La SFR
Promoteur de Recherches et Cohortes

« Best of » des projets scientifiques 2010

Olivier Meyer

Secrétariat scientifique ESPOIR

Cohorte ESPOIR

- 813 patients inclus
  - > 2 synovites
  - > 6 semaines < 6 mois
- 579 répondent aux critères ACR 1987 de PR à l'inclusion
- Suivi de 10 ans ..... et plus

Conseil scientifique

1. 2 appels d'offres/an
2. Formulaire téléchargeable sur site SFR et/ou site CRI
3. 3 experts / projet – grille d'évaluation – avis motivé écrit
4. Discussion en session plénière
5. Accord entériné par un contrat écrit
6. Suivi des projets par un tuteur issu du conseil scientifique
7. Résultats versés dans la banque de données ESPOIR

Projets scientifiques sur les données de la Cohorte ESPOIR / SFR

Année	Projets acceptés
2004	2
2005	7
2006	7
2007	7
2008	18
2009	9
2010	7 (3 + 4*)

* soumis

Publications et communications ESPOIR « crû » 2010

- **Congrès 2010**

Congrès	EULAR (Rome)	ACR (Atlanta)	SFR (Paris)
Nbre de comm. et affiches	11	9	25 (2009)

- **Publications 2010**
  - ARD : 2 (+ 1 accepté)
  - Rheumatology : 1
  - J. Rheumatology : 1
  - Radiology : 1
  - Arthritis & Rheum : 1

EULAR 2010

[2010] [THU0497] POWER DOPPLER ULTRASOUND IN EARLY ARTHRITIS IS PREDICTIVE OF RADIOGRAPHIC STRUCTURAL DAMAGE PROGRESSION AT ONE YEAR: RESULTS OF THE LONGITUDINAL ULTRASONOGRAPHY STUDY OF THE ESPOIR COHORT

T. Funck-Brentano1, F. Gandjbakhch1, F. Etchepare1, S. Jousse-Joulin2, P. Goupille3, P. Boumier4, P. Bourgeois1, B. Fautrel1 1Rheumatology, Pitié Salpétrière Hospital, Paris VI university, Paris; 2Rheumatology, Brest University, Brest, Brest; 3Rheumatology, Tours University hospital, Tours; 4Rheumatology, Amiens University hospital, Amiens, France

[2010] [THU0496] CAN ULTRASONOGRAPHY EARLY PREDICT RHEUMATOID ARTHRITIS DIAGNOSIS? THE ULTRASOUND LONGITUDINAL STUDY OF THE ESPOIR COHORT

T. Funck-Brentano1, F. Gandjbakhch1, F. Etchepare1, S. Jousse-Joulin2, P. Boumier3, P. Goupille4, P. Bourgeois1, B. Fautrel1 1Rheumatology, Pitié -Salpétrière Hospital, Paris VI university, Paris; 2Rheumatology, Brest University Hospital, Brest; 3Rheumatology, Amiens University Hospital, Amiens; 4Rheumatology, Tours University Hospital, Tours, France

[2010] [AB0897] MUSCULOSKELETAL ULTRASONOGRAPHY IN HEALTHY SUBJECTS AND ULTRASOUND CRITERIA FOR EARLY ARTHRITIS (THE ESPOIR COHORT)

F. Millot Rheumatology, CHU Amiens, Amiens, France

[2010] [FRI0120] SHOULD ACPA STATUS BE REASSESSED IN PATIENTS WITH EARLY ARTHRITIS? RESULTS FROM FOLLOW-UP EXAMINATIONS IN THE ESPOIR EARLY ARTHRITIS COHORT

L. Gossec1, S. Paternotte1, V. Klemt2, S. Wedde2, H. Eberl2, B. Combe3, O. Meyer4, M. Dougados1 1Rheumatology B, Cochin Hospital, Paris, France; 2Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Germany; 3Lapeyronie Hospital, Montpellier; 4Bichat Hospital, Paris, France

[2010] [FRI0111] GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATION OF PADI4 IN RHEUMATOID ARTHRITIS. EVALUATION OF GENE-GENE AND GENE-ENVIRONMENT INTERACTIONS IN THE ESPOIR COHORT

K. Dawidowicz1, C. Salliot2, J. Benessiano3, M. Dougados2 4, P. Nicaise-Roland5, O. Meyer1, P. Dieudé1 1Rheumatology, Bichat Hospital, AP-HP, Paris Diderot University; 2Rheumatology B, Cochin Hospital, AP-HP, Paris Descartes University; 3CRB, Bichat Hospital, AP-HP, Paris Diderot University, Paris; 4Rheumatology, Hopital Cochin, Paris; 5Immunologie, Bichat Hospital, AP-HP, Paris Diderot University, Paris, France

EULAR 2010

[2010] [FRI0125] PROGNOSTIC FACTORS FOR REMISSION IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: THE ESPOIR COHORT STUDY

I. Hmamouchi1, C. Lukas1, X. Le Loet2, B. Fautrel3, B. Combe1, ESPOIR Cohort Study 1Rheumatology, Lapeyronie hospital, Montpellier; 2Rheumatology, CHU de Rouen, Rouen; 3Rheumatology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

[2010] [FRI0155] RELATIONSHIP BETWEEN SYSTEMIC INFLAMMATION AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN EARLY ARTHRITIS PATIENTS (ESPOIR COHORT)

A. Constantin1 2, V. Bongard2, J.-F. Boyer1, B. Jamard1, J.-E. Gottenberg3, X. Mariette4, J. Ferrières2, J.-B. Ruidavets2, A. Cambon-Thomsen2, A. Cantagrel1 1Rheumatology, Hôpital Purpan; 2U558, INSERM, Toulouse; 3Rheumatology, Hôpital Hautepierre, Strasbourg; 4Rheumatology, Hôpital Bicêtre, Kremlin-Bicêtre, France

[2010] [FRI0491] HOW DO THE EQ-5D AND THE SHORT FORM 6D UTILITY MEASURES COMPARE IN PATIENTS WITH EARLY ARTHRITIS: RESULTS FROM THE ESPOIR COHORT

C. Gaujoux-Viala1 2 3 4, A.C. Rat1 2 3, F. Guillemin1 2 3, R.M. Flipo5, P. Fardellone6, P. Bourgeois4, B. Fautrel4 1INSERM, CIC-EC CIE6; 2CHU Nancy, Epidémiologie et Evaluation Cliniques; 3Nancy-University, Paul Verlaine Metz University, Paris Descartes University, EA 4360 Apemac, Nancy; 4Paris 6 – Pierre et Marie Curie University; Rheumatology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris; 5Rheumatology, Lille University, Lille; 6Rheumatology, Amiens University, Amiens, France

[2010] [FRI0110] COSTS FOR EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS BY TYPE OF TREATMENTS IN FRANCE: RESULTS FROM THE ESPOIR COHORT

B. Fautrel1, S. Lucier2, M.L. Laroche2, S. Dadoun1, M. Benhamou1, A. Saraux3, I. Durand-Zaleski2, F. Guillemin4, K. Chevreul2 1Rheumatology, CHU Pitié-Salpétrière; 2Public Health, URC Eco, Paris; 3Rheumatology, CHU Brest, Brest; 4Rheumatology, CHU Nancy, Nancy, France

[2010] [FRI0137] DEMONSTRATION OF THE STRUCTURAL EFFICACY OF EARLY DMARD INITIATION IN EARLY INFLAMMATORY ARTHRITIS IN CLINICAL PRACTICE: RESULTS OF A PROPENSITY ANALYSIS IN THE ESPOIR COHORT

C. Lukas1, B. Combe1, P. Ravaud2, J. Sibilia3, D. van der Heijde4, R. Landewé5 1Department of Immuno-rheumatology, Lapeyronie Hospital, Montpellier; 2Department of Epidemiology and Biostatistics, Bichat Hospital, Paris; 3Department of Rheumatology, Hautepierre Hospital, Strasbourg, France; 4Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden; 5Department of Internal Medicine, Division Rheumatology, University Hospital Maastricht, Maastricht, Netherlands

Atlanta ACR/ARHP Scientific Meeting 10

Pre-Conference Courses: November 6-7, 2010
Annual Scientific Sessions: November 7-11, 2010

ACR 2010

1760. **Level of Agreement of 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR Classification Criteria: An Analysis Based on the ESPOIR Cohort Data.** Bruno Fautrel[3], Nathalie Rincheval[4], Bernard G. Combe[1], Maxime Dougados[2] and ESPOIR Scientific Committee, [1]Hopital Lapeyronie, Montpellier, France, [2]Hospital Cochin, Paris, France, [3]Pitie Salpetriere Hospital, Paris, France, [4]UIRC Montpellier.

2221

Ultrasonography at the Onset of Early Arthritis Predicts Joint Erosions at One Year: Results of the ESPOIR Cohort Ultrasound Study. Thomas Funck-Brentano[4], Fréderique Gandjbakhch[4], Fabien Etchepare[4], Sandrine Jousse[2], Cedric Lukas[3], Violaine Foltz[4], Alain Saraux[2], Philippe Goupille[5], Patrick Boumier[1], Pierre Bourgeois[4] and Bruno Fautrel[4]. [1]Amiens, [2]Brest Universitary Hospital, [3]Immuno-rhumatologie, Hopital Lapeyronie, Montpellier, France, [4]Rheumatology Department, Pitié-Salpetrière Hospital, Paris 6 University, France, [5]Tours Universitary Hospital

1088. **In Early RA, Serum Increase of IL-21 Is Associated with Serum Level of IL-6, Autoantibody Secretion, Markers of B-Cell Activation, and Radiographic Progression.** Jacques-Eric Gottenberg[4], Pascale Roux-Lombard[2], Alain Cantagrel[5], Alain Saraux[1], Cedric Lukas[3], Jean-Michel Dayer[2] and Xavier Mariette, [1]Brest Hospital, [2]Geneva Hospital, [3]Montpellier Hospital, [4]Strasbourg Hospital, [5]Toulouse Hospital.

2218

Association of IL2RB Polymorphisms with Erosive Disease in ACPA Positive Early Rheumatoid Arthritis (RA): Results from the ESPOIR Cohort. Adeline Ruyssen-Witrand[3], Delphine Nigon[4], Alain G. Cantagrel[5], Cédric Lukas[7], Jacques Morel[7], Jean Sibilia[6], Anne Cambon-Thomsen[1] and Arnaud L. Constantin[2]. [1]INSERM, U558, Toulouse, France, [2]Purpan University Hospital, Toulouse, France, [3]Rheumatology Center, Purpan Teaching Hospital, Toulouse, Toulouse, France, [4]Rheumatology Center, Purpan Teaching Hospital, Toulouse, France, [5]Rheumatology Center, Purpan Teaching Hospital, Toulouse, University Paul Sabatier, Toulouse, France, [6]Rheumatology Department, Hautepierre Teaching Hospital, Strasbourg, France, [7]Rheumatology Department, Lapeyronie Teaching Hospital, Montpellier, France

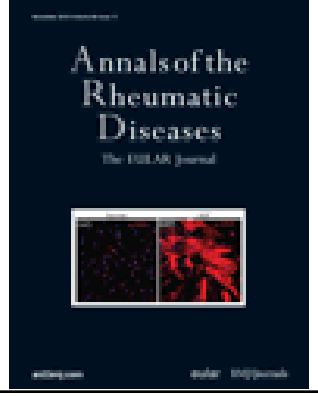
301. **Decreased Rate of Remission at 1 Year in Menopaused Women with Early Inflammatory Arthritis: The ESPOIR Cohort Study.** Cédric Lukas[2], Ihsane Hmamouchi[2], Xavier Le Loet[3], Bruno Fautrel[1] and Bernard Combe[2], [1]Department of Rheumatology, La Pitie Salpetriere Hospital, Paris, France, [2]Department of Rheumatology, Lapeyronie Hospital, Montpellier, France, [3]Department of Rheumatology, Rouen Hospital, Rouen, France.

787. **The Comparative Responsiveness of the EQ-5D and SF-6D to Change in Patients with Early Arthritis: Results from the ESPOIR Cohort.** Cécile Gaujoux-Viala[1], Anne-Christine Rat[2], Francis Guillemin[2], René-Marc Flipo[3], Patrice Fardellone[4], Pierre Bourgeois[5] and Bruno Fautrel[5], [1]1INSERM, CIC-EC CIE6 2CHU Nancy, Epidemiologie et Evaluation Cliniques [3]Nancy-University, Metz University, Paris Descartes University, EA 4360 Apemac [4]Paris 6 – Pierre et Marie Curie University; Rheumatology, Pitie-Salpêtriere Hospital, [2]1INSERM, CIC-EC CIE[6], Nancy, France [2]CHU Nancy, Epidemiologie et Evaluation Cliniques, Nancy, France [3]Nancy-University, Paul Verlaine Metz University, Paris Descartes University, EA 4360 Apemac, Nancy, France, [3]Paris 6 – Pierre et Marie Curie University; Rheumatology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France, [4]Rheumatology, Amiens University, France, [5]Rheumatology, Lille University 2, France.

781. **Rheumatoid Arthritis (RA) Impact on Work and RA-Related Indirect Costs during the First Three Years after RA Diagnosis. An Economic Analysis from the ESPOIR Cohort.** Sabrina Dadoun[6], Sandy Lucier[2], Marie De Rosa[2], Alain Saraux[3], Francis Berenbaum[4], Isabelle Durand-Zaleski[2], Francis Guillemin[1], Karine Chevreul[7] and Bruno Fautrel[5], [1]Nancy, France, [2]Paris, France, [3]CHU de la Cavale Blanche, Brest Cedex, France, [4]Faculty of Medicine P&M Curie, Paris, France, [5]Pitie Salpetriere Hospital, Paris, France, [6]Pitie Salpetriere Hospital, Paris, France, [7]URC Eco, Paris, France.

303. **Demonstration of the Structural Efficacy of Very Early DMARD Initiation in Early Inflammatory Arthritis in Clinical Practice: Results of a Propensity Analysis in the ESPOIR.** Cédric Lukas[3], Bernard G. Combe[4], Philippe Ravaud[1], Jean Sibilia[2], Robert Landewe[6] and Desiree M. Van Der Heijde[5], [1]Department of Epidemiology and Biostatistics, Bichat Hospital, Paris, France, [2]Department of Rheumatology, Hautepierre Hospital, Strasbourg, France, [3]Department of Rheumatology, Lapeyronie Hospital, Montpellier, France, [4]Department of Rheumatology, Lapeyronie Hospital, Montpellier, France, [5]Leiden University Medical Center, Meerssen, The Netherlands, [6]Univ Hosp Maastricht, Maastricht, The Netherlands.

1104. **DAS-Driven Therapy Versus Routine Care in Patients with Recent-Onset Active Rheumatoid Arthritis: Data from the GUEPAR Trial and ESPOIR Cohort.** Martin Soubrier[1], Cédric Lukas[2], Jean Sibilia[3], Bruno Fautrel[5], Laure Gossec[4], Simon Patternotte[4] and Maxime Dougados[4], [1]CHU Clermont-Ferrand, Sevice de Rhumatologie, F-63003, Clermont-Ferrand, Puy-de-dôme, France, [2]CHU Montpellier, Service de Rhumatologie, F-34295 Montpellier, France, [3]CHU Strasbourg, Service de Rhumatologie, Strasbourg, France, [4]Hôpital Cochin, Service de Rhumatologie, F-75014, Paris, France, [5]Hôpital Pitié-Salpétrière, Service de Rhumatologie, F-75013, Paris, France.



Radiology

Rheumatoid Arthritis of the Hand: Monitoring with a Simplified MR Imaging Scoring Method—Preliminary Assessment[1]

Catherine Cyteval, MD, PhD
Anne Miquel, MD
Denis Hoa, MD
Jean Pierre Daures, MD, PhD
Xavier Mariette, MD, PhD
Bernard Combe, MD, PhD

Purpose: To assess a simplified scoring method (Simplified Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score [SAMIS]) developed to shorten interpretation time, while retaining both correlation with Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS) and same or better intra- and interreader reliability.

RHEUMATOLOGY
Rheumatology 2010;49:147–155
doi:10.1093/rheumatology/kep340
Advance Access publication 23 November 2009

Original article

Early referral to the rheumatologist for early arthritis patients: evidence for suboptimal care. Results from the ESPOIR cohort

Bruno Fautrel[1,2], Mathilde Benhamou[1,2], Violaine Foltz[1,2], Nathalie Rincheval[3], Anne-Christine Rat[4,5], Bernard Combe[6], Francis Berenbaum[7,8], Pierre Bourgeois[1,2] and Francis Guillemin[4,5]

ARD

Hormonal replacement therapy may reduce the risk for RA in women with early arthritis who carry HLA-DRB1 *01 and/or *04 alleles by protecting against the production of anti-CCP: results from the ESPOIR cohort

Carine Salliot, Claire Bombardier, Alain Saraux, et al.

Ann Rheum Dis 2010 69: 1683-1686 originally published online September 9, 2009
doi: 10.1136/ard.2009.111179

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 62, No. 9, September 2010, pp 2582–2591
DOI 10.1002/art.27580
© 2010, American College of Rheumatology

The 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis

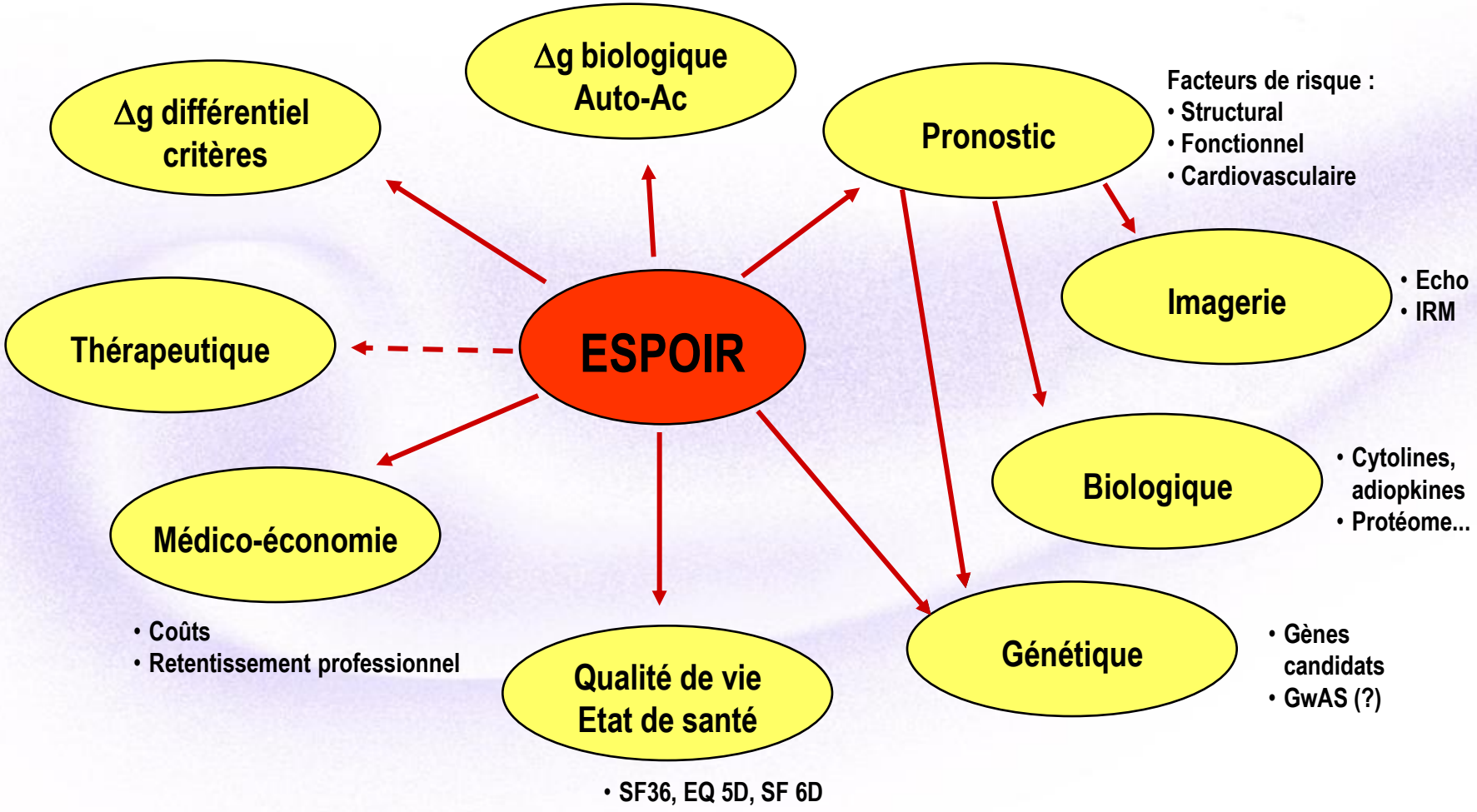
Phase 2 Methodological Report

Tuhina Neogi,[1] Daniel Aletaha,[2] Alan J. Silman,[3] Raymond L. Naden,[4] David T. Felson,[1] Rohit Aggarwal,[5] Clifton O. Bingham, III,[6] Neal S. Birnbaum,[7] Gerd R. Burmester,[8] Vivian P. Bykerk,[9] Marc D. Cohen,[10] Bernard Combe,[11] Karen H. Costenbader,[12] Maxime Dougados,[13] Paul Emery,[14] Gianfranco Ferraccioli,[15] Johanna M. W. Hazes,[16] Kathryn Hobbs,[17] Tom W. J. Huizinga,[18] Arthur Kavanaugh,[19] Jonathan Kay,[20] Dinesh Khanna,[21] Tore K. Kvien,[22] Timothy Laing,[23] Katherine Liao,[12] Philip Mease,[24] Henri A. Ménard,[25] Larry W. Moreland,[5] Raj Nair,[26] Theodore Pincus,[27] Sarah Ringold,[28] Josef S. Smolen,[2] Ewa Stanislawska-Biernat,[29] Deborah Symmons,[30] Paul P. Tak,[31] Katherine S. Upchurch,[20] Jiří Vencovský,[32] Frederick Wolfe,[33] and Gillian Hawker[34]

Relative Clinical Influence of Clinical, Laboratory, and Radiological Investigations in Early Arthritis on the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. Data from the French Early Arthritis Cohort ESPOIR.

LAURE GOSSEC, CHRISTOPHE COMBESCURE, NATHALIE RINCHEVAL, ALAIN SARAUX, BERNARD COMBE, and MAXIME DOUGADOS

Thématiques des projets scientifiques



Diagnostic

EULAR 2010

Intérêt clinique relatif des signes cliniques, biologiques et radiologiques pour le diagnostic de PR devant un rhumatisme inflammatoire débutant. Résultats de la cohorte ESPOIR

***Laure Gossec* (Cochin)**

Apport diagnostique relatif de variables dans ESPOIR (1)

Objectif :

- Évaluer l'apport diagnostique relatif de diverses variables pour le diagnostic de PR

Méthodes :

- ESPOIR : recueil exhaustif à l'inclusion
- Gold standard : critères ACR cumulatifs ET avis d'expert à un an
- Chercher la combinaison d'éléments à l'inclusion, prédisant le mieux une PR à un an

Apport diagnostique des modèles

Modèle	Variables du modèle	ROC *
1 : clinique	Indice synovial (> 6 synovites), atteinte acrale, dérouillage matinal >30mn et douleur MTP	0,67
2 : clinique + radios	Indice synovial, atteinte acrale, dérouillage matinal, douleur MTP et érosions	0,70
3 : 2 + VS, CRP	Indice synovial, atteinte acrale, dérouillage matinal, érosions et CRP	0,70
4 : 3 + FR	Indice synovial, dérouillage matinal, érosions, CRP et FR	0,81
5 : 3 + CCP	Indice synovial, dérouillage matinal, érosions et anti-CCP	0,83
6 : 3 + FR et CCP	Indice synovial, dérouillage matinal, érosions, FR et anti-CCP	0,84
7 : 6 + HLA	Indice synovial, dérouillage matinal, érosions, FR, anti-CCP et typage HLA	0,84

** Aire sous la courbe ROC*

Conclusion

- Le modèle 6 est le plus satisfaisant
- Il comprend le nombre de synovites, raideur matinale, radiographies, FR et anti-CCP
- L'immunologie (FR, anti-CCP) améliore beaucoup le modèle et de façon semblable
- A l'échelle d'un groupe, le syndrome inflammatoire et le HLA-DR ne sont pas contributifs pour le diagnostic

Critères

ACR 2010

Concordance des critères ACR 1987 et ACR EULAR 2010 de classification : analyse des résultats de la cohorte ESPOIR

Bruno Fautrel (Pitié Salpétrière) [1760]

- 813 patients inclus / 811 analysés à 2 ans
- Critères 1987 : 579 (71,4%)
- Critères 2010 : 641 (79%)
- Discordants : 168 :
  - 115 seulement 2010
  - 53 seulement 1987

➔ Les critères 2010 ne détectent pas

- Les PR séro-négatives symétriques
- Les PR avec atteinte limitée.

Faut-il faire des sérologies hépatite B, C, PVB19, VIH devant toute polyarthrite débutante depuis plus de 6 semaines ?

S. Varache & Alain Saraux (Brest)

Xavier Guenno [J. Rheumatol 2009] [FRI0155]

Diagnostic d'un rhumatisme inflammatoire débutant

SFR 2010

- 813 patients cohorte ESPOIR
- Séroprévalence

– PV B19	71% IgG 1 % IgM (9 dont 2 PCR +)
– VIH	0%
– VHC	0,86% ➔ lien 4/7
– VHB	0,12% ➔ pas de lien

- Total : lien avec infection virale : 6 cas
  - Intérêt diagnostique : 0
  - Intérêt pré-DMARD : +++

Imagerie

EULAR 2010 - ACR 2010

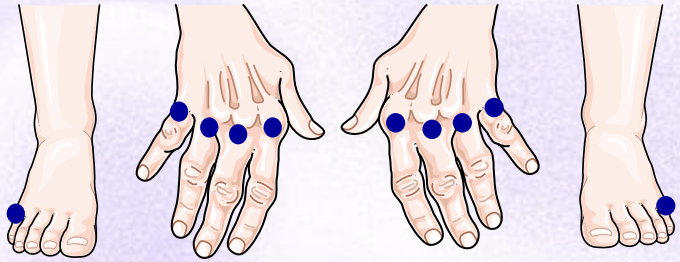
Qualité métrologique et valeur diagnostique et pronostique de l'échographie dans la PR débutante : étude longitudinale à partir des données de la cohorte ESPOIR à 12 et 24 mois

Thomas Funck-Brentano **(Pitié-Salpétrière)**
[THU0496] [THU0497] [ACR 2221]

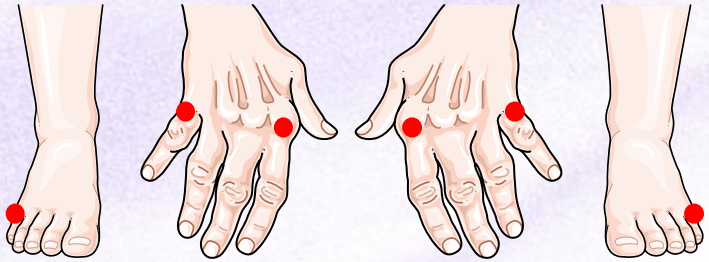
Etude échographique d'ESPOIR

- 4 centres
- 1 examinateur par centre
- 127 patients sur les 813 de la cohorte
- Analyse échographique à l'inclusion

Analyse des synovites
= 10 articulations



Analyse des érosions
= 6 articulations



- **Résultats préliminaires:**
  - L'échographie sur 6 articulations détecte 6,8 fois plus d'érosions chez 3,3 fois plus de patients que la radiographie.
  - Reproductibilité inter-examinateur (ICC) :
    - Mode B = 0,82
    - Mode Doppler = 0,92

Funck-Brentano et al., Rheumatology, 2009

Etude longitudinale (EULAR 2010)

- Objectif :
  - l'échographie (US) initiale a-t-elle une capacité ?
    - **diagnostique : 1/ critères de PR ACR 1987 à 2ans**
    - **pronostique : 2/ présence d'une polyarthrite érosive radiographique à 2ans**
      3/ progression de l'atteinte structurale radiographique (SHS) à 1 an.
- Résultats :

1/ Facteurs prédictifs de PR (ACR 1987)

	OR (95%IC) ajusté*	p =
Anti-CCP +	**4,23 (1,34 - 13,38)**	**0,01**
NAG	**1,74 (1,22 - 2,48)**	**0,002**

2/ Facteurs prédictifs de polyarthrite érosive à 2 ans

	OR (95%IC) ajusté*	p =
FR +	**4.99 (1,77 - 14,04)**	**0,002**
Erosions US	1,44 (1,04 - 1,98)	0,03

*** adjusté pour DAS 28, NAG, NAD, VS, FR+, AntiCCP+, Sexe, Centre variables US**

3/ Facteurs prédictifs de progression SHS à 1 an (régression linéaire)

	PE	SD	p =
CRP	**0,02**	**0,008**	**0,002**
Synovite mode Doppler	- 0,94	0,31	0,003
Score Doppler	0,84	0,22	<0,001
Erosion US	0,78	0,20	<0,001

- Conclusions :

L'échographie est un marqueur de sévérité précoce prédictif de l'atteinte structurale radiographique ultérieure, sans pouvoir diagnostique de PR

Diagnostic

ART 2010 soumis

La combinaison de 3 tests différents anti-protéines citrullinées (anti-CCP2, anti-MCV et AhFibA) peut être un outil utile au diagnostic de PR débutante. Evaluation de la cohorte ESPOIR

Pascale Nicaise-Roland, Léonor Nogueira
(Bichat et Toulouse)

Diagnostic

ART 2010 soumis

Sensitivity of the different ACPA determination alone or combined in the RA group evaluated after two years (n=592)

	Cut-off 98% specificity	n	Sensitivity (%)	95% CI
Anti-CCP	40 U/ml	278	47	43 - 51
Anti-MCV	35 U/ml	280	47.3	43.3-51.3
AhFibA	0.119 (OD)	287	48.5	44.5-52.5
Anti-CCP or anti-MCV		301	50.8#	46.8-54.9
Anti-CCP or AhFibA		300	50.7#	46.6-54.7
Anti-MCV or AhFibA		308	52.2#	48.2-56.2
At least one of the three ACPA		317	53.5*	49.5-57.6

*p <0.001 versus one ACPA alone or 2 ACPA combined
#p<0.001 versus one single ACPA test
Anti-CCP : anti-cyclic peptide antibodies, anti-MCV: anti-mutated citrullinated vimentin antibodies AhFibA: anti-citrullinated fibrinogen antibodies; ACPA: anti-citrullinated protein antibodies;95% CI : 95% confiance interval; OD: optical density

Diagnostic

ART 2010 soumis

Comparison of the three ACPA for predicting progression from UA to RA

	Sensitivity % (95 % CI)	Specificity % (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	LR+	LR-
Anti-CCP	29.5 (20.3-38.6)	92.5 (87.1-97.8)	80 (66.7-93.3)	56.2 (48.3-64.1)	3.93	0.76
Anti-MCV	30.5 (21.3-39.8)	88.2 (81.6-94.7)	72.5 (58.7-86.3)	55.4 (47.4-63.4)	2.58	0.79
AhFibA	31.6 (22.2-40.9)	88.2 (81.6-94.7)	73.2 (59.6-86.7)	55.8 (47.8-63.8)	2.68	0.78
Anti-CCP or anti-MCV	31.6 (22.2-40.9)	87.1 (80.3-93.9)	71.4 (57.8-85.1)	55.5 (47.4-63.5)	2.45	0.79
Anti-MCV or AhFibA	33.7 (24.2-43.2)	86 (79-93.1)	71.1 (57.9-84.4)	55.9 (47.8-64.1)	2.41	0.77
Anti-MCV or AhFibA	33.7 (24.2-43.2)	81.7 (73.9-89.6)	65.3 (52-78.6)	54.7 (46.4-63)	1.84	0.81
At least one of the three ACPA	34.7 (25.2-44.3)	80.6 (72.6-88.7)	64.7* (51.6-77.8)	54.7 (46.4-63.1)	1.79	0.81

*p<0.001 versus one single ACPA test

Anti-CCP : anti-cyclic peptide antibodies; anti-MCV: anti-mutated citrullinated vimentin antibodies; AhFibA: anti-citrullinated fibrinogen antibodies; ACPA : anti-citrullinated protein antibodies;UA : undifferenciated arthritis; RA : rheumatoid arthritis; PPV: positive predictive value, NPV : negative predictive value; 95% CI: 95% confiance interval. LR: likelihood ratio

Diagnostic

ART soumis

Inclusion of ACPA positivity in the criteria of RA

	Nb of patients classified as RA at baseline (%)
ACR 1987 criteria	497 (72.5)
ACPA instead of RF in the ACR criteria	532 (77.6)*
ACPA added to the ACR criteria	535 (78.1)

* p<0.001 versus ACR 1987 criteria
ACPA : anti-citrullinated protein antibodies; RA: rheumatoid arthritis; RF : rheumatoid factor
ACR : American College of Rheumatology

Diagnostic immunologique

EULAR 2010

Doit-on répéter le dosage des anti-CCP chez les patients avec un rhumatisme inflammatoire débutant ?

***Laure Gossec* (Cochin) [FRI0120]**

Diagnostic

EULAR 2010

- Anti-CCP-2 (Elecsys® anti-CCP Roche Diagnostics) : J0, M6, M12, M18 et M24
- 775 patients évalués
  - J0 : 38,5% (+)
    2,6% (+++)
    59% (-)
- Avec les dosages répétés
  - 1,5% (-) ➔ (+) (n=12)
  - 1% (+) ➔ (+++) (n=8)
- Absence de relation entre la variation du titre anti-CCP sur 2 ans et le HAQ à 2 ans

➔ Stabilité du statut ACPA

➔ Variations du titre non prédictif du pronostic fonctionnel (HAQ) à 2 ans

Biologie

ACR 2010

Dans la PR débutante l'augmentation du taux sérique de l'IL21 est associée à celle de l'IL6, la sécrétion d'autoanticorps, les marqueurs d'activation des LB et la progression radiographique

Jacques-Eric Gottenberg (Strasbourg) [1088]

Biologie

ACR 2010

- L'IL6 est inducteur d'IL-21 par LT CD4+
- Rôle pathogène probable de IL-21 dans la PR

	PR n=523	UA n=200	p
% sérum avec IL21	21,5%	14,3%	0,07
Taux IL21 (pg/ml)	391	191	0,08

IL21 sérique et caractéristiques de la PR

Caractéristiques PR	% IL21 détecté	p
• FR+ • FR-	30,2% 7,5%	<0,0001
• CCP+ • CCP-	28,5% 13,5%	<0,0001
• avec IL6 • sans IL6	33,3% 14,6%	= 0,02

ACR 2010

- **IL21 associé à**
  - **Taux élevés marqueurs activation B (β2 microglobuline, IgG, chaînes légères libres κ/λ)**
  - **Érosions précoces**
  - **Progression radiographique**
- **IL21 non associé à**
  - **Taux sérique BAFF**
  - **Taux sérique autres cytokines (IL1β, IL1RA, IL2, IL4, IL10, IL17, TNFα, IFNγ, MCP-1)**

Ann Rheum Dis 2010

Le traitement hormonal pourrait réduire le risque de PR chez les femmes avec une arthrite récente porteuses des allèles DRB1* et 01 et/ou 04 en protégeant de la production d'anticorps atni-CCP. Résultats sur la cohorte ESPOIR

Carine Saillot (Cochin)

Determinants for developing RA and producing anti-CCP, univariate analysis.

	RA, n=275	No RA, n=293	*p*-value*
No. of pre term delivery	0.14 ±0.46	0.07 ± 0.31	0.04
OC, ever	109 (39.6%)	144 (49.1%)	0.02
Shared epitope SE+	163 (61.5%)	128 (43.7%)	0.000

	Anti-CCP+, n=215	Anti-CCP-, n=353	*p*-value*
≥1 pregnancies	165 (76.7%)	294 (83.3%)	0.05
OC, ever	82 (38%)	171 (48%)	0.02
HRT, ever	44 (20.4%)	116 (33%)	0.001
Shared epitope SE+	152 (72.7%)	139 (41.3%)	0.000

No significant difference was found for menopause, age of the menopause, age of the menarche, number of pregnancies, at least 1 poor pregnancy outcome, number of miscarriage, the durations of OC and HRT.

*Student's t-test was used to compare most continuous variables. For highly skewed data, the Mann-Whitney U test was used. For categorical variables, comparisons were made using Pearson's chi-square or Fisher's exact test (when expected numbers were less than 5).

Conclusion

• HRT may reduce the risk for RA only in women who carry SE by reducing the risk provided by SE itself.
One explanation would be the protective effect of HRT on the production of anti-CCP.

• OC does not seem to influence the risk of RA or interact with SE, even if it appears as a protective factors against the production of anti-CCP.
On explanation could be an interaction with other gene of susceptibility than SE.

• No association were found between the diagnosis of RA and the production of anti-CCP and a history of at least 1 pregnancy, the number of pregnancies, age of the menarche, age of the menopause, a history of at least 1 pregnancy with poor outcome.

APOTRA (Analysis for prediction of outcome and anti-TNF response in RA

Olivier Vittecoq (Rouen)

Pronostic

ANR 2010

Colloque, bilan programme
RIB 2006 / Emergency 2007

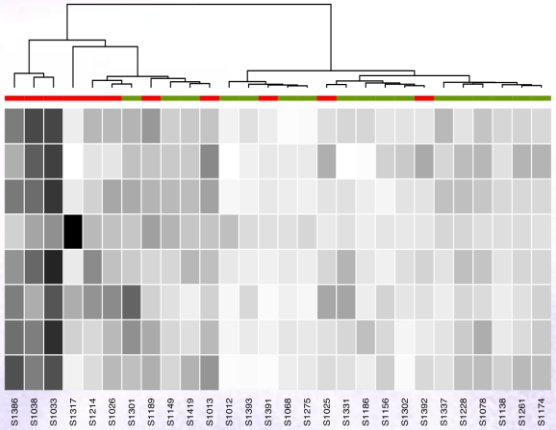
- **Objectif : Discriminer devant une PR débutante ACPA+ les patients à haut risque de progression vers une détérioration structurale rapide**
- **Préalable :**
  - **identification par protéomique des principaux antigènes cibles des anticorps des malades ayant une PR débutante (cohorte VErA et ESPOIR).**
  - **Confection d'une puce protéique de 48 autoantigènes natifs**
  - **Identification de 8 autoantigènes capables de prédire la sévérité structurale d'une PR débutante avec 18% d'erreur**
- **Résultats :**
  - **Impossibilité de discriminer les groupes « progresseurs » et « non progresseurs »**
  - **Parmi les sujets ACPA+ une combinaison de 5/8 autoantigène recombinants permet de distinguer les faibles progresseurs des modérés/forts progresseurs (score Sharp) avec taux d'erreur de 5-10%**

Pronostic

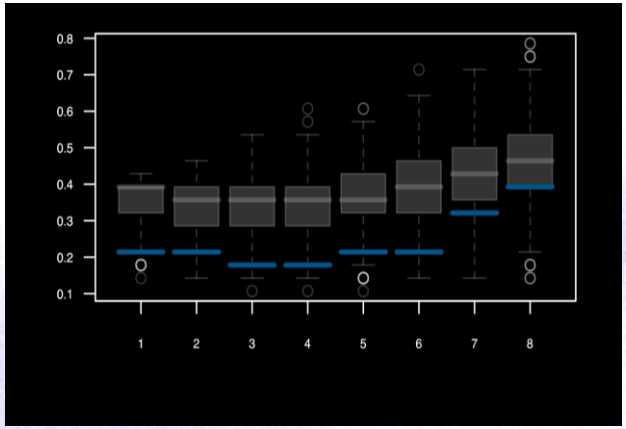
ANR 2010

Colloque, bilan programme
RIB 2006 / Emergency 2007

Figure 1 -Identification phase (VErA cohort)

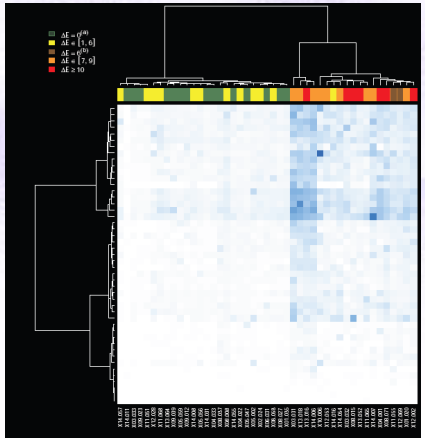


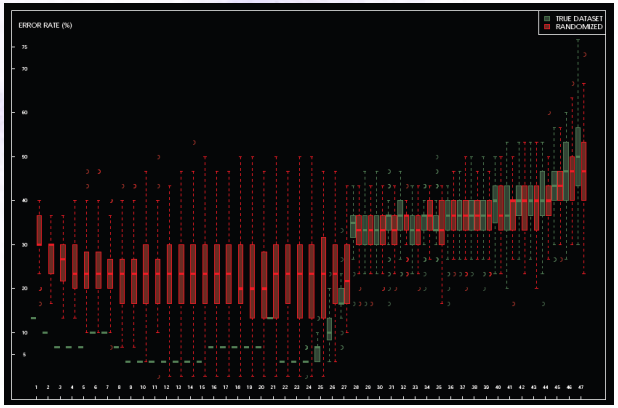
Combination of 8 autoantigens (horizontal bars) dentified by unsupervised clustering from 28 sera (vertical bars)



Linear discriminant analysis

Figure 2 – Validation phase (ESPOIR cohort)





Pronostic

Thèse Médecine 2010

Dosage sérique des adipocytokines dans les polyarthrites débutantes : facteur prédictif de l'atteinte structurale. Etude de la cohorte ESPOIR

Jérémie Sellam, Magali Meyer (St Antoine)

Pronostic

Thèse Médecine 2010

- **Taux adiponectine et leptine à J0 est-il associé à l'atteinte structurale à J0 ?**
- **Permet-il de différencier PR et polyarthrite indifférenciée ? (612 PR / 156 polyarthrites indifférenciées)**

Résultats

- **Dosage des adipokines à J0 ne permet pas de différencier PR et polyarthrite indufférenciée**
- **Taux d'adiponectine à J0 est un facteur prédictif de la dégradation structurale à 1 an dans la PR (score de Sharp total et score pincement)**
- **Taux de leptine est inversement associé à la dégradation structurale à 1 an**

Génétique

EULAR 2010

Corrélation génotype/phénotype dans la PR. Evaluation de l'interaction gène/gène et gène/environnement dans la cohorte ESPOIR

Karen Dawidowicz (Bichat) [FRI0111]

- Le variant PADI4 vs 2240340 influence t-il le phénotype « érosif » des PR débutantes ?
- Y a-t-il une interaction gène/environnement (tabac) ?
- Y a-t-il une interaction gène/gène (HLA-SE) ?

Génétique

EULAR 2010

Results (1)
Genotype-Phenotype correlation of *PADI4*-94: association with radiological erosion progression during first year

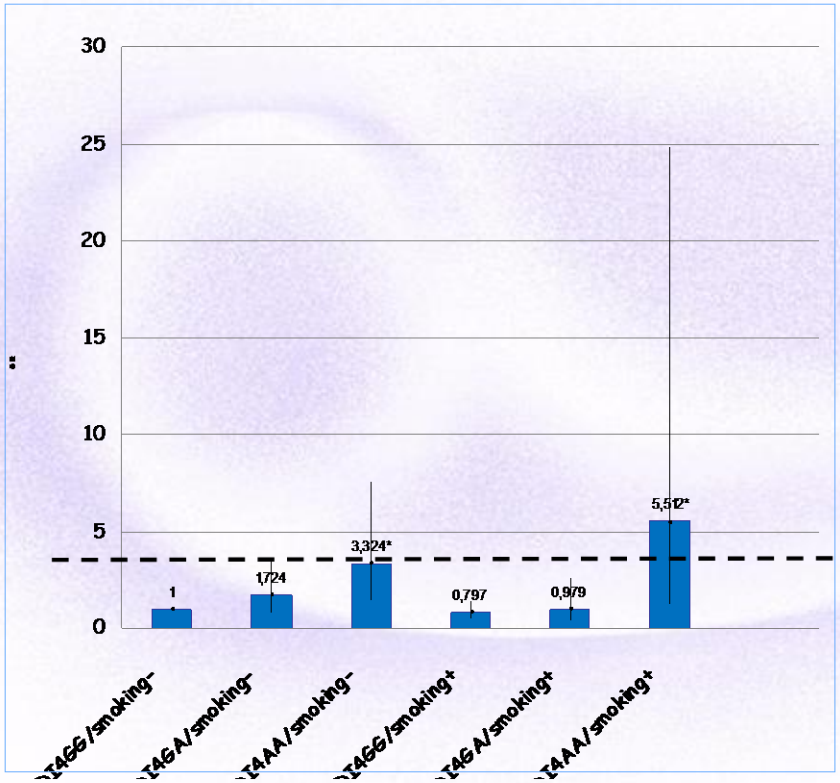
	AA n (%)	AG n (%)	GG n (%)		P-value	OR	95% CI
Erosion Progression	39(29.3)	62 (46.6)	32 (24.1)				
				A	*0.009*	1.469	[1.101-1.959]
				AA	*0.007*	2.208	[1.245-3.914]
Non progression	53 (17.1)	161 (51.0)	96 (30.9)				

Génétique

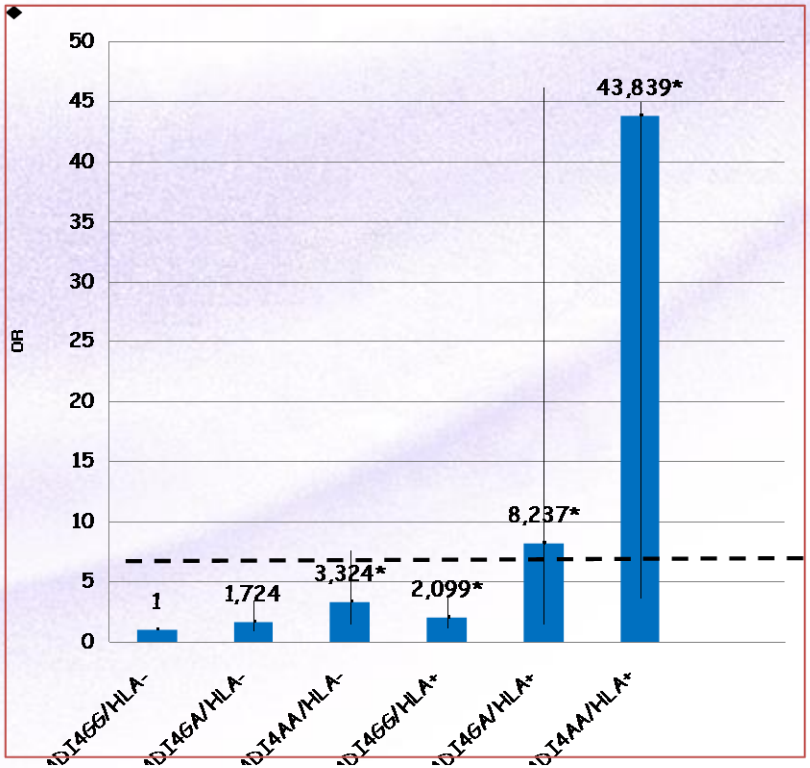
EULAR 2010

Results (2)

PADI4-smoking interaction on early erosion progression



PADI4-HLADR1/4 interaction on early erosion progression



Génétique

SFR 2010

6q23-TNFAIP3 est un facteur de susceptibilité génétique à la polyarthrite rhumatoïde : étude d'association et corrélation génotype-phénotype au sein de la cohorte ESPOIR.

Karen Dawidowicz (Bichat)

TNFAIP3 (TNFα induced protein3) est un régulateur négatif du facteur de transcription NFκB en réponse à l'activation via le TNF et les TLR. Dans la population Anglaise Caucasienne le variant à risque du SNP rs6920220 du locus 6q23 était prédictif de la production d'auto-anticorps dans la PR.

Les objectifs : 1) tester l'association entre le variant rs6920220 de la région 6q23 et la PR et 2) réaliser une étude de corrélation génotype-phénotype.

Une analyse combinée des données d'ESPOIR et de celles de Morgan et al. a été réalisée.

Génétique

SFR 2010

	AA n (%)	AG n (%)	GG n (%)		*P*	OR	95% CI
Analyses sur ESPOIR							
PR n=443 Contrôles n=1011	19(4.3) 42 (4.2)	161(36.3) 295(29.2)	263 (59.4) 674(66.7)	A	*0.021*	1.256	[1.035-1.524]
				AA	*0.60*	-	-
				AG	*0.006*	1.399	[1.101-1.777]
Analyses combinées							
PR n=1253 Contrôles n=4489	62(4.9) 177(3.9)	464(37.0) 1492(33.2)	727 (58.0) 2820(62.8)	A	*0.0017*	1.184	[1.066-1.316]
				AA	*0.045*	1.359	[1.006-1.835]
				AG	*0.005*	1.206	[1.057-1.377]

	11	12	22	MAF		*P*	OR	IC
*TNFAIP3*rs 6020220 1=A 2=G G>A								
V0FRet/ouCCP+	42 (5.2)	303(37.6)	462 (57.3)	24.0	1	*0.44*	-	-
V0FR et CCP-	18 (4.3)	155(36.6)	250 (59.1)	22.6	11	*0.42*	-	-
					12	*0.66*	-	-
V0 ER+	45 (5.5)	309 (37.7)	465 (56.8)	24.4	1	*0.15*	-	-
V0 ER-	17 (3.9)	155 (35.7)	262 (60.4)	21.8	11	*0.17*	-	-
					12	*0.35*	-	-

Ces données viennent confirmer *6q23-TNFAIP3* rs6920220 comme nouveau facteur de susceptibilité à la PR, sans arguments pour retenir rs6920220 comme facteur génétique modulant l'expression phénotypique de la PR sur le plan structural ou la production d'auto-anticorps.

Génétique

SFR 2010

Corrélation génotype-phénotype des gènes *STAT4*, *PDCD1* et *CTLA4* avec la polyarthrite rhumatoïde au sein de la cohorte ESPOIR

K. Dawidowicz (Paris)

STAT4 impliqué dans la voie de signalisation de l'interféron gamma (IFNγ) est associé à la PR. *CTLA4*, codant pour une protéine de co-stimulation T, est associé à la PR. *PDCD1* semble être un facteur de susceptibilité génétique de la PR.

L'objectif de notre étude est de tester la corrélation génotype-phénotype des polymorphismes *STAT4* rs7574865, *PDCD1* rs222798 et rs11568821, *CTLA4* rs4623OCT60 au sein de la cohorte ESPOIR et d'évaluer ainsi leur impact sur la production d'auto-anticorps ou sur l'atteinte structurale sans la PR.

Conclusion : Bien qu'identifiés comme facteurs de susceptibilité génétique à la PR lors d'études précédentes, les différents polymorphismes étudiés *STAT4* rs7574865, *PDCD1* rs11568821, *CTLA4* rs4623OCT60 ne semblent pas, au sein de la cohorte ESPOIR, moduler l'expression phénotypique de la PR sur le plan structural ou sur la production d'auto-anticorps.

Génétique

ACR 2010

Associations de polymorphisme de IL2RB avec les érosions dans les PR débutantes ACPA+. Résultats de la cohorte ESPOIR.

Adeline Ruyssen-Witrand, Arnaud Constantin (Toulouse) [2218]

- Le récepteur de l'IL2 est formé d'un complexe quaternaire IL2RA, IL2RB, IL2RG
- Un SNP des gènes codant IL2RA et 2 SNPs de IL2RB sont associés au risque de PR
- Résultats :
  - IL2RB rs3218253 (allèle A) est associé au statut érosif à 1 an parmi tous les patients
  - IL2RB rs743777 (allèle A) et IL2RB rs3218253 (allèle C) sont associés au statut érosif à l'inclusion et à 1 an chez les PR ACPA+

Pronostic

EULAR 2010 – ACR 2010

Facteurs pronostiques de rémission de la PR récente. Etude de la cohorte ESPOIR

***Ihsane Hmamouchi* (Montpellier) [FRI0155]**

***Cedric Lucas* (Montpellier) [ACR 301]**

Les femmes ménopausées ont 50% de chances en moins d'être en rémission (DAS28 < 2,6) à 1 an

Table II. Forward stepwise logistic regression models for remission at one year and sustained remission in the patients group who fulfilled the American College of Rheumatology 1987 revised criteria for the classification of RA

	Independant variable	OR	IC (95%)	p
Remission at one year	HLA DR DOUBLE	0,49	0,21-1,12	0,091
	DAS28 at Baseline <3.2			0,001
	between 3.2 and 5.1	0,31	0,10-0,92	0,036
	< 5.1	0,36	0,21-0,62	<0,0001
	CRP >10mg/l	2,24	1,30-3,85	0,003
	Rheumatoid factor	0,57	0,34-0,94	0,028
	MENOPAUSE	0,41	0,25-0,67	<0,0001
	Tobacco addiction	0,62	0,37-1,03	0,065
Sustained remission	DR DOUBLE	0,50	0,22-1,13	0,097
	DAS28 at baseline <3.2			<0,0001
	between 3.2 and 5.1	0,11	0,03-0,34	<0,0001
	< 5.1	0,44	0,26-0,75	0,003
	CRP>10mg/l	1,89	1,11-3,21	0,019
	Hypertension	0,54	0,25-1,18	0,123

Pronostic

EULAR 2010

Analyse des FdR dans la cohorte de rhumatismes inflammatoires débutants ESPOIR (comparaison MONICA)

***Arnaud Constantin & Jean-Frédéric Boyer* (Toulouse) [FRI 0155]**

Caractérisation des facteurs de risques cardiovasculaire des patients à leur inclusion dans la cohorte ESPOIR

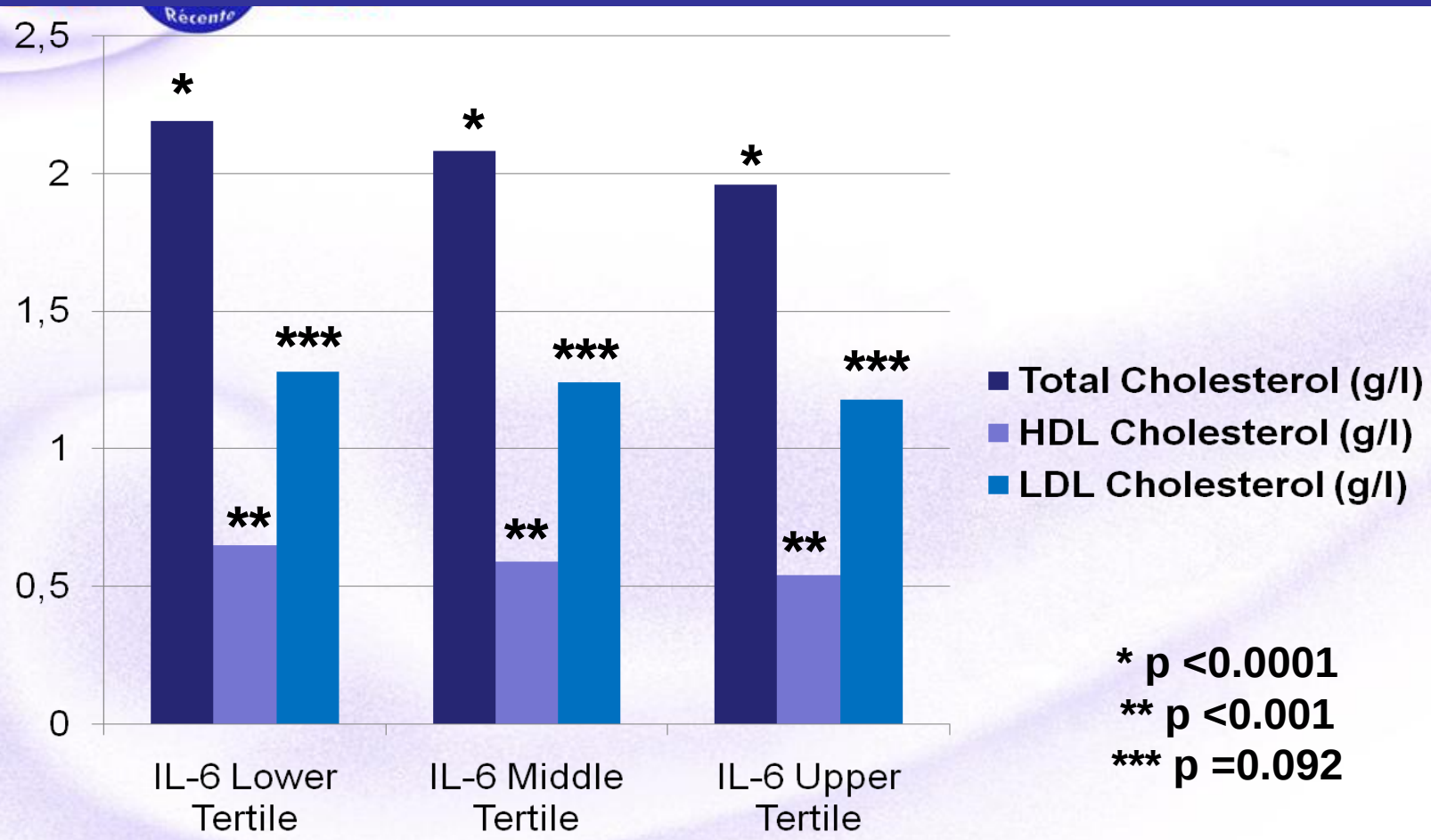
- 609 patients issus de la cohorte ESPOIR agés de 30 à 65 ans (51,1 ans, 76% femmes) comparés à 1827 témoins représentatif de la population générale, issus de la cohorte MONICA OMS, appariés sur l'âge le sexe et la région d'origine.

	ESPOIR cohort N=609	WHO MONICA survey N=1827	p-value
Total cholesterol [g/L], mean (±SD)	2.08 (±0.017)	2.28 (±0.010)	<0.0001
HDL cholesterol [g/L], mean (±SD)	0.58 (±0.010)	0.61 (±0.004)	0.007
LDL cholesterol [g/L], mean (±SD)	1.24 (±0.022)	1.47 (±0.009)	<0.0001
Systolic BP [mm Hg], mean (±SD)	129.9 (±0.726)	130.8 (±0.417)	0.286
Diastolic BP [mm Hg], mean (±SD)	77.7 (±0.442)	81.1 (±0.254)	<0.0001
Glucose level [g/L], mean (±SD)	0.94 (±0.011)	0.98 (±0.006)	<0.0001
Never smoked n (%)	313 (51.4)	1072 (58.7)	0.005
Former smoker, n (%)	168 (27.6)	449 (24.6)	
Current smoker, n (%)	128 (21.0)	306 (16.7)	

- **Taux de cholestérol Total, LDL et LDL plus bas dans la cohorte ESPOIR**
- **Glycémie plus basse dans la cohorte ESPOIR**
- **Tension artérielle diastolique plus basse**
- **Taux de fumeurs plus élevés**

Constantin A et al. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl3):366

Association entre taux d'IL-6 et profil lipidique au sein des patients de la cohorte ESPOIR à l'inclusion



*** p <0.0001**
**** p <0.001**
***** p =0.092**

Un taux plus élevé d'IL6 est significativement associé à une diminution du taux de cholestérol total et HDL, résultats similaires pour la relation entre cholestérols et CRP

Constantin A et al. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl3):366

Médico-économie

EULAR 2010

Coûts de la PR débutante selon le type de traitement. Résultats de la cohorte ESPOIR

Bruno Fautrel (Pitié-Salpétrière) [FRI 0110]

➔ Coût médical annuel moyen : 2 676 €

Extrêmes : 137 à 32126 €

Médico-économie

EULAR 2010

Figure 2: Cost distribution

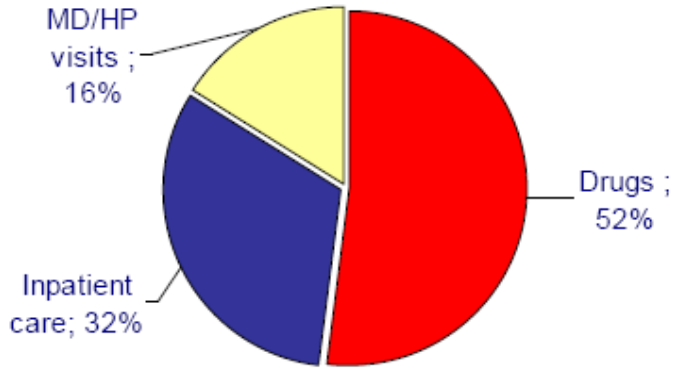
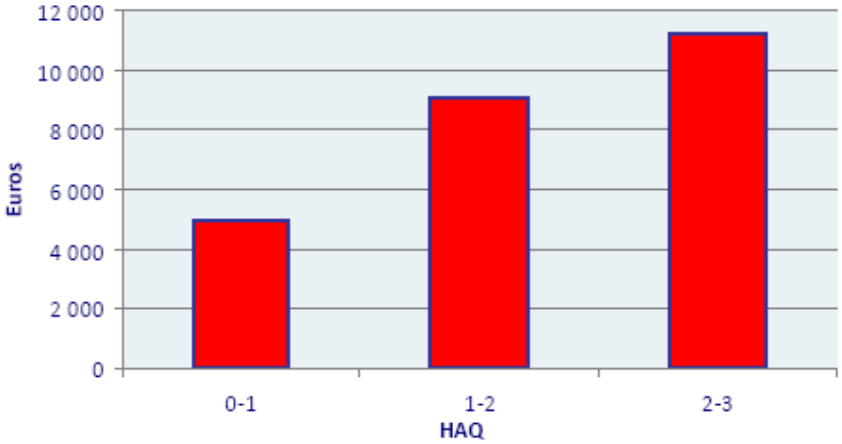


Figure 5: Cumulative total medical costs over the first 3 years of follow-up depending on the level of disability



Médico-économie

EULAR 2010

Figure 6: Cumulative total medical costs over the first 3 years of follow-up depending on RA treatment

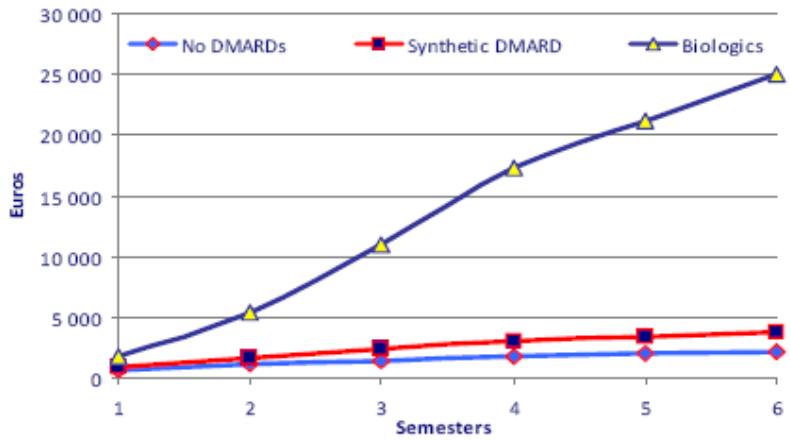
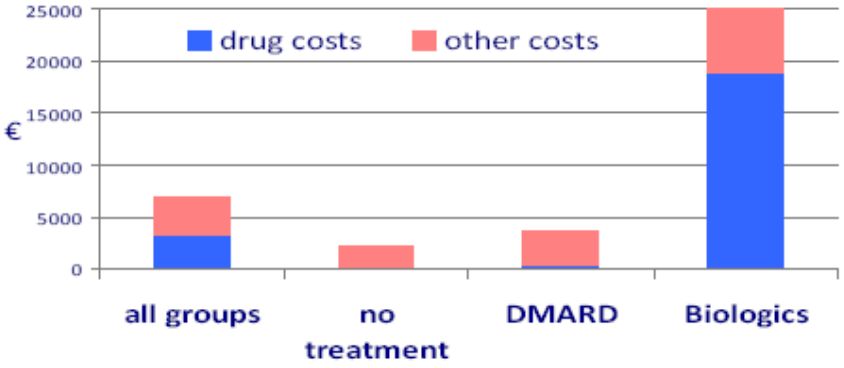


Figure 7: Costs breakdown depending on RA treatment



ACR 2010

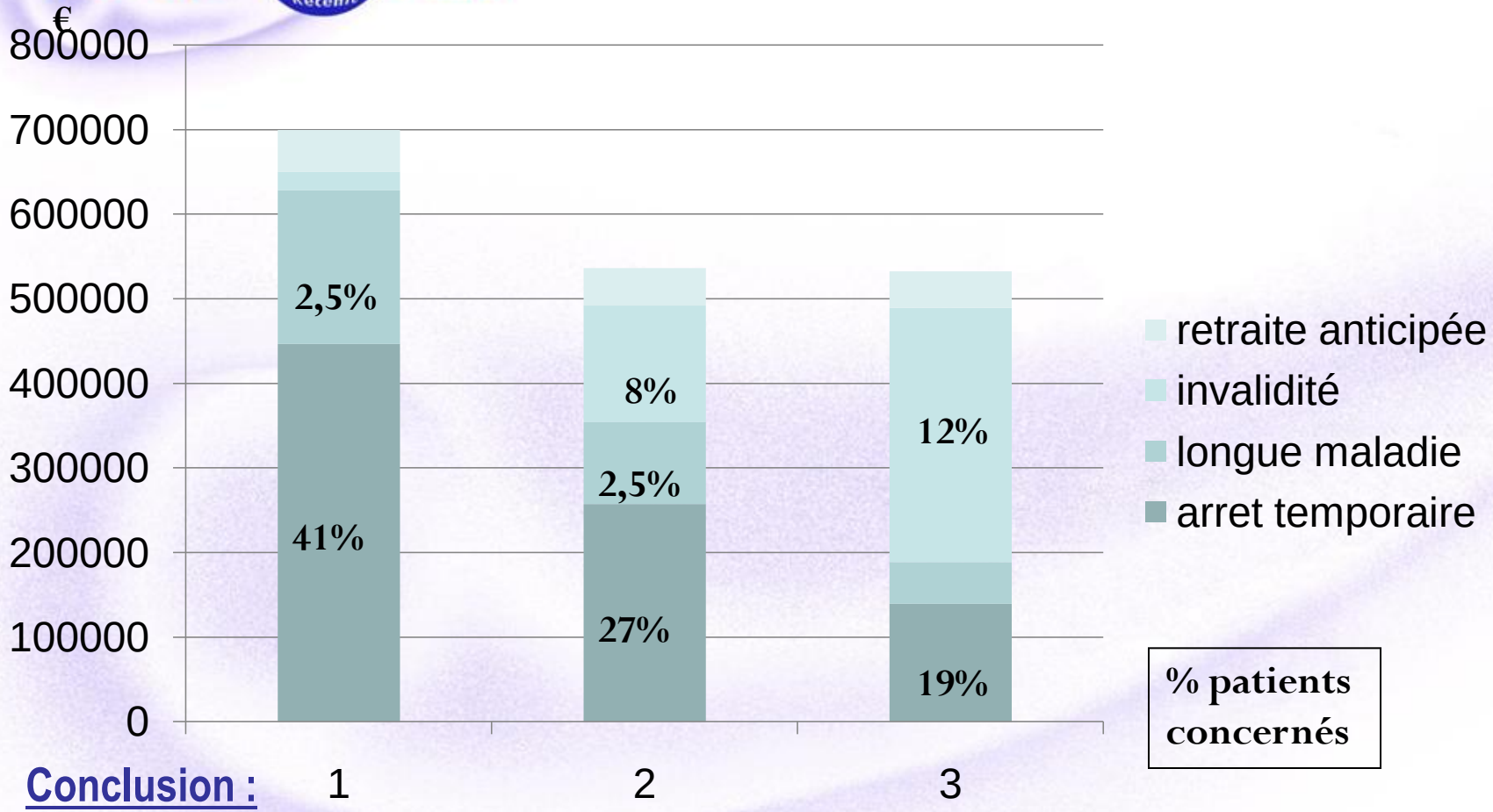
Médico-économie

Retentissement professionnel et coûts indirects durant les premières années après le diagnostic de PR. Analyse de la cohorte ESPOIR

Sabrina Dadoun (Pitié-Salpétrière) [781]

DEMOGRAPHIC DATA	ESPOIR work force (%)	French work force (%)
Sex **(female)**	**77.4**	**46.2**
Age **(years)**	**10.0**	
Work status:		
- full time job	**77.2**	**72.8**
- part time job	**17.3**	**17.4**
- unemployed	**5.5**	**9.8**

Couts liés à l'absentéisme et proportion de patients concernés



Conclusion :

Peu de pertes d'emploi An1 ➔ An3

Beaucoup d'arrêts – maladie (60%)

Coûts indirects stables : la diminution des arrêts – maladie étant contrebalancée par les pensions d'invalidité

Métrologie

ACR 2010

Sensibilité au changement des scores EQ-5D et SF-6D chez les patients avec une arthrite débutante : résultats de la cohorte ESPOIR

Cécile Gaujoux-Viala **(Pitié) et** ***Anne-Christine Rat*** **(Nancy) [787]**

Métrologie

ACR 2010

- EQ-5D et SF-6D sont des instruments de mesure de l'état de santé et de la qualité de vie
- Objectif : comparer les qualités méthodologiques des deux instruments chez les arthrites débutantes
- EQ-5D fournit des variations de moyenne absolue plus larges que le SF-6D
- EQ-5D et SF-6D mesurent mieux les améliorations que les détériorations de l'activité DAS28 à 12 mois
- SF-6D semble plus approprié pour les arthrites débutantes

Thérapeutique

EULAR 2010

- **Efficacité structurale de l'initiation très précoce d'un DMARD dans les arthrites débutantes en pratique clinique. Analyse de progression de la cohorte ESPOIR**

  ***Cédric Lukas* (Montpellier) [FRI0137]**

Efficacité structurale de l'introduction très précoce d'un traitement de fond conventionnel dans la polyarthrite débutante.

- Patients de la cohorte ESPOIR
- Evaluation radiographique à 1 an (Sharp/van der Heijde)
- Effet structural de l'introduction très précoce d'un DMARD
  - Méthotrexate, leflunomide, ou anti-TNF
  - Dans les 3 mois suivant l'apparition des symptômes
  - **Analyse de propension:** ajustement sur la sévérité de la maladie, appréciée au moyen de la propension du rhumatologue à initier un traitement de fond dans les 6 premiers mois de la maladie

Lukas et al. ACR 2010: 303

Efficacité structurale de l'introduction très précoce d'un traitement de fond conventionnel dans la polyarthrite débutante.

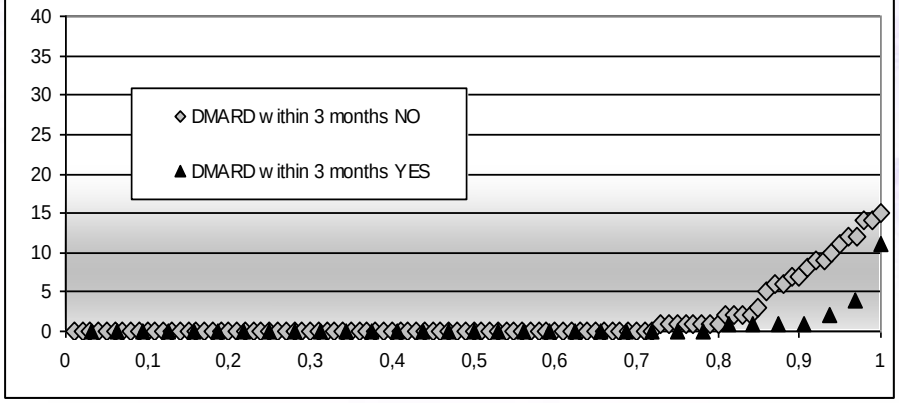
• Patients traités dans les 6 premiers mois (*donc avec une atteinte plus sévère*) ont une progression radiographique plus importante (p=0.026)

• Après ajustement, diminution de la progression structurale chez ceux traités très précocément (dans les 3 premiers mois):

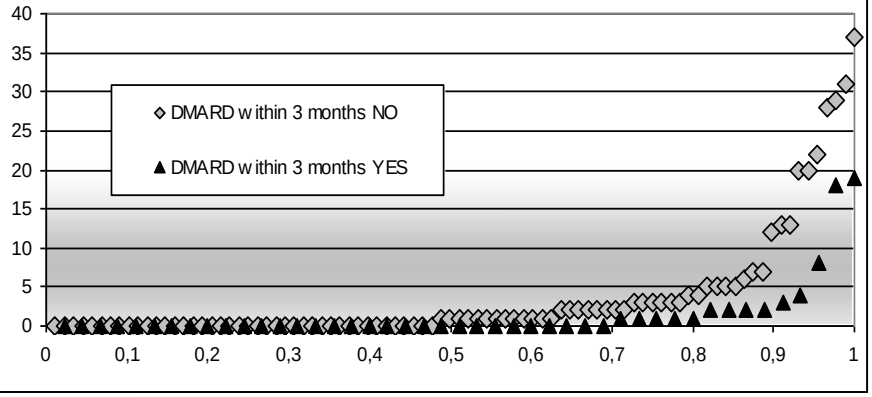
1.11 [0.95;1.27] unité Sharp, versus **1.59 [1.48;1.69]** (p<0.001)

•Illustration pour les patients jugés les plus sévères (*les plus susceptibles d'être traités tôt*):

4ème Quintile du score de propension



5ème Quintile du score de propension



Traitement

EULAR 2010 ACR 2010
ARD accepté

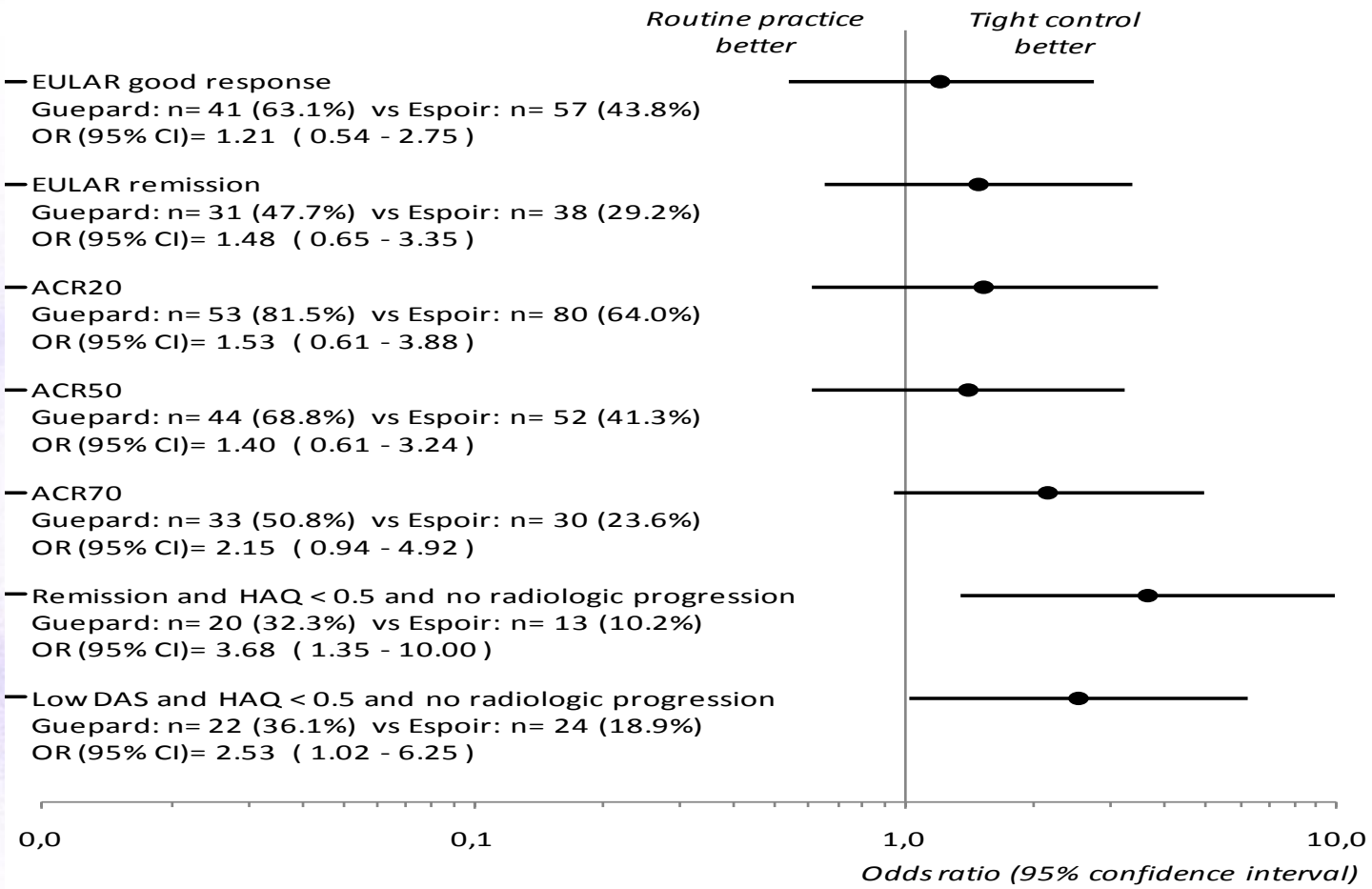
Traitement basé sur le DAS versus la prise en charge classique / de routine des PR débutantes : résultats comparés de l'essai GUEPARD et de la cohorte ESPOIR

***Martin Soubrier* (Clermont-Ferrand) [SAT0052] [1104]**

- **GUEPARD : PR < 6 mois ; DAS28 > 5,1 traitées par ADA avec adaptation selon le DAS28 tous les 3 mois**
- **ESPOIR : PR < 6 mois. Traitement libre**

Traitement

EULAR 2010 ACR 2010
ARD accepté

Paramètre à 1 an	Contrôles strict (GUEPARD) (n=65)	Traditionnel (ESPOIR) (n=130)	p
HAQ < 0,5 et absence de progression radiologique	32,3%	10,2%	0,011
HAQ < 0,5	70,5%	45,2%	0,005
Δ DAS 28	-3,12 ± 1,82	-2,65 ± 1,66	0,12
DAS 28 < 3,2	63,1%	43,8%	0,64
Rémission (DAS 28 < 2,6)	47,7%	29,2%	0,35
Progression radio-graphique (score SHS)	0,95 ± 4,6	1,5 ± 4,1	0,46
Absence de progression radiographique	71,19%	69,23%	0,37

GUEPARD versus ESPOIR