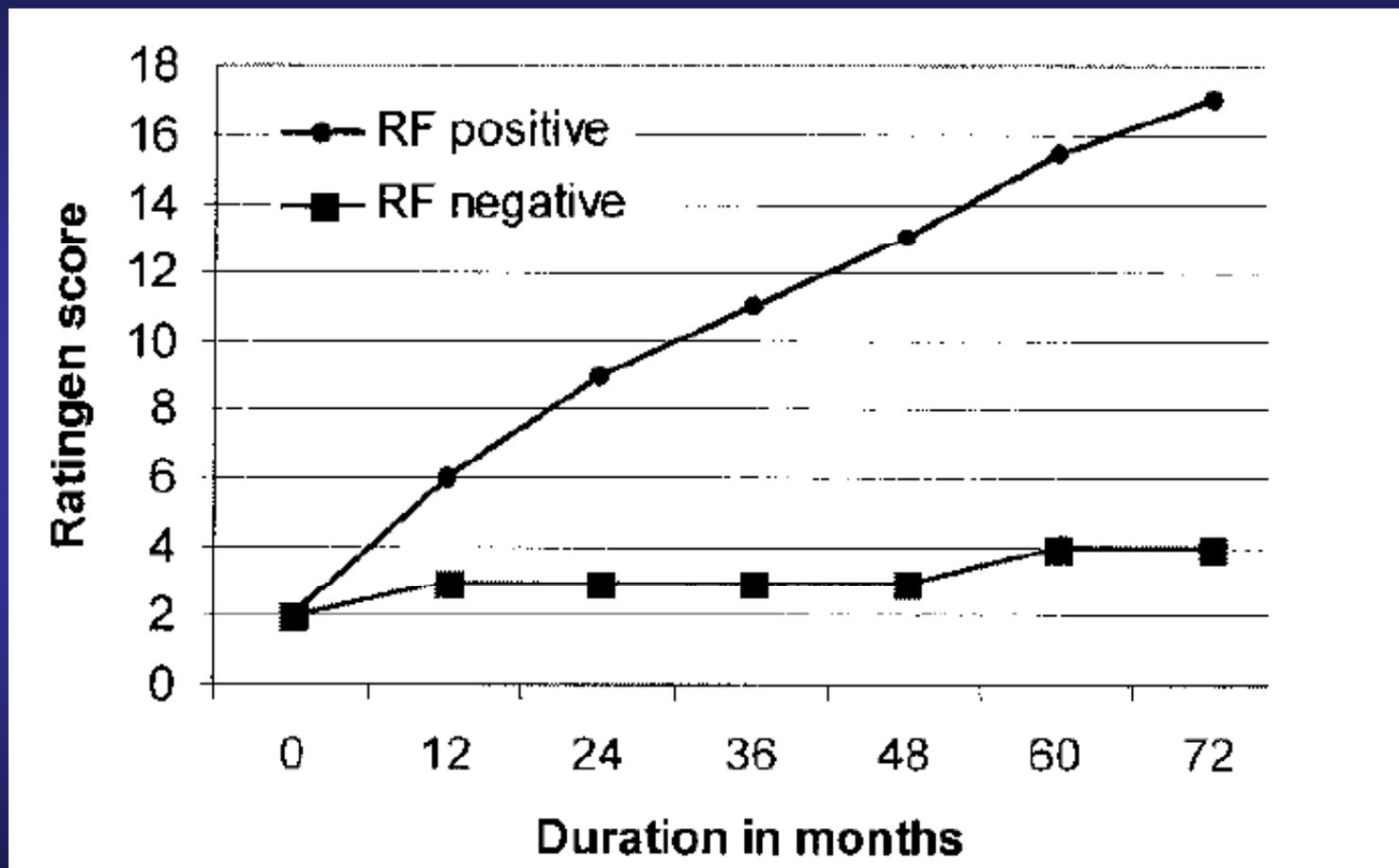
Les facteurs rhumatoïdes (2) : diagnostics différentiels

Situation	Prévalence
Sujet sain	0-5%
Sujet sain (>70 ans)	10-25%
Polyarthrite rhumatoïde	60-80%
Maladie de Gougerot-Sjögren	50-60%
Lupus systémique	25-40%
Infections bactériennes, virales, parasitaires	10-30%
Affections pulmonaires (silicose, asbestose)	30-50%
Tumeurs	5-10%

Les facteurs rhumatoïdes (3) : diagnostics différentiels

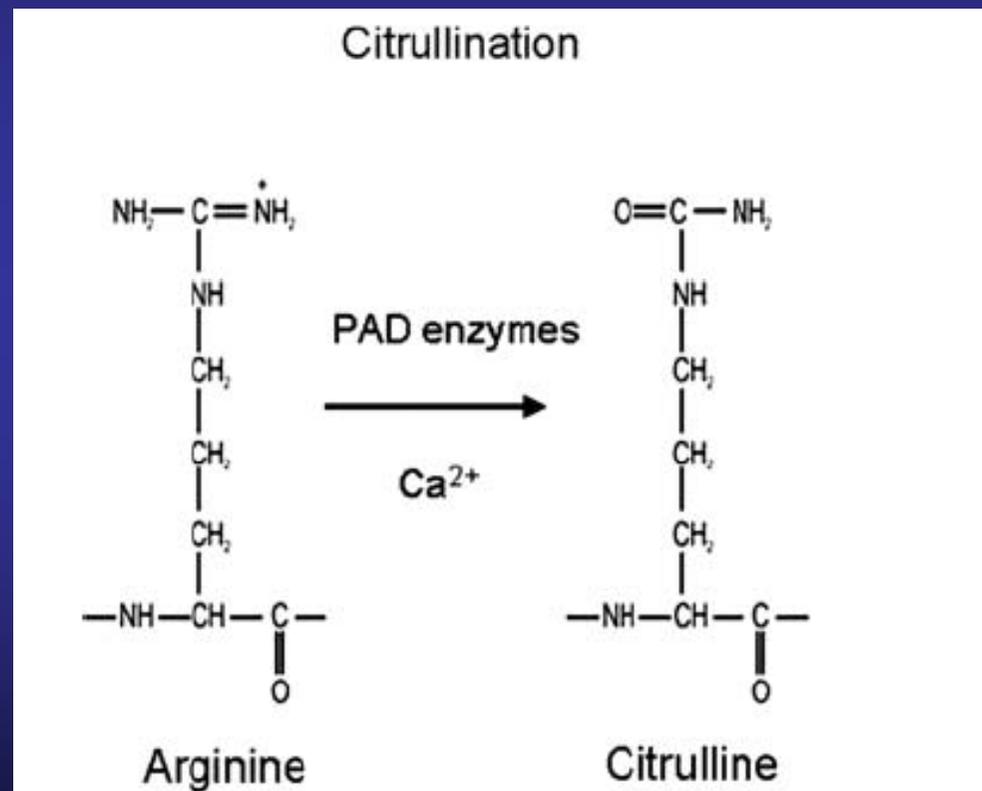
Diagnosis	Rheumatoid factor (% positive patients)*		
	≥ 15 U/ml	≥ 50 U/ml	≥ 100 U/ml
Rheumatoid arthritis	66	46	26
Sjögren's syndrome	62	52	33
SLE	27	10	3
MCTD	23	13	6
Scleroderma	44	18	2
Polymyositis	18	0	0
Reactive arthritis	0	0	0
Osteoarthritis	25	4	4
Healthy controls	13	0	0
Sensitivity (%)	66	46	26
Specificity (%)	72	88 (92) [†]	95 (98) [†]

Les facteurs rhumatoïdes (4) : un marqueur pronostique des érosions



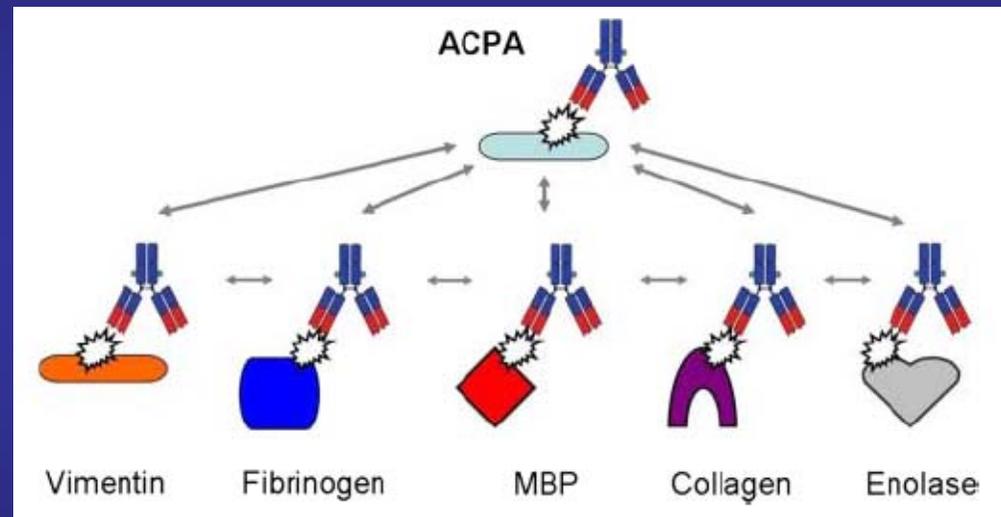
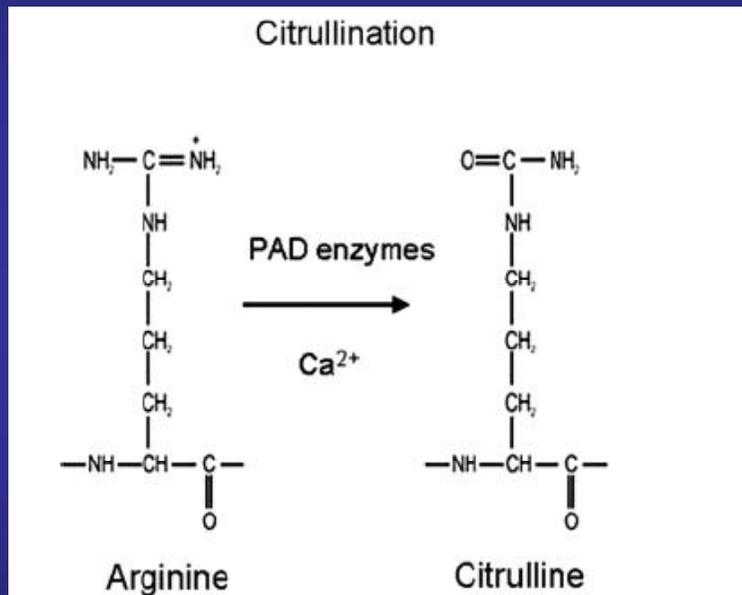
Les ACPA ou anti-CCP (1)

ACPA : *Anti-citrullinated protein autoantibodies*



Les ACPA (2) : définitions

ACPA : Anti-citrullinated protein autoantibodies



Les ACPA (3) : performances diagnostiques

154 études publiées entre 2002 et 2009

Patient group	n	Anti-CCP2(+)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
RA total	17,359	12,431	71.6	
Early	4,379	2,677	61.1	
Established	12,980	9,754	75.1	
Controls	20,222	960	4.7	95.3
Non-RA	15,461	911	5.9	94.1
Healthy	4,761	49	1.0	99.0

151 études

	PR > 2 ans	PR < 2 ans
Sensibilité (anti-CCP2)	66% (58-73)	54% (48-60)
Spécificité (anti-CCP2)	98% (95-99)	95% (93-97)

90% des patients avec anti-CCP à la première consultation développent une PR dans les 3 ans

30% des patients sans anti-CCP à la première consultation développent une PR dans les 3 ans

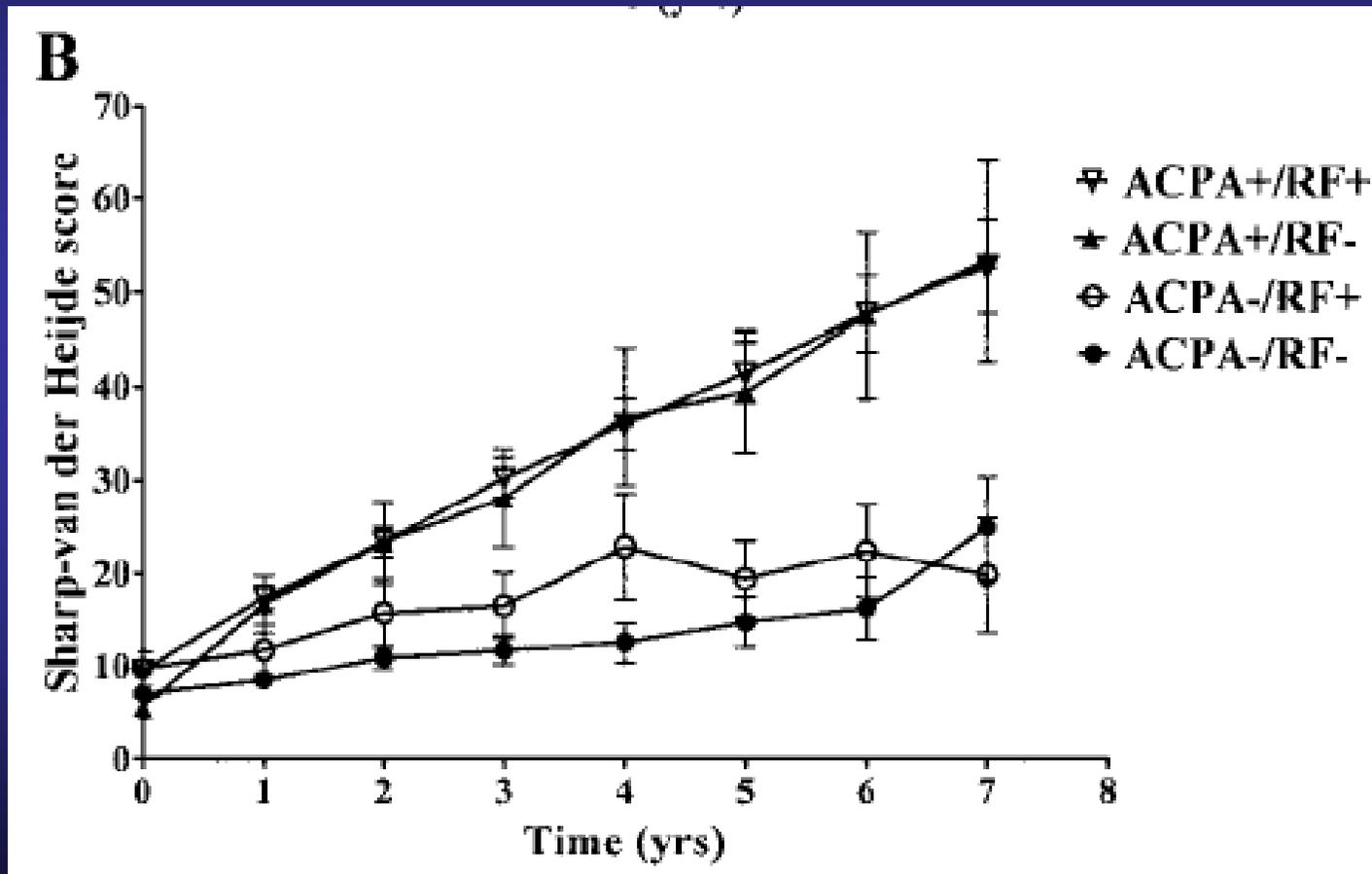
*Prujn et al. Arthritis Research & Therapy 2010, 12:203-211.
Whiting PF et al. Ann intern Med 2010;152:456-64.*

Les ACPA (4): intérêt pronostique

	Blood donor population 0–5 years before symptom onset				Risk of developing RA within 5 years (PPV, %)	
	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %	General population	High-risk population†
IgM-RF	20.5	98.6	88.2	71.1	1.5	37.7
Anti-CCP	28.9	99.5	96.6	73.5	5.3	69.4
IgM-RF or anti-CCP	36.5	98.1	90.6	75.4	1.9	43.8
IgM-RF and anti-CCP	13.0	100	100	75.4	100	100

Les ACPA (5) : intérêt pronostique

Les ACPA favorisent la destruction ostéo-cartilagineuse !!!!



Les ACPA et les facteurs rhumatoïdes dans « les PR »

- FR+ ACPA+ = 65%
- FR- et ACPA- = 20%
- FR+ et ACPA - = 10%
- FR- et ACPA + = 5%

Polyarthrite « nue » : bilan pré-thérapeutique et diagnostics différentiels

NFS plaquettes

Créatininémie

ALAT, ASAT

Bandelette urinaire

Radiographie de thorax

EFR si BPCO

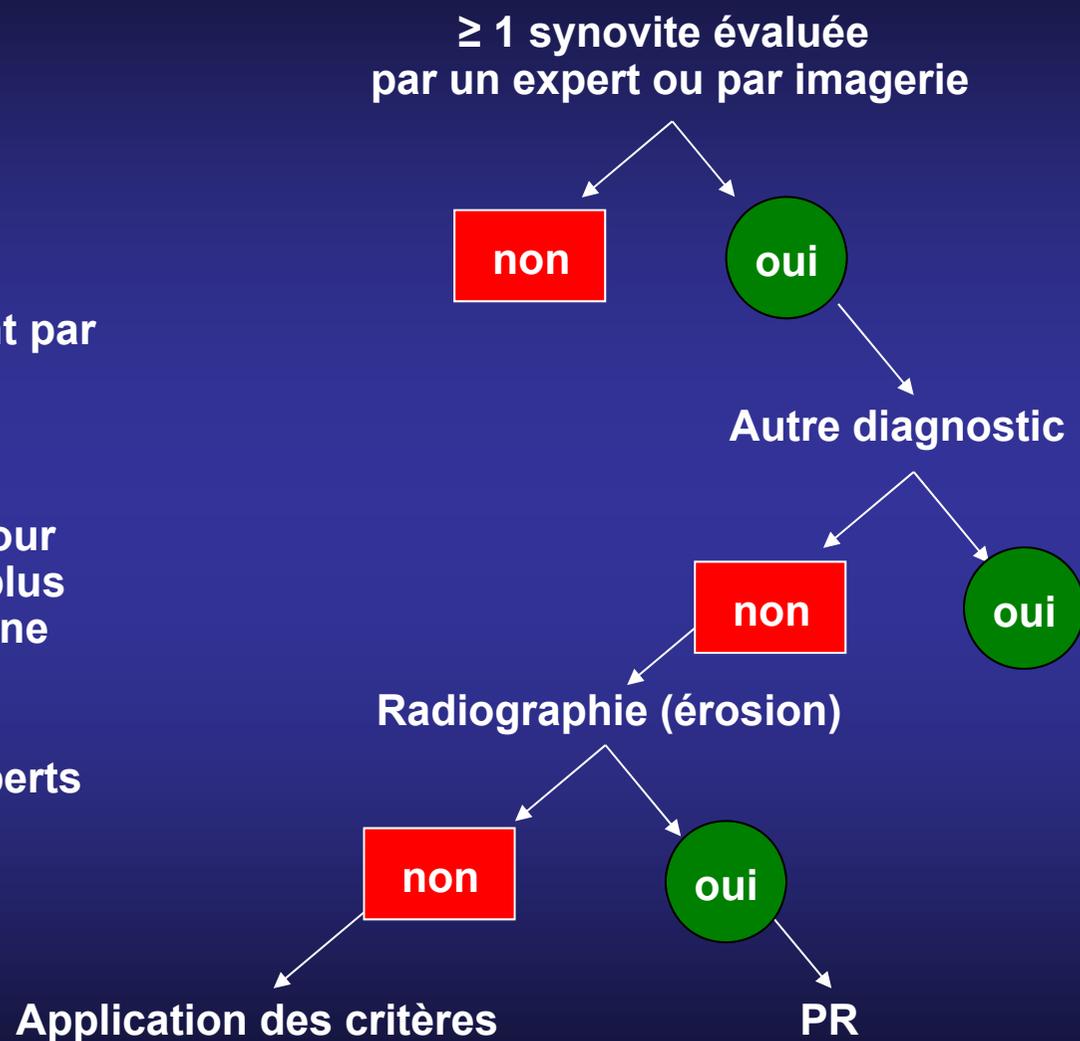
ALAT, ASAT

+

AAN

Les nouveaux critères diagnostiques ACR/EULAR de la PR (1)

- Objectif : dépister les PR qui vont évoluer vers une polyarthrite persistante ou érosive, en prenant comme critère d'évaluation l'instauration d'un traitement par MTX à 1 an
- Méthodologie en 2 étapes
 - Analyses statistiques pour isoler les variables les plus fortement associées à une PR débutante
 - Travail à partir de cas cliniques et d'avis d'experts



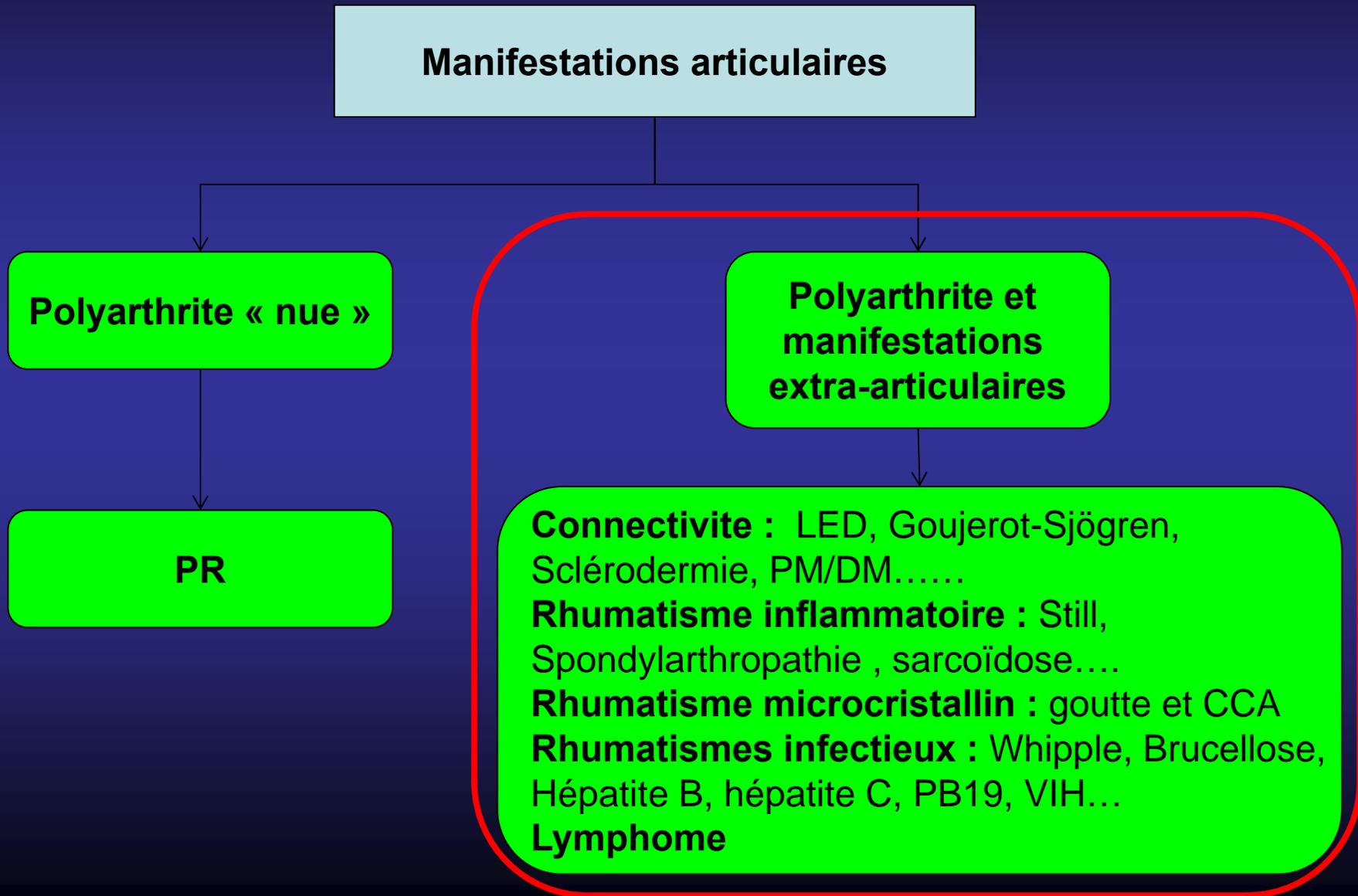
Les nouveaux critères diagnostiques ACR/EULAR de la PR (2)

0 à 4
/10
points

<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte articulaire (0-5) <ul style="list-style-type: none"> - 1 grosse articulation - 2-10 grosses articulations - 1-3 petites articulations (grosses articulations non comptées) - 4-10 petites articulations (grosses articulations non comptées) - > 10 articulations (au moins une petite articulation) 	<ul style="list-style-type: none"> 0 1 2 3 5
<ul style="list-style-type: none"> • Sérologie (0-3) <ul style="list-style-type: none"> - FR négatif ET ACPA négatifs - FR faiblement* positif OU ACPA faiblement* positifs - FR fortement** positif OU ACPA fortement** positifs 	<ul style="list-style-type: none"> 0 2 3
<ul style="list-style-type: none"> • Biologie inflammatoire (0-1) <ul style="list-style-type: none"> - CRP normale ET VS normale - CRP anormale OU VS normale 	<ul style="list-style-type: none"> 0 1
<ul style="list-style-type: none"> • Durée des symptômes (0-1) <ul style="list-style-type: none"> - < 6 semaines - ≥ 6 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> 0 1
<p>Score ≥ 6 : PR définie</p>	

* 1 à 3 N ; ** > 3 N

Démarche diagnostique devant une polyarthrite (3)



Bilan radiologique d'un rhumatisme inflammatoire

- Radiographie des mains de face
- Radiographie des poignets de face
- Radiographie des avant-pieds de face et de $\frac{3}{4}$
- Radiographies des articulations douloureuses

Bilan biologique d'un rhumatisme inflammatoire associé à des manifestations extra-articulaires

NFS plaquettes

VS et CRP

ALAT, ASAT

Créatininémie

Bandelette urinaire et ECBU

Protéinurie des 24 heures

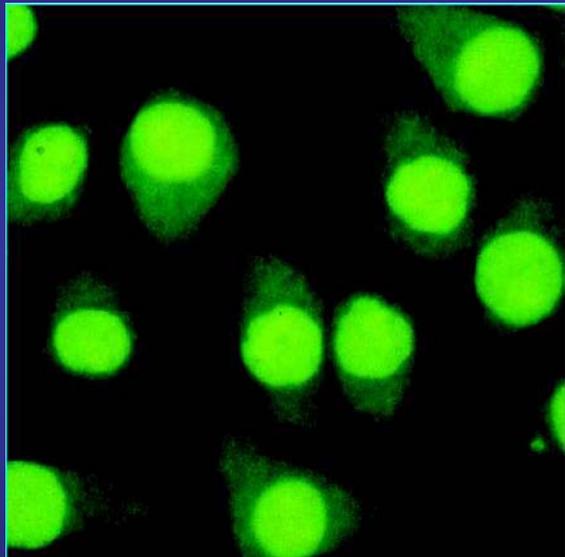
Uricémie

ECA, ferritine

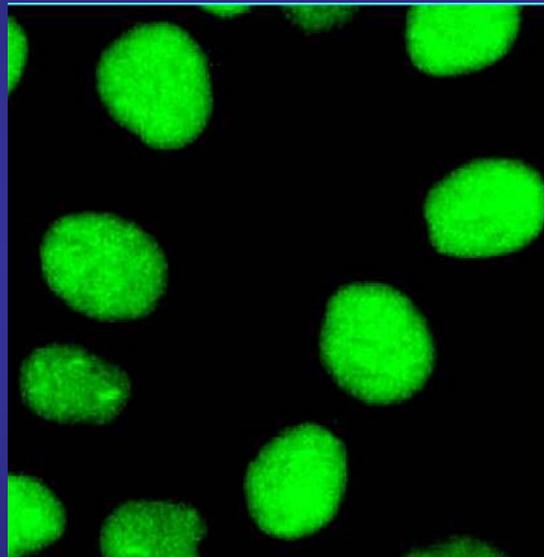
Sérologie hépatite B, hépatite C, Sérologie PB19...

Le bilan immunologique d'un rhumatisme inflammatoire associé à des manifestations extra-articulaires

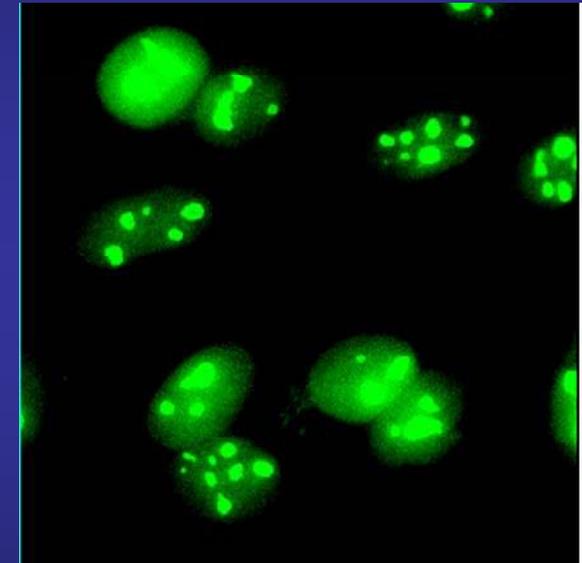
Etape 1 : dépistage des anticorps anti-nucléaires par IF



Homogène:
anti-ADN
anti-histones
anti-nucléosomes



Moucheté :
anti-SSA
anti-SSB,
anti-Sm

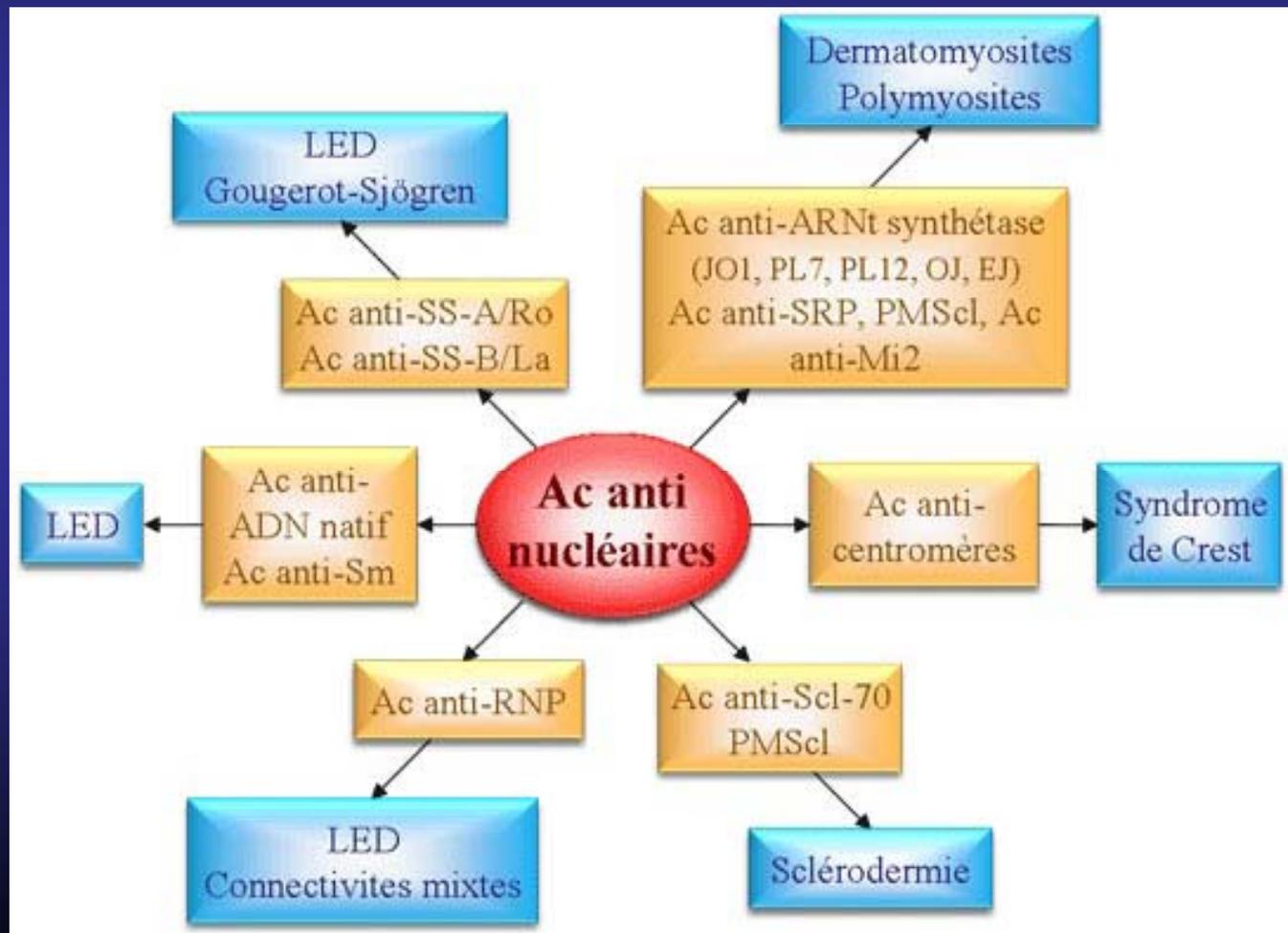


Nucléolaire :
anti-scl70

1/80	Peu significatif
Jusqu'à 1/320	Titre faible
1/640	Titre significatif
Au delà de 1/640	Titre fort

Le bilan immunologique d'un rhumatisme inflammatoire associé à des manifestations extra-articulaires (2)

Etape 2 : dosage des auto-anticorps par ELISA



Les sérologies virales ?

Intérêt de la détection des virus VHB, VHC, VIH, PB19 dans la polyarthrite précoce (au moins 6 semaines) : cohorte ESPOIR !!

Table 3. Results of routine screening for parvovirus B19, hepatitis B, hepatitis C, and HIV in the ESPOIR cohort*

	Total	Previously known	Detected
Parvovirus B19, no./total (%)	2/806 (0.25)	0	2/806 (0.25)
Hepatitis B, no./total (%)	1/808 (0.12)	1/808 (0.12)	0
Hepatitis C, no./total (%)	7/808 (0.87)	4/808 (0.5)	3/808 (0.37)
HIV, no./total (%)	1/813 (0.12)	1/813 (0.12)	0/813 (0)
Total no.	11	6	5
Total % (95% CI)	1.36 (0.72–2.5)	0.74 (0.3–1.7)	0.6 (0.2–1.5)

▪ Diagnostic (prévalence similaire dans pop générale) 

▪ Bilan préthérapeutique (toxicité hépatique) 

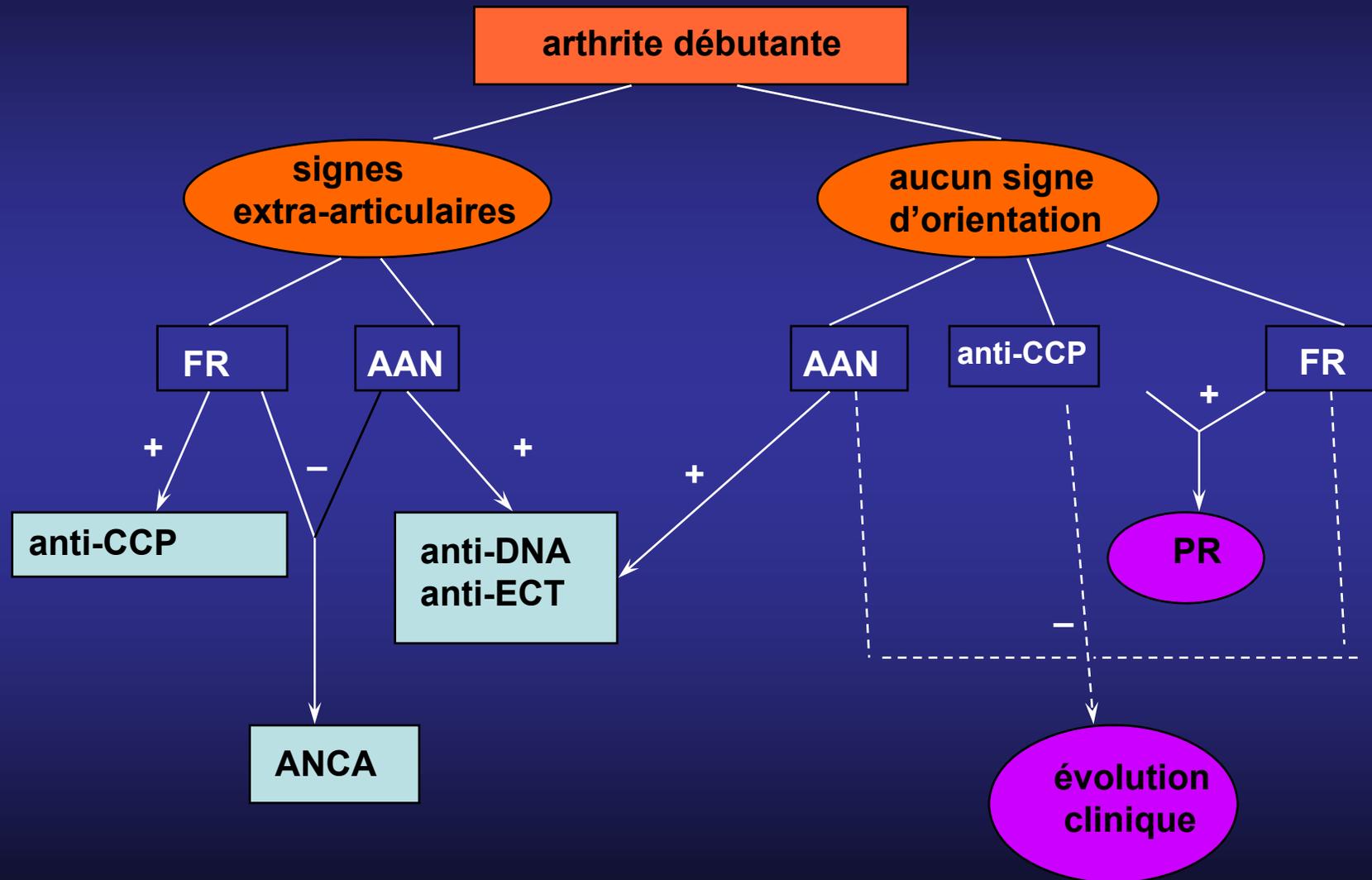


Cytolyse hépatique; transfusion; sujets à risque, Togo, Vietnam, Sénégal

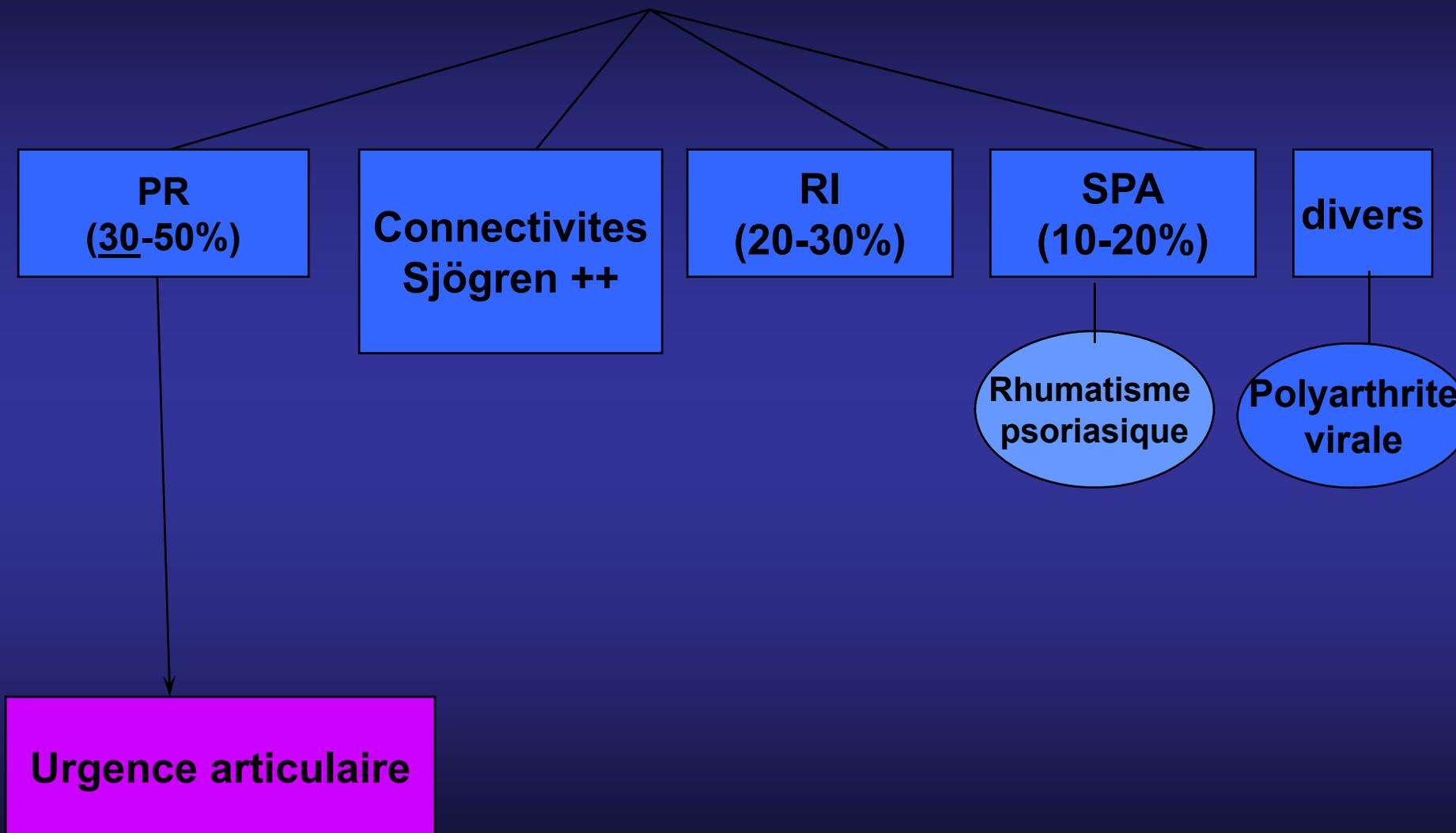
Varache S et al. ACR 2011; 63: 1565-70.

Guennoc X et al. J Rheumatol 2009; 36:1407-13.

Les examens immunologiques devant une polyarthrite



Prévalence des rhumatismes inflammatoires débutants tout venant avec une oligo-polyarthrite > 4 semaines



PR et risque cardio-vasculaire

Risque dans la PR établie : cohorte CARRE

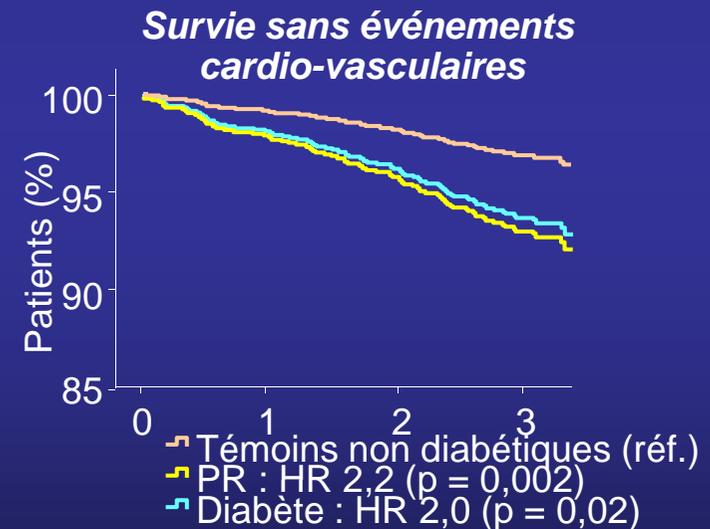
- Étude dans la population générale aux Pays-Bas
 - Cohorte CARRE : 335 PR avec un suivi cardio-vasculaire sur 3 ans
 - Comparaison avec 1 852 témoins appariés de la cohorte HOORN (étude sur le risque métabolique)
- Évaluation du risque d'événements cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, AVC, décès d'origine cardio-vasculaire)



	HR ajusté* (IC ₉₅)
Population générale	1,0
Toutes PR	2,0 (1,2-3,4)
Témoins non diabétiques	1,0
Diabète de type 2	1,4 (0,8-2,6)
PR sans diabète	1,9 (1,1-3,5)

* Ajusté sur l'âge, le sexe, la tension artérielle, le taux de cholestérol, le tabagisme, l'utilisation d'antihypertenseurs, de statines ou d'aspirine

- ➔ **Le risque cardio-vasculaire observé au cours de la PR est comparable à celui lié au diabète de type 2 (diabète de la maturité)**
- ➔ **La PR est un facteur de risque cardio-vasculaire au même titre que le diabète**



BACK-UP

Les anticorps anti-vimentine mutée citrullinée (1)

Sensibilité des Ac anti-CCP2, anti-MCV et anti-fibrinogène
Citrulliné (AhFibA) dans la cohorte ESPOIR

592 PR selon les critères ACR 1987

ACPA test	0.98 specificity threshold	Positive RA patients	
		n	%(95% CI)
Anti-CCP2	40 U/ml	278	47 (43 to 51)
Anti-MCV	35 U/ml	280	47.3 (43.3 to 51.3)
AhFibA	0.119 (OD)	287	48.5 (44.5 to 52.5)
Anti-CCP2 or anti-MCV	As above	301	50.8† (46.8 to 54.9)
Anti-CCP2 or AhFibA	As above	300	50.7† (46.6 to 54.7)
Anti-MCV or AhFibA	As above	308	52.2† (48.2 to 56.2)
At least one of the three ACPA	As above	317	53.5‡ (49.5 to 57.6)

- Combinaison de 2 tests ↑ la sensibilité de 3 à 4% (p<0,001)
- Overlapp important :
 - 89% de concordance
 - 7% positif pour un seul test

Les anticorps anti-vimentine mutée citrullinée (2)

Reference	Number of patients (RA/control)	Stratified specificity (%)	Sensitivity at stratified specificity (%)				
			CCP2	CCP3	MCV ^a	Other	RF
Bizzaro and colleagues [23]	100/202	98.5	64 to 74 ^{bcd,ef}	67 ^{gh}	62	41 to 47 ^{ijk}	17
Coenen and colleagues [44]; Bossuyt, personal communication	102/196	95.0	76.2 to 77.0 ^{bde}	75.5 ^g	65.7	69.3 ^l	ND
Damjanovska and colleagues [50]; Thabet, personal communication	566/351	93.4	56.9 ^e	56.2 ^h	52.5	ND	ND
Dejaco and colleagues [51]	164/303	98.7	70.1 ^d	ND	53.7	ND	ND
Innala and colleagues [41]	210/102	98.0	80.4 ^c	78.5 to 79.0 ^{gh}	69.0	ND	ND
Mutlu and colleagues [37]	93/83	98.8	57.0 to 60.2 ^{lf}	60.2 ^g	29	ND	48.4
Soos and colleagues [52]	119/118	95	74.8	ND	69.7	ND	33.6
Vander Cruyssen and colleagues [53]	272/463	98.5	67.4 to 68.0 ^e	ND	ND	ND	16.3 to 24.4
Vander Cruyssen and colleagues [42] (early arthritis)	92/463	98.7	61.6 to 67.4 ^{de}	58.1 ^g	ND	ND	ND
Vander Cruyssen and colleagues [42] (established RA)	180/463	98.7	65.2 to 77.4 ^{de}	67.1 ^g	ND	ND	ND
Average		97.3	69.2	66.1	57.4		29.9

Anti-CCP2 :

gold standard

détecte la majorité des peptides citrullinés

sensibilité =

75 % dans les PR établies

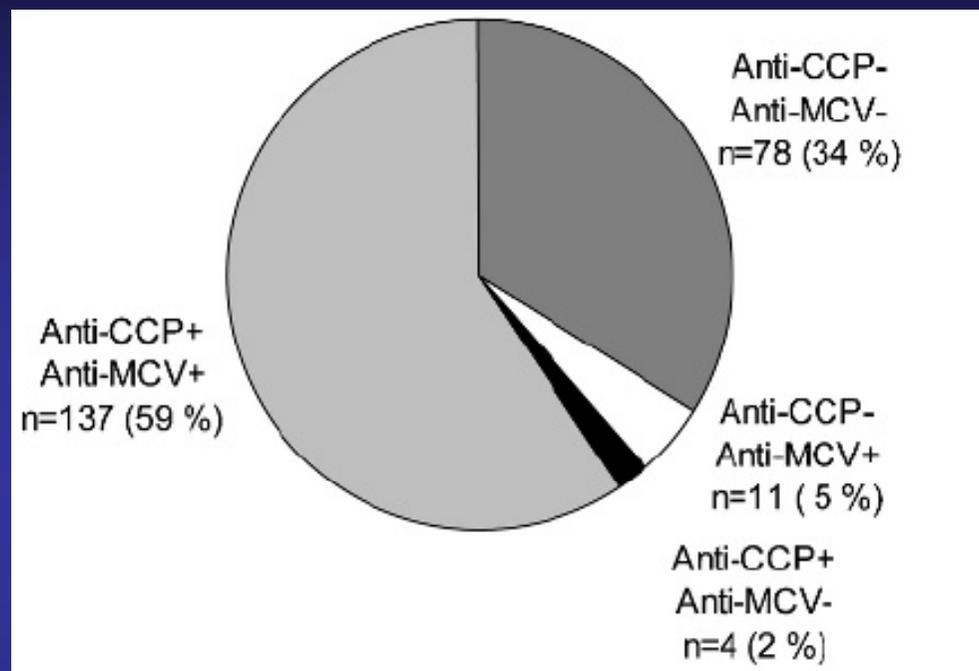
61% dans les PR débutantes

Pruijn et al. Arthritis Research & Therapy 2010, 12:203-211.

Les anticorps anti-vimentine mutée citrullinée (3)

238 PR de 2,3 ans d'évolution
60,5% anti-CCP+
64,3% anti-MCV+
47,9% FR+

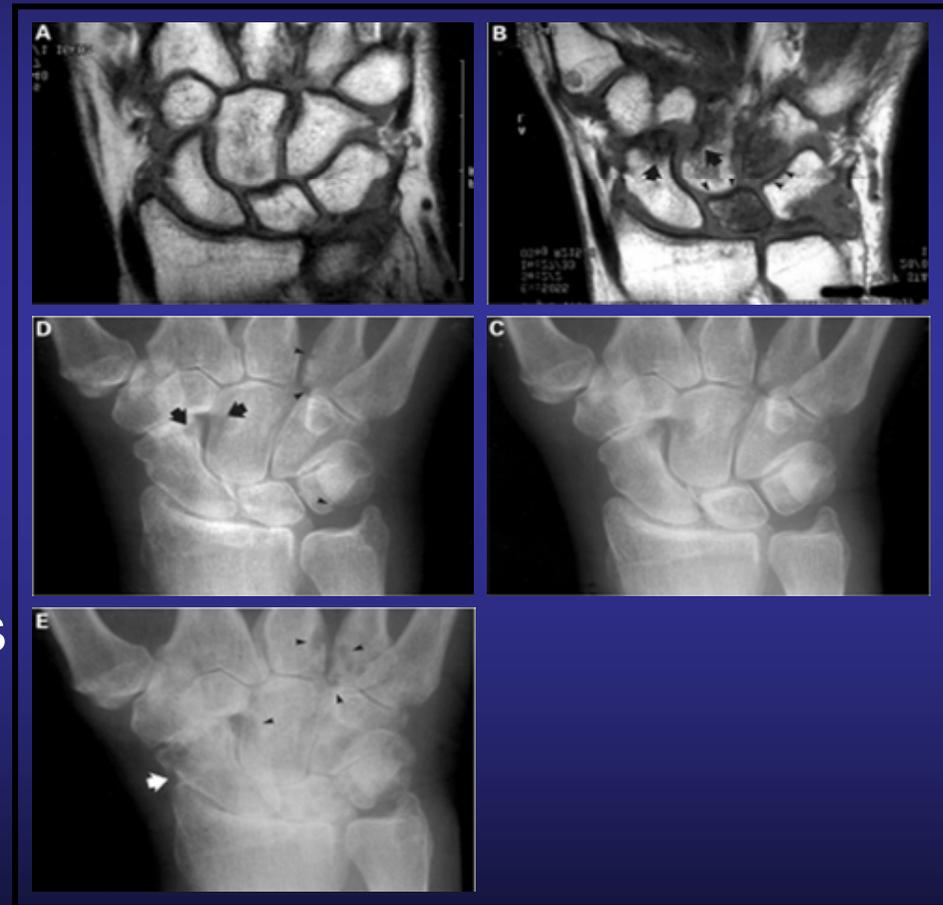
- Les anti- CMV :
faible sensibilité
faible spécificité



Les anti-MCV apportent peu au diagnostic de PR par rapport aux anti-CCP2

Précocité des lésions structurales

- Des lésions osseuses peuvent apparaître dès les premières semaines en IRM
- Les lésions IRM sont corrélées au développement ultérieur des lésions radiologiques



Œdème osseux et ténosynovites de l'extenseur ulnaire (DP+) : facteurs indépendants de progression structurale dans la PR

II - PR : imagerie

- Résultats
 - 61 PR évaluées à 1 an
 - facteurs de progression
 - analyse univariée : ténosynovite de l'EUC, score d'inflammation RAMRIS synovite et RAMRIS œdème osseux, CRP
 - paramètres indépendants de progression



Figure. Ténosynovite de l'EUC en coupe axiale mode B (A) et mode dp (B).

Analyse multivariée	OR	p
US extenseur ulnaire	4,21 (1,18-15)	0,03
Œdème osseux	1,38 (1,01-1,90)	0,04

- ➔ La ténosynovite de l'EUC est un facteur indépendant de progression structurale à rechercher en pratique clinique