



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Polyarthrite rhumatoïde

Diagnostic et prise en charge initiale

ARGUMENTAIRE

Septembre 2007

Cette recommandation de bonne pratique a été suspendue dans l'attente de son actualisation

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en Septembre 2007
© Haute Autorité de santé – 2007

Sommaire

Méthode de travail et gradation des recommandations	6
1 Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »	6
1.1 Choix du thème de travail	6
1.2 Comité technique permanent de rhumatologie	6
1.3 Groupe de travail	6
1.4 Rédaction de la première version des recommandations	7
1.5 Groupe de lecture	7
1.6 Version finale des recommandations	7
1.7 Validation par le Collège de la HAS	7
1.8 Diffusion	7
1.9 Travail interne à la HAS	7
1.10 Gradation des recommandations	8
2 Recherche documentaire.....	8
2.1 Source d'informations	8
2.1.1 Bases de données bibliographiques automatisées	8
2.1.2 Autres sources	8
2.2 Stratégie de recherche	8
Argumentaire.....	12
1 Introduction.....	12
1.1 Objectifs des recommandations	13
1.2 Questions abordées dans le document	13
1.3 Patients concernés	13
1.4 Professionnels de santé concernés	14
2 Données épidémiologiques sur la PR en France.....	14
2.1 Prévalence	14
2.2 Données d'hospitalisations pour la PR	15
3 Quels sont les éléments devant faire penser à une PR ? Quels sont les examens complémentaires, les examens de confirmation contribuant au diagnostic ? Quels éléments permettent d'écartier les affections autres que la PR ? Les apports des informations cliniques et/ou biologiques.....	15
3.1 Quels sont les apports des paramètres cliniques et biologiques dans le diagnostic de la PR ?	15
3.1.1 Études de diagnostic avec les paramètres classiques de sensibilité, spécificité, et de valeurs prédictives	15
3.1.2 Synthèse des données sur les variables cliniques et biologiques	22
3.1.3 Comparaison des différents kits Elisa anti-CCP	23
3.2 Quels sont les critères cliniques radiologiques et biologiques ayant un impact sur le diagnostic de PR ou apparaissant être les plus liés au diagnostic de PR ?	23
3.3 Quels sont les apports des informations iconographiques dans le diagnostic de la PR ?	27
3.3.1 Quelle est la place des radiographies standards dans le diagnostic de la PR ?	27
3.3.2 Quelle est la place de l'échographie dans le diagnostic de la PR ?	30
3.3.3 Quelle est la place de l'IRM dans le diagnostic de la PR ?	33
3.3.4 Quelle est la place des critères biologiques et de l'IRM des poignets/doigts dans la prédiction du diagnostic de PR ?	35
3.3.5 Position des recommandations internationales concernant le diagnostic de la PR	35
4 Quels sont les facteurs pronostiques et de sévérité de la PR ?.....	36
4.1 Étude du rôle pronostic de différents critères dans le risque de développer une atteinte radiologique (19 articles)	36

4.2	Synthèses des données de pronostic sur les polyarthrites rhumatoïdes initiale	50
4.3	Quel est l'impact de la présence des anti-CCP2 avant tout symptôme de PR sur le risque de progression radiologique en cas de survenue d'une PR par la suite ?	51
4.4	Quels sont les critères du risque de passage à la chronicité et quels sont les critères déterminant le risque d'atteinte radiologique ?	51
4.5	Quels sont les facteurs pronostiques ayant un impact sur l'incapacité fonctionnelle mesurée par le score du HAQ (<i>Health Assessment Questionnaire</i> , HAQ, Annexe V) ?	52
4.6	Position des recommandations internationales sur le pronostic et l'évaluation initiale de la PR	56
5	Définition des termes : polyarthrite rhumatoïde active, polyarthrite rhumatoïde sévère, polyarthrite rhumatoïde évolutive, et polyarthrite rhumatoïde grave	57
5.1	Polyarthrite rhumatoïde active	57
5.2	Polyarthrite rhumatoïde sévère	57
5.3	Polyarthrite rhumatoïde évolutive	57
5.4	Polyarthrite rhumatoïde grave	57
6	Intérêt de la mise en route d'un traitement de fond précoce	58
6.1	Synthèse des données de la littérature	58
6.2	Position des recommandations internationales sur l'intérêt du traitement précoce dans la PR	61
6.3	Intérêt économique de la mise en route d'un traitement de fond précoce	61
6.3.1	Données françaises	61
6.3.2	Données internationales	66
6.3.3	Comparabilité des résultats	70
6.4	Adaptation du traitement de fond à partir du DAS (activité de la maladie)	70
6.4.1	Données de la littérature	70
6.4.2	Position des recommandations internationales à propos de l'adaptation du traitement	72
6.4.3	Mesure de l'efficacité thérapeutique sur l'activité de la maladie	72
7	Quelle est la place du traitement de fond dans la polyarthrite rhumatoïde initiale?	73
7.1	Comparaison traitement de fond <i>versus</i> placebo dans la polyarthrite rhumatoïde initiale	77
7.2	Comparaison traitement de fond <i>versus</i> traitement symptomatique dans la polyarthrite rhumatoïde initiale	77
7.3	Comparaison traitement de fond : monothérapie <i>versus</i> monothérapie dans la polyarthrite rhumatoïde initiale	79
7.4	Comparaison de traitements de fond (biothérapie exclue) : association de traitements de fond <i>versus</i> monothérapie de traitement de fond	81
7.5	Comparaison d'un traitement de fond le MTX avec les biothérapies dans la PR initiale	84
7.6	Position des recommandations internationales sur le traitement de fond dans la PR initiale	89
8	Quelle est place de la corticothérapie générale dans la PR initiale?	90
8.1	Synthèse des articles disponibles	90
8.2	Position des recommandations concernant la corticothérapie dans la PR initiale	95
9	Place du traitement local dans la PR initiale	95
10	Traitement symptomatique de la PR initiale (antalgiques, AINS)	96
11	L'information du patient	96
	Glossaire	99
	Annexe 1. Les critères de classification : les critères ACR	100
	Annexe 2. Indices articulaires- Indice de Ritchie	101
	Annexe 3. DAS et DAS 28	102

Annexe 4. Méthode de Sharp modifiée par Van der Heijde	104
Annexe 5. Méthode de Larsen pour la lecture des radiographies standard.....	105
Annexe 6. <i>Health Assessment Questionnaire</i> (HAQ).....	106
Annexe 7. Critère d'amélioration ACR	109
Annexe 8. Critères de rémission de PINALS	110
Annexe 9 – Traitement de fond de la PR.....	111
Annexe 9 (suite). Les traitements de fond : posologie, indication et contre-indications..	Erreur ! Signe
Annexe 9 : les traitements de fond : posologie, indication et contre-indications	Erreur ! Signe
Annexe 10. Éléments de surveillance et précautions d'emplois de méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine extraits des RCP 2007	118
Annexe 11. EVA appréciation globale de la maladie par le patient.....	121
Références.....	122
Participants.....	130

Méthode de travail et gradation des recommandations

1 Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est l'une des méthodes utilisées par la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations professionnelles. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes de recommandations professionnelles sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

1.2 Comité technique permanent de rhumatologie

Un comité technique permanent de rhumatologie est réuni par la HAS. Il est composé de représentants des sociétés savantes, des associations professionnelles ou d'usagers, et, si besoin, des agences sanitaires et des institutions concernées. Il définit précisément le thème de travail, les questions à traiter, les populations de patients et les cibles professionnelles concernées. Il signale les travaux pertinents, notamment les recommandations, existants. Il propose des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Ultérieurement, il participe au groupe de lecture.

1.3 Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, et, si besoin, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour sélectionner, analyser et synthétiser la littérature médicale et scientifique pertinente. Il rédige ensuite l'argumentaire scientifique des recommandations en définissant le niveau de preuve des études retenues. Ce travail est réalisé sous le contrôle du chef de projet de la HAS et du président.

1.4 Rédaction de la première version des recommandations

Une première version des recommandations est rédigée par le groupe de travail à partir de cet argumentaire et des avis exprimés au cours des réunions de travail (habituellement deux réunions). Cette première version des recommandations est soumise à un groupe de lecture.

1.5 Groupe de lecture

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire et des recommandations, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité de ces dernières. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la commission spécialisée de la HAS en charge des recommandations professionnelles (*commission Évaluation des stratégies de santé*).

1.6 Version finale des recommandations

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse, au cours d'une réunion de travail.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation sont discutés par la commission *Évaluation des stratégies de santé*. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

1.7 Validation par le Collège de la HAS

Sur proposition de la commission *Évaluation des stratégies de santé*, le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

1.8 Diffusion

La HAS met en ligne gratuitement sur son site (www.has-sante.fr) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

1.9 Travail interne à la HAS

Un chef de projet de la HAS assure la conformité et la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et

réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

1.10 Gradation des recommandations

Chaque article sélectionné est analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui permet d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS. En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel au sein des groupes de travail et de lecture.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique clinique, se référer au guide publié par l'Anaes en 1999 : « Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France ». Ce guide est téléchargeable gratuitement sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

2 Recherche documentaire

2.1 Source d'informations

2.1.1 Bases de données bibliographiques automatisées

- Medline (*National library of medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (CNRS-INIST, France).

2.1.2 Autres sources

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis) ;
- HTA database (*International network of agencies for health technology assessment - INAHTA*) ;
- sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes) ;
- Internet : moteurs de recherche.

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis lors du comité technique permanent de rhumatologie avec le chef de projet.

2.2 Stratégie de recherche

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude/Sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations		1999- déc 2006	M, E : 158
Étape 1	<i>Arthritis, Rheumatoid</i> OU <i>Rheumatoid Arthritis</i> OU <i>Rheumatoid Arthritis</i> [titre]		
ET			
Étape 2	<i>Guideline</i> OU <i>Practice guideline</i> OU <i>Health planning guidelines</i> OU <i>Recommendation</i> [titre] OU <i>Consensus development conferences</i> OU <i>Consensus development conferences, NIH</i> OU <i>Consensus conference</i> [titre, résumé] OU <i>Consensus statement</i> [titre, résumé]		
Méta-analyses, revues de littérature		1999- déc 2006	M, E : 111
Étape 1			
ET			
Étape 3	<i>Meta analysis</i> OU <i>Meta analysis</i> [titre] OU <i>Review literature</i> OU <i>Systematic review</i> OU <i>Review effectiveness</i> [titre]		
Diagnostic : essais contrôlés		1999- déc 2006	M, E : 54
Étape 4	<i>(Arthritis, Rheumatoid/diagnosis</i> OU <i>Rheumatoid Arthritis/diagnosis)</i> ET <i>(Early</i> [titre] OU <i>Recent</i> [titre] OU <i>Recent Onset</i> [titre, résumé] OU <i>Young</i> [titre])		
OU			
Étape 5	<i>Early Rheumatoid Arthritis</i> [titre, résumé] OU <i>(Arthritis, Rheumatoid</i> OU <i>Rheumatoid Arthritis</i> OU <i>Rheumatoid Arthritis</i> [titre]) ET <i>(Early</i> [titre] OU <i>Recent</i> [titre] OU <i>Recent Onset</i> [titre, résumé] OU <i>Young</i> [titre])		
ET			
	<i>(Early Diagnosis</i> OU <i>Diagnosis</i> OU <i>Treatment Outcome</i> OU <i>Prognosis</i> OU <i>Diagnosis, Differential</i> OU <i>Differential Diagnosis</i> OU <i>Hla-Dr Antigens</i> OU <i>Predictive Value Of Tests</i> OU <i>Prediction And Forecasting</i> OU <i>Roc Curve</i> OU <i>Rheumatoid Factor</i> OU <i>Keratin</i> OU <i>Anti Keratin Antibody</i> [titre, résumé] OU <i>Anti Nuclear Antibody</i> [titre, résumé] OU <i>Antibodies, Antinuclear</i> OU <i>Antinuclear Antibody</i> OU <i>Anti Cyclic Citrullinated Peptide</i> [titre, résumé] ou <i>Anti Ccp</i> [titre, résumé] OU <i>Cyclic Citrullinated Peptide Antibody</i> OU <i>Cyclic Citrullinated Peptide</i> OU <i>Biological Markers/Blood</i> OU <i>Biological Marker</i>		
ET			
Étape 6	<i>Controlled clinical trial</i> OU <i>Randomized controlled trial</i> OU <i>Single-blind method</i> OU <i>Single blind procedure</i> OU <i>Double-blind method</i> OU <i>Double blind procedure</i> OU <i>Random allocation</i> OU <i>Randomization</i> OU <i>Random</i> [titre] OU <i>Controlled study</i> OU <i>Major clinical study</i> OU <i>Cross-over studies</i> OU <i>Crossover procedure</i>		
Diagnostic : études cas-témoins, études de cohorte		1999- déc 2006	M, E : 165
Étape 4			

OU			
Étape 5			
ET			
Étape 7	<i>Cohort Studies OU Cohort Analysis OU Longitudinal Study(ies) OU Follow-Up Studies OU Follow Up OU Prospective Study(ies)</i>		
Diagnostic : essais cliniques		1999- déc 2006	M, E : 55
Étape 4			
OU			
Étape 5			
ET			
Étape 8	<i>clinical trial OU case-control stud* OU retrospective stud* OU comparative study OU versus [titre] compar*[titre]</i>		
Thérapeutique : essais contrôlés		1999- déc 2006	M, E : 28
Étape 9	<i>Arthritis, Rheumatoid/Therapeutics OU Arthritis, Rheumatoid/Drug therapy OU Arthritis, Rheumatoid/Surgery OU Arthritis, Rheumatoid/Radiotherapy OU Rheumatoid Arthritis/ Drug therapy OU Rheumatoid Arthritis/Radiotherapy OU Rheumatoid Arthritis/Therapeutics OU Rheumatoid Arthritis/Surgery</i>		
	ET (<i>Early [titre] OU Recent [titre] OU Recent Onset [titre, résumé] OU Young [titre]</i>)		
OU			
Étape 10	<i>Early Rheumatoid Arthritis [titre, résumé] OU (Arthritis, Rheumatoid OU Rheumatoid Arthritis OU Rheumatoid Arthritis [titre]) ET (Early [titre] OU Recent [titre] OU Recent Onset [titre, résumé] OU Young [titre])</i>		
	ET <i>Therapeutics OU Therapy OU Drug Therapy OU Drug Therapy, Combination OU Drug Combination OU Antirheumatic Agents OU Anti-Inflammatory Agents OU Injections, Intra-Articular OU Synovitis OU Methotrexate OU Corticosteroid OU Antirheumatic Agent OU Antiinflammatory Agent OU Nonsteroid Antiinflammatory Agent OU Intraarticular Drug Administration OU Corticosteroids [titre, résumé] OU Treatment [titre] OU Etanercept [titre, résumé] OU Infliximab [titre, résumé] OU Anti TNF Alpha [titre, résumé]</i>		
ET			
Étape 6			
Thérapeutique : études cas-témoins, études de cohorte		1999- déc 2006	M, E : 45
Étape 9			
OU			
Étape 10			
ET			
Étape 7			
Thérapeutique : essais cliniques		1999- déc 2006	M, E : 39
Étape 9			
OU			
Étape 10			

ET
Étape 8

Qualité de vie : essais contrôlés 1999- déc 2006 M, E : 54

Étape 11 *Early Rheumatoid Arthritis* [titre, résumé] OU (*Arthritis, Rheumatoid* OU *Rheumatoid Arthritis* OU *Rheumatoid Arthritis* [titre]) ET (*Early* [titre] OU *Recent* [titre] OU *Recent Onset* [titre, résumé] OU *Young* [titre])

ET

Disability Evaluation OU *Disability* OU *Activities Of Daily Living* OU *Adl Disability* OU *Quality Of Life* OU *Sickness Impact Profile* OU *Questionnaires* OU *Questionnaire* OU *Arthritis Impact Measurement Scale* [titre, résumé] OU *Health Assessment Questionnaire* [titre, résumé] OU *Haq* [titre, résumé] OU *Das 28* [titre, résumé] OU *Criteria* [titre, résumé] OU *Acr 20* [titre, résumé]

ET
Étape 6

Qualité de vie : études cas-témoins, études de cohorte 1999- déc 2006 M, E : 107

Étape 11

ET

Étape 7

Qualité de vie : essais cliniques 1999- déc 2006 M, E : 33

Étape 11

ET

Étape 8

Données économiques 1999- déc 2006 M, E : 61

Étape 1

ET

Étape 12 *Cost* OU *Economics* OU *Economics, Medical* OU *Health Economics* OU *Cost Allocation* OU *Cost Benefit Analysis* OU *Cost Control* OU *Cost Of Illness* OU *Cost Saving* OU *Costs And Cost Analysis* OU *Cost Effectiveness Analysis* OU *Pharmacoeconomics* OU *Health Care Cost* OU *Health Economic* OU *Health Care Financing* OU *Health Expenditures* OU *Economic Aspect* OU *Cost Sharing* OU *Models, Economic* OU *Financing, Government* OU *Cost of illness* [titre, résumé] OU *Societal Cost* [titre, résumé] OU *Burden Of Disease* [titre, résumé]

Données d'épidémiologie 1999- déc 2006 M, E : 73

Étape 1

ET

Étape 13 *Prevalence* OU *Mortality* OU *Morbidity* OU *Epidemiology*

Nombre de référence obtenues 1 034
Nombre d'articles analysés 934
Nombre d'articles cités 140

M : Medline ; E : Embase

Argumentaire

1 Introduction

La recommandation traite du diagnostic et de la prise en charge initiale de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique caractérisé par des douleurs articulaires associées à un enraidissement matinal et un gonflement articulaire appelé synovite. L'évaluation articulaire se fait par l'appréciation de l'importance de la raideur matinale, et des indices articulaires (douleur et synovite, annexe 2) (1).

Il peut être associé à des manifestations extra-articulaires (nodules rhumatoïdes, vascularite, autres, etc.) nécessitant la réalisation d'un examen général qui sera utile pour le diagnostic différentiel.

La PR est associée classiquement à un syndrome inflammatoire, une positivité du facteur rhumatoïde (FR), et à l'existence, parfois au début, d'atteinte osseuse sous forme d'érosion sur les radiographies standard. D'autres explorations biologiques et iconographiques sont proposées dans l'étude du diagnostic et/ou du pronostic de cette affection.

L'annexe 1 décrit les critères de classification de la PR de l'*American College of Rheumatology* (ACR) qui reprend un certain nombre des paramètres cités plus haut (2).

L'évolution de cette affection se fait par poussées et est à l'origine de destructions articulaires et handicap en l'absence de prise en charge. La PR doit être diagnostiquée le plus précocement possible afin de débiter une prise en charge appropriée avant la survenue de dégâts irréparables pouvant être à l'origine d'un handicap médico-social. La prise en charge de la PR est une prise en charge globale.

L'objectif principal du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est de contrôler l'activité de la maladie, de réduire la douleur, de prévenir et contrôler les destructions articulaires, de prévenir la perte de fonction dans les activités quotidiennes et au travail et d'optimiser la qualité de vie. Pour ce faire, une prise en charge globale est nécessaire.

Les approches pharmacologiques, physiques, psychologiques et chirurgicales sont proposées de manière complémentaire et sont associées aux mesures socioprofessionnelles.

Afin de couvrir ces différentes approches, trois recommandations pour la pratique clinique ont été élaborées autour de la polyarthrite rhumatoïde :

- Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale ;
- Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge en phase d'état ;
- Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie. Aspects médico-sociaux et organisationnels.

Le premier thème fait l'objet de ce travail et concerne la polyarthrite persistante susceptible d'être une polyarthrite rhumatoïde et la PR diagnostiquée évoluant depuis moins d'un an et n'ayant pas bénéficié de traitement de fond. Les autres situations cliniques ont été regroupées, pour ces RPC, dans ce qu'il a été convenu d'appeler la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état, bien que cette entité ne soit pas habituellement isolée.

En termes de traitements, ne sont abordés ici que les traitements de fond (décrits en annexe 9) et la corticothérapie orale.

L'objectif du traitement de fond est de contrôler l'affection en vue de prévenir ou de limiter les destructions ostéo-articulaires et le handicap.

Chaque traitement de fond nécessite une surveillance particulière quant à la survenue d'effets secondaires qui leur sont propres en plus de leur efficacité ou non dans le contrôle de l'affection.

Les autres traitements médicamenteux (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ainsi que la prise en charge non médicamenteuse sont abordés dans d'autres recommandations (3-4)¹. Le traitement symptomatique n'est pas détaillé dans le champ de cette recommandation.

1.1 Objectifs des recommandations

Compte tenu de la disponibilité de traitements de fond efficaces, la précocité du diagnostic est un élément déterminant de la prise en charge optimale de la PR.

Les objectifs de ces recommandations sont d'évaluer et de proposer les éléments les plus pertinents pour le diagnostic et la prise en charge initiale de la PR afin de favoriser un diagnostic précoce et de permettre l'instauration précoce d'un traitement de fond. Le but poursuivi est d'avoir un impact en termes de :

- prévention, ralentissement ou contrôle de la progression de la PR et de ses complications ;
- réduction de la douleur ;
- prévention de la perte de fonction dans les activités quotidiennes et au travail (optimisation de la qualité de vie).

Les recommandations portent notamment sur :

- les critères cliniques, biologiques et d'imagerie les plus pertinents permettant à un praticien confronté à une polyarthrite récente de s'orienter vers le diagnostic d'une polyarthrite persistante ou érosive et donc possiblement vers une PR ;
- les modalités de prise en charge thérapeutique les plus pertinentes dans la PR initiale ;
- les outils de suivi utilisables dans la pratique courante.

Compte tenu de leur mention dans les résumés des caractéristiques des produits (AMM) et de leur utilisation possible comme critères d'exonération au titre des affections de longue durée, ce document propose une définition consensuelle des termes « PR active », « PR sévère », « PR évolutive » et « PR grave ».

1.2 Questions abordées dans le document

Suite à un rappel épidémiologique ce document s'articule autour des questions suivantes :

- Quels sont les éléments (cliniques, biologiques, radiologiques) devant faire penser à une polyarthrite rhumatoïde ?
- Quels sont les examens complémentaires, les examens de confirmation contribuant au diagnostic ? Quels éléments permettent d'écarter les affections autres que la polyarthrite rhumatoïde ?
- Quels sont les facteurs pronostiques et de sévérité de la polyarthrite rhumatoïde ?
- Quelle stratégie/attitude thérapeutique adopter dans les 6 premiers mois après l'apparition des symptômes cliniques ?
- Traitements de fond ? Et si oui le(s)quel(s) (dont anti-tnf ∞) ?
- Intérêt économique de la mise en route d'un traitement de fond précoce ?
- Quelle est l'adaptation du traitement de fond (suivi clinique, biologique, radiologique, etc.) ?
- Corticothérapie ?
- Traitement symptomatique (AINS et antalgiques) ?
- Information du patient : annonce du diagnostic.

1.3 Patients concernés

La population concernée est limitée à la population adulte ayant une polyarthrite persistante susceptible d'être une polyarthrite rhumatoïde ou ayant une polyarthrite rhumatoïde diagnostiquée évoluant depuis moins d'un an et n'ayant pas reçu de traitement de fond.

¹ Les traitements médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état incluant les traitements de fond, les anti-inflammatoires et les corticoïdes oraux et locaux sont traités dans les recommandations « Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge en phase d'état ». La prise en charge globale de la polyarthrite rhumatoïde ni médicale ni chirurgicale incluant l'éducation du patient est traitée dans les recommandations « Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie. Aspects médico-sociaux et organisationnels ».

1.4 Professionnels de santé concernés

Ces recommandations s'adressent à tous les acteurs du secteur de la santé amenés à suivre des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, notamment :

- médecins généralistes, rhumatologues, médecins internistes, médecins et pharmaciens biologistes, médecins radiologues, spécialistes de la douleur, chirurgiens orthopédistes ;
- médecins de médecine physique et réadaptation, ergothérapeutes, masseurs-kinésithérapeutes ; podologues, associations de patients.

2 Données épidémiologiques sur la PR en France

Ci-dessous sont décrites les données de prévalence de la PR disponibles en France, et enfin les données des hospitalisations pour cette affection en France.

2.1 Prévalence

Pour l'étude de la prévalence en France, la démarche a été effectuée en deux temps. Dans un premier temps, les auteurs (5) ont élaboré un questionnaire comprenant les signes, symptômes et critères de l'*American College of Rheumatology* (2) (annexe 1) de la PR, l'un des rhumatismes inflammatoires étudiés. Ce questionnaire comprend 33 items. Un calcul du nombre de sujets nécessaire de 150 par rhumatisme inflammatoire étudié (PR et spondylarthrite ankylosante) est requis pour avoir une sensibilité et une spécificité entre 80 et 95 % avec une précision de 3 % à un risque de 1^{re} espèce de 5 %. Les patients ont été recrutés à partir des consultations rhumatologiques de 10 centres hospitalo-universitaires français pour augmenter le nombre de faux positifs et minimiser le risque de perdre de vrais cas. Deux cent trente-cinq PR ont été ainsi questionnées. Leur diagnostic a été confirmé par un rhumatologue. Des patients issus de ces consultations et volontaires (3 sur chaque site) ont été entraînés par des professionnels pour conduire une interview standard téléphonique en utilisant ce questionnaire comprenant les signes et symptômes et critères de l'ACR. Après avoir eu une liste de numéros téléphoniques des patients sélectionnés à partir des consultations rhumatologiques, les interviewers ont interrogé des sujets sans connaître l'identité des réponders, leur statut de patients ou de contrôles et leur diagnostic médical. Chaque réponse du questionnaire a été confrontée à celle présente dans le questionnaire médical standardisé et renseignée par le rhumatologue lors de la consultation pour le calcul de la sensibilité et de la spécificité. Une régression logistique a été réalisée pour différencier les items discriminant au mieux les cas des contrôles. Les performances diagnostiques du diagnostic auto-rapporté de PR sont de 99 % pour la sensibilité et 87 % pour la spécificité. En vue d'utiliser le questionnaire pour l'étude de prévalence, les valeurs prédictives positives et négatives ont été calculées sur une prévalence attendue entre 0,5 et 2 %. La valeur prédictive négative (VPN) a été de 99 % quelle que soit la fréquence (0,5 à 2 %) et la valeur prédictive positive (VPP) de 4 à 13 %.

Dans un second temps (6), les auteurs ont constitué un échantillon obtenu à partir de l'annuaire téléphonique de 7 régions, soit 15 219 numéros de téléphone (exclusion des numéros de téléphone des entreprises et des résidences secondaires). Pour chacun de ces numéros, a été sélectionnée une personne selon la méthode de la date de naissance la plus proche (c'est-à-dire participait au questionnaire la personne adulte du foyer dont la date de naissance était la plus proche de la date de l'interview), soit un nombre de 9 395 sujets. Chacun de ces sujets a été interviewé par des personnes entraînées à ce type d'exercice en utilisant le questionnaire précédemment validé. Trente-six cas de rhumatisme inflammatoire possible ont été retenus. Le diagnostic a été confirmé auprès du rhumatologue du patient (n = 30) ou après examen clinique après avoir dirigé le patient vers un centre (n = 6). Le diagnostic de PR a été confirmé pour 32 personnes.

Par cette méthode, la prévalence en France est estimée à 0,31 % [0,18 ; 0,48] en 2001 après standardisation sur l'âge et le sexe et est respectivement de 0,51 % [0,27 ; 0,82] chez la femme et 0,09 % [0,02 ; 0,20] chez l'homme.

2.2 Données d'hospitalisations pour la PR

Les données nationales de la base publique et privée du programme de médicalisation du système d'information (PMSI) court séjour permettent d'avoir des informations relatives aux hospitalisations pour PR en France, sans permettre la distinction cependant entre les cas récemment diagnostiqués et les autres cas de PR connues en poussée. Une première étude s'est intéressée aux hospitalisations de six affections rhumatologiques dont la PR en 2000 (7). Les séjours pour PR ont été sélectionnés à partir du diagnostic principal (diagnostic qui a mobilisé le plus les ressources médicales et paramédicales) codé avec l'un des neuf codes de la classification internationale des maladies pour la PR. Ont été ainsi répertoriés 18 855 séjours pour cette affection en 2000 (90 % dans le secteur public, 86 % de séjours médicaux, 55 % de séjours > 24 h). Dans une autre étude (8,9), les données d'hospitalisations où la PR a été codée en diagnostic principal ou diagnostic relié (quand le diagnostic principal est un bilan ou un traitement itératif avec une PR non évolutive) ont été sélectionnées à partir des données PMSI 2001. 31 743 séjours sont ainsi décrits dont 92 % produits par le secteur public, 91 % pour une prise en charge médicale, 51 % pour une prise en charge de plus de 24 heures. L'augmentation du nombre d'hospitalisations entre 2000 et 2001 peut s'expliquer par la disponibilité des biothérapies, notamment de l'infliximab pour lequel une hospitalisation est nécessaire pour l'administration du produit.

3 Quels sont les éléments devant faire penser à une PR ? Quels sont les examens complémentaires, les examens de confirmation contribuant au diagnostic ? Quels éléments permettent d'écartier les affections autres que la PR ? Les apports des informations cliniques et/ou biologiques

Le nombre d'articles lus a été de 64, seuls 16 d'entre eux ont été sélectionnés. Les autres articles ont été exclus pour les raisons suivantes : méthodologie inadaptée (n = 9), article non adapté à la question posée (n = 16), et revue « générale » (n = 23).

3.1 Quels sont les apports des paramètres cliniques et biologiques dans le diagnostic de la PR ?

3.1.1 Études de diagnostic avec les paramètres classiques de sensibilité, spécificité, et de valeurs prédictives

Le tableau 1 résume l'ensemble des études prospectives de cohorte ayant ciblé tout particulièrement la part des éléments cliniques et/ou biologiques dans le diagnostic de PR initiale.

Ces études se différencient par les paramètres suivants :

- la méthode de référence du diagnostic de la PR :
 - les critères de l'ACR de 1987 recherchés à 1 an ou présents au moins à l'une des consultations initiales ou du suivi pendant 1 an (10-13),
 - l'avis d'un ou de plusieurs « experts » porté(s) après 2 à 4 ans de suivi des patients (14-18) ;
- les caractéristiques de sélection de la population cible qui variaient selon les études : les patients recrutés dans ces études étaient adressés par le médecin généraliste et/ou le rhumatologue libéral vers des centres hospitaliers rhumatologiques ou des centres de diagnostic de rhumatisme inflammatoire débutant ;
- le nombre de synovites :
 - pas d'information rapportée (10,19),
 - au moins une synovite (11,13-15,17,20),
 - au moins 2 synovites (12,16,18) ;

- la durée des symptômes :
 - ▶ pas d'information rapportée (10),
 - ▶ plus de 4 semaines et moins de 6 mois (12),
 - ▶ moins de 3 mois (13,20),
 - ▶ au moins 6 semaines mais moins d'un an (11),
 - ▶ moins d'un an (14,15,17),
 - ▶ médiane 3 mois, maximum 3 ans (16),
 - ▶ 2 ans ou plus (18) ;
- l'existence de critères d'inflammation biologique lors de la sélection initiale des patients (13) ;
- les affections comparées étaient :
 - ▶ soit des PR comparées à des rhumatismes inflammatoires indifférenciés (RhII) (16,19),
 - ▶ soit des PR comparées à des RhII et à d'autres diagnostics rhumatologiques (10-15,17,18,20) ;
- la typologie des tests biologiques utilisés :
 - ▶ certaines de ces explorations, biologiques notamment, sont plutôt du domaine de la recherche clinique que de la pratique courante. Cette information sera précisée dans les tableaux synthétisant les données de la littérature,
 - ▶ le facteur rhumatoïde (FR) : il était le plus souvent recherché par le dosage de l'isotype IgM par la technique « *enzyme-linked immunosorbent assay* » (Elisa) (10,12,15-18,20) que par des techniques standards par latex ou néphélométrie (11-13,15,17),
 - ▶ les auto-anticorps antifilagrines : ils ont été recherchés par différentes méthodes apparues successivement dans le temps : les antikératines (AKA) et les antipérinucléaires (APN) par immunofluorescence indirecte (IFI) ; puis surtout par la technique Elisa utilisant la filagrine purifiée puis les peptides synthétiques cycliques citrullinés (anti-CCP),
 - ▶ la recherche des anti-CCP a été effectuée par technique Elisa « maison » (10,11), ou grâce à des kits commercialisés (12,13,16-20),
 - ▶ la recherche de gènes qui font partie du *complexe majeur d'histocompatibilité* (MCH) et qui codent pour les HLA-DR *Human Leucocyte Antigen* (HLA) et, notamment, la recherche de déterminants sérologiques du HLA-DR4 et DR1 qui a parfois été proposée dans l'évaluation du pronostic de l'affection,
 - ▶ certains sous-types du HLA-DR4 et DR1 ont particulièrement été identifiés dans les formes sévères de l'affection ; ces dernières ont une séquence commune d'acides aminés (épitope). Cette séquence commune d'acides aminés est impliquée dans la liaison des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité aux antigènes pour leur présentation aux récepteurs des cellules T. Dans certaines études du pronostic de la PR, il ne sera pas fait mention des sous-types DR4 ou DR1 mais de l'épitope partagé ;
- le nombre de tests utilisés :
 - ▶ 2 à 8 tests cliniques et/ou biologiques ont été testés quant à leurs apports diagnostiques par rapport au diagnostic de référence.

Tableau 1. Pertinence des tests biologiques (+/- cliniques) pour le diagnostic de PR (niveau de preuve 3)							
Auteurs, année	Type d'étude Population	Méthode du diagnostic de référence Caractéristiques des PR Nombre de RhII et/ou autres diagnostics	Examens biologiques diagnostiques testés ¹ Technique courante ² Recherche clinique	Se %	Sp %	VPP	VPN
Schellekens et al., 2000 (10)	Prospective, 515 arthrites débutantes vues dans une unité de diagnostic d'arthrite au début Données analysables pour 486 patients	Critères ACR 1987 à 1 an de suivi 149 PR (59 ans [17-88], médiane symptôme avant consultation de 20 semaines [2-104]) 91 RhII, 246 autres diagnostics	Technique Elisa à l'entrée				
			Anti-CCP (seuil 92 U) ¹	48	96	84	81
			FR IgM (seuil 5 U) ²	54	91	74	81
			Anti-CCP positif ou FR IgM positif	63	88	72	83
Goldbach-Mansky et al., 2000 (11)	Prospective, 238 patients avec arthrite débutante Synovite > 6 semaines et < 1 an, au moins 1 articulation périphérique Exclusion : traumatisme, infection, affection microcristalline Nb synovites au début : PR FR+ (n = 70) : 13 ± 9 PR FR - (n = 36) 16 ± 10 Non PR (n = 132) : 2 ± 3	Critères ACR 1987 présents à au moins une consultation pendant l'année du suivi, sauf si autre diagnostic rhumatologique établi sans ambiguïté 106 PR 46 ± 13 ans 85 RhII, 47 autres diagnostics	Ac anti-CCP et FR IgM positifs	39	98	91	78
			FR IgM positif (néphélobimétrie, > 20 UA/ml) ¹	66	87	80	76
			Antiflagrine (Elisa) ²	33	93	79	63
			Anti-Sa (immunoblot) ²	22	98	88	61
			AC anti-CCP (Elisa) ¹	41	91	78	66
			AKA (IF) ¹	26	84	56	58
			FR positif et au moins un autre test	50	96	90	70
FR négatif et au moins un autre test	31	73	26	77			

ACR : American College of Rheumatology (au moins 4 critères), AKA : antikératine, APN : antipérimucléaire, CCP : peptide cyclique citrulliné, CRP : C reactive protein, ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay, FAN : facteurs antinucléaires, FR IgM/G/A : facteur rhumatoïde, immunoglobuline M/G/A, GPI : glucose-6 phosphatase isomérase, HLA DR4, IC : intervalle de confiance, IFI : immunofluorescence indirecte, NAG : nombre d'articulations gonflées, RhII : rhumatisme inflammatoire indifférencié, Se : sensibilité, Sp : spécificité, UA : unité arbitraire, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, VS : vitesse de sédimentation

Tableau 1 (suite). Pertinence des tests biologiques (+/- cliniques) pour le diagnostic de PR (niveau de preuve 3)							
Auteurs, année	Type d'étude Population	Méthode du diagnostic de référence Caractéristiques des PR Nombre de RhII et/ou autres diagnostics	Examens biologiques diagnostiques testés ¹ Technique courante ² Recherche clinique	Se %	Sp %	VPP	VPN
Saraux <i>et al.</i> , 2001 (14)	Prospective, 270 patients avec au moins 1 synovite de moins d'1 an et avec un âge ≥ 16 ans Suivi standardisé par un rhumatologue libéral tous les 6 mois au maximum 4 ans	PR diagnostiquée par 5 experts en fonction des données du suivi allant de 2 à 4 ans 94 PR, 61 RhII, 111 autres diagnostics	Diagnostic rhumatologue à la 1^{re} visite	93 [85-97]	60 [52- 68]	-	-
			Critères ACR 1987 1^{re} visite :	66 [56-76]	82 [78-88]	-	-
			Raideur matinale	68	65	-	-
			NAG ≥ 3	80	43	-	-
			Arthrites des mains	81	46	-	-
			Arthrites symétriques	77	37	-	-
			Nodules rhumatoïdes	3	100	-	-
			Facteur rhumatoïde	59	93	-	-
Atteinte radiologique	22	98	-	-			
			Critères ACR à la dernière visite (au moins 4 critères)	91 [83-96]	75 [67-81]	-	-

ACR : *American College of Rheumatology* (au moins 4 critères), AKA : antikératine, APN : antipérimucléaire, CCP : peptide cyclique citrulliné, CRP : *C reactive protein*, ELISA : *enzyme-linked immunosorbent assay*, FAN : facteurs antinucléaires, FR IgM/G/A : facteur rhumatoïde, immunoglobuline M/G/A, GPI : glucose-6 phosphatase isomérase, HLA DR4, IC : intervalle de confiance, IFI : immunofluorescence indirecte, NAG : nombre d'articulations gonflées, RhII : rhumatisme inflammatoire indifférencié, Se : sensibilité, Sp : spécificité, UA : unité arbitraire, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, VS : vitesse de sédimentation

Tableau 1 (suite). Pertinence des tests biologiques (+/- cliniques) pour le diagnostic de PR (niveau de preuve 3)

Auteurs, année	Type d'étude Population	Méthode du diagnostic de référence Caractéristiques des PR Nombre de RhII et/ou autres diagnostics	Examens biologiques diagnostiques testés ¹ Technique courante ² Recherche clinique	Se %	Sp %	VPP	VPN		
Saroux et al., 2002 (15)	Prospective, 270 patients avec au moins 1 synovite de moins d'1 an et avec un âge ≥ 16 ans Suivi standardisé par un rhumatologue libéral tous les 6 mois au maximum 4 ans	PR diagnostiquée par 5 experts en fonction des données du suivi allant de 2 à 4 ans 94 PR, 61 RhII, 111 autres diagnostics	FR latex (≥ 20 UA/ml) ¹	55 [44-65]	93 [88-96]	82	78		
			FR IgM (Elisa) ²	65 [55-75]	87 [81-92]	74	73		
			FR IgG (Elisa) ²	59	61	46	72		
			FR IgA (Elisa) ²	44	85	63	73		
			APN (≥ 1/80) ¹	52	79	67	74		
			IgG AKA (IFI, ≥ 1/10) ¹	47 [36-57]	94 [90-97]	82	76		
			FAN (≥ 1/100) ¹	43	71	46	68		
			HLA DR4 ¹	59	61	-	-		
			Association de tests :						
			FR IgM et latex positifs	52 [41-62]	94 [89-97]	-	-		
			FR IgM positif ou latex positif	67 [56-77]	87 [81-92]	-	-		
			AKA positif ou FR IgM positif	73 [62-82]	83 [76-88]	-	-		
			AKA et FR latex positifs	34 [24-45]	99 [96-99]	-	-		
AKA, FR latex, FR IgM au moins 1 sur les 3 positifs	75 [64-83]	82 [75-88]	-	-					
Au moins 2 sur 3 positifs	56 [45-67]	94 [88-97]	-	-					
Les 3 positifs	33 [24-44]	99 [96-99]	-	-					
Jansen et al., 2002 (16)	Prospective, 379 patients avec au moins 2 synovites vues dans une unité de diagnostic d'arthrite au début, durée médiane des symptômes de 3 mois, avec un maximum de 3 ans Exclusion : spondylarthropathie, arthrite microcristalline, lupus, arthrose, Sjögren	PR diagnostiquée par un rhumatologue expérimenté en aveugle par rapport aux résultats biologiques à 1 an 258 PR âge médian de 57 ans (18-86), 121 RhII	Anti-CCP IgG (50 UA/ml) ¹	43	98	-	-		
			FR IgM (40 UA/ml) ²	47	97	-	-		
			FR IgA (10 UA/ml) ²	53	94	-	-		
			FR IgM ou anti-CCP	55	97	-	-		
			FR IgM et anti-CCP	33	98	-	-		

ACR : American College of Rheumatology (au moins 4 critères), AKA : antikératine, APN : antipérinucléaire, CCP : peptide cyclique citrulliné, CRP : C reactive protein, ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay, FAN : facteurs antinucléaires, FR IgM/G/A : facteur rhumatoïde, immunoglobuline M/G/A, GPI : glucose-6 phosphatase isomérase, HLA DR4, IC : intervalle de confiance, IFI : immunofluorescence indirecte, NAG : nombre d'articulations gonflées, RhII : rhumatisme inflammatoire indifférencié, Se : sensibilité, Sp : spécificité, UA : unité arbitraire, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, VS : vitesse de sédimentation

Tableau 1 (suite). Pertinence des tests biologiques (+/- cliniques) pour le diagnostic de PR (niveau de preuve 3)

Auteurs, année	Type d'étude Population	Méthode du diagnostic de référence Caractéristiques des PR Nombre de RhII et/ou autres diagnostics	Examens biologiques diagnostiques testés ¹ Technique courante ² Recherche clinique	Se %	Sp %	VPP	VPN
Saraux <i>et al.</i> , 2003 (17)	Même étude que (15) 270 arthrites débutantes Analyse sur 243	PR diagnostiquée par 5 experts à la dernière visite 86 PR, 48 RhII, 109 autres diagnostics	APN (≥ 1/80) ¹	52	79	-	-
			Anti-CCP (Elisa, 53 UA/ml) ¹	47	93	-	-
			AKA (IFI, ≥1/10) ¹	47	94	-	-
			FR IgM, FR latex, anti-CCP 1 test /3 positif	75	86	-	-
			FR IgM, FR latex, anti-CCP 2 tests/3 positifs	57	95	-	-
			FR IgM, FR latex, anti-CCP 3 tests/ 3 positifs	32	97	-	-
			Anti-CCP+, AKA – (recalculé)	9	6	-	-
			Anti-CCP+, AKA + (recalculé)	36	1	-	-
			Anti-CCP-, AKA – (recalculé)	42	89	-	-
Anti-CCP-, AKA+ (recalculé)	12	4	-	-			
Jouen <i>et al.</i> , 2004 (12)	Prospective, 195 arthrites débutantes, 2 synovites au moins, ≥ 4 semaines et < 6 mois	Critères ACR 1987 à 1 an de suivi 116 PR, 52,2 ± 14,5 ans Durée d'évolution 4, 2 ± 1,6 mois 38 RhII, 41 autres diagnostics	Variables calculées à partir des données				
			FR IgG ²	33	91	-	-
			FR IgA ²	28	97	-	-
			FR IgM ²	35	92	-	-
			FR latex ¹	28	96	-	-
			Waler Rose ¹	28	96	-	-
			AKA ¹	22	92	-	-
			APN ¹	37	91	-	-
			Anti-CCP 2 ¹	41	95	-	-
			Anti-GPI ²	28	76	-	-
Anti-α-énolase ²	21	94	-	-			

ACR : American College of Rheumatology (au moins 4 critères), AKA : antikératine, APN : antipérinucléaire, CCP : peptide cyclique citrulliné, CRP : C reactive protein, ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay, FAN : facteurs antinucléaires, FR IgM/G/A : facteur rhumatoïde, immunoglobuline M/G/A, GPI : glucose-6 phosphatase isomérase, HLA DR4, IC : intervalle de confiance, IFI : immunofluorescence indirecte, NAG : nombre d'articulations gonflées, RhII : rhumatisme inflammatoire indifférencié, Se : sensibilité, Sp : spécificité, UA : unité arbitraire, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, VS : vitesse de sédimentation

Tableau 1 (suite). Pertinence des tests biologiques (+/- cliniques) pour le diagnostic de PR (niveau de preuve 3)

Auteurs, année	Type d'étude Population	Méthode du diagnostic de référence Caractéristiques des PR Nombre de RhII et/ou autres diagnostics	Examens biologiques diagnostiques testés ¹ Technique courante ² Recherche clinique	Se %	Sp %	VPP	VPN
van Gaalen et al., 2004 (19)	Symptômes < 2 ans 936 patients inclus, 590 diagnostiqués (PR, RhII, autres diagnostics) Nb de synovites : médiane à 2 (1-14)	Critères ACR 1987, 2 semaines après l'inclusion 205 PR, 346 RhII Comparaison PR vs RhII	Anti-CCP2 [IC 95 %] ¹	50 [41-59]	97 [95-99]	93 [87- 99]	75 [69-80]
Nielen et al., 2005 (18)	Même étude que Jansen 2002 (16)	Même étude que Jansen 2002 (16)	FR IgM (Elisa, 45 UA/ml) ² Anti-CCP2 (Elisa, 25 UA/ml) ¹ Anti fibrinogène humain citrulliné (Elisa, 140 UA/ml) ²	45 58 56	97 94 93	97 96 94	- - -
Nell et al., 2005 (13)	Prospective, 200 patients consécutifs, symptômes depuis < 3 mois, synovite d'au moins 1 articulation non traumatique, VS > 20 ou CRP > 5 mg/l	PR si persistance des symptômes après plus de 12 semaines et si critères ACR présents au début ou au courant de l'année de suivi 102 PR, âge moyen de 50 ans (18-83) 37 RhII, 61 autres diagnostics	FR (néphélobimétrie > 20 UA/ml) ¹ Taux élevé de FR (≥ 50 UA/ml) Anti-CCP2 (Elisa, 5 UA/ml) ¹ Anti-RA33 (immunoblot) ²	55 45 41 28	89 96 98 90	84 92 96 74	
Raza et al., 2005 (20)	Prospective, 97 patients consécutifs, au moins 1 synovite depuis ≤ 3 mois	Critères ACR présents à un moment du suivi de 18 mois 24 PR, 47 RhII, 25 autres diagnostics	FR (Elisa, ≥ 30 UA/ml) ² Anti-CCP2 (≥ 10 UA/ml) ¹ FR et anti-CCP2 positifs FR positif ou anti-CCP2 positif	63 63 58 67	94 99 100 93	79 94 100 76	88 89 88 89

ACR : American College of Rheumatology (au moins 4 critères), AKA : antikératine, APN : antipérinucléaire, CCP : peptide cyclique citrulliné, CRP : C reactive protein, ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay, FAN : facteurs antinucléaires, FR IgM/G/A : facteur rhumatoïde, immunoglobuline M/G/A, GPI : glucose-6 phosphate isomérase, HLA DR4, IC : intervalle de confiance, IFI : immunofluorescence indirecte, NAG : nombre d'articulations gonflées, RhII : rhumatisme inflammatoire indifférencié, Se : sensibilité, Sp : spécificité, UA : unité arbitraire, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, VS : vitesse de sédimentation

3.1.2 Synthèse des données sur les variables cliniques et biologiques

Le tableau 2 ci-dessous décrit les variations des tests diagnostiques en fonction des différences méthodologiques, soit pour le type de technique utilisée, soit pour les critères de sélection des patients.

	Se	Sp	VPP	VPN	LR +	LR-
Critères ACR 1^{re} visite	93	60	-	-	2,3	0,1
FR latex ou Waler Rose (technique courante)	28-55	89-96	-	-	5-7,9	0,5-0,8
FR Elisa (technique recherche clinique)	35-66	87-97	-	-	1,5-15,7	0,4-0,7
Anti-CCP (technique maison)	41-48	91-96	78-84	68-41	4,6-12	0,5-0,6
Anti-CCP (kit commercialisé)	43-47	93-98	93-96	-	6,7-21,5	0,6
Anti-CCP2 (kit commercialisé)	41-63	94-99	93-96	75-89	8,2-63	0,4-0,6
Antifibrinogène humain citrulliné	56	93	94	-	8	0,5
FR + et anti-CCP + (quelle que soit la technique)	33-58	98-100	91-100	-	16,5-∞	0,4-0,7

ACR : *American College of Rheumatology*, CCP : peptide cyclique citrulliné, FR : facteur rhumatoïde, LR+ : rapport de vraisemblance positif (calculé), LR- : rapport de vraisemblance négatif (calculé), Se : sensibilité (%), Sp : spécificité (%), VPN : valeur prédictive positive (%), VPP : valeur prédictive négative (%)

	Se	Sp	VPP	VPN	LR +	LR-
Au moins une synovite à l'inclusion						
FR quelle que soit la méthode	55-66	87-94	74-84	73-88		
Anti-CCP quelle que soit la technique	41-63	91-99	78-96	86-89		
Au moins 2 synovites à l'inclusion						
FR quelle que soit la méthode	35-47	92-97	97	-		
Anti-CCP quelle que soit la technique	41-58	94-98	96	-		

ACR : *American College of Rheumatology*, CCP : peptide cyclique citrulliné, FR : facteur rhumatoïde, LR+ : rapport de vraisemblance positif (calculé), LR- : rapport de vraisemblance négatif (calculé), Se : sensibilité (%), Sp : spécificité (%), VPN : valeur prédictive positive (%), VPP : valeur prédictive négative (%)

Dans les études, les affections rhumatologiques (rhumatismes inflammatoires indéterminés, spondylarthropathies, infections microcristallines, connectivites, etc.) autres que la PR ont pu être diagnostiquées sans difficulté.

Conclusion

Les résultats de ces études soulignent les points suivants :

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde se porte sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques après élimination des autres affections rhumatologiques.

L'intérêt d'un avis spécialisé est nécessaire pour la validation du diagnostic positif ou négatif de la PR. Cet avis spécialisé nécessaire est mis en évidence dans les études présentées ci-dessus, par le mode de recrutement des patients qui sont adressés par le médecin généraliste et/ou le rhumatologue libéral vers des centres hospitaliers rhumatologiques ou des centres de diagnostic de rhumatisme inflammatoire débutant.

Le suivi du patient dans l'année qui suit le début des symptômes pour la validation du diagnostic de PR est un élément important. Cette importance d'un suivi du patient est mise en évidence dans les études présentées ci-dessus par le test diagnostique de référence utilisé à 1 an pour les critères ACR, et de 2 à 4 ans pour les avis d'experts.

La positivité du FR et/ou des anti-CCP constitue un élément supplémentaire en faveur d'un diagnostic positif de PR. Selon les données du tableau 2, la valeur de la sensibilité de ces 2 tests est comprise entre 35 et 58 et la valeur de la spécificité de ces 2 tests varie de 98 à 100. La négativité des tests du FR et/ou des anti-CCP n'élimine pas le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.

En ce qui concerne le HLA de classe II, seule une étude (15) mentionne ce paramètre avec une sensibilité de 59 % et une spécificité de 61 % dans le diagnostic de la PR. Ce critère ne peut être retenu comme élément diagnostique de la PR, compte tenu du peu d'études avec cette variable. Il en est de même pour d'autres tests (anti-ra33, anti-GPI, anti- α -énolase) qui ont une moins bonne sensibilité (inférieure à 30 %) et qui ne sont pas disponibles en pratique courante.

3.1.3 Comparaison des différents kits Elisa anti-CCP

La recherche des anti-CCP a été effectuée par technique Elisa « maison » puis grâce à des kits commercialisés. Des kits dits de première génération sont disponibles ainsi que des kits dits de deuxième génération, les kits anti-CCP2.

Nous ne disposons que d'une référence publiée sur ce sujet.

Fernández-Suárez *et al.* (21) ont comparé l'efficacité de 3 kits Elisa dosant les anti-CCP dans le sérum de 78 patients dirigés vers des centres de rhumatologie. Les patients étaient inclus dans l'étude s'ils présentaient les caractéristiques suivantes : au moins 16 ans, au moins 2 synovites pendant un minimum de 4 semaines, mais d'une durée de moins d'un an. Le diagnostic de PR était porté après un an d'évolution (selon les critères ACR 1987). Les kits Elisa testés ont été : IMMUNSCAN RA, QUANTA Lite™, DIASTAT™ anti-CCP. 53 PR ont été ainsi diagnostiquées.

La présence d'anti-CCP a été retrouvée avec chacun de ces tests respectivement chez 28, 31 et 28 des PR. Leur sensibilité variait de 53 à 59 % et la spécificité était de 100 % (quel que soit le résultat du FR) alors que celles du FR étaient de 57 et 97 %.

Une corrélation positive a été retrouvée entre chacun de ces tests (coefficient de Spearman > 0,78, $p < 0,001$) et entre le résultat de chacun d'entre eux et celui du FR (coefficient de Spearman > 0,62, $p < 0,001$).

On peut conclure à fiabilité du résultat quel que soit le kit utilisé (niveau de preuve 3).

3.2 Quels sont les critères cliniques radiologiques et biologiques ayant un impact sur le diagnostic de PR ou apparaissant être les plus liés au diagnostic de PR ?

Deux des études précédemment citées (15,19) et trois autres (18,22,23) décrites dans le tableau 3 se sont intéressées à savoir quels étaient les critères cliniques biologiques et radiologiques qui apparaissaient être *a posteriori* les plus liés au diagnostic de PR (variables explicatives) en se basant soit sur le diagnostic de référence d'experts ou du rhumatologue qui suit le patient (15,18,23), soit sur les critères ACR (19), soit sur la typologie du rhumatisme à 2 ans d'évolution (22).

Comme précédemment, les études comparaient des PR à des rhumatismes inflammatoires indéterminés (RhII) seuls (18) ou à des RhII et à d'autres affections rhumatologiques (15,23).

Deux études se sont intéressées au devenir de la forme initiale indifférenciée du rhumatisme en un rhumatisme chronique érosif ou non (22) ou une PR (19).

Tableau 3. Critères liés au diagnostic de PR initiale (analyse multivariée) (niveau de preuve 3)

Auteurs, année	Type d'étude Population	Méthode du diagnostic de référence Caractéristiques des PR	Critères		Odds-ratio (IC 95 %)	
			¹ Technique courante	² Recherche clinique		
Saroux et al., 2002 (15)	Prospective, 270 patients avec au moins 1 synovite de moins d'1 an et avec un âge ≥ 16 ans	PR diagnostiquée par 5 experts en fonction des données du suivi allant de 2 à 4 ans 98 PR, 61 RhII, 111 autres diagnostics	FR latex (≥ 20 UI) ¹		3,6 [1,2 ; 10,4]	
			FR IgM ²		205 [1,6 ; 10,1]	
			AKA (≥ 1/10) ¹		6,6 [2,7 ; 16]	
Visser et al. 2002 (22)	Prospective, 524 patients avec au moins 1 arthrite et symptômes depuis < 2 ans Dont 156 PR Nb synovites : médiane 2 (0-14)	À 2 ans A Arthrite limitée (n = 313) B . Arthrite chronique non érosive (n = 84)* C . Arthrite chronique érosive (n = 127)**	Comparaison		A vs B	B vs C
			Durée symptômes 6 semaines – 6 mois		2,49	0,96
			Durée symptômes ≥ 6 mois		5,49	1,44
			Raideur matinale ≥ 1 h		1,96	1,96
			NAG ≥ 3		1,73	1,73
			Douleur à la pression des MTP		1,65	3,78
			FR IgM (≥ 5 UA) ¹		2,99	2,99
			Ac Anti-CCP (≥ 92 UA) ¹		4,58	4,58
			Erosions mains ou pieds (radiologie)		2,75	∞
			Critères ACR sans et avec anti-CCP		Classique	+ anti-CCP
Raideur matinale > 1 h		2,9 °	2,1			
Arthrite ≥ 3 articulations		5,8 ∞	5,0 ∞			
Arthrite poignets ou MCP ou IPP		1,8 ∞	1,2			
Atteinte symétrique		2,6	6,1 ∞			
Nodules rhumatoïdes		0,002	0,003			
FR IgM ¹		9,8 ∞	1,7			
Érosions radiologiques		7,6 ∞	8,7 ∞			
Ac anti-CCP2 + ¹		-	38,6 ∞			

DAS 28 : 28 joint Disease Activity Score, annexe 3, indice composite d'activité, EVA : échelle visuelle analogique, FR IgM : facteur rhumatoïde, immunoglobuline M ou isotype, IC : intervalle de confiance, IPP : interphalangiennes proximales, MTP : métatarsophalangienne, CCP2 : peptide cyclique citrulliné (2^e génération), MCP : métacarpophalangiennes, NAG : nombre d'articulations gonflées, NS : non significatif, PV : perdu de vue, RhII : rhumatisme inflammatoire indéterminé, UA : unité arbitraire. *Au moins 1 synovite persistante et/ou traitement de fond ou corticothérapie les 3 mois précédant l'évaluation à 2 ans, ** en plus existence d'un score d'érosion avec la méthode de Sharp modifiée ≥ 1, *** le seuil du DAS 28 n'est pas précisé dans la lecture du papier, °p = 0,01, ∞p = 0,02, ∞∞p < 0,001.

Tableau 3 (suite). Critères liés au diagnostic de PR initiale (analyse multivariée) (niveau de preuve 3)				
Auteurs, année	Type d'étude Population	Méthode du diagnostic de référence Caractéristiques des PR	Critères	
			¹ Technique courante	² Recherche clinique
			Odds-ratio (IC 95 %)	
Nielen et al., 2005 (18)	Prospective, 379 patients avec au moins 2 synovites vues dans une unité de diagnostic d'arthrite au début	PR diagnostiquée par 1 rhumatologue expérimenté 258 PR âge médian 53 ans (17-84) 121 RhII	Ac anti-CCP2 (≥ 25 UA/ml) ¹	4,6 [1,5 ; 14,7]
			FR IgM (≥ 45 UA/ml) ²	4,6 [1,3 ; 16,7]
			Antifibrinogène humain citrulliné (≥ 140)	4,2 [1,3 ; 14,1]
			DAS 28***	2,2 [1,7 ; 3]
			Douleur (EVA)	0,99 [0,97 ; 0,99]

DAS28 : 28 Disease Activity Score, annexe 3, indice composite d'activité, EVA : échelle visuelle analogique, FR IgM : facteur rhumatoïde, immunoglobuline M ou isotype, IC : intervalle de confiance, CCP2 : peptide cyclique citrulliné (2^e génération), NS : non significatif, PV : perdu de vue, RhII : rhumatisme inflammatoire indéterminé, UA : unité arbitraire.

*Au moins 1 synovite persistante et/ou traitement de fond ou corticothérapie les 3 mois précédant l'évaluation à 2 ans, ** en plus existence d'un score d'érosion avec la méthode de Sharp modifiée ≥ 1 , *** le seuil du DAS 28 n'est pas précisé dans la lecture du papier.

Tableau 3 (suite). Critères liés au diagnostic de PR initiale (analyse multivariée) (niveau de preuve 3)				
Auteurs, année	Type d'étude Population	Méthode du diagnostic de référence Caractéristiques des PR	Critères ¹ Technique courante ² Recherche clinique	Odds-ratio (IC 95 %)
van der Cruyssen <i>et al.</i> , 2006 (23)	Prospective, 1 003 patients consécutifs pouvant avoir une PR	PR diagnostiquée par 1 rhumatologue	Analyse sur 141 PR et 620 non PR Variable à expliquer : PR sauf dans le modèle 6	Régression logistique
	Suivi au début et à 1 an	153 PR certaines, 72 PR probables, 75 PR potentielles, 629 non PR, 75 PV	Modèle 1	
	Diagnostic de PR par le rhumato : certain, potentiel, probable, exclu		Ac anti-CCP (iNNO-LIA™ RA) (variable continue)	2,9 [2,14-3,92] p < 0,001)
	Critère ACR à 1 an de toutes les « PR »	Durée moyenne des symptômes des PR 19,3 et des non PR 15,9 mois	FR (latex) (variable continue)	1,01 [1-1,02] p = 0,002
			Épitope partagé	1,25 [0,69-2,08] NS
			Modèle 2	
			Ac anti-CCP (variable continue)	3,62 [2,37-4,91] < 0,001
			Épitope partagé	1,12 [0,69-1,81] NS
			Modèle 3	
			Épitope partagé	2,15 [1,4-3,3] < 0,001
		FR (continue)	1,03 [1-1,02] < 0,001	
		Modèle 5		
		Ac anti-CCP (continue)	39,5 [18,6-87,7] < 0,001	
		FR (continue)	1,01 [1-1,02] < 0,001	
		Modèle 6 (au moins 1 synovite à l'entrée)		
		Ac anti-CCP	34,4 [7,7-152-5] < 0,001	
		FR	1,02 [1,01-1,03] < 0,001	

DAS 28 : 28 Disease Activity Score, annexe 3, indice composite d'activité, EVA : échelle visuelle analogique, FR IgM : facteur rhumatoïde, immunoglobuline M ou isotype, IC : intervalle de confiance, IPP : interphalangiennes proximales, MTP : métatarsophalangienne, CCP2 : peptide cyclique citrulliné (2^e génération), MCP : métacarpophalangiennes, NAG : nombre d'articulations gonflées, NS : non significatif, PV : perdu de vue, RhII : rhumatisme inflammatoire indéterminé, UA : unité arbitraire.

Dans l'étude de Visser *et al.* (22), il n'est pas fait mention de l'intervalle de confiance des *odds-ratios* (OR) ni de la valeur du p, ce qui gêne la validité des résultats. Elle montre en revanche une information importante concernant l'évolutivité du risque de chronicité dès que les symptômes durent au-delà de 6 mois.

L'étude de van Gaalen *et al.* (19) souligne l'importance de suivre les rhumatismes inflammatoires indéterminés, car ces derniers sont susceptibles de devenir une PR au cours de leur suivi.

Pour une étude (19), le poids des anti-CCP2 est particulièrement important en raison d'un *odds-ratio* élevé à 38,6. Ce résultat peut s'expliquer par la particularité de l'étude qui a cherché à savoir quels étaient les critères pouvant expliquer qu'un RhII devienne une PR à 1 an de suivi.

Dans l'étude de van der Cruyssen *et al.* (23), différents modèles de régression logistique ont été réalisés combinant les critères ayant un impact sur le diagnostic (anti-CCP, FR, épitope partagé). Ces modèles ont été représentés, pour certains d'entre eux, sous forme de figure de probabilité de PR pour un critère avec la présence ou non du second critère. Ainsi, il est mis en évidence que l'association FR/anti-CCP donne une information prédictive additionnelle pour la PR plus importante que celle associant FR/ épitope partagé.

On peut noter le poids majeur que représentent les critères suivants dans le diagnostic de la PR :

- l'atteinte symétrique de l'atteinte articulaire (OR de 2,6 à 6,1) ;
- les symptômes évoluant depuis 6 mois (OR à 5,49) ;
- la présence d'érosion radiologique (OR de 2,75 à 8,7) ;
- la positivité du facteur rhumatoïde (FR) (OR de 3,6 à 7,6) et des anti-CCP ou autre type (2,9 à 38,6).

3.3 Quels sont les apports des informations iconographiques dans le diagnostic de la PR ?

La PR est associée classiquement à l'existence, parfois au début, d'atteinte osseuse sous forme d'érosion sur les radiographies standard des pieds et des mains.

La recherche de l'atteinte articulaire par la radiographie conventionnelle dans le cadre des essais thérapeutiques utilise habituellement deux méthodes décrites respectivement dans l'annexe 4 pour la méthode de Sharp et l'annexe 5 pour la méthode de Larsen.

D'autres techniques d'imagerie, par échographie et par résonance magnétique, sont également évaluées ci-après en tant qu'examen diagnostique de la polyarthrite rhumatoïde.

Le nombre d'articles lus a été de 61, seuls 8 d'entre eux ont été sélectionnés. Les autres articles ont été exclus pour les raisons suivantes : méthodologie inadaptée (n = 0), article non adapté à la question posée (n = 37), revue « générale » (n = 16).

3.3.1 Quelle est la place des radiographies standard dans le diagnostic de la PR ?

Dans une cohorte prospective dont les critères d'inclusions ont été définis dans le tableau 1 et qui avait étudié la place des critères ACR dans le diagnostic de PR (14), les auteurs ont sur cette même cohorte, étudié la part diagnostique des radiographies des mains et/ou des pieds. La lecture des radiographies (mains et/ou pieds) a été faite sur des radiographies réalisées à l'entrée dans l'étude. La lecture radiologique a été faite par deux lecteurs, l'un en aveugle par rapport à la clinique (méthode de Sharp avec ses scores d'érosion, de pincement articulaire et total, annexe 4) et l'autre par le rhumatologue qui suivait le patient (recherche d'érosion et de déminéralisation, dernier critère des critères ACR 1987). Une étude de la variabilité intra et interobservateurs a été faite sur une paire de 130 radiographies pour la méthode de Sharp. Pour l'étude de la variabilité intra-observateur, le lecteur a relu en aveugle les mêmes radiographies à 6 mois d'intervalle. Pour l'étude de la variabilité interobservateurs, un autre lecteur entraîné a lu les mêmes radiographies (calcul du coefficient intraclass CII). La comparaison de la présence d'érosion et de déminéralisation entre le rhumatologue traitant et le radiologue en aveugle a été faite par le test de Kappa. Les résultats sont décrits dans le tableau 4 (24,25).

Tableau 4. Pertinence des examens radiologiques pour le diagnostic de PR (niveau de preuve 3)

Auteurs, année	Type d'étude Population	Méthode du diagnostic de référence	Examens radiographiques testés ¹ Technique courante ² Recherche clinique	Se %	Sp %
Devauchelle-Pensec <i>et al.</i> , 2001 (24) *	Prospective, 270 patients avec au moins 1 synovite de moins d'1 an et avec un âge ≥ 16 ans Exploitable : 258 patients Même étude que (14)	PR diagnostiquée par 5 experts en fonction des données du suivi allant de 2 à 4 ans 93 PR 17 % d'érosion Score moyen d'érosion de Sharp : 2,37 165 autres diagnostics (dont des RhII)	Radiographies mains Dernier critère ACR 1987(A) Variabilité intra-observateur : - Kappa érosions = 0,88 - Kappa déminéralisation = 0,65 - Kappa érosions et déminéralisation = 0,29		
			Érosion Déminéralisation Érosion + déminéralisation Sharp (A, annexe 4) ² Variabilité intra-observateur CII = 0,90 Variabilité interobservateurs CII = 0,95 Érosion (<i>Cut off</i> =4,5)	17 6 23	96 91 88
				17	96

A : lecteur en aveugle, CII : coefficient intraclass, NA : lecteur non en aveugle, RhII : rhumatisme inflammatoire indifférencié, Se : sensibilité, Sp : spécificité.
Les incidences des radiographies n'ont pas été précisées dans les articles.

Tableau 4 (suite). Pertinence des examens radiologiques pour le diagnostic de PR (niveau de preuve 3)

Auteurs, année	Type d'étude Population	Méthode du diagnostic de référence	Examens radiologiques testés ¹ Technique courante ² Recherche clinique	Se %	Sp %
Devauchelle-Pensec <i>et al.</i> , 2004 (25) *	Prospective, 270 patients avec au moins 1 synovite de moins d'1 an et avec un âge ≥ 16 ans Exploitable : 149 patients Même étude que (14)	PR diagnostiquée par 5 experts en fonction des données du suivi allant de 2 à 4 ans 55 PR 18 % d'érosion Score moyen d'érosion de Sharp : 0,8 94 autres diagnostics (dont des RhII)	Radiographies pieds		
			Dernier critère ACR 1987(A)		
			<u>Variabilité intra-observateur</u>		
			Kappa érosions = 0,87		
			Kappa déminéralisation = 0,52		
			Kappa érosions et déminéralisation = 0,72		
			<u>Variabilité inter-observateurs</u>		
			Kappa érosions = 0,80		
			Kappa déminéralisation = 0,55		
			Kappa érosions et déminéralisation = 0,70		
Érosion pieds	18	98			
Déminéralisations pieds	4	96			
Érosion + déminéralisations pieds	22	94			
Érosion mains	18	97			
Érosion mains et/ou pieds	33	95			
Sharp (A)²					
Variabilité intra-observateur CII = 0,98					
Variabilité inter-observateurs CII = 0,90					
Érosion pieds (seuil = 1)	22	96			
Érosion pieds et mains (seuil = 3,5)	28	90			

A : lecteur en aveugle, CII : coefficient intraclasse, NA : lecteur non en aveugle, RhII : rhumatisme inflammatoire indifférencié, Se : sensibilité, Sp : spécificité.
Les incidences des radiographies n'ont pas été précisées dans les articles.

Conclusion

Ces études montrent l'intérêt de réaliser une radiographie des mains et des pieds devant tout rhumatisme inflammatoire débutant susceptible d'être une PR.

Ces études indiquent que :

- la recherche d'une érosion sur les mains et/ou sur les pieds est plus contributive que la recherche d'une déminéralisation ;
- la variabilité inter et intra-observateur de la déminéralisation ne permet pas de retenir ce critère comme un critère d'évaluation diagnostique en pratique courante. Le fait d'utiliser une technique plus lourde d'analyse (Sharp) *versus* une méthode plus simple (existence ou non d'une érosion) n'entraîne pas un gain supplémentaire dans la précision du diagnostic.

3.3.2 Quelle est la place de l'échographie dans le diagnostic de la PR ?

Aucune étude n'a évalué l'échographie dans la PR initiale en tant qu'examen diagnostique comparé à un examen diagnostique de référence (par exemple, un examen établi par les avis d'experts ou selon les critères ACR). Par conséquent, les données de sensibilité et de spécificité de l'échographie en tant qu'examen diagnostique ne sont pas disponibles dans la littérature.

Cependant, on peut citer 2 publications de Szkudlarek *et al.* (26,27) . Ces 2 études ont porté sur la même population de patients.

Les 2 études ont porté sur :

- 40 PR recrutées dans deux consultations hospitalières de rhumatologie, présentant au moins 3 douleurs ou des synovites des articulations métacarpophalangiennes (MCP) et/ou interphalangiennes proximales (IPP) et répondant aux critères ACR (âge moyen 64 ans [23-79], d'une durée moyenne de 5 ans [0-20 ans]). Les PR sont divisées dans deux groupes en fonction de la durée d'évolution de la maladie :
 - 20 PR de plus de 2 ans : âge moyen de 64 ans (23-79), durée moyenne de 8 ans (2-20), toutes traitées par un traitement de fond,
 - 20 PR de moins de 2 ans : âge moyen de 53 ans (23 - 72), durée moyenne de 1 an (0-1), seules 15 PR traitées par un traitement de fond,
 - 20 sujets contrôles : âge moyen 52 ans [27-79].

Les 2 études ont étudié la place de l'échographie Doppler des articulations métatarsophalangiennes (MTP) pour la publication (26), et des métacarpophalangiennes (MCP : 2^e à 5^e) et interphalangiennes proximales (IPP : 2^e à 5^e) pour la publication (27) dans son aptitude à montrer des érosions osseuses par rapport à la radiographie standard [l'imagerie par résonance magnétique (IRM) servant d'examen de référence] ; des synovites par rapport à celles visibles à l'IRM et à celles décelées à l'examen clinique (IRM servant de référence dans ce cas).

Dans l'étude de Szkudlarek *et al.* (27), l'examen clinique (présence ou non de synovite et/ou de douleur articulaire évaluée(s) par le rhumatologue consultant), l'échographie et l'IRM réalisées sur la main dominante ont été effectués le même jour.

La radiographie de la main dominante a été réalisée dans les 4 semaines suivant l'évaluation par les autres techniques.

Dans l'étude de Szkudlarek *et al.* (26), l'examen clinique (présence ou non de synovite et/ou de douleur articulaire par le rhumatologue consultant), l'échographie et l'IRM réalisées sur le pied droit dominant ont été effectués le même jour.

La radiographie du pied droit a été réalisée dans les 4 semaines suivant l'évaluation par les autres techniques.

Les études par échographie de Szkudlarek *et al.* (26,27) ont porté sur l'existence ou non d'érosion pour chaque articulation évaluée par quadrant (rupture corticale visible sur deux plans) et sur la

présence ou non de signes inflammatoires articulaires : effusion articulaire (zone intracapsulaire anéchogène incompressible) ou synovite (zone intracapsulaire hypoéchogène compressible). Les signes échographiques ont été quantifiés selon une méthode semi-quantitative (grade de 0 à 3).

Cette méthode a été publiée antérieurement dans une étude de reproductibilité de la mesure des données échographiques par Szkudlarek *et al.* (28).

L'analyse échographique a été réalisée par deux échographistes expérimentés dans le domaine ostéo-articulaire et un rhumatologue entraîné pour l'examen échographique des petites articulations.

La variabilité interobservateurs entre l'un des échographistes et le rhumatologue a déjà été rapportée lors d'une étude antérieure (28). Se référer au tableau 5.

	Accord exact	Corrélation intra-classe	Kappa non pondéré
Érosion	0,91	0,78	0,68
Synovite	0,86	0,81	0,63
Effusion articulaire	0,79	0,61	0,48
Signal Doppler	0,87	0,72	0,55

La radiographie conventionnelle a été réalisée par un radiologue expérimenté en aveugle par rapport aux autres évaluations. Chaque articulation étudiée a été divisée en quadrants. Pour chacun d'eux, l'existence ou non d'une érosion était notée.

L'IRM a été faite par un radiologue en aveugle par rapport à la clinique et les données échographiques. L'articulation étudiée est divisée en quadrants pour l'étude d'érosions et il est noté la présence ou non de signes inflammatoires articulaires. Pour 47 articulations des mains, les données IRM ne sont pas disponibles pour la comparaison entre l'échographie et l'examen clinique [20 interphalangiennes (IPP) non visibles, 6 métacarpophalangiennes (MCP) et 21 interphalangiennes proximales (IPP) non évaluables car le patient a bougé entre les clichés avant et après injection du produit de contraste].

Les résultats des études (26,27) sont indiqués dans le tableau 6 ci-après.

Tableau 6. Comparaison de la sensibilité, spécificité, précision du diagnostic entre la radiographie et l'échographie pour l'érosion et l'examen clinique et l'échographie pour l'inflammation articulaire, lorsque l'IRM est utilisée comme examen de référence d'après Szkudlarek *et al.* (26,27), niveau de preuve 3

	Sensibilité	Spécificité	Précision
1. Érosions n = 1 832 quadrants (MCP, IPP)			
Radiographie	0,42	0,99	0,96
Échographie	0,59	0,98	0,95
2. Érosions n = 1 200 quadrants (MTP)			
Radiographie	0,32	0,98	0,93
Échographie	0,79	0,97	0,96
3. Synovites n = 433 articulations (MCP, IPP)			
Examen clinique	0,40	0,85	0,72
Échographie	0,70	0,78	0,76
4. Synovites n = 300 articulations (MTP)			
Examen clinique	0,43	0,89	0,71
Échographie	0,87	0,74	0,79

IPP : interphalangiennes proximales, MCP : métacarpophalangiennes, MTP : métatarsophalangiennes

Il a été retrouvé un accord sur la présence d'une synovite à l'examen clinique et à l'échographie de 77 % pour les MCP et IPP (371 sur les 480 sites articulaires examinés) et de 63 % pour les MTP (190/300).

Les seules informations disponibles concernant les PR de moins de 2 ans *versus* les PR de plus de 2 ans, et les patients contrôles, à propos de la précision du diagnostic sont décrites dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7. Comparaison de la précision du diagnostic dans les différents groupes de patients étudiés, l'IRM servant de référence d'après Szkudlarek *et al.* (26) et (27), niveau de preuve 3

	PR < 2 ans	PR > 2 ans	Contrôles
1. Érosions n = 1 832 quadrants (MCP, IPP)			
Radiographie	0,89	0,97	0,98
Échographie	0,90	0,98	0,98
2. Érosions n = 1 200 quadrants (MTP)			
Radiographie	0,99	0,81	0,99
Échographie	0,98	0,91	0,99
3. Synovites n = 433 articulations (MCP, IPP)			
Examen clinique	ND	ND	ND
Échographie	0,70	0,73	0,85
4. Synovites n = 300 articulations (MTP)			
Examen clinique	0,64	0,66	0,82
Échographie	0,65	0,84	0,88

IPP : interphalangiennes proximales, MCP : métacarpophalangiennes, MTP : métatarsophalangiennes

Conclusion

En utilisant l'IRM comme examen de référence pour rechercher la présence d'érosions et des signes inflammatoires articulaires, l'échographie dispose d'une meilleure sensibilité pour la mise en évidence : des érosions osseuses comparées à la radiographie conventionnelle, des signes

inflammatoires articulaires comparés à l'examen clinique sans diminution de la spécificité et quels que soient les sites articulaires étudiés (MCP, IPP, MTP).

3.3.3 Quelle est la place de l'IRM dans le diagnostic de la PR ?

Études de diagnostic avec les paramètres classiques de sensibilité, de spécificité, et de valeurs prédictives pour évaluer la place de l'IRM dans le diagnostic de la PR

Deux études ont étudié la place de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans le diagnostic de la PR. Il s'agit de deux études du même auteur dont la méthodologie et les résultats sont décrits dans le tableau 8.

Dans la première étude (29), les auteurs, après avoir étudié le degré de prise de contraste péri-articulaire sur des IRM de poignets de PR établies et la corrélation de cette prise de contraste avec l'atteinte radiologique et l'existence d'arthralgie, ont réalisé une IRM chez 37 patients ayant au moins 3 synovites (16 PR récentes et 11 autres diagnostics rhumatologiques) sans atteinte radiologique. Le mode de recrutement de ces patients n'a pas été clairement présenté dans l'étude. Le diagnostic de PR ou d'une autre affection a été établi par le suivi clinique (suivi moyen de 295 jours). Chaque patient a eu une IRM des deux poignets, chaque IRM était séparée de plus de 24 h pour permettre la disparition du produit de contraste. Le délai moyen entre la radiographie et l'IRM a été de 52 jours pour les PR (âge moyen 49,9 ans) et de 82 jours pour les patients contrôles (âge moyen de 41,7 ans). Il n'y a pas eu d'information donnée quant à la prescription de traitements de fond chez ces patients. Le résultat de l'IRM a été introduit sous la forme d'un « arbre décisionnel » des critères ACR à différents endroits.

Dans la seconde étude (30), les auteurs ont étudié 50 patients consécutifs ayant au moins trois articulations douloureuses sans atteinte radiologique (âge moyen 44 ans) qui se sont présentés dans un service de rhumatologie. Chaque patient a eu une IRM des deux poignets, IRM séparées de plus de 24 h afin de permettre la disparition du produit de contraste. Le délai moyen entre la radiographie et l'IRM est de 58 jours (0-97 jours). Il n'y a pas d'information quant à la prescription de traitements de fond chez ces patients. Le diagnostic final a été établi après un suivi moyen de 776 jours (117 – 2 161 jours) et a été basé sur l'examen clinique compatible avec la PR et/ou l'atteinte radiologique spécifique, à l'exclusion des autres diagnostics documentés par l'IRM. La place de l'IRM comme critère diagnostique est comparée à l'utilisation des critères ACR 87 et à leur utilisation sous la forme d'un arbre décisionnel en fonction de la présence ou non des variables décrites dans ces critères. En final, parmi les 48 patients, 26 PR, 22 non-PR (autres diagnostics rhumatologiques) ont été diagnostiqués et 2 patients ont été perdus de vue. L'objectif respectif de ces deux études a été de placer l'IRM dans les critères ACR soit en l'ajoutant dans l'arbre décisionnel, soit en la substituant à la radiographie standard dans les critères ACR classiques.

Tableau 8. Pertinence des tests d'imagerie (+/- cliniques) pour le diagnostic de PR (niveau de preuve 3)						
Auteurs, année	Paramètres étudiés	Se %	Sp %	Précision %	VPP	VPN
Sugimoto et al., 1996 (29)	Place des variables dans l'arbre décisionnel (nb IRM réalisées)					
	Atteinte radio puis recherche FR puis recherche synovite : arbre décisionnel standard (0)	69	64	67	73	58
	Atteinte radio puis IRM (27)	100	73	89	84	100
	IRM puis recherche FR (27)	100	64	85	80	100
	IRM puis FR puis recherche synovite (27)	100	54	82	76	100
	FR puis IRM puis recherche synovite (17)	100	54	82	76	100
	Si atteinte radio recherche FR puis recherche synovite puis IRM (12)	100	54	82	76	100
	Si pas d'atteinte radio recherche FR puis IRM (17)	100	64	85	80	100
Sugimoto et al., 2000 (30)	Critères ACR 87					
	Format traditionnel	69	96	81	95	72
	Arbre décisionnel	77	91	83	95	74
	Place de l'IRM par rapport à chaque critère ACR					
	Critères ACR 87					
	Raideur matinale	77	73	75		
	Au moins trois synovites	62	91	75		
	Synovite des poignets	96	59	79		
	Synovite symétrique	73	91	81		
	FR positif	62	86	73		
	Nodule rhumatoïde	0	100	40		
	Imagerie par IRM					
	IRM (prise de contraste bilatérale)	96	86	94		

ACR : American College of Rheumatology, FR : facteur rhumatoïde, IRM : imagerie par résonance magnétique, nb : nombre, PR : polyarthrite rhumatoïde, Se : sensibilité, Sp : spécificité, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative.

Conclusion

L'introduction de l'IRM comme critère diagnostique (avec prise de contraste péri-articulaire ou prise de contraste péri-articulaire bilatérale) dans les critères ACR améliore la sensibilité (passage de 69 à 100 %) et la valeur prédictive positive (passage de 73 à 80 %) du diagnostic de la PR.

L'IRM pourrait être proposée soit en remplacement de la radiographie standard, soit en complément de cette dernière comme un des éléments contribuant au diagnostic de la PR.

3.3.4 Quelle est la place des critères biologiques et de l'IRM des poignets/doigts dans la prédiction du diagnostic de PR ?

Une étude a cherché à définir la place des critères biologiques et de l'IRM des poignets/doigts dans la prédiction du diagnostic de PR (31). Il s'agit d'une étude prospective portant sur des patients consécutifs qui se sont présentés dans une unité de diagnostic. Le diagnostic est défini par les critères ACR. 80 patients atteints de PR et 33 autres patients sans PR ont été suivis pendant un an. La durée moyenne des symptômes des PR à l'entrée était de 4,8 mois. Une IRM des deux poignets et mains a été réalisée. Plusieurs paramètres ont été évalués avec l'IRM (œdème osseux, érosion et synovite). La lecture a été faite par deux radiologues et validée par décision consensuelle. Les résultats sont indiqués dans le tableau 9.

Auteurs, année	Type d'étude Population	Méthode du diagnostic de référence	Variables explicatives		Odds-ratio	p
			¹ Technique courante	² Recherche clinique		
Tamai et al., 2006 (31)	Étude prospective 80 PR (durée moyenne des symptômes 4,8 mois) et 33 patients sans PR	Critères ACR 87	Anti-CCP2 ¹ et/ou IgM FR ²		7,42	0,0005
			MMP3 ²		2,87	0,14
			Synovite symétrique (IRM)		4,37	0,009
			Œdème osseux et/ou érosion (IRM)		5,48	0,007

ACR : American College of Rheumatology, anti-CCP2 : anticorps antipeptide cyclique citrulliné (2^e génération), IgM FR : isotype IgM du facteur rhumatoïde, MMP : métalloprotéinase, PR : polyarthrite rhumatoïde.

L'existence de synovite symétrique, la présence d'anti-CCP et/ou du FR et la présence d'œdème osseux et/ou d'érosion à l'IRM contribuent au diagnostic positif de PR. Le dosage de la métalloprotéinase n'est pas un élément pertinent pour le diagnostic de la PR. Le test n'est pas non plus réalisé en pratique courante.

Conclusion

À la synthèse de ces études, l'IRM pourrait être proposée comme examen pouvant être utile dans le diagnostic positif de l'affection (niveau de preuve 3).

3.3.5 Position des recommandations internationales concernant le diagnostic de la PR

Trois recommandations ont été retenues (32-34). Elles ont été publiées en 2000 pour deux d'entre elles.

Deux recommandations (32,33) proposent les critères ACR comme outil diagnostique de la PR. Il n'y a pas eu de recherche spécifique d'articles sur le diagnostic en raison du caractère universellement accepté et utile des critères ACR dans le diagnostic de la PR.

L'une d'elles (34) souligne l'absence de test diagnostique unique dans la PR, l'importance du diagnostic différentiel de la PR (arthrite virale, arthrite réactive, spondylarthropathie séronégative, connectivites, pseudopolyarthrite rhizomélisque, goutte polyarticulaire, fibromyalgie), différentes

affections médicales associées à des manifestations articulaires (sarcoïdose, affection thyroïdienne, endocardite infectieuse, hémochromatose, cheiro-arthropathie diabétique, syndrome paranéoplasique, myélome multiple).

Sont proposés les tests suivants utiles pour le diagnostic de la PR : vitesse de sédimentation, protéine C réactive, viscosité plasmatique, numération formule sanguine, dosage des électrolytes, urée sanguine, tests hépatiques, uricémie, analyse du liquide articulaire, bandelette urinaire, facteur rhumatoïde, facteur antinucléaire, radiographie articulaire.

Il est à noter l'absence de gradation de cette partie relative au diagnostic de la recommandation.

Conclusion

Il apparaît, mis à part le fait que ces recommandations méritent d'être mises à jour, que : les critères ACR seuls ne suffisent pas au diagnostic de PR et sont présentés dans l'article princeps comme des critères de classification de la PR.

L'élimination des autres diagnostics différentiels qui représentent l'ensemble des cadres nosologiques de la rhumatologie est une étape importante pour la validation du diagnostic de PR.

4 Quels sont les facteurs pronostiques et de sévérité de la PR ?

Le nombre d'articles lus a été de 78, seuls 23 d'entre eux ont été sélectionnés. Les autres articles ont été exclus pour les raisons suivantes : méthodologie inadaptée (n = 24), article non adapté à la question posée (n = 24), revue « générale » (n = 7).

Les études ont été classées selon le critère de sévérité étudié : l'atteinte radiologique ou le handicap.

Il est à signaler qu'aucune étude n'a traité du pronostic « mortalité » dans le contexte de la PR initiale.

4.1 Étude du rôle pronostique de différents critères dans le risque de développer une atteinte radiologique (19 articles)

Les différences sur les études sélectionnées qui ont recherché quels critères avaient un impact sur l'atteinte radiologique (critères pronostiques) dans la PR initiale sur le plan méthodologique (18,36-53) sont à souligner et sont détaillées ci-dessous dans le tableau 10.

Tableau 10. Étude du rôle pronostique de différents critères dans le risque de développer une atteinte radiologique			
Auteurs, année	Population cible des études	Critères radiologiques pronostiques étudiés (variables explicatives)	Méthodologie d'analyse statistique utilisée pour l'analyse du pronostic
Åman et al., 2000 (36)	Durée de la maladie < 1 an (avant diagnostic) Validation du diagnostic le plus souvent défini selon les critères ACR Traitement libre	Méthode de Larsen initialement décrite Mains et avant-pieds Lecture chronologique en aveugle par 1 lecteur Reproductibilité intra et interobservateurs Progression radiologique : variable rendue qualitative (score < ou > une valeur médicale) : score global, valeur médiane Évaluation de la dernière radiographie : à 3 ans*	Multivariée (régression logistique) : <i>odds-ratio</i>
Berglin et al., 2006 (37)	Durée de la maladie < 1 an (avant diagnostic) Validation du diagnostic le plus souvent défini selon les critères ACR Traitement libre	Méthode de Larsen modifiée Mains et avant-pieds Lecture chronologique (non précisé) en aveugle par 2 lecteurs (avec utilisation de la valeur moyenne de la lecture, ce paramètre n'étant pas précisé dans les autres études) Reproductibilité non étudiée ou étudiée mais non appliquée Progression radiologique : variable rendue qualitative (score < ou > à une valeur médicale) : score global, valeur médiane Évaluation de la dernière radiographie : à 2 ans	Univariée associée à une analyse multivariée (régression logistique) : <i>odds-ratio</i> et régression linéaire
Boers et al., 2001 (38)	Durée de la maladie < 2 ans (avant diagnostic) Validation du diagnostic le plus souvent défini selon les critères ACR Données issues d'un protocole thérapeutique	Méthode de Sharp modifiée Utilisation du score total de Sharp Mains Lecture chronologique en aveugle par 2 lecteurs (avec utilisation de la valeur moyenne de la lecture, ce paramètre n'étant pas précisé dans les autres études) Reproductibilité non étudiée ou étudiée mais non appliquée Progression radiologique : variable rendue qualitative (score < ou > une valeur médicale) : par articulation, apparition d'une atteinte radiologique Évaluation de la dernière radiographie : à 1 an	Multivariée (régression logistique) : <i>odds-ratio</i>

Tableau 10 (suite). Étude du rôle pronostique de différents critères dans le risque de développer une atteinte radiologique

Auteurs, année	Population cible des études	Critères radiologiques pronostiques étudiés (variables explicatives)	Méthodologie d'analyse statistique utilisée pour l'analyse du pronostic
Combe et al., 2001 (39)	Durée de la maladie < 1 an (avant diagnostic) Validation du diagnostic le plus souvent défini selon les critères ACR Traitement libre	Méthode de Sharp modifiée Utilisation du score total de Sharp ou d'érosion Mains et avant-pieds Lecture chronologique en aveugle par 2 lecteurs (avec utilisation de la valeur moyenne de la lecture) Reproductibilité intra et interobservateurs Progression radiologique : variable rendue qualitative (score < ou > une valeur médicale) : score global, valeur > erreur de la mesure Évaluation de la dernière radiographie : à 3 ans*	Univariée associée à une analyse multivariée (régression logistique) : <i>odds-ratio</i>
Drossaers-Bakker et al., 2002 (40)	Durée des symptômes < 5 ans (avant diagnostic) Validation du diagnostic : l'avis d'un rhumatologue expérimenté n'était pas précisé Absence d'information sur les modalités de prise en charge	Méthode de Larsen initialement décrite. Méthode de Sharp modifiée Utilisation du score total de Sharp Grosses articulations avec mains et pieds Pas de lecture chronologique En aveugle par 1 lecteur Reproductibilité non étudiée ou étudiée mais non appliquée Progression radiologique : variable rendue qualitative (score < ou > une valeur médicale) : score global, atteinte du score par 2/3 de la population étudiée Évaluation de la dernière radiographie : à 12 ans	Univariée associée à une analyse multivariée (régression logistique) : <i>odds-ratio</i>
Forslind et al., 2004 (41)	Durée de la maladie < 1 an (avant diagnostic) Validation du diagnostic le plus souvent défini selon les critères ACR Traitement libre	Méthode de Larsen initialement décrite Mains et avant-pieds Lecture chronologique en aveugle par 1 lecteur Reproductibilité intra-observateur Progression radiologique : variable rendue qualitative (score < ou > une valeur médicale) : score global, valeur médiane Évaluation de la dernière radiographie : à 2 ans*	Univariée associée à une analyse multivariée (régression logistique) : <i>odds-ratio</i> Expression des résultats avec outils diagnostiques (sensibilité, spécificité, etc.) dont les résultats ne sont pas montrés dans le tableau

Tableau 10 (suite). Étude du rôle pronostique différents critères dans le risque de développer une atteinte radiologique			
Auteurs, année	Population cible des études	Critères radiologiques pronostiques étudiés (variables explicatives)	Méthodologie d'analyse statistique utilisée pour l'analyse du pronostic
Garnero et al., 2002 (42)	<p>Durée de la maladie < 2 ans (avant diagnostic)</p> <p>Validation du diagnostic le plus souvent défini selon les critères ACR</p> <p>Données issues d'un protocole thérapeutique</p>	<p>Méthode de Sharp modifiée</p> <p>Utilisation du score total de Sharp</p> <p>Mains et avant-pieds</p> <p>Lecture chronologique en aveugle par 2 lecteurs (avec utilisation de la valeur moyenne de la lecture)</p> <p>Reproductibilité non étudiée ou étudiée mais non appliquée</p> <p>Progression radiologique : variable rendue qualitative (score < ou > une valeur médicale) : score global, valeur > erreur de la mesure</p> <p>Évaluation de la dernière radiographie : à 4 ans</p>	<p>Multivariée (régression logistique) : <i>odds-ratio</i></p> <p>Expression des résultats avec outils diagnostiques (sensibilité, spécificité, etc.) dont les résultats ne sont pas montrés dans le tableau</p>
Garnero et al., 2002 (43)	<p>Durée des symptômes < 3 ans</p> <p>Validation du diagnostic le plus souvent défini selon les critères ACR</p> <p>Données issues d'un protocole thérapeutique</p>	<p>Méthode de Sharp modifiée</p> <p>Utilisation du score total de Sharp ou les trois scores d'érosion, de pincement, total</p> <p>Mains et avant-pieds</p> <p>Lecture chronologique en aveugle par 2 lecteurs (avec utilisation de la valeur moyenne de la lecture)</p> <p>Reproductibilité non étudiée ou étudiée mais non appliquée</p> <p>Progression radiologique : variable rendue qualitative (score < ou > une valeur médicale) : score global, valeur > erreur de la mesure</p> <p>Évaluation de la dernière radiographie : à 1 an</p>	<p>Multivariée (régression logistique) : risque relatif</p>
Goronzy et al., 2004 (44)	<p>Durée des symptômes < 1 an</p> <p>Validation du diagnostic le plus souvent défini selon les critères ACR</p> <p>Algorithme thérapeutique</p>	<p>Méthode de Sharp initialement décrite</p> <p>Utilisation du score total de Sharp ou d'érosion</p> <p>Mains et avant-pieds</p> <p>Lecture chronologique (non précisé) en aveugle par 1 lecteur</p> <p>Reproductibilité non étudiée ou étudiée mais non appliquée</p> <p>Progression radiologique : variable rendue qualitative (score < ou > une valeur médicale) : score global, valeur > erreur de la mesure</p> <p>Évaluation de la dernière radiographie : à 2 ans</p>	<p>Multivariée (régression logistique) : <i>odds-ratio</i></p>

Tableau 10 (suite). Étude du rôle pronostique de différents critères dans le risque de développer une atteinte radiologique

Auteurs, année	Population cible des études	Critères radiologiques pronostiques étudiées (variables explicatives)	Méthodologie d'analyse statistique utilisée pour l'analyse du pronostic
Jansen et al., 2001 (45)	Durée des symptômes < 2 ans Validation du diagnostic le plus souvent défini selon les critères ACR Traitement libre	Méthode de Sharp modifiée Utilisation du score total de Sharp Mains et avant-pieds Pas de lecture chronologique En aveugle par 1 lecteur Reproductibilité non étudiée ou étudiée mais non appliquée Progression radiologique : variable rendue qualitative (score < ou > une valeur médicale) : score global, valeur médiane Évaluation de la dernière radiographie : à 1 an	Multivariée (régression logistique) : <i>odds-ratio</i>
Jansen et al., 2003 (46)	Durée des symptômes < 2 ans L'avis d'un rhumatologue expérimenté n'était pas précisé pour la validation du diagnostic Absence d'information sur les modalités de prise en charge	Méthode de Sharp modifiée Utilisation du score total de Sharp Articulations lues non précisées Mains et avant-pieds Lecture chronologique (non précisé) en aveugle par 1 lecteur Reproductibilité non étudiée ou étudiée mais non appliquée Progression radiologique : variable rendue qualitative (score < ou > une valeur médicale) : score global, variation > à l'erreur de la mesure Évaluation de la dernière radiographie : à 2 ans	Multivariée (régression logistique) : <i>odds-ratio</i>
Kaltenhauser et al., 2001 (47)	Durée des symptômes < 2 ans Validation du diagnostic le plus souvent défini selon les critères ACR Traitement libre	Méthode de Larsen modifiée Mains et avant-pieds Réalisation par rapport à la clinique non précisée Lecture chronologique (non précisé) par 2 lecteurs Reproductibilité non étudiée ou étudiée mais non appliquée Variable non rendue qualitative Évaluation de la dernière radiographie : à 4 ans	Univariée associée à une analyse multivariée (régression logistique) : <i>odds-ratio</i> Expression des résultats avec outils diagnostiques (sensibilité, spécificité, etc.) dont les résultats ne sont pas montrés dans le tableau

Tableau 10 (suite). Étude du rôle pronostique de différents critères dans le risque de développer une atteinte radiologique			
Auteurs, année	Population cible des études	Critères radiologiques pronostiques étudiées (variables explicatives)	Méthodologie d'analyse statistique utilisée pour l'analyse du pronostic
Lindqvist et al., 2005 (48)	<p>Durée des symptômes < 2 ans</p> <p>Validation du diagnostic le plus souvent défini selon les critères ACR</p> <p>Traitement libre</p>	<p>Méthode de Larsen initialement décrite</p> <p>Mains et avant-pieds</p> <p>Réalisation par rapport à la clinique non précisée</p> <p>Lecture chronologique (non précisé) par 2 lecteurs</p> <p>Reproductibilité (intra et inter-observateurs) non étudiée ou étudiée mais non appliquée</p> <p>Progression radiologique : variable rendue qualitative (score < ou > une valeur médicale) : score global, variation non précisée</p> <p>Évaluation de la dernière radiographie : à 5 et à 10 ans*</p>	Multivariée (régression logistique) : <i>odds-ratio</i>
Listing et al., 2000 (49)	<p>Durée des symptômes < 2 ans</p> <p>Validation du diagnostic le plus souvent défini selon les critères ACR</p> <p>Traitement libre</p>	<p>Méthode de Larsen initialement décrite</p> <p>Mains et avant-pieds</p> <p>Lecture chronologique en aveugle par 1 lecteur</p> <p>Reproductibilité inter et inter-observateurs</p> <p>Progression radiologique : variable rendue qualitative (score < ou > une valeur médicale) : score global, valeur > erreur de la mesure</p> <p>Évaluation de la dernière radiographie : à 5 et à 10 ans*</p>	Multivariée (régression logistique) : <i>odds-ratio</i>
McQueen et al., 2003 (50)	<p>Durée des symptômes < 6 mois</p> <p>Validation du diagnostic le plus souvent défini selon les critères ACR</p> <p>Traitement libre</p>	<p>Méthode de Sharp modifiée</p> <p>Utilisation du score total de Sharp</p> <p>Mains et avant-pieds</p> <p>Pas de lecture chronologique</p> <p>En aveugle par 2 lecteurs (avec utilisation de la valeur moyenne de la lecture, ce paramètre n'étant pas précisé dans les autres études)</p> <p>Reproductibilité inter-observateurs</p> <p>Variable non rendue qualitative</p> <p>Évaluation de la dernière radiographie : à 6 ans*</p>	Multivariée (régression linéaire)

Tableau 10 (suite). Étude du rôle pronostique de différents critères dans le risque de développer une atteinte radiologique			
Auteurs, année	Population cible des études	Critères radiologiques pronostiques étudiés (variables explicatives)	Méthodologie d'analyse statistique utilisée pour l'analyse du pronostic
Meyer et al., 2003 (51)	Durée de la maladie < 1 an Validation du diagnostic le plus souvent défini selon les critères ACR Traitement libre	Méthode de Sharp modifiée Utilisation du score total de Sharp ou les trois scores d'érosion, de pincement, total Mains et avant-pieds Lecture chronologique en aveugle par 2 lecteurs (avec utilisation de la valeur moyenne de la lecture) Reproductibilité intra et inter-observateurs Progression radiologique : variable rendue qualitative (score < ou > une valeur médicale) : score global, valeur > à l'erreur de la mesure Évaluation de la dernière radiographie : à 5 ans*	Multivariée (régression logistique) : <i>odds-ratio</i> Expression des résultats avec outils diagnostiques (sensibilité, spécificité, etc.) dont les résultats ne sont pas montrés dans le tableau
Nielen et al., 2005 (18)	Durée des symptômes < 3 ans Validation du diagnostic : l'avis d'un rhumatologue expérimenté n'était pas précisé Absence d'information sur les modalités de prise en charge	Méthode de Sharp modifiée Utilisation du score total de Sharp Mains et avant-pieds Lecture chronologique en aveugle par 1 lecteur Reproductibilité non étudiée ou étudiée mais non appliquée Progression radiologique : variable rendue qualitative (score < ou > une valeur médicale) : score global, valeur > erreur de la mesure Évaluation de la dernière radiographie : à 2 ans	Multivariée (régression logistique) : <i>odds-ratio</i>
Vencovsky et al., 2003 (52)	-	-	Analyse univariée seule
Wagner et al., 2003 (53)	Durée des symptômes < 2 ans Validation du diagnostic le plus souvent défini selon les critères ACR Traitement libre	Méthode de Larsen non précisée Mains et avant-pieds Réalisation par rapport à la clinique non précisée Lecture chronologique (non précisé) par 2 lecteurs Reproductibilité inter-observateurs Progression radiologique : variable rendue qualitative (score < ou > une valeur médicale) : score global, atteinte du score par 2/3 de la population étudiée Évaluation de la dernière radiographie : à 2 et 4 ans*	Univariée associée à une analyse multivariée (régression logistique) : <i>odds-ratio</i>

* : Seules les études ayant fait l'objet d'une précision quant à la reproductibilité de la lecture radiologique sont détaillées dans le tableau 11.

Tableau 11. Critères ayant un impact pronostique sur l'évolution radiologique (niveau de preuve 3)

Auteurs, année	Type d'étude Population	Critères étudiés	Impact pronostique des critères		Odds-ratio (IC 95 %)
			¹ Technique courante	² Recherche clinique	
Aman <i>et al.</i> , 2000 (36)	Cohorte de 63 PR consécutives de durée moyenne 7,6 (2-12) mois FR+ 73 % Érosions 57 %	Radio poignets, mains, pieds	Régression logistique		
		Au début et à 3 ans	ICTP > 4,6 µg/l		3,9 [1,3 - 11,9]
		Lecture chronologique en aveugle par 1 lecteur	FR + 1		3,9 [1,0 - 15,5]
		Méthode de Larsen : reproductibilité intra et interobservateurs : > 0,9	CRP ≥ 10 mg/l		2,6 [0,9 - 7,5]
		Changement médian du score (> 20)	ICTP > 4,6 µg/l + FR +		9,1 [2,5 - 32,9]
			ICTP > 4,6 µg/l + CRP ≥ 10 mg/l		6,2 [1,8 - 21,3]
	CRP ≥ 10 mg/l + FR +		5,7 [1,7 - 19,0]		

AKA : antikératine, anti-CCP : anticorps antipeptide citrulliné, APF, antipérinucléaire, ASC : aire sous la courbe, COMP : *cartilage oligomeric matrix protein*, CRP : C réactive protéine, FR : facteur rhumatoïde, DS : déviation standard, Glc-Gal-PYD : glucosyl-galactosyl-pyridoline, HAQ : *Health Assessment Questionnaire*, annexe 6, ICTP : *cross-linked carboxyterminal telopeptide* du collagène de type I, MMP-3 : métalloprotéinase 3, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, NS : non significatif, OR : *odds-ratio*, S : significatif, UA : unité arbitraire, VS : vitesse de sédimentation.

Tableau 11 (suite). Critères ayant un impact pronostique sur l'évolution radiologique (niveau de preuve 3)

Auteurs, année	Type d'étude Population	Critères étudiés	Impact pronostique des critères ¹ Technique courante ² Recherche clinique	Odds-ratio (IC 95 %)
Combe <i>et al.</i> , 2001 (39)	Cohorte de 191 PR consécutives Durée < 1 an Critères ACR 87 3,3 + 2,6 mois FR + 81 % Sharp total initial 3,6 ± 7,7	Radio poignets, mains, pieds au début et à 3 ans	Analyse univariée	
		Lecture en aveugle par 2 lecteurs	Score total de Sharp au début	5,0 [2,6 - 9,7]
		Méthode de Sharp modifiée	Sharp : érosion initiale	5,5 [2,8 - 10,8]
		CII inter et intra- observateur > 0,85	Sharp : pincement initial	2,6 [1,4 - 5,0]
		Moyenne des 2 scores	FR IgM	5,5 [2,5 - 12,2]
		Progression à 3 ans	FR IgA	5,2 [2,1 - 12,7]
		3,2 pour le score d'érosion	VS	2,8 [1,4 - 5,4]
		2,9 pour le score de pincement	HLA DRB1*04 positif	2,6 [1,4 - 4,9]
		3,4 pour le score global	CRP	2,9 [1,5 - 5,5]
			Raideur matinale	1,9 [1,0 - 6,1]
			Ac antipérimucléaires positifs	1,9 [1,1 - 3,7]
			Douleur, DAS, Score Ritchie, AKA, âge, HLA DRB1-*01, NAD, sexe, NAG, HAQ, manifestation extra-articulaire, anticalpastatine, antiRa33, FAN, YKL-40	NS NS NS
			Régression logistique (valeur médiane initiale)	
			Score d'érosion ≥ 1	5,12[2,17- 12,1]
	FR IgM positif 2	3,88 [1,41 - 10,6]		
	VS ≥ 33 1	3,44 [1,39 - 8,5]		
	DRB1*04 positif 1	2,88 [1,18 - 7,0]		

AKA : antikeratine, anti-CCP : anticorps antipeptide citrulliné, APF, antipérimucléaire, ASC : aire sous la courbe, COMP : *cartilage oligomeric matrix protein*, CRP : C réactive protéine, FR : facteur rhumatoïde, DS : déviation standard, Glc-Gal-PYD : glucosyl-galactosyl-pyridoline, HAQ : *Health Assessment Questionnaire*, annexe 6, ICTP : *cross-linked* carboxyterminal telopeptide du collagène de type I, MMP-3 : métalloprotéinase 3, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, NS : non significatif, OR : *odds-ratio*, S : significatif, UA : unité arbitraire, VS : vitesse de sédimentation.

Tableau 11 (suite). Critères ayant un impact pronostique sur l'évolution radiologique (niveau de preuve 3)

Auteurs, année	Type d'étude Population	Critères étudiés	Impact pronostique des critères	Odds-ratio (IC 95 %)
			¹ Technique courante	
			² Recherche clinique	
Listing et al., 2000 (49)	Cohorte de 183 PR Durée des symptômes < 24 mois Durée moyenne 11,1 + 3,1 mois Analyse sur 181 PR	Radio mains et pieds Au début, annuelle jusqu'à 5 ans, à 10 ans Méthode de Larsen Lecture chronologique par 2 lecteurs qui se sont partagés la lecture ICC inter-observateur 0,97 [0,96-0,99] ICC intra-observateur : 0,95 [0,92 – 0,97], non fait pour l'autre observateur qui est décédé Progression : Calcul de la différence entre score à 5 ans ou à 10 ans et score initial Progression si augmentation du score ≥ 11	Régression logistique Progression 0-5 ans 122 PR (93 en progression radio) VS (moyenne des trois 1ers mois) FR ¹ Epitope ⁴ Progression 5-10 ans 123 PR (61 en progression) FR ¹ VS moyenne ¹	1,081 [1,037 - 1,127] 0,306 [0,108 - 0,8 67] 0,146 [0,033 - 0,645] 0,193 [0,091 - 0,632] 1,040 [1,009 - 1,072]

AKA : antikératine, anti-CCP : anticorps antipeptide citrulliné, APF, antipérinucléaire, ASC : aire sous la courbe, COMP : cartilage oligomeric matrix protein, CRP : C réactive protéine, FR : facteur rhumatoïde, DS : déviation standard, Glc-Gal-PYD : glucosyl-galactosyl-pyridoline, HAQ : *Health Assessment Questionnaire*, annexe 6, ICTP : *cross-linked carboxyterminal telopeptide du collagène de type I*, MMP-3 : métalloprotéinase 3, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, NS : non significatif, OR : *odds-ratio*, S : significatif, UA : unité arbitraire, VS : vitesse de sédimentation.

Tableau 11 (suite). Critères ayant un impact pronostique sur l'évolution radiologique (niveau de preuve 3)

Auteurs, année	Type d'étude Population	Critères étudiés	Impact pronostique des critères ¹ Technique courante ² Recherche clinique	Odds-ratio (IC 95 %)
Lindqvist <i>et al.</i> , 2005 (48)	Cohorte prospective de 185 PR (critères ACR 1958) Durée moyenne des symptômes 11,6 ± 6,1 mois	Radio des mains et pieds	Régression logistique	OR calculés à partir de β
		Au début, annuelle jusqu'à 5 ans, à 10 ans	Progression 0-5 ans	
		Méthode de Larsen	VS ¹	1,40 [1,19 - 1,53]
		Lecture par 2 personnes	COMP ²	5,14 [1,38 - 19,1]
		Reproductibilité (intra, inter, lecture chronologique ou non) varie de 0,92 à 0,99	FR IgA ²	> 1000 [281 - > 1000]
		Érosion : si une articulation a un score de Larsen ≥ 2	Ac anti-CCP ¹	> 1000 [6,97 - > 1000]
			Anti-IL1-α ²	< 0,001 [< 0,01 - 0,03]
			Progression 0-10 ans	
			CRP ¹	1,52 [1,26 - 1,85]
			Ac anti-CCP ¹	> 1000 [> 1000 - > 1000]
McQueen <i>et al.</i> , 2003 (50)	42 PR, critères ACR 87, symptômes < 6 mois, durée médiane de 4 mois 42 patients à 1 an 40 patients à 2 ans 34 patients à 6 ans	Radio mains pieds	Régression linéaire	P (Test F)
		Au début, 1, 2, 6 ans	IRM : score œdème osseux	0,01
		Lecture en aveugle par 2 lecteurs non chronologique, mais connaissance si une radio au début ou à 6 ans	IRM : score érosion et œdème	0,01
		Méthode de Sharp modifié	IRM : score total	0,06
		Moyenne des deux	Douleur	0,05
		ICC Sharp :	CRP ¹	0,0002
		Au début : 73 % [50-86]	VS ¹	0,009
		A 6 ans : 97 % [94-98]	Sharp : score total ²	0,04
		ICC IRM 6 ans 84 % [69-92]	Synovite IRM, IRM dynamique, score d'érosion IRM, tendinite IRM, NAD, NAG,	NS
		Score de Sharp à 6 ans transformé en racine carrée	Ritchie, DAS, FR, épitope partagé (HLA)	NS

AKA : antikératine, anti-CCP : anticorps antipeptide citrulliné, APF, antipérinucléaire, ASC : aire sous la courbe, COMP : *cartilage oligomeric matrix protein*, CRP : C réactive protéine, FR : facteur rhumatoïde, DS : déviation standard, Glc-Gal-PYD : glucosyl-galactosyl-pyridoline, HAQ : *Health Assessment Questionnaire*, annexe 6, ICTP : *cross-linked carboxyterminal telopeptide du collagène de type I*, MMP-3 : métalloprotéinase 3, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, NS : non significatif, OR : *odds-ratio*, S : significatif, UA : unité arbitraire, VS : vitesse de sédimentation.

Tableau 11 (suite). Critères ayant un impact pronostique sur l'évolution radiologique (niveau de preuve 3)

Auteurs, année	Type d'étude Population	Critères étudiés	Impact pronostique des critères		Odds-ratio (IC 95 %)
			¹ Technique courante	² Recherche clinique	
Meyer <i>et al.</i> , 2003 (51)	Cohorte de 191 patients avec 4 critères ACR Durée < 1 an Suivi 5 ans 156 suivis pendant 5 ans Durée : 3,6 + 2,6 mois FR + 73 %	Radio mains et pieds	Régression logistique		
		Au début, à 3 et 5 ans	Ac Anti-CCP2 (50 Unités) ¹		E : 3,4 [1,6 - 7,2] P : 1,8 [0,8 - 3,6] E+P : 2,5 [1,2 - 5,0]
		Méthode de Sharp modifié : érosion E, pincement (P), E+P			
		Lecture chronologique par 2 lecteurs en aveugle	APF IgG (1/80) ¹		E : 1,3 [0,6 - 2,7] P : 2,4 [1,2 - 4,7] E+P : 2,4 [1,2 - 5,0]
		CII intra-observateur > 0,85			
		CII inter-observateur > 0,85			
		Moyenne des 2 scores	AKA IgG ¹		E : 1,2 [0,5 - 2,5] P : 1,4 [0,7 - 2,8] E+P : 1,3 [0,6 - 2,6]
		Progression à 5 ans			
		4,1 pour le score d'érosion			
		3,2 pour le score de pincement			
5,5 pour le score global	FR IgM ou IgG (≥ 20 UA/ml) ²		E : 1,2 [0,5 - 2,8] P : 0,5 [0,2 - 1,1] E+P : 0,7 [0,3 - 1,5]		

AKA : antikératine, anti-CCP : anticorps antipeptide citrulliné, APF, antipérinucléaire, ASC : aire sous la courbe, COMP : *cartilage oligomeric matrix protein*, CRP : C réactive protéine, FR : facteur rhumatoïde, DS : déviation standard, Glc-Gal-PYD : glucosyl-galactosyl-pyridoline, HAQ : *Health Assessment Questionnaire*, annexe 6, ICTP : *cross-linked carboxyterminal telopeptide du collagène de type I*, MMP-3 : métalloprotéinase 3, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, NS : non significatif, OR : *odds-ratio*, S : significatif, UA : unité arbitraire, VS : vitesse de sédimentation.

Tableau 11 (suite). Critères ayant un impact pronostique sur l'évolution radiologique (niveau de preuve 3)

Auteurs, année	Type d'étude Population	Critères étudiés	Impact pronostique des critères ¹ Technique courante ² Recherche clinique	Odds-ratio (IC 95 %)
Wagner <i>et al.</i> , 2003 (53)	Cohorte prospective de PR (critères ACR) dont les symptômes évoluent depuis < 2 ans 87 patients suivis 24 mois Durée PR mois médiane (25-75 %) 6,1 (3,4-11,3) 77 patients suivis 48 mois Durée PR mois médiane (25-75 %) 6,3 (3,7-11,5) FR+ 71 % Érosions 71 %	Radio poignets, mains, pieds Au début et à chaque visite (6 mois, 1, 2, 4 ans) Lecture par 2 lecteurs indépendants Méthode de Larsen Faible variabilité interobservateurs non chiffrée Progression radio : A : < 27 vs ≥ 27 à 24 mois B : < 35 vs ≥ 35 à 48 mois	Analyse univariée	
			A (24 mois) (n = 87)	
			HLA Epitope partagé +	5,83 [1,8 - 18,88]
			HLA Epitope partagé + DR4+	4,3 [1,67 - 11,06]
			HLA DQRA	6,57 [1,78 - 24,17]
			HLA DQ3RA	3,9 [1,52 - 10,0]
			HLA DQ5RA5	1,27 [0,49 - 3,29]
			B (48 mois) (n=77)	
			Épitope partagé +	2,75 [0,95 - 7,98]
			Épitope partagé + DR4+	3,86 [1,45 - 10,29]
			HLA DQRA	3,8 [1,14 - 12,67]
			HLA DQ3RA	4,35 [1,6 - 11,75]
			HLA DQ5RA5	0,83 [0,3 - 2,28]
			Régression logistique	
			à 24 mois	
			HLA DR4 1	3,64 (p = 0,007)
			HLA DQB1*0301 1	2,45 (p = 0,098)
HLA DRB1*04 1	3,63 (p = 0,007)			
HLA QKRAA 1	5,13 (p = 0,003)			
HLA QRRAA 1	3,87 (p = 0,013)			
à 48 mois				
HLA DR4 1	2,5 (p = 0,07)			
HLA DRB1*04 1	2,51 (p = 0,068)			
HLA Epitope partagé DRB1*04 1	3,86 (p = 0,007)			

AKA : antikératine, anti-CCP : anticorps antipeptide citrulliné, APF, antipérinucléaire, ASC : aire sous la courbe, COMP : *cartilage oligomeric matrix protein*, CRP : C réactive protéine, FR : facteur rhumatoïde, DS : déviation standard, Glc-Gal-PYD : glucosyl-galactosyl-pyridoline, HAQ : *Health Assessment Questionnaire*, annexe 6, ICTP : *cross-linked* carboxyterminal telopeptide du collagène de type I, MMP-3 : métalloprotéinase 3, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, NS : non significatif, OR : *odds-ratio*, S : significatif, UA : unité arbitraire, VS : vitesse de sédimentation.

Tableau 11 (suite). Critères ayant un impact pronostique sur l'évolution radiologique (niveau de preuve 3)

Auteurs, année	Type d'étude Population	Critères étudiés	Impact pronostique des critères	
			¹ Technique courante	² Recherche clinique
Forslind <i>et al.</i> , 2004 (41)	Étude prospective 453 patients consécutifs (durée PR < 1 an, critères ACR) Sérum disponible de 379 patients FR + 61 % Larsen médian (25-75 ^e percentile) : 4 (0-10)	Radio poignets, mains, pieds Au début et à 2 ans	Analyse univariée Larsen > 4	9,9 [5,8 - 16,6]
		Méthode de Larsen, 32 articulations Score 0-200	Ac Anti-CCP2 (25 UA/ml) FR (20 UA/ml) + VS > 29 CRP > 19 mg/l	2,9 [1,8 - 4,6] 2,6 [1,6 - 4,1] 2,5 [1,6 - 4,0] 1,9 [1,2 - 3,0]
		Lecture chronologique par 1 lecteur en aveugle	Âge > 55 ans Sexe masculin Tabagisme ancien ou en cours	2,1 [1,3 - 3,3] 1,8 [1,1 - 2,9] 1,9 (1,2 - 3,0]
		CII intraobservateurs : 0,97 [0,93-0,99] sur les radios initiales De 0,99 [0,98-,99] sur les radios à 2 ans	Durée, HLADR1-04, DAS28, douleur, HAQ	NS
		Progression radiologique (médiane) : différence du score de 8	Régression logistique Score initial de Larsen ² Ac anti-CCP2 (25 UA/ml) + VS ¹	9,3 [5,3 - 16,2] 3,0 [1,7 - 5,2] 1,8 [1,0 - 3,1]

AKA : antikératine, anti-CCP : anticorps antipeptide citrulliné, APF, antipérinucléaire, ASC : aire sous la courbe, COMP : *cartilage oligomeric matrix protein*, CRP : C réactive protéine, FR : facteur rhumatoïde, DS : déviation standard, Glc-Gal-PYD : glucosyl-galactosyl-pyridoline, HAQ : *Health Assessment Questionnaire*, annexe 6, ICTP : *cross-linked carboxyterminal telopeptide* du collagène de type I, MMP-3 : métalloprotéinase 3, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, NS : non significatif, OR : *odds-ratio*, S : significatif, UA : unité arbitraire, VS : vitesse de sédimentation.

4.2 Synthèses des données de pronostic sur les polyarthrites rhumatoïdes initiales

Aucune des études présentées dans le tableau 11 n'a évalué la place du traitement de fond comme critère diagnostique dans la PR initiale.

En revanche, 2 études non présentées dans le tableau 11 ont étudié cette variable. La première étude, Goronzy *et al.* (44) n'a pas retrouvé l'impact pronostique de la réponse thérapeutique dans le risque d'érosion à 2 ans.

La deuxième étude (42) a étudié le risque de progression radiologique définie comme une augmentation d'au moins 2 unités par an par rapport au score initial gradué selon la méthode de Sharp modifiée (radiographie des mains et pieds, au début, à 28, 56 semaines et 4 ans). Les patients étaient issus d'un essai randomisé étudiant l'association méthotrexate et salazopyrine *versus* méthotrexate seul. Il s'agissait de 155 PR au début (durée moyenne de 5 ± 5 mois).

Une analyse de régression logistique a été réalisée et les critères du risque de progression radiologique retrouvés ont été : groupe thérapeutique (association méthotrexate et salazopyrine *versus* monothérapie 0,29 [0,1-0,86], le fragment du collagène, CTXI (tertile le plus élevé, 7,9 [2,1-29,4], le score de Sharp (≤ 4 *versus* > 4 , 3,3 [1,1-9,9], la VS (tertile le plus élevé, 3,9 [1,1-13,5], le FR positif (10,3 [3-35]).

On peut citer l'étude de Drossaers-Bakker *et al.* qui est détaillée pour le HAQ plus loin dans l'argumentaire (40) et qui a proposé, au terme de l'analyse, un arbre décisionnel du risque de progression radiologique. Il s'agissait des données d'une cohorte de 112 femmes atteintes de PR, suivies pendant 12 ans, dont la durée moyenne des symptômes évoluait en moyenne depuis 1 an (0-5 ans) au début de l'étude. Les modalités du diagnostic de la PR n'étaient pas clairement précisées.

Les auteurs avaient défini pour le score articulaire (Sharp modifié), le score HAQ et l'évolution de la maladie une classification de la PR en gravité modérée et en gravité sévère correspondant respectivement au tertile le plus bas et au tertile le plus élevé.

Pour le critère « évolution de la maladie », ils avaient utilisé l'aire sous la courbe du DAS et l'atteinte radiologique. Une évolution modérée était caractérisée par un DAS sous la courbe et un score articulaire situés au tertile le plus bas. Pour une évolution sévère, seul un des deux critères situés au tertile le plus haut répondait à cette définition.

Une analyse univariée montrait que les facteurs suivants permettent de différencier significativement les patientes ayant une PR de gravité modérée ou sévère des autres patientes : le nombre de synovites, l'indice de Ritchie, le FR, le score du DAS, le HAQ, la présence de l'épitope partagé, la présence d'un haplotype non protecteur, le score de Sharp.

Dans un second temps, des modèles de régressions logistiques avec une validation croisée des groupes de patientes ayant une PR de gravité modérée ont été réalisés pour les trois critères à étudier dans le pronostic de la PR : dommage articulaire, HAQ, évolution de la maladie. Ces modèles permettaient une prédiction à l'échelon individuel de l'ordre de 80 % à 88 % des patientes à forme modérée et sévère de la maladie. Les valeurs prédictives positives et négatives étaient respectivement supérieures à 80 % et 70 % pour les trois variables étudiées.

Les auteurs ont pu élaborer un arbre de décision de prédiction d'atteinte articulaire sévère en fonction de la positivité ou non du FR, puis de l'existence ou non d'érosion initiale, puis du nombre de synovites.

Par exemple, la positivité du FR, l'existence d'érosion et de plus de 6 synovites exposaient au risque de progression articulaire à 12 ans de 89 %. Ce dernier était de 35 % si ces critères (positivité du FR, existence d'érosion) étaient négatifs, ou si le nombre de synovites était inférieur à 6.

Conclusion

L'analyse de la littérature à partir des données présentées ou non dans le tableau 11 met en évidence l'importance des critères suivants utilisés en pratique courante dans le risque de progression radiologique :

- le nombre de synovites ;
- l'existence d'un syndrome inflammatoire ;
- l'atteinte radiologique initiale ;
- la positivité du FR ;
- la présence d' Ac anti-CCP.

4.3 Quel est l'impact de la présence des anti-CCP2 avant tout symptôme de PR sur le risque de progression radiologique en cas de survenue d'une PR par la suite ?

Berglin *et al.* (37) ont suivi une cohorte de 138 PR (dont 72 femmes), répondant aux critères ACR 87, précoces (durée médiane de 7 mois [interquartiles de 5 à 9 mois]), et disposaient pour 93 de ces patients, d'un sérum conservé dans le cadre d'un don du sang 3 ans (médiane) avant le début des symptômes (interquartiles de 1,1 à 5,3 ans).

Résultats : parmi ces 93 patients, ils retrouvaient une positivité des FR IgM, IgA et IgG et des Ac anti-CCP2 dans respectivement 20 %, 36,9 %, 16,9 % et 32,3 % des cas avant le diagnostic de la PR.

Lors du diagnostic, la positivité de ces mêmes variables était de 85,7 %, 78,6 %, 46,8 %, et 85,7 %.

Conclusion

Le premier intérêt de l'étude est d'avoir mis en évidence une atteinte radiologique (méthode de Larsen modifiée réalisée par 2 lecteurs, progression au-dessus de la médiane à 2 ans) significativement plus importante au début du diagnostic chez les patients ayant des Ac anti-CCP2 positifs avant la survenue de la PR (8 unités arbitraires (UA) \pm 1,5 [anti-CCP+, n = 25] *versus* 5 UA \pm 0,7 [anti-CCP2 -, n = 58], p < 0,05).

Le second intérêt de l'étude est d'avoir mis en évidence l'évolution de l'atteinte radiologique qui est plus importante à 2 ans si le patient a des Ac anti-CCP2 positifs avant le diagnostic de la PR [14 UA \pm 2,3 [anti-CCP+, n = 19] *versus* 9 UA \pm 1,2 [anti-CCP -, n = 49], p < 0,05).

4.4 Quels sont les critères du risque de passage à la chronicité et quels sont les critères déterminant le risque d'atteinte radiologique ?

L'étude de Visser *et al.* (22) présentée dans le tableau 3 dans le chapitre diagnostic mérite d'être représentée à ce niveau.

Il s'agissait d'une étude prospective de 524 patients ayant au moins une arthrite et des symptômes évoluant depuis moins de 2 ans. Le nombre médian de synovites était de 2 (0-14).

Les auteurs ont étudié à 2 ans le devenir de ces patients qui ont été classés dans 3 groupes :

- arthrite limitée (313 patients) ;
- arthrite chronique non érosive (n = 84, au moins une synovite persistante et/ou un traitement de fond ou corticothérapie les 3 mois précédant l'évaluation à 2 ans) ;
- arthrite chronique érosive (n = 127, en plus des caractéristiques cliniques l'existence d'un score d'érosion \geq 1 par la méthode de Sharp modifiée).

La comparaison « arthrite limitée » *versus* « arthrite chronique non érosive », trouvait un *odds-ratio* supérieur à 2,5 pour les critères suivants :

- symptômes évoluant depuis plus de 6 mois ;
- présence d'un FR positif ;
- présence d'Ac anti-CCP ;
- existence d'érosion radiologique.

Lorsque l'on regarde le risque d'avoir une arthrite chronique érosive *versus* une arthrite chronique non érosive, ce sont les paramètres suivants (*odds-ratio* > 2,5) qui sont retrouvés :

- positivité du FR ;
- positivité des anti-CCP ;
- érosion radiologique initiale.

4.5 Quels sont les facteurs pronostiques ayant un impact sur l'incapacité fonctionnelle mesurée par le score du HAQ (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ, annexe 6) ?

Le *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) est un outil d'incapacité fonctionnelle validé dans la polyarthrite rhumatoïde et est décrit dans l'annexe 6.

L'évaluation de l'activité de la maladie se fait par l'utilisation du *Disease Activity Score* (DAS) présenté en annexe 3 qui associe des critères d'évaluation clinique de la maladie à la vitesse de sédimentation. Le DAS est un indice composite d'activité de la PR élaboré par l'EULAR (*European League against rheumatism*) et développé initialement pour 44 articulations pour le nombre de synovites et pour 53 sites de l'indice de Ritchie (annexe 2). (54-58).

Cinq études ont évalué les facteurs pronostiques pouvant avoir un impact sur l'incapacité fonctionnelle mesurée par le score HAQ. Quatre d'entre elles sont synthétisées dans le tableau 12 ci-dessous (59-62).

recommandation supplémentaire

Tableau 12. Facteurs pronostiques ayant un impact sur l'incapacité fonctionnelle, HAQ (niveau de preuve 3)

Auteurs, année	Type d'étude Population	Critère étudié	Facteurs pronostiques	Résultats
Drosseaers-Bakker et al., 1999 (59)	<p>Cohorte de femmes ayant une PR incidente recrutée dans le cadre d'une étude contrôle de 6 ans (impact des hormones et PR) sollicitées pour l'étude présente</p> <p>132 PR dont 112 avec données analysables suivi médian 12 ans (10-14 ans)</p> <p>Médiane durée symptômes d'un an (0-5), FR IgM + 71 %</p>	HAQ à 12 ans	<p>Analyse univariée</p> <p>Activité (DAS, RM, NAG, Ritchie, EVA fatigue, EVA activité, VS), atteinte articulaire (articulation non alignée, Sharp mains/pieds, Larsen grosses articulations), état psychosocial (EMIR santé psychologique/interaction sociale, RAND bien-être/changement santé/perception santé générale) état général (EVA douleur, EMIR douleur, comorbidité)</p> <p>Régression multiple</p> <p>Âge Durée PR Activité Atteinte articulaire Psychosocial EVA douleur Comorbidité Constante % variance expliquée</p>	<p>p < 0,001 pour tous les facteurs sauf pour le critère EMIR santé psychosociale p = 0,006 et sauf pour comorbidités p = 0,013</p> <p>Coefficient (IC 95 %)</p> <p>- 0,0065 (- 0,02 ; 0,007) 0,043 (- 0,01 ; - 0,097) 0,22 (0,081 ; 0,0369) 0,37 (0,254 ; 0,482) - 0,28 (- 0,42 ; - 0,14) - 0,0005 (- 0,007 ; 0,006) 0,068 (- 0,156 ; 0,292) 72 %</p>

CPR : protéine C réactive, DAS : Disease Activity Score, EMIR : échelle de mesure de l'impact de la PR, EVA : échelle visuelle analogique, HAQ : Health Assessment Questionnaire, NAG : nombre d'articulations gonflées, RM : raideur matinale, VS : vitesse de sédimentation.

Tableau 12 (suite). Facteurs pronostiques ayant un impact sur l'incapacité fonctionnelle, HAQ (niveau de preuve 3)				
Auteurs, année	Type d'étude Population	Critère étudié	Facteurs pronostiques	Résultats
Jansen <i>et al.</i> , 2000 (60)	Cohorte de PR Symptômes < 3 ans Critères ACR dans l'année qui suit l'entrée dans l'étude FR + 50 % Érosions 30 %	HAQ au début, à 3, 6, 9, 12 mois HAQ au début et 1 an (médiane) Variables dichotomisées	Régression logistique	Odds-ratio (IC 95 %)
			HAQ à l'entrée	
			DAS	2,64 [1,9 - 4,37]
			CRP	1,38 [1,13 - 1,67]
			HAQ à 1 an	
			HAQ initial	2,98 [1,52 - 5,86]
			Douleur (EVA)	1,02 [1,00 - 1,04]
Combe <i>et al.</i> , 2003 (61)	PR < 1 an de durée, cohorte suivie 5 ans Durée 3,6 + 2,6 mois FR + 81 %	HAQ au début, à 3 et 5 ans HAQ variable continue Idem pour les autres variables	Régression multiple	Coefficient (p)
			(HAQ à 5 ans)	0,3943 (p < 0,0001)
			HAQ initial	0,008 (p = 0,006)
			VS	0,005 (p = 0,01)
			CRP	0,0214 (p = 0,045)
			Indice de Ritchie	(p = 0,047)
	Érosion ou non au début			

CPR : protéine C réactive, DAS : *Disease Activity Score*, EMIR : échelle de mesure de l'impact de la PR, EVA : échelle visuelle analogique, HAQ : *Health Assessment Questionnaire*, NAG : nombre d'articulations gonflées, RM : raideur matinale, VS : vitesse de sédimentation.

Tableau 12 suite. Facteurs pronostiques ayant un impact sur l'incapacité fonctionnelle, HAQ (niveau de preuve 3)

Auteurs, année	Type d'étude Population	Critère étudié	Facteurs pronostiques	Résultats
Odegard <i>et al.</i> , 2006 (62)	PR < 4 ans durée	HAQ au début, à 1,2, 5 et 10 ans HAQ variable continue	Régression multiple (HAQ) Score de Sharp pour radio	Coefficient (p)
	Suivi 10 ans		Durée du suivi	0,064 (p = 0,038)
	Durée 2,2 ± 1,2 ans	Deux méthodes pour l'expression de l'atteinte radio comme variable explicative (Sharp modifié) : score de Sharp, progression radiologique (variable continue)	Sexe féminin	0,345 (p < 0,001)
	FR + 69 %		Durée PR	0,06 (p = 0,056)
			Âge (ans)	0,008 (p < 0,001)
			VS	0,01 (p < 0,001)
			Score de Sharp	0,003 (p = 0,02)
			Progression radiologique	
			Sexe féminin	0,381 (p < 0,001)
			Âge (ans)	0,009 (p = 0,006)
		VS	0,011 (p < 0,001)	
		Progression radiologique	0,012 (p = 0,019)	

CPR : protéine C réactive, DAS : *Disease Activity Score*, EMIR : échelle de mesure de l'impact de la PR, EVA : échelle visuelle analogique, HAQ : *Health Assessment Questionnaire*, NAG : nombre d'articulations gonflées, RM : raideur matinale, VS : vitesse de sédimentation.

Dans un autre travail, Maillefert *et al.* (63) ont étudié l'impact de l'évolution de l'atteinte radiologique sur l'incapacité à 5 ans dans la PR. À partir d'une cohorte prospective de patients consécutifs répondant aux critères ACR de PR évoluant depuis moins d'un an et non traitée, une évaluation clinique (HAQ au début et à 5 ans ; DAS 28 au début, à 1 an et à 5 ans) et une évaluation radiologique (radiographies des mains et des pieds, au début et à 1 an, méthode de Sharp modifiée, lecture chronologique en aveugle par rapport à la clinique par un seul lecteur, corrélation intra-observateur > 0,85) ont été effectuées. La durée moyenne de la durée de la PR était de $3,6 \pm 2,6$ mois. Une recherche du seuil pertinent de la progression radiologique (changement absolu du score radiologique rendu dichotomique) à 1 an prédisant le score HAQ à 5 ans (≥ 1) a été effectuée par une analyse des courbes de ROC. Un changement de 2 points du score radiologique global prédit le risque d'avoir un score HAQ ≥ 1 à 5 ans avec une sensibilité de 67 %, une spécificité de 54 %, une valeur prédictive positive et négative respectivement de 33 % et 83 %.

Conclusion

Ces données montrent le poids de l'activité de la maladie, du score HAQ initial et de l'atteinte radiologique dans le risque d'un handicap plus sévère. Le poids de l'âge, du sexe féminin mériterait d'être confirmé par d'autres études.

4.6 Position des recommandations internationales sur le pronostic et l'évaluation initiale de la PR

Les recommandations retenues abordent les facteurs de mauvais pronostic (33,35), qui sont les suivants :

- nombreuses articulations actives (33,35) ;
- atteinte des grosses articulations (33) ;
- présence de manifestation extra-articulaire (33) ;
- VS ou CRP élevée au début (33,35) ;
- positivité du FR (33,35) ;
- présence d'érosion à la radiographie au début (35), apparition rapide d'érosion (33) ;
- incapacité fonctionnelle au début (33,35) ;
- facteurs sociodémographiques défavorables (33,35) ;
- délai d'instauration du traitement de fond (33).

Les recommandations Guipcar (33) abordent les données de l'évaluation initiale à faire devant une PR :

- l'évaluation et la prise en charge doivent se faire par un médecin familiarisé dans la prise en charge et le traitement de cette affection ;
- l'évaluation initiale comprend l'histoire et l'examen clinique ;
- l'évaluation et le suivi sont basés soit sur une évaluation minimale de paramètres incluant les indices articulaires (douleur et synovite), l'évaluation globale de la douleur par le patient (EVA), l'évaluation globale de la maladie (EVA), l'incapacité fonctionnelle (HAQ), les protéines de l'inflammation aiguë (VS, CRP), la recherche de l'atteinte radiologique (radiographie des mains, pieds et poumon au début, puis annuelle les 3 premières années pour les radiographies des mains et des pieds), soit l'évaluation et le suivi sont basés sur le DAS ;
- l'évaluation initiale et ultérieure doit rechercher les critères de mauvais pronostic ;
- la prise en compte de facteurs sociaux et psychologiques dans l'évaluation de la douleur et le développement de l'incapacité ;
- une évaluation minutieuse est recommandée à la recherche d'une infection tuberculeuse latente avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur, thérapie par anti-TNF et corticothérapie > 15 mg/j. En cas de tuberculose latente, une prophylaxie par isoniazide est recommandée.

5 Définition des termes : polyarthrite rhumatoïde active, polyarthrite rhumatoïde sévère, polyarthrite rhumatoïde évolutive, et polyarthrite rhumatoïde grave

Il n'existe pas dans la littérature de consensus sur la définition d'une polyarthrite rhumatoïde active, ni sur la définition d'une polyarthrite rhumatoïde sévère, évolutive, ni sur la définition de la polyarthrite rhumatoïde grave et évolutive. Pourtant, ce sont les termes utilisés pour caractériser la polyarthrite rhumatoïde dans les mentions des RCP des différents médicaments ayant cette indication.

Les recommandations définissent les niveaux d'activité et de rémission, d'évolutivité de sévérité, et de gravité de la polyarthrite rhumatoïde et précisent un modèle de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde qui peut être utilisé pour rédiger les référentiels qui forment le socle des protocoles de prise en charge des patients avec exonération du ticket modérateur.

Après discussion des études concernant les critères associés à la sévérité et au pronostic de la maladie, les définitions suivantes sont proposées.

5.1 Polyarthrite rhumatoïde active

L'activité de la polyarthrite rhumatoïde s'évalue habituellement en utilisant le DAS 28 (annexe 3). Il est recommandé en pratique courante, mais il ignore certaines localisations, telles que les hanches, les avant-pieds et les chevilles. Ces atteintes doivent être prises en compte lorsqu'elles sont exclusives et/ou prédominantes (accord professionnel) :

- une PR en rémission se définit par un score de DAS 28 < 2,6 ;
- une PR de faible niveau d'activité se définit par un score de DAS 28 ≤ 3,2 ;
- une PR « active » se définit par un score de DAS 28 > 3,2 ;
- une PR « modérément active » se définit par un score de DAS 28 > 3,2 et ≤ 5,1 ;
- une PR « très active » se définit par un score de DAS 28 > 5,1.

5.2 Polyarthrite rhumatoïde sévère

Une polyarthrite rhumatoïde sévère se définit par l'existence d'un handicap fonctionnel mesuré par le HAQ (≥ 0,5), et/ou par l'existence ou la progression de lésions structurales en imagerie, et/ou par l'existence de manifestations systémiques.

5.3 Polyarthrite rhumatoïde évolutive

Une polyarthrite rhumatoïde évolutive se définit comme une polyarthrite rhumatoïde active ou avec une progression structurale ou fonctionnelle dans le temps.

5.4 Polyarthrite rhumatoïde grave

Une polyarthrite rhumatoïde grave est une polyarthrite rhumatoïde sévère ou justifiant pour son contrôle un traitement de fond continu.

6 Intérêt de la mise en route d'un traitement de fond précoce

6.1 Synthèse des données de la littérature

Seize articles ont été lus, seuls 3 ont été conservés (64-66) et les autres exclus pour motifs suivants : problème méthodologique (n = 8), revue générale (n = 3), non adapté à la question posée (n = 2).

Il s'agit de la mise en route du traitement de fond de la PR que l'on doit opposer au traitement symptomatique. Le traitement de fond a pour objectif de contrôler l'activité de la maladie et de prévenir l'évolution des poussées de la maladie, le handicap de cette affection et l'atteinte ostéo-articulaire.

Le tableau 13 décrit les articles traitant de l'intérêt de la mise en route d'un traitement de fond précoce dans la PR débutante.

recommandation suspendue

**Tableau 13. Intérêt du diagnostic et du traitement précoce
(via l'envoi des patients vers des centres rhumatologiques) sur le contrôle de la PR (niveau de preuve 3)**

Auteurs, année	Type d'étude Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats
Lard et al., 2001 (64)	Comparative prospective 2 cohortes de PR au début A. PR suivie de 01/1993 à 12/1995, n = 109 Durée des symptômes à 1 ^{re} visite 162 jours (89-311) B. PR suivie de 01/1996 à 12/1998, n = 97 Durée des symptômes à 1 ^{re} visite 128 jours (62 - 245)	A. Traitement symptomatique, puis traitement de fond, médiane durée du traitement de fond 123 (50-273) jours B. Traitement de fond plus précoce, médiane durée traitement de fond 15 (14-22) jours La seule différence entre les groupes est la durée de la PR (p < 0,001) Traitement de fond : HCQ ou SLZ	À 2 ans Score de Sharp modifié (lecture aveugle, chronologique, ICC 0,95) HAQ DAS, CRP	Score de Sharp : moindre progression B > A , p = 0,001 HAQ : pas de différence DAS, CRP B > A , p < 0,05
van Aken et al., 2004 (65)	Même étude que précédemment Suivi à 4 ans	A n = 78, médiane durée traitement 152 jours (55-293) B. n = 75, médiane durée traitement 15 (14-21) jours	À 4 ans Sharp modifié	Comparaison du score au début et à 4 ans Progression de 2,5 points par an dans A <i>versus</i> dans B, p = 0,032

**Tableau 13 (suite). Intérêt du diagnostic et du traitement précoce
(via l'envoi des patients vers des centres rhumatologiques) sur le contrôle de la PR (niveau de preuve 3)**

Auteurs, année	Type d'étude Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats
Nell et al., 2004 (66)	<p>Étude prospective double comparative (cas contrôle) non randomisée de patients ayant accès à une unité de diagnostic de PR au début</p> <p>A. 20 PR précoces consécutives (A) (médiane durée 3 mois avant traitement)</p> <p>B. 20 PR (médiane durée 12 mois) appariée sur l'âge et le sexe aux patients du groupe précédent (B)</p> <p>C. 20 PR précoces pour valider les résultats de (A)</p>	<p>Le traitement de fond était instauré librement dans chacun des groupes par le rhumatologue habituel</p> <p>L'objectif de cette étude était de démontrer l'intérêt d'un traitement instauré le plus précocement possible quel que soit le traitement de fond instauré</p> <p>Les critères d'évaluation étaient le DAS et le score de Larsen radio</p> <p>Suivi 36 mois</p> <p>Traitement de fond : SLZ ou MTX</p>	<p>Principaux :</p> <p>mise en évidence de l'intérêt d'instaurer précocement un tt de fond sur :</p> <p>- différence de l'activité : DAS 28</p> <p>- et progression radiologique (méthode de Larsen)</p> <p>Secondaires :</p> <p>HAQ</p> <p>ACR 20, 50, 70</p>	<p>Principaux :</p> <p>DAS 28 : - 2,72 (A) <i>versus</i> - 1,61 (B) *</p> <p>Progression radiologique</p> <p>Au début : 3,6 ± 4,4 (A) <i>versus</i> 11,3 ± 10 (B) *</p> <p>À 3 ans : 3,6 ± 6,5 (A) <i>versus</i> 14,7 ± 9,9 (B) *</p> <p>Secondaires :</p> <p>HAQ : - 0,7 (A) <i>versus</i> - 0,4 (B) *</p> <p>EVA douleur : - 40,4 (A) <i>versus</i> - 24,9 (B) *</p> <p>EVA globale : - 38 (A) <i>versus</i> - 19,5 (B) *</p> <p>NAG : - 7,5 (A) <i>versus</i> - 4,8 (B)</p> <p>ACR 20 : 70 % (A) <i>versus</i> 40 % (B)</p> <p>ACR 50 : 60 % (A) <i>versus</i> 25 % (B) *</p> <p>ACR 70 : 55 % (A) <i>versus</i> 20 % (B) *</p> <p>Pas de différence (A) <i>versus</i> (C) sur DAS 28 et progression radiologique</p>

* p < 0,05, ACR : *American College of Rheumatology*, ACR 20, 50 ou 70 : critères de réponses, annexe 7, CRP : protéine C réactive, DAS : *Disease Activity Score*, EVA : échelle visuelle analogique, HAQ : *Health Assessment Questionnaire*, HCQ : hydroxychloroquine, MTX : méthotrexate, NAG : nombre d'articulations gonflées, PR : polyarthrite rhumatoïde, SLZ : sulfasalazine.

Conclusion

Ces études soulignent la nécessité de la mise en route précoce du traitement de fond pour ces malades suspectés d'être atteints d'une PR et adressés en rhumatologie (niveau de preuve 3).

La mise en route précoce du traitement de fond de la maladie retarde l'atteinte radiologique et permet de contrôler plus rapidement la maladie. Le suivi de la réponse thérapeutique est évalué par le score d'activité, le DAS ou les critères d'amélioration de l'ACR.

6.2 Position des recommandations internationales sur l'intérêt du traitement précoce dans la PR

Deux recommandations (33,35) insistent sur la nécessité de traiter le plus tôt possible la PR par un traitement de fond en vue de contrôler la symptomatologie et retarder la progression de la maladie. Il est indiqué que tout patient présentant une maladie articulaire avec un signe inflammatoire articulaire (depuis 6-8 semaines) et recevant un traitement symptomatique par antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens doit être orienté vers un rhumatologue pour un avis spécialisé. Un traitement de fond doit être initié dans les 12 semaines (35). Un grade B est indiqué pour la recommandation 1 relative à la mise en route d'un traitement de fond dès que possible.

6.3 Intérêt économique de la mise en route d'un traitement de fond précoce

Les données cliniques ont montré que la mise en route d'un traitement de fond précoce permettait de retarder l'atteinte radiologique et de contrôler plus rapidement la maladie. En termes économiques, le ralentissement de la progression de la maladie permettrait de diminuer les coûts indirects en diminuant l'incapacité au travail ainsi que les coûts liés aux hospitalisations.

L'évaluation économique avait pour objectif d'évaluer le coût de la PR dans sa première année ainsi que l'intérêt économique d'un traitement précoce.

La recherche documentaire a permis d'identifier 30 études économiques. Sur des critères méthodologiques (liste de critères de Drummond), seules 10 études ont été retenues (4 françaises et 6 internationales). Sept études (67,68), (69-74) évaluaient le coût de la PR chez des patients ayant des symptômes depuis moins d'un an en moyenne. Parmi ces études, 4 [1 française (67,68), et 3 internationales (69,72,73)] comparaient le coût de la PR débutante à celui de la PR en phase d'état.

6.3.1 Données françaises

La littérature française disponible ne permettait pas de fournir une estimation du coût global de la PR dans sa première année. Elle ne permettait pas non plus d'évaluer de manière rigoureuse l'intérêt économique d'un traitement précoce. Les quatre études sélectionnées évaluaient :

- a) le coût du diagnostic de la PR et du traitement médicamenteux dans le premier mois de traitement d'une patiente atteinte de PR débutante (moins de 6 mois) (67) et d'une patiente atteinte de PR ancienne (10 ans) (68) ;
- b) les dépenses moyennes annuelles remboursées par l'Assurance Maladie dans le cadre de l'affection de longue durée (ALD) n°22 : « polyarthrite rhumatoïde évolutive grave » (75-77).

La méthodologie et les résultats de ces études figurent dans le tableau 14. Une étude française récente, évaluant les coûts liés à la prise en charge de patients atteints de PR débutante et inclus dans une cohorte du nord-ouest de la France (cohorte VERA) au cours de l'année 2003, était en cours de réalisation au moment de la rédaction de l'argumentaire.

L'étude EVAPRAG (67,68) était une enquête de pratique déclarative ayant ciblé l'ensemble des rhumatologues français (taux de réponse de 37 % sur les 2 485 rhumatologues contactés). La perspective adoptée était sociétale. Elle a fait l'objet de deux publications. Dans la première (67), un cas fictif de PR débutante était proposé : une femme de 50 ans ayant une PR de moins de 6 mois. Seuls les coûts d'investigation diagnostique (tests de laboratoire et autres examens complémentaires) et du traitement médicamenteux étaient calculés (excluant la consultation médicale). Les coûts médians s'élevaient à 273 € par patient **pour le premier mois de traitement**. Dans la seconde publication (68), un cas fictif de PR ancienne était proposé : un épisode de poussée chez une femme de 60 ans ayant une PR depuis 10 ans. La valorisation des coûts était la même que celle de la PR débutante : les coûts médians s'élevaient à 500 € par patient **pour le premier mois de traitement**.

Dans les deux cas, la part des investigations diagnostiques dans le coût total médian était plus importante que la part des traitements médicamenteux. Dans le cas de la PR ancienne, la part des examens hors laboratoire était plus élevée que celle des examens de laboratoire (cf. tableau 14).

Le coût indirect n'avait pas été évalué dans cette étude. De manière générale, les données françaises disponibles ne permettent pas d'évaluer le montant des indemnités journalières, ni le nombre de jours d'arrêt de travail liés à une pathologie en particulier : les motifs d'arrêts de travail étant rarement renseignés.

L'étude EVAPRAG comportait certaines limites :

- a) Les données, de type déclaratif, pouvaient différer de la pratique réelle.
- b) Il aurait été intéressant de calculer le coût direct total de ces patientes durant la première année de la maladie en y incluant tous les coûts directs (consultations, hospitalisation, transports, etc.). De plus, l'évaluation des coûts indirects nous aurait permis de comparer le niveau d'incapacité au travail des deux cas de PR.

Les patients atteints de PR débutante peuvent dès la première année bénéficier du dispositif des affections de longue durée (ALD). Il paraissait intéressant d'évaluer le coût des patients en ALD au titre de la PR. Les études de l'Assurance Maladie (75-77) étaient constituées de :

- a) deux études mesurant les dépenses remboursées, en 1994 et en 2004, des patients atteints des trente ALD ; la première (76) à partir d'un échantillon représentatif de l'ensemble des patients du régime général en ALD et la seconde (77) à partir de l'ensemble des patients du régime général en ALD ;
- b) une étude (75) exploitant des données de remboursement au sein des patients du régime général en ALD en 2003 dans la région Midi-Pyrénées.

Des données relatives à l'ALD n°22 (« polyarthrite rhumatoïde évolutive grave ») ont pu être recueillies à partir de ces trois études. Les études ne précisaient pas l'ancienneté de la maladie. Les critères médicaux justifiant l'entrée en ALD des patients étudiés étaient les critères définis à partir des recommandations du Haut Conseil médical de la sécurité sociale (78)². Les montants calculés correspondaient à l'ensemble des dépenses remboursées en rapport ou non avec l'ALD. En 2007, le service des affections de longue durée de la Haute Autorité de Santé formulera des recommandations sur les critères médicaux utilisés pour la définition de la PR évolutive grave, et élaborera, à partir des recommandations pour la pratique clinique « prise en charge d'une polyarthrite rhumatoïde en phase d'état », un guide médecin décrivant la prise en charge optimale d'un malade admis en ALD au titre de l'ALD

²Le Haut Conseil médical de la sécurité sociale a rédigé des recommandations sur l'exonération du ticket modérateur concernant l'ALD n°22 « polyarthrite rhumatoïde évolutive grave ». Depuis la loi du 13 août 2004, le service des affections de longue durée de la Haute Autorité de Santé a pour mission de définir les critères médicaux d'admission des patients en ALD.

22, ainsi qu'une liste d'actes et de prestations nécessités par la prise en charge de ces malades.

Entre 1994 et 2004, la croissance annuelle moyenne de l'effectif des personnes en ALD 22 était de 4,5 % avec une croissance annuelle moyenne du coût total des personnes en ALD 22 de 6,4 % (77).

Tous régimes confondus, le montant total des remboursements des patients atteints de l'ALD 22 atteignait 824 millions d'euros entre novembre 2003 et octobre 2004 (77).

En 1994, au sein des dépenses totales remboursées pour l'ensemble des ALD, la part de l'ALD 22 représentait 1,3 % (283 millions d'euros) (76,79). La dépense annuelle moyenne remboursée s'élevait à 4 135 €. Les postes de dépenses les plus coûteux étaient l'hospitalisation et les médicaments. La répartition des dépenses par postes pour les 3 études est donnée dans le tableau 14.

En 2004, la dépense annuelle moyenne s'élevait à 5 767 €. L'hôpital et les médicaments étaient également les postes les plus coûteux. Les 5 % de patients ayant les remboursements les plus élevés concentraient 32,4 % des remboursements de l'ALD 22 (77).

Entre 1994 et 2004, l'augmentation du poste des médicaments (18 % en 1994 contre 32 % environ en 2004) semble s'expliquer par l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments plus coûteux (première AMM des anti-TNF : 1999 avec Remicade).

Selon l'étude de Vallier *et al.* (77), les dépenses remboursées pour l'ensemble des ALD étaient particulièrement élevées la première année dans la mesure où elles correspondaient notamment à la recherche du diagnostic et à une phase active du traitement. Cette constatation se confirme dans le cas de la PR débutante.

Selon l'étude Midi-Pyrénées (75), la dépense annuelle moyenne remboursée s'élevait à 5 468€ pour les patients en ALD 22. Les postes les plus coûteux étaient l'hospitalisation et les médicaments. En 2003, la dépense annuelle moyenne pour l'indemnisation de l'incapacité de travail d'un patient en ALD 22 était de 800 € environ (494 € pour les pensions d'invalidité et 305 € pour les indemnités journalières). Ces dépenses n'étaient pas comptabilisées dans les dépenses totales.

Le tableau 15 compare les résultats obtenus dans les 3 études de l'Assurance Maladie. Les montants remboursés dans la région Midi-Pyrénées étaient plus importants que les estimations nationales : cette différence provenait du fait que l'étude Midi-Pyrénées avait inclus les patients décédés dans le courant de l'année 2003.

Les 3 études de l'Assurance Maladie comportaient certaines limites :

- a) Pour les 2 premières études (76,77), plusieurs prestations manquaient dans le calcul des coûts : prestations en espèces (indemnités journalières, pensions d'invalidité, etc.), forfaits journaliers hospitaliers, consultations externes hospitalières, forfaits de soins à domicile, cures médicalisées dans les trois études.
- b) Les dépenses portaient sur des soins en rapport ou non avec l'affection ayant motivé l'exonération.
- c) Il n'y a pas de répartition des dépenses par affection, par conséquent en cas de pathologies exonérantes associées il peut y avoir une surestimation des dépenses liées aux affections concernées.
- d) Les coûts calculés correspondaient plutôt à des coûts par patient et non des coûts par pathologie dans la mesure où on distingue les coûts déclarés en rapport avec l'ALD.
- e) Les comorbidités pouvant être prises en charge au titre d'une autre ALD 30 n'avaient pas été prises en compte ce qui a eu pour conséquence de sous-estimer le nombre de cas de certaines affections.
- f) Pour l'étude Midi-Pyrénées, absence de valorisation des consultations externes hospitalières publiques et la méthode de calcul des coûts d'hospitalisation ne prenait pas en compte les groupes homogènes de malades (GHM).

Auteurs, année	Population Taille de l'échantillon Population source Critères diagnostiques	Méthodologie	Durée de suivi	Coûts estimés	Résultats (par patient et par an)	Observations (part du coût total)
Fender <i>et al.</i>, 2000 (76)	64 555 patients France entière ALD n°22	Enquête rétrospective par échantillonnage	6 mois	Dépense annuelle moyenne remboursée par l'Assurance Maladie	4 135 €	Hospitalisation = 48 % Médicaments = 18 % Biologie = 4 % Consultations = 11,5 %
Étude EVAPRAG Maravic <i>et al.</i>, 2004 (67) et 2005 (68)	1 patiente fictive PR < 6 mois	Enquête de pratique déclarative (suivi théorique préconisé par les rhumatologues)	1 mois	Coûts médians d'investigations diagnostiques et du traitement médicamenteux	PR débutante : 273 € (1 mois de traitement)	Investigations diagnostiques = 78 % dont 54 % hors laboratoire Traitements médicamenteux = 17 %
	1 patiente fictive PR de 10 ans	Enquête de pratique déclarative (suivi théorique préconisé par les rhumatologues)	1 mois	Coûts médians d'investigations diagnostiques et du traitement médicamenteux	PR ancienne : 500 € (1 mois de traitement)	Investigations diagnostiques = 65 % dont 80 % hors laboratoire Traitements médicamenteux = 29 %
Weill <i>et al.</i>, 2006 (75)	1 664 patients Midi-Pyrénées ALD n°22	Étude transversale rétrospective	1 an	Dépense moyenne remboursée par l'Assurance Maladie	5 469 € dont 3 653 € déclarés en rapport avec l'ALD	Hospitalisation = 43 % Médicaments = 26 % Biologie = 4 % Consultations = 9 %
Vallier <i>et al.</i>, 2006 (77)	46 483 patients France entière ALD n°22	Étude transversale rétrospective	1 an	Dépense annuelle moyenne remboursée par l'Assurance Maladie	5 767 €	Hospitalisation = 42,5 % Médicaments = 31,9 % Biologie = 3,6 % Consultations = 7,6 %

Auteurs, année	Type d'étude	Dépense moyenne annuelle totale des patients en ALD 22	Postes de dépenses les plus coûteux
Fender <i>et al.</i>, 2000 (76)	Étude CNAMTS 1994	4 135 €	Hospitalisation = 48 % Médicaments = 18 %
Weill <i>et al.</i>, 2006 (75)	Étude Midi-Pyrénées 2003	5 468 €	Hospitalisation = 43 % Médicaments = 26 %
Vallier <i>et al.</i>, 2006 (77)	Étude CNAMTS 2004	5 767 €	Hospitalisation = 42,5 % Médicaments = 32 %

6.3.2 Données internationales

Caractéristiques des études retenues

L'analyse de la littérature a permis de sélectionner 6 études évaluant le coût de la PR débutante (69-74).

L'ancienneté moyenne de la maladie était de 6-7 mois (69,70,72-74).

Dans toutes les études, les postes retenus pour évaluer le coût direct étaient : les consultations chez les professionnels de santé (généralistes, spécialistes), les dépenses d'hospitalisation et les coûts liés aux médicaments (69,70,72-74). Quatre études y ont ajouté les tests biologiques et les examens complémentaires (69,72-74).

Trois études sur 6 ont valorisé les coûts liés aux dispositifs et à l'aide à domicile (aides ménagères, familiales, gardes-malades) (69,72,73).

Les données retenues provenaient du système d'assurance maladie du pays concerné (69,70,72-74).

Coût direct de la PR débutante

Les études estimaient le coût direct de la PR débutante entre 1 500 € et 4 000 € par patient et par an selon le pays d'origine et les postes retenus pour le calcul des coûts (69,70,72-74).

La répartition des dépenses figure dans le tableau 16. Les principaux postes de coût direct étaient les consultations chez les professionnels de santé (70,73,74), l'hospitalisation (73,74), les médicaments (70,72). Les dispositifs et l'aide à domicile représentaient entre 20 et 40 % du coût direct total dans deux études (69,72) en fonction de l'ancienneté et de la sévérité de la maladie. Newhall-Perry *et al.* (70) ont montré un coût élevé des tests biologiques et autres examens.

Coût indirect de la PR débutante

Quatre études ont évalué le coût indirect de la PR débutante (69-71,73,74). La valorisation des coûts indirects a été réalisée dans toutes ces études par la perte de productivité des patients salariés (69-71,73). L'approche par la théorie du capital humain³ a été favorisée. Les auteurs ont estimé le coût indirect de la PR débutante entre 2 000 € et 9 000 € environ par patient et par an (69-71,73,74). Dans 3 des 4 études ayant analysé à la fois les coûts directs et indirects (69,70,74), les coûts indirects étaient plus importants que les coûts directs. Le nombre de jours non travaillés par an allait de 43 (71) à 45 jours(70).

Évolution du coût en fonction de la sévérité et de l'ancienneté de la PR

Trois études (69,72,73) ont étudié le coût de la PR en fonction de différents stades de sévérité de la maladie. Les patients de ces études ont été séparés en 4 groupes allant des patients ayant une PR très récente (72,73) ou ayant encore la quasi-totalité de leurs capacités fonctionnelles (69) à des patients atteints de PR en phase d'état (72,73) ou ayant perdu les $\frac{3}{4}$ de leurs capacités fonctionnelles (69).

Le coût direct de la PR augmentait à mesure que la maladie s'aggravait : il variait de plus de 1 000 € pour une PR débutante à 6 000 € pour une PR en phase d'état (69,72,73). Les postes les plus coûteux variaient en fonction de l'ancienneté et du stade de sévérité de la maladie : plus la PR était sévère, plus importante était la part des aides à domicile (69), celle des dispositifs et adaptations (72) et surtout celle de l'hospitalisation (69,72,73). Les auteurs des 3 études concluaient à une nécessité de diagnostiquer précocement la PR afin de mettre en route un traitement précoce qui permettrait de limiter l'incapacité fonctionnelle liée à la PR et par conséquent limiter ses coûts, en particulier les coûts indirects.

³L'approche en capital humain valorise les coûts indirects liés aux pertes de productivité à long terme ; par opposition à l'approche frictionnelle qui estime les pertes de production uniquement durant la période appelée frictionnelle, qui suit la perte d'emploi du salarié. La période frictionnelle est le temps nécessaire à une organisation pour restaurer le niveau de production antérieur à l'absence ou au départ du salarié.

Tableau 16. Coûts directs et indirects de la PR débutante dans les études internationales

Pays Auteurs, année	Type d'étude Durée de l'étude Méthodologie	Critères diagnostiques Nombre de patients Durée moyenne de la maladie	Mode de recueil des données de coût	Perspective	Coût direct Coût indirect (par patient et par an) ¹	Observations																				
Allemagne Merkesdal et al., 2001 (71)	Étude prospective multicentrique 3 ans Questionnaire adressé aux patients	Critères ACR 1987 133 patients PR < 1 an	Prospectif	Société	Indirect : 8 756 €	Patients encore actifs après 3 ans = 59 % Patients arrêtés et indemnisés = 17 % Patients ayant perdu leur emploi = 9 % Patients ayant perdu leur emploi pour incompatibilité liée à la PR = 15 %																				
Italie Leardini et al., 2002 (69)	Étude rétrospective multicentrique 12 mois Questionnaires : 1 adressé aux rhumatologues et 1 adressé aux patients	Critères ACR 1987 Classe 1 : pleine capacité Classe 2 : limité dans son activité professionnelle Classe 3 : limité dans son quotidien et dans son activité professionnelle Classe 4 : quasiment en totale incapacité 200 patients	Rétrospectif	Société	Direct : C1 : 1 643 € C2 : 2 910 € C3 : 4 236 € C4 : 5 697 € Indirect : C1 : 2 075 € C2 : 9 566 € C3 : 12 183 € C4 : 17 249 €	% du coût direct total : <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> <th>C4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Médicaments</td> <td>34 %</td> <td>37 %</td> <td>25 %</td> <td>19 %</td> </tr> <tr> <td>Hospitalisation</td> <td>34 %</td> <td>32,5 %</td> <td>36 %</td> <td>35 %</td> </tr> <tr> <td>Aide à domicile</td> <td>3 %</td> <td>8 %</td> <td>20 %</td> <td>30 %</td> </tr> </tbody> </table>		C1	C2	C3	C4	Médicaments	34 %	37 %	25 %	19 %	Hospitalisation	34 %	32,5 %	36 %	35 %	Aide à domicile	3 %	8 %	20 %	30 %
	C1	C2	C3	C4																						
Médicaments	34 %	37 %	25 %	19 %																						
Hospitalisation	34 %	32,5 %	36 %	35 %																						
Aide à domicile	3 %	8 %	20 %	30 %																						

Tableau 16 (suite). Coûts directs et indirects de la PR débutante dans les études internationales

Pays Auteurs, année	Type d'étude Durée de l'étude Méthodologie	Critères diagnostiques Nombre de patients Durée moyenne de la maladie	Mode de recueil des données de coût	Perspective	Coût direct Coût indirect (par patient et par an) ¹	Observations				
Pays-Bas Verstappen <i>et al.</i> , 2004 (72)	Étude de cohorte 12 mois Questionnaire adressé aux patients	Critères ACR 1987 Groupe 1 : PR de 0 à 2 ans Groupe 2 : PR de 2 à 6 ans Groupe 3 : PR de 6 à 10 ans Groupe 4 : PR de plus de 10 ans 615 patients 7 ans	Prospectif	Société	Direct : 0-2 ans : 2 923 € 2-6 ans : 1 967 € 6-10 ans : 1 952 € > 10 ans : 3 778 €	% du coût direct total :				
						G1	G2	G3	G4	
						Professionnels de santé	30 %	21 %	21 %	15 %
						Médicaments	27 %	17 %	9 %	24 %
						Admissions dans les étab. de soins (1)	9 %	13 %	11 %	10 %
						Dispositifs et adaptations (2)	18 %	34 %	44 %	39 %
						Coût additionnel (3)	10 %	8 %	8 %	8 %
						(1) Hospitalisations, urgences, centres de réhabilitation, etc.				
						(2) Dispositifs nécessaires pour effectuer les activités quotidiennes				
						(3) Transports, dépenses d'énergie supplémentaire (détails non précisés), etc.				
Suède Söderlin <i>et al.</i> , 2003 (73)	Étude de cohorte prospective observationnelle 24 mois Questionnaire adressé aux patients	Critères ACR 1987 PR PR réactive ⁴ PR indifférenciée ⁵ 56 patients PR < 3 mois	Prospectif	Société	Direct : PR : 3 087 € PR réactive : 4 445 € Indirect : PR : 2 595 € PR réactive : 3 616 €	% du coût direct total :				
						PR	PR réactive	PR indifférenciée		
						Hospitalisation	37 %	44 %	1,6 %	
						Médicaments	5 %	4 %	0,2 %	
						Consultations	28 %	26 %	45 %	

⁴ L'arthrite réactive se définit comme une maladie inflammatoire des articulations soit précédée par une infection de moins de 2 mois depuis le début des symptômes articulaires et vérifiée par des cultures ou une sérologie positive ; soit, en l'absence d'infection, par des cultures et/ou sérologie seules.

⁵ Patient ayant une inflammation des articulations ne pouvant être classée dans les deux autres catégories.

Tableau 16 (suite). Coûts directs et indirects de la PR débutante dans les études internationales						
Pays Auteurs, année	Type d'étude Durée de l'étude Méthodologie	Critères diagnostiques Nombre de patients Durée moyenne de la maladie	Mode de recueil des données de coût	Perspective	Coût direct Coût indirect (par patient et par an) ¹	Observations
Suède Hallert <i>et al.</i>, 2004 (74)	Étude de cohorte prospective 12 mois Questionnaire adressé aux patients	Critères ACR 1987 433 patients PR < 1 an	Rétrospectif	Société	Direct : 4 042 € Indirect : 9 141 €	% du coût direct total : Professionnels de santé = 48 % Médicaments = 9 % Hospitalisation = 12 %
USA Newhall-Perry <i>et al.</i>, 2000 (70)	Étude observationnelle longitudinale 6 mois Questionnaire adressé aux patients	Critères ACR 1987 PR < 1 an 150 patients 6 mois	Rétrospectif	Société	Direct : 2 135 € Indirect : 3 000 €	% du coût direct total : Consultations = 26,5 % Médicaments = 27 % Radiographie = 24,5 % Hospitalisation = 3,5 %

¹ Afin de faciliter les comparaisons, les résultats des études ont été convertis en euros au taux de l'année d'étude sans tenir compte des taux d'actualisation.

6.3.3 Comparabilité des résultats

Les études retenues (françaises et internationales) sont difficilement comparables compte tenu que :

- a) le mode de sélection des patients était différent selon les études (choix des critères d'inclusion des patients dans l'étude notamment en termes de répartition par sexe et de caractéristiques de la PR) ;
- b) les postes de coûts différaient selon les études : certaines études (69,72) incluaient dans le calcul des coûts directs les transports, ainsi que les aides et dispositifs liés à l'incapacité qu'engendre, à long terme, la PR.

Conclusion

L'intérêt économique d'un traitement précoce de la PR n'a pas été étudié de manière rigoureuse dans la littérature française. Cependant, l'étude sur les cas théoriques montrait un coût plus élevé pour la PR ancienne. Un traitement précoce et efficace par le ralentissement qu'il autorise de la progression de la maladie permettrait de diminuer les coûts liés à l'incapacité au travail ainsi que les coûts liés à l'hospitalisation. Les conclusions de la littérature internationale semblent être favorables au traitement précoce de la maladie, les auteurs ayant montré que le coût de la PR augmentait avec la sévérité et l'ancienneté de la maladie.

6.4 Adaptation du traitement de fond à partir du DAS (activité de la maladie)

L'évaluation de la réponse thérapeutique peut se faire en utilisant le DAS introduit plus haut ou les critères de réponse ACR (annexe 7). La recherche de la rémission est parfois un objectif des études thérapeutiques. Les critères de Pinals sont classiquement utilisés (80) (annexe 8).

6.4.1 Données de la littérature

L'importance du suivi de la mise en route du traitement de fond a déjà été mise en évidence par les études thérapeutiques incluant les biothérapies (81,82) avec l'utilisation du DAS ou des critères ACR.

Il faut également citer une autre étude randomisée réalisée en simple aveugle de 18 mois comparant une prise en charge intensive *versus* une prise en charge en pratique courante de PR récente (étude TICORA) (83) (niveau de preuve 2).

La prise en charge intensive comprenait :

- un suivi mensuel avec évaluation du DAS par le même rhumatologue ;
- une infiltration intra-articulaire (acétonide triamcinolone) des articulations inflammatoires à chaque visite avec une limitation à 3 articulations par visite (120 mg de corticoïde) pendant les 3 premiers mois. Pendant cette même période, si malgré le traitement de fond instauré et si 120 mg d'acétonide triamcinolone n'avaient pas été injectés en intra-articulaire, une injection intramusculaire était réalisée si le DAS restait supérieur à 2,4 ;
- le patient bénéficiait d'abord d'un traitement par salazopyrine (SLZ) (500mg/j, puis une augmentation hebdomadaire jusqu'à la dose de 40 mg/kg/j ou jusqu'à la dose maximale tolérée) puis d'une intensification selon le protocole suivant en cas de DAS supérieur à 2,4 après le troisième mois :
 - rajout du méthotrexate (MTX) (7,5 mg/sem) avec de l'acide folique (5 mg/sem) et de l'hydroxychloroquine (200 à 400 mg/j),
 - puis augmentation de la dose de MTX de 2,5 à 5 mg/sem jusqu'à un maximum de 25 mg/sem,
 - puis augmentation de la SLZ de 500 mg/sem jusqu'à une dose totale de 5g/j si la dose est tolérée,
 - puis adjonction de la prednisolone 7,5 mg/j,

- puis changement de la trithérapie par de la ciclosporine (2 à 5 mg/kg/j) + MTX 25 mg/sem + acide folique (5 mg/sem),
- puis changement de traitement de fond : léflunomide ou sels d'or.

La prise en charge de routine comprenait un suivi trimestriel sans utilisation du DAS. Le traitement de fond était proposé au patient en fonction de l'activité de sa PR et des habitudes de son rhumatologue. Le traitement local était administré dans les mêmes conditions que pour le traitement intensif.

Une évaluation indépendante a été faite trimestriellement par un évaluateur en aveugle par rapport au traitement reçu. Les critères d'évaluation étaient :

- le critère principal : la diminution moyenne du DAS et la proportion de bons répondeurs (DAS < 2,4 et une chute du score depuis la valeur initiale supérieure à 1,2) ;
- les critères secondaires : rémission (définie par un DAS < 1,6) ; les critères de réponse ACR 20 ; ACR 50 et ACR 70 ; la forme courte (12 items) du questionnaire du SF36 (questionnaire générique, non spécifique de la PR) ; l'atteinte radiologique (mesure au début et à 18 mois, méthode de Sharp modifiée, lecteur en aveugle par rapport au traitement perçu).

Un calcul du nombre de sujets nécessaire a été réalisé sur la proportion de bons répondeurs par l'utilisation du DAS, et une analyse en intention de traiter a été effectuée.

Les groupes comprenaient chacun 55 PR dont la durée était de 19 ± 16 mois dans le groupe intensif et de 20 ± 16 mois dans l'autre groupe. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur les caractéristiques initiales.

Les résultats de l'étude ont été pour le groupe intensif *versus* de routine (% , OR avec son intervalle de confiance à 95 %) :

- proportion de bons répondeurs : 65 % *versus* 16 % , 9,7 [3,9 - 23,9] ;
- rémission : 82 % *versus* 44 % , 5,8 [2,4 - 13,9] ;
- ACR 20 : 91 % *versus* 64 % , 5,7 [1,9 - 16,7] ;
- ACR 50 : 84 % *versus* 40 % , 6,1 [2,5 - 16,7] ;
- ACR 70 : 71 % *versus* 18 % , 4,4 [4,5 - 27] ;
- score d'érosion : augmentation médiane du score (interquartiles) : 0,5 (0-3,38) *versus*, 3 (0,5-8,5), $p = 0,002$;
- score de pincement : pas de différence ;
- score total de Sharp : 4,5 (1-9,9) *versus* 8,5 (2-15,5), $p = 0,02$.

Concernant la typologie des traitements de fond, on retrouve 67 % d'associations dans le groupe prise en charge intensive *versus* 11 % dans le groupe prise en charge de routine, des doses de MTX plus importantes dans le groupe intensif (17,6 mg/sem en moyenne) que dans le groupe routine (13,6 mg/sem).

La dose de corticoïde (intra-articulaire et intramusculaire) a été respectivement de 28 mg/mois dans le groupe intensif *versus* 8 mg/mois dans le groupe traitement de routine.

L'une des particularités de l'étude est d'avoir parallèlement suivi les coûts hospitaliers, externes et du patient. Les coûts sont plus élevés dans le groupe intensif uniquement pour les consultations hospitalières, les prescriptions, les transports et dans le groupe de routine uniquement pour les visites aux professionnels de santé. Il n'y a pas de différence lorsque l'on considère les coûts hospitaliers et externes totaux. Ces données sont renforcées par une étude de sensibilité.

Conclusion de l'étude

Cette étude montre une amélioration de la réponse tant en termes d'activité que de ralentissement de la progression radiologique, sans différence significative du point de vue économique d'une prise en charge très intensive. Évaluer la part de la corticothérapie locale de celle des traitements de fond dans la réponse au traitement est difficile. Si l'indication d'un traitement local peut se justifier dans un rhumatisme inflammatoire débutant, il semble difficile de préconiser une infiltration

de toute articulation inflammatoire car cela soulève la problématique du contrôle global de la maladie.

Un autre travail (84) (niveau de preuve 3) montre l'efficacité du suivi par le DAS 28 par rapport à la pratique courante (sans le DAS) dans la prescription des traitements de fond et le contrôle de l'activité de la PR. Il s'agit d'une étude qui ne cible pas particulièrement la PR au début car la durée médiane de durée de la PR est de 6 ans dans le groupe suivi par le DAS et 7 dans le groupe suivi sans le DAS.

L'étude est comparative et randomise les centres qui réalisent le suivi par le DAS ou sans le DAS (12 centres pour chaque groupe). Sa durée est de 2 années. Les patients sont inclus s'il y a une nécessité de prescrire un AINS.

Dans le groupe suivi par le DAS, le DAS est calculé à 0, 4, 12 et 24 semaines alors qu'il n'y a pas de consigne sur les modalités de suivi dans l'autre groupe sans DAS.

Un calcul du nombre de sujets nécessaire est réalisé sur le taux de patients ayant un DAS $\leq 3,2$ (faible activité) qui est l'un des critères d'évaluation principaux.

L'autre critère principal consiste en la mesure du changement des traitements de fond. 205 et 179 patients sont inclus respectivement dans le groupe DAS et sans DAS. Il n'y a pas de différence entre les groupes au début, en dehors de la positivité du FR plus importante dans le groupe DAS.

Conclusion de l'étude

À 24 semaines, le nombre de PR inactives est de 31 % dans le groupe DAS *versus* 16 % dans le groupe sans DAS. La différence entre les deux est significative et est de 15 % (3 %-27 %) ($p = 0,028$). On retrouve également une différence dans le nombre de changements concernant les traitements de fond (20 % dans le groupe DAS *versus* 9 % dans le groupe sans DAS, différence de 9 % [2-16], $p = 0,013$).

Conclusion générale sur l'utilisation du DAS dans le suivi de la réponse thérapeutique

Ces études montrent l'intérêt de l'utilisation régulière du DAS dans le suivi de la réponse thérapeutique avec ses conséquences en termes de modification de dose ou de stratégie thérapeutique.

6.4.2 Position des recommandations internationales à propos de l'adaptation du traitement

Ce point n'est abordé que par une recommandation (33) qui présente un chapitre relatif aux critères de réponse au traitement. Pour la PR initiale, en cas de poussées fréquentes ou de maladie active persistante, le patient doit être vu « à la demande », en général tous les 1 à 2 mois, en fonction du type de traitement prescrit, et selon l'activité de la maladie, jusqu'au contrôle de la polyarthrite rhumatoïde.

L'évaluation de la réponse thérapeutique doit prendre en compte le changement en termes d'activité de la maladie et le niveau d'activité. La réponse au traitement doit être évaluée et classée en satisfaisante (rémission ou bas niveau d'activité) *versus* insatisfaisante (absence ou peu d'amélioration). Elle peut se faire par l'utilisation des critères de réponses ACR, du DAS, de l'index simplifié de Scott (non validé pour l'utilisation en pratique courante), des critères modifiés de Paulus, et de l'évaluation subjective du médecin.

6.4.3 Mesure de l'efficacité thérapeutique sur l'activité de la maladie

L'intérêt de la mesure de l'efficacité thérapeutique à partir de l'activité de la maladie par le DAS 28 a été démontré dans 3 études (56,85,86). Le score ainsi calculé permet une adaptation thérapeutique selon l'activité de la maladie.

L'étude (85) est présentée dans le paragraphe précédent. Les 2 publications (56,86) ont utilisé le DAS dans une étude de cohorte réalisée sur 227 patients afin d'évaluer la validité et le pouvoir discriminant des critères EULAR qui se basent sur 3 niveaux de score obtenus à partir du DAS (annexe 3).

Lorsque 2 évaluations par le DAS 28 sont réalisées :

- Lorsque le score du DAS 28 final est inférieur ou égal à 3,2 :
 - une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du DAS 28 supérieure à 1,2 ;
 - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 0,6 et inférieure ou égale à 1,2 ;
 - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.

- Lorsque le score du DAS 28 final est inférieur ou égal à 5,1 et supérieur à 3,2 :
 - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 au moins supérieure à 0,6 ;
 - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6 ;

- Lorsque le score du DAS 28 final est supérieur à 5,1 :
 - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 1,2 ;
 - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 1,2.

7 Quelle est la place du traitement de fond dans la polyarthrite rhumatoïde initiale ?

Le traitement de fond de la PR, comme on l'a précédemment indiqué, a pour objectif de contrôler l'activité de la maladie, de prévenir les poussées de cette dernière, un handicap et l'atteinte anatomique.

L'annexe 9 décrit les traitements de fond utilisés dans la PR.

Les principaux traitements de fond sur la PR sont actuellement le méthotrexate : (Méthotrexate®, Métoject® : une nouvelle forme galénique du méthotrexate en sous-cutané qui a obtenu une AMM dans la PR et qui a été soumise à la commission de transparence ; Novatrex®), le léflunomide (Arava®), la sulfasalazine (Salazopyrine®), les antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine, Plaquenil®), les sels d'or (Allochrysine®, Ridauran®), des dérivés thiolés comme la D-pénicillamine (Trolovol®) ou la tiopronone (Acadione®), et la cyclosporine (Néoral®) ou rarement des médicaments immunosuppresseurs tels que l'azathioprine (Imurel®), le cyclophosphamide, (Endoxan®).

Les biothérapies telles que les anti-TNFalpha sont également des traitements de fond de la PR. Issus de l'évolution des connaissances immuno-pathologiques des 20 dernières années, ces récents agents biologiques comprennent des récepteurs solubles du TNF (étanercept, Enbrel®), des anticorps monoclonaux dirigés contre le TNFalpha (infliximab, Remicade® ou adalimumab, Humira®).

L'utilisation de chacune de ces thérapeutiques nécessite la lecture de la recommandation pour la pratique clinique. En plus du respect des indications et contre-indications, chacune de ces thérapeutiques va nécessiter une surveillance spécifique à adapter au contexte clinique du patient.

Place du MTX dans la PR

Le MTX occupe une place spécifique parmi les traitements de fond de la PR.

L'efficacité du MTX sur l'activité de la PR a été démontrée pour la première fois dans des essais randomisés contrôlés il y a une vingtaine d'années. Sa capacité à réduire la progression des lésions structurales articulaires a été établie il y a 15 ans dans des essais randomisés contrôlés. Il y a environ 10 ans le méthotrexate a été utilisé comme traitement comparateur de référence ou en association dans les études de développement des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde.

Le MTX est actuellement considéré comme le traitement de fond référence de la polyarthrite rhumatoïde. C'est pourquoi 2 publications (87,88) sont présentées ci-dessous bien que la population de patients recrutés dans ces études ne corresponde pas à la PR initiale en raison d'une durée de la maladie supérieure à 1 an. Les études ayant utilisé le méthotrexate en association et en comparaison sont présentées dans la section : 7.5.

recommandation suspendue

Tableau 17. Méthotrexate versus placebo dans le traitement de la PR établie : méta-analyse Cochrane

Auteurs, année	Critères d'inclusion des articles/sélection	N articles N patients	Population Type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention	Population	Résultats Efficacité	Sorties d'essai OR Intervention/témoin
Suarez-Almazor et al., 1998 (88)	RCT et CCT 1966 à 07/1997 Échelle JADAD 1996 (cf. annexe) Essais publiés	5 301	PR établies Intervention : MTX (po ou IM) ≥ 7.5 mg/sem Témoin : placebo	I : Efficacité sur les critères OMERACT 1993 après 12 à 18 sem de ttt (cf. annexe) II : Sorties d'essais	I : MTX po (4/5) ou IM (1/5) 7,5 à 25 mg/sem T : placebo I = 161 T = 160	Âge = 47-60 ans Femmes = 71- 89 % Durée d'évolution (4/5) = 8-14 ans FR +(4/5) = 87-97 % Échec d'autres traitements de fond = 100 % Prise de stéroïdes concomitante = 54 - 90 %	SMD NAD = - 0,86 [IC - 1,14, - 0,58] p < 0,00001 SMD NAG = - 0,65 [IC - 0,95, -0,36] p < 0,00001 SMD douleur = 1,02 [IC - 1,33, - 0,72] p < 0,00001 SMD EVA patient = 1,09 [IC -1,4, - 0,78] p < 0,00001 SMD EVA médecin = 1,15 [IC - 1,47, - 0,84] p < 0,00001 SMD statut fonctionnel = 1,48 [IC - 1,82, - 1,14] p < 0,00001 WMD VS = - 9 [IC - 18,2, 0,27] p = 0,06	OR Sortie globale = 0,95 [IC 0,58, 1,58] p = 0,9 OR sortie pour inefficacité = 0,22 [IC 0,09, 0,52] p = 0,005 OR sortie pour effet secondaire = 3,47 [IC 1,82, 6,64] p = 0,0002

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARDs = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, SLZ = sulfasalazine, po = *per os*, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, OR = *odds-ratio*, MTX = méthotrexate.

Commentaires sur la méta-analyse Cochrane (88)

La qualité méthodologique des essais est satisfaisante avec un score de JADAD de 5 sur 5 pour 3 études et de 4 sur 5 pour les 2 autres présentées. Deux essais sont en *cross-over*. Il existe une hétérogénéité statistiquement significative parmi les essais pour tous les critères sauf pour le NAD, mais le MTX est efficace avec les modèles à effet randomisés (malgré l'élargissement des intervalles de confiance). Il n'existe pas de différence significative pour la VS.

La principale cause d'arrêt du MTX est l'élévation des transaminases (dans 1 étude seulement (89)). Il n'y a pas de données concernant l'évolution radiologique du fait de la trop courte durée des études.

Conclusion

L'efficacité clinique du MTX *versus* placebo dans le traitement de la PR établie est démontrée sur 6 des 7 critères OMERACT disponibles. Il n'y a pas d'efficacité démontrée sur la VS.

Dans cette méta-analyse, il n'y a pas de données disponibles sur l'évaluation structurale du MTX en monothérapie *versus* placebo du fait de la trop courte durée des études.

On ne peut conclure sur la tolérance et l'efficacité à long terme du fait de la durée trop courte des études.

Strand *et al.* rapportent les résultats d'une étude comparant LEF avec placebo et MTX dans la PR (87) (niveau de preuve 3). 482 patients sont randomisés en 3 bras pour une durée de 12 mois. Cette randomisation est correctement effectuée, puis elle est stratifiée selon la durée d'arrêt du dernier DMARD (< ou > 8 semaines). L'objectif principal est la comparaison LEF *versus* placebo, et les comparaisons MTX-PCB et MTX-LEF sont secondaires, ce qui justifie pour les auteurs de ne pas faire d'ajustement des « p » malgré les nombreux tests statistiques effectués. Le critère principal d'évaluation est le taux de répondeurs ACR 20 à 52 semaines. La reproductibilité de la mesure radiographique n'est pas précisée, ni dans cette étude, ni dans l'article de Sharp (90) qui reprend ces résultats. Le nombre de sujets nécessaire est calculé sur le NAD, NAG et EVA activité maladie mais pas sur le critère principal (calcul fait après le début de l'étude et correct pour le taux de réponse ACR), et n'est pas chiffré. Il n'est pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes de traitements actifs sur le pourcentage de répondeurs ACR 20. Les résultats radiographiques sont disponibles pour 352 des 482 patients. En intention de traiter à 12 mois, la progression radiologique évaluée par le score de Sharp total est plus importante sous placebo que sous LEF et MTX : + 2,16 *versus* + 0,53 ($p \leq 0,01$) et + 0,88 ($p = 0,02$) respectivement. En comparant les 2 traitements actifs sur cette progression du score de Sharp, les résultats sont à la limite de la significativité ($p = 0,05$) en faveur du LEF.

Conclusion

L'efficacité clinique du MTX est prouvée *versus* placebo dans le traitement de la PR établie (88) (niveau de preuve 1).

L'efficacité structurale de MTX est prouvée *versus* placebo (87) (niveau de preuve 2).

Pour évaluer la place des traitements de fond dans la PR **initiale**, le nombre d'articles lus a été de 151, seuls 37 d'entre eux sont discutés.

Compte tenu du nombre limité d'articles par rapport à la question posée, il a été décidé d'indiquer le nombre d'articles lus, de lister les raisons de la non-inclusion dans l'argumentaire des articles non retenus et de ne présenter que les essais cliniques retenus (niveau de preuve 1 ou 2) ou rétrogradés en niveau de preuve 3.

Les articles ont été classés selon la typologie de la comparaison qui a évalué les différents types de traitements de fond :

- monothérapie *versus* placebo ;
- monothérapie *versus* anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ;
- monothérapie *versus* une autre monothérapie ;
- association thérapeutique *versus* monothérapie, biothérapie exclue ;
- association thérapeutique ou non *versus* monothérapie incluant les biothérapies.

7.1 Comparaison traitement de fond *versus* placebo dans la PR initiale

La recherche de la littérature a identifié 10 références.

Les traitements de fond étudiés en monothérapie (1 ou 2 groupes) *versus* placebo ont été :

- auranofin (91) ;
- hydroxychloroquine (HCQ) (92,93) ;
- sulfasalazine (SLZ) (94,95) ;
- D-pénicillamine (96,97) ;
- minocycline (MIN) (98) ;
- doxycycline (DOX) (99).

Aucun article n'a été retenu en raison de problème d'ordre méthodologique tels que :

- l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaire [NSN] ou réalisé mais on ne sait pas s'il a été fait sur le critère d'évaluation principal ou d'après une méthode de calcul peu claire (91-97,99) ;
- l'absence de définition claire du critère d'évaluation principal (91,92,94,96,97) ;
- la validité discutable du critère d'évaluation principal (93,99) ;
- l'absence de comparaison entre les groupes (94) ;
- l'absence de correction de Bonferroni ou autre technique en cas de multiplicité des tests (91,93) ;
- un problème lié à l'aveugle (98).

7.2 Comparaison traitement de fond *versus* traitement symptomatique dans la polyarthrite rhumatoïde initiale

La recherche de la littérature n'a pu identifier qu'une seule référence (100).

Le tableau 18 ne décrit qu'une seule étude comparant un traitement de fond *versus* un traitement symptomatique, les AINS (100).

Tableau 18. Traitement de fond de la PR initiale : monothérapie versus AINS				
Auteurs, année	Type d'étude Population incluse, n Durée de l'étude	Intervention, n	Critères de jugement Principaux (I) Secondaires (II)	Résultats Signification
Choy et al., 2002 (100) Niveau de preuve 2	Étude randomisée double aveugle PR critères ACR 1987 Active (NAG ≥ 6, NAD ≥ 6, DAS ≥ 3) Pas de tt de fond antérieur Durée < 1 an Pas de calcul du NSN Analyse en intention de traiter 12 mois	Médiane diagnostic 1,8 mois (0,1-11,4) SLZ (1 g/j 15 jours, puis 2g/ j) : n = 59 D (100 mg/j), n = 54 Différence initiale entre groupes DAS : D > SLZ Indice de Ritchie : D > SLZ	I : nombre de nouvelles érosions mains et pieds à 1 an (Sharp, lecture en aveugle, un seul lecteur, pas d'étude de la reproductibilité) II : évaluation médecin, malade, RM, HAQ, DAS	I : nouvelles érosions à 1 an 2 érosions [0,9-3,1] dans SLZ versus 7,5 érosions [4,1-10,9] dans D, p = 0,002 II : NS pour l'évaluation par le médecin, malade, RM, HAQ, DAS Effets secondaires : 160 SLZ versus 120 D

ACR : American College of Rheumatology, AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, D : diclofénac, DAS : Disease Activity Score, HAQ : Health Assessment Questionnaire, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, NS : non significatif, NSN : nombre de sujets nécessaires, RM : raideur matinale, SLZ : salazopyrine, tt : traitement.

Conclusion

Cette étude montre une efficacité supérieure de la SLZ par rapport au diclofénac. Le critère d'évaluation est radiologique, à savoir l'apparition de nouvelles érosions radiologiques. Le seul bémol qui peut être apporté est que la reproductibilité de la mesure de l'atteinte radiologique concernant le critère d'évaluation principal n'a pas été réalisée. Il n'a pas été mis en évidence de différence sur les variables cliniques, ce qui amène à s'interroger sur la puissance de l'étude qui n'a pas rapporté le calcul du nombre de sujets nécessaires bien qu'elle décrive un critère d'évaluation principal. Par ailleurs, il existait une différence sur les caractéristiques initiales des groupes à comparer avec un score d'activité plus important dans le groupe AINS.

Cette seule étude traitement de fond *versus* AINS souligne que la mise en route d'un traitement symptomatique est insuffisante pour contrôler la progression radiologique, et nécessite la mise en route d'un traitement de fond en plus.

7.3 Comparaison traitement de fond : monothérapie *versus* monothérapie dans la polyarthrite rhumatoïde initiale

La recherche de la littérature a identifié 10 références.

Les études comparaient les traitements suivants :

- HCQ *versus* SLZ (101,102) ;
- sels d'or intramusculaire (SO) *versus* SLZ (103) ;
- SO *versus* méthotrexate (MTX) (104) ;
- SO *versus* ciclosporine (CsA) (105) ;
- CsA *versus* MTX (106,107) ;
- SO *versus* HCQ *versus* MTX (108) ;
- MIN *versus* HCQ (109) ;
- SLZ *versus* MTX (110).

Les articles suivants n'ont pas été retenus en raison de problèmes liés à :

- la durée de la PR qui ne correspond strictement pas à la PR initiale (101,102,104,106) ;
- la différence entre les groupes au début (103,110) ;
- l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaire [NSN] ou réalisé mais on ne sait pas s'il a été fait sur le critère d'évaluation principal ou existence d'un problème de puissance (101-108,110) ;
- l'absence de définition claire du critère d'évaluation principal (101-103,106,107,110) ;
- l'absence de correction de Bonferroni ou autre technique en cas de multiplicité des tests (101,102) ;
- un problème lié à la randomisation (103).

Le tableau 19 décrit la seule étude retenue dans cette catégorie, en l'occurrence la minocycline *versus* l'hydroxychloroquine (109).

Tableau 19. Traitement de fond de la PR initiale : monothérapie <i>versus</i> monothérapie				
Auteurs, année	Type d'étude Population incluse, n Durée de l'étude	Intervention, n	Critères de jugement Principaux (I) Secondaires (II)	Résultats Signification
O'Dell <i>et al.</i>, 2001 (109) Niveau de preuve 2	Étude randomisée double aveugle PR critères ACR 1987 Active : au moins 3 critères (VS ≥ 28, RM ≥ 45, NAD ≥ 8, NAG ≥ 3) Durée > 6 semaines, < 1 an Pas de traitement de fond antérieur Calcul du NSN sur les critères ACR 50 Analyse en intention de traiter 2 ans	MIN (100 mg/j), n = 30 Durée PR 5,6 ± 3 mois HCQ (200 mg/2/j), n = 30 Durée PR 5,8 ± 3,8 mois Pas de différence entre groupes Corticothérapie chez tous les patients (prednisone) : 5 mg/j 7,5 mg/j si poids > 60 kg	I : ACR 50 (sur lequel calcul du NSN) Dose corticothérapie journalière à 2 ans II : autres critères secondaires pas clairement identifiés en temps que tels par rapport aux évaluations dans le cadre du suivi	I : ACR 50 : 60 % (18/30) MIN <i>versus</i> 33 % (10/30) HCQ, p = 0,04 57 % (MIN) <i>versus</i> 32 % (HCQ) par analyse Kaplan Meier (p = 0,037) Dose corticoïde à 2 ans 0,81 mg/j MIN <i>versus</i> 3,21 mg/j HCQ, p < 0,01

ACR : American College of Rheumatology, EVA : échelle visuelle analogique, HCQ : hydroxychloroquine, MIN : minocycline, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, NS : non significatif, NSN : nombre de sujets nécessaire, PR : polyarthrite rhumatoïde.

La mise en route d'un traitement par minocycline est plus efficace que l'hydroxychloroquine à 2 ans sur des critères d'évaluation de l'ACR avec 50 % d'amélioration des variables clinico-biologiques. Il n'y a pas eu d'étude radiologique. Il est à noter la mise en route d'une corticothérapie à faible dose dans chacun des groupes thérapeutiques avec une consommation moindre de la corticothérapie dans le groupe thérapeutique le plus efficace. Les AINS étaient autorisés à dose stable pendant la durée de l'étude.

Conclusion

Cette étude introduit la notion du maintien du traitement symptomatique par AINS, de la mise en route d'une corticothérapie à faible dose en plus de l'adjonction d'un traitement de fond. Cette étude permet de conclure à l'efficacité de MIN par rapport à HCQ sur les critères ACR 50, mais ces données mériteraient d'être confirmées par d'autres études.

7.4 Comparaison de traitements de fond (biothérapie exclue) : association de traitements de fond *versus* monothérapie de traitement de fond

Le nombre d'articles référencés a été de 12.

Les études identifiées comparaient les traitements suivants :

- SLZ + HCQ + prednisolone (P) *versus* monothérapie ± P (SLZ, si échec ou intolérance MTX, puis azathioprine) (111) ;
- SLZ *versus* MTX *versus* SLZ + MTX (112,113) ;
- SLZ *versus* SLZ + MTX + P (114) ;
- SLZ *versus* CsA + MTX + méthylprednisolone (115) ;
- CsA + MTX *versus* MTX (116,117) ;
- CsA + MTX *versus* CSA (118) ;
- CsA + HCQ *versus* CsA (119) ;
- CsA *versus* CsA + HCQ *versus* CsA + MTX (120) ;
- MTX *versus* bucillamine *versus* MTX + bucillamine (121) ;
- DOX + MTX *versus* MTX (122).

Les articles suivants n'ont pas été retenus en raison de problèmes tels que :

- la durée de la PR qui ne correspond strictement pas à la PR initiale (120) ;
- différence entre les groupes au début (118) ;
- l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaire [NSN] ou réalisé mais on ne sait pas s'il a été fait sur le critère d'évaluation principal, ou non fait sur le critère d'évaluation principal ou existence d'un problème de puissance (12,112-115,117-120) ;
- en cas de 3 groupes thérapeutiques, absence de réalisation de test global (12) ;
- définition différente du critère d'évaluation principal entre le chapitre méthode et résultat (118) ;
- un problème de validité du critère d'évaluation principal (114) ;
- l'absence de correction de Bonferroni ou autre technique en cas de multiplicité des tests (117).

Le tableau 20 décrit les études retenues (111,116,122).

Tableau 20. Traitement de fond de la PR initiale : association traitements de fond *versus* monothérapie, biothérapie exclue

Auteurs, année	Type d'étude Population incluse, n Durée de l'étude	Intervention, n	Critères de jugement Principaux (I) Secondaires (II)	Résultats Signification
Mottonen et al., 1999 (111) Niveau de preuve 2	Étude randomisée, stratifiée sur le FR PR critères ACR, active (NAG ≥ 3, et au moins 3 des paramètres suivants : VS ≥ 28, CRP > 19, RM ≥ 29, NAG > 5, NAD > 10) Symptômes < 2 ans Pas de traitement de fond antérieur Calcul du NSN sur la rémission Pas d'aveugle par rapport au traitement Analyse en intention de traiter 2 ans	(A) n = 97, 70 % FR, durée moyenne 7,3 mois (2-22) SLZ (1 g/j → 2 g/j) + MTX (7,5 mg/sem → 15 mg/sem) + HCQ (300 mg/j) + P (5 mg/j → 10 mg/j) (B) n = 98, 66 % FR, durée moyenne 8,6 mois (2-23) Monothérapie (SLZ, si échec ou intolérance MTX, puis azathioprine [2 mg/kg/j]), ± P Adaptation traitement fonction de la réponse et tolérance Pas de différence « appréciable » entre les groupes, pas de valeur du « p » indiqué	I : critères de rémission (Pinals) II : ACR 50, score de Larsen (1 seul lecteur, en aveugle) Régression logistique avec variables à expliquer : rémission et variables explicatives (association thérapeutique, âge, sexe, FR+, NAD, NAG, durée)	I : (A) 36 patients (37 %) <i>versus</i> (B) 18 patients (18 %) en rémission, p = 0,003 II : ACR 50 : NS Larsen (médiane) A 2 (0-4) au début à 4 (0-4) à 2 ans B 2 (0-8) au début à 12 (4-20) à 2 ans p = 0,02 Analyse de régression logistique : association thérapeutique : OR 2,7 [1,3-5,4], NS pour les autres variables Effets secondaires 70 % des patients dans chaque groupe

ACR : *American College of Rheumatology*, CRP : protéine C réactive, CS : corticothérapie antérieure, CsA : ciclosporine, DOX : doxycycline (le dosage de 20 mg n'existe pas en France), EULAR : *European League Against Rheumatism*, FR : facteur rhumatoïde, HAQ : *Health Assessment Questionnaire*, HCQ : hydroxychloroquine, IC : intervalle de confiance, IM : intramusculaire, MTX : méthotrexate, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, NS : non significatif, NSN : nombre de sujets nécessaire, OR : *odds-ratio*, P : prednisolone, PR : polyarthrite rhumatoïde, RM : raideur matinale, SLZ : salazopyrine, tt : traitement, VS : vitesse de sédimentation.

Tableau 20 (suite). Traitement de fond de la PR initiale : association traitements de fond *versus* monothérapie, biothérapie exclue

Auteurs, année	Type d'étude Population incluse, n Durée de l'étude	Intervention, n	Critères de jugement Principaux (I) Secondaires (II)	Résultats Signification
Marchesoni et al., 2003 (116) Niveau de preuve 2	Étude randomisée simple aveugle (investigateur en aveugle) PR critères ACR 1987 Active (NAG ≥ 6, NAD ≥ 8 et VS ≥ 30 femme, ≥ 20 homme ou RM ≥ 45) Durée < 2 ans Tt de fond antérieur = 0 CS antérieure > 10 mg = 0 Pas de calcul du NSN Analyse en intention de traiter 12 mois	A. MTX (10-15 mg/sem IM → 20 mg/sem) : n = 31 Durée PR 0,9 ± 0,7 année B. MTX ((10-15 mg/sem IM → 20 mg/sem) + CsA (3 mg/kg/j) : n = 30 Durée PR 0,9 ± 0,7 année Pas de différence initiale entre groupes Si arrêt tt, mise en route CS à 10 mg/j Adaptation dose fonction réponse	I : radio mains pieds, score de Sharp (Sharp modifié lecture chronologique et consensuelle) (différence au-dessus de l'erreur de la mesure définie dans l'étude à 3,4) II : critères ACR, HAQ	I : score de Sharp A 7,47 ± 2,03 vs B 1,93 ± 0,9 (p = 0,018) Autres critères radio Érosion A < B p = 0,008 Pincement NS Progression > l'erreur A 47 % (14/30) <i>versus</i> B 18 % (5/28), p < 0,04 II : critères ACR : NS ; HAQ : pas d'info Effets secondaires : 7 patients B <i>versus</i> 2 A
O'Dell et al., 2006 (122) Niveau de preuve 2	Étude randomisée double aveugle Critères ACR, FR+ PR > 6 semaines, < 1 an Tt fond antérieur exclu Calcul NSN sur le critère ACR 50 ? Analyse en intention de traiter 2 ans Lors des 6 derniers mois de l'inclusion, il n'y a plus eu de randomisation dans le groupe B (motif : faible nombre de patients)	A. DOX (100 mg*2/j) + MTX , n = 24, durée (mois) : 5 ± 3,1 B. DOX (20 mg*2/j) + MTX , n = 18, durée 5,4 ± 2,9 C. placebo + MTX , n = 24, durée 4,8 ± 2,7 Pas de différence entre les groupes MTX 7,5 mg/sem, augmentation dose/3 mois, jusqu'à rémission ou dose max 17,5 mg/sem	I : ACR 50 à 2 ans II : ACR 20, ACR 70, dose MTX, tolérance	I : ACR 50 à 2 ans Différence significative entre les 3 groupes, p = 0,03 A : 10/24 (42 %), B 7/18 (39 %), C 3/24 (13 %) A > C, p = 0,02 II : ACR 20 Différence entre groupes, p = 0,04 ACR 70, dose MTX : NS entre les 3 groupes (test global) Effets secondaires : A (n = 4 patients), B (n = 2), C (n = 2)

ACR : American College of Rheumatology, CRP : protéine C réactive, CS : corticothérapie antérieure, CsA : ciclosporine, DOX : doxycycline (le dosage de 20 mg n'existe pas en France), EULAR : European League Against Rheumatism, FR : facteur rhumatoïde, HAQ : Health Assessment Questionnaire, HCQ : hydroxychloroquine, IC : intervalle de confiance, IM : intra-musculaire, MTX : méthotrexate, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, NS : non significatif, NSN : nombre de sujets nécessaire, OR : odds-ratio, P : prednisolone, PR : polyarthrite rhumatoïde, RM : raideur matinale, SLZ : salazopyrine, tt : traitement, VS : vitesse de sédimentation.

Conclusion

Ces 3 études mettent en évidence une « supériorité » de l'association de traitements de fond avec ou sans corticothérapie à une monothérapie dans le traitement de la PR initiale.

Cette supériorité se traduit par une atteinte radiologique moindre (111,116), une amélioration des critères d'activité (122), et davantage de patients sous rémission (111).

Il est intéressant de faire quelques commentaires d'ordre méthodologique pouvant être à l'origine d'une rétrogradation des études au niveau de preuve 3.

Pour l'étude de Mottonen *et al.* (111), l'absence de double aveugle dans l'élaboration de l'étude, l'étude de la rémission par la méthode de Kaplan Meier aurait été plus appropriée compte-tenu des sorties d'étude.

Pour l'étude de O'Dell *et al.* (122), il y a eu un arrêt de la randomisation dans l'étude, et une méthode de Kaplan-Meier aurait été également plus appropriée pour l'étude du critère d'évaluation principal. Il est mis en évidence une différence significative entre les trois groupes (« DOX 100 mg + MTX » *versus* « DOX 20 mg + MTX » *versus* « MTX ») avec une meilleure réponse pour « DOX 100 mg + MTX » *versus* « MTX ». Il n'est pas mis en évidence de différence entre DOX 100mg *versus* DOX 20 mg, ce qui ne permet pas de conclure à une équivalence et qui peut poser la question de la puissance de l'étude pour mettre en évidence une différence entre ces deux groupes thérapeutiques. Des études complémentaires devraient être réalisées pour mettre en évidence une différence entre ces groupes.

Les associations thérapeutiques comprenaient l'association « HCQ + MTX + SLZ » couplée à une corticothérapie orale et/ou intra-articulaire, l'association « MTX + CsA » ou « DOX + MTX ».

Ces études d'efficacité ne permettent pas de se prononcer sur la différence en termes d'apparition de survenue d'effets secondaires.

Néanmoins, la balance bénéfice/risque doit se discuter dans l'initiation d'une association de traitements de fond.

7.5 Comparaison d'un traitement de fond, le MTX, avec les biothérapies dans la PR initiale

Le nombre d'articles lus est de 4. Ces études ont utilisé le MTX comme traitement de référence.

Les traitements comparés sont :

- étanercept (ETN) 10 mg *versus* ETN 25 mg *versus* MTX (123) ;
- MTX *versus* MTX + infliximab (INF) 3 mg/kg *versus* MTX + INF 6 mg/kg (124) ;
- monothérapie séquentielle *versus* association progressive *versus* association + P *versus* association + INF (81) ;
- adalimumab (ADA) *versus* ADA + MTX *versus* MTX (82).

Tous les articles à l'exclusion de la référence (81) soulèvent des problèmes méthodologiques qui sont les suivants :

- la durée de la PR qui ne correspond strictement pas à la PR initiale (123) ;
- l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaire [NSN] ou réalisé mais on ne sait pas s'il a été fait sur le critère d'évaluation principal, ou non fait sur le critère d'évaluation principal ou problème de puissance (82,123,124) ;
- lorsque les 3 groupes thérapeutiques ont été utilisés, absence de réalisation de test global (82,123) ;
- la définition différente du critère d'évaluation principal entre le chapitre méthode et résultat (124) ;
- un problème de validité du critère d'évaluation principal (123,124) ;
- l'absence de correction de Bonferroni ou autre technique en cas de multiplicité des tests (82,123,124).

Le tableau 21 présente les études qui ont évalué dans l'arsenal thérapeutique, l'utilisation des biothérapies dans le traitement de la PR initiale, l'étanercept (123), l'infliximab (81,124) et l'adalimumab (82).

Tableau 21. Traitement de la PR initiale : association thérapeutique ou non <i>versus</i> monothérapie incluant les biothérapies				
Auteurs, année	Type d'étude Population incluse, n Durée de l'étude	Intervention, n	Critères de jugement Principaux (I) Secondaires (II)	Résultats Signification
Bathon et al., 2000 (123) Niveau de preuve 2	Étude randomisée double aveugle Durée < 3 ans, FR +, au moins 3 érosions (mains, pieds) Active (NAG ≥ 10, NAD ≥ 12, et VS ≥ 28, CRP ≥ 12 ou RM ≥ 45) Traitement de fond antérieur possible (HCQ, SLZ) Pas de calcul NSN Analyse en intention de traiter 12 mois	A : ETN 10 (10 mg 2 SC par semaine) 208 PR, 10 ± 10 mois B : ETN 25 (25 mg, 2 SC/sem) 207 PR, 12 ± 11 mois C : MTX (7,5 mg/sem → 20 mg/sem <i>per os</i>) 217 PR, 12 ± 11 mois Pas de différence entre les groupes au début Augmentation dose MTX protocolée	I : Aire sous la courbe des 6 premiers mois de la réponse globale à partir de 3 critères : NAD, NAG, médiane des 5 autres critères d'activité Changement du score de Sharp modifié à 12 mois ± (6 lecteurs en tout, chaque radio lues par 2 lecteurs, corrélation interobservateurs = 0,85, lecture chronologique) II : Tolérance	Aire sous la courbe à 6 mois B > C à 3, 6, 9, 12 mois (p < 0,05) ACR 20, 50, 70 à 12 mois B > A , p < 0,03 C vs B : NS Sharp érosion B > C à 6 mois (p = 0,001) et 12 mois (p = 0,002) Sharp pincement : NS Sharp total B > C à 6 mois (p = 0,001), NS à 1 an II Tolérance Effets secondaires C > A (p = 0,04) C > B (p = 0,02)

Tableau 21 (suite). Traitement de la PR initiale : association thérapeutique ou non *versus* monothérapie incluant les biothérapies

Auteurs, année	Type d'étude Population incluse, n Durée de l'étude	Intervention, n	Critères de jugement Principaux (I) Secondaires (II)	Résultats Signification
St Clair et al., 2004 (124) Niveau de preuve 2	Randomisée, double placebo Synovite persistante ≥ 3 mois ≤ 3 ans Active (NAD ≥ 12, NAG ≥ 10) FR+ ou érosion main ou pied ou CRP ≥ 20 Traitement de fond antérieur exclu Calcul du NSN critère sur l'ACR-N 54 semaines	A : MTX + placebo , n = 282, durée 0,9 ± 0,7 an B : MTX + INF (3 mg/kg), n = 359, durée 0,8 ± 0,7 an C : MTX + INF (6 mg/kg), n = 363, durée 0,9 ± 0,8 an Perfusion S0, S2, S6 puis toutes 6 semaines MTX 7,5/sem PO puis augmentation à 15 puis 20 mg/sem Pas de différence entre groupes au début Augmentation dose MTX protocolee	I : % d'amélioration entre début et S54 du critère ACR-N (% Δ NAD, NAG et médiane du % de Δ évaluation globale malade, médecin, douleur, incapacité, CRP) Progression radio au-delà de l'erreur de mesure = 9,03 pour l'étude (Sharp modifié, 2 lecteurs, non chronologique, aveugle, score moyen) HAQ entre début et score moyen de période S30-S54 II : ACR 20, ACR 50 ; ACR 70, ACR 90, DAS 28	I : % médian d'amélioration B 38,9 % (0 -77) > A 26,4 % (0-64,3), p < 0,001 C 46,7 % (0-82,1) > A , p < 0,001 B vs C : NS Score moyen Δ Sharp A : 3,7 ± 9,6 B : 0,4 ± 5,8 C : 0,5 ± 5,6 B > A , p < 0,001 C > A , p < 0,001 B versus C : NS HAQ B > A (S30 p = 0,03, S54 p = 0,003) C > A (S30 p < 0,001, S54 p = 0,004) II : ACR 20, 50, 70, 90 B ou C > A (p = ou < 0,001) DAS 28 rémissions B vs A : NS ; C > A , p < 0,001

ACR : American College of Rheumatology, ADA : adalimumab, CRP : protéine C réactive, CS : corticothérapie antérieure, DAS : Disease Activity Score, ETN : étanercept, EVA : échelle visuelle analogique, FR : facteur rhumatoïde, HCQ : hydroxychloroquine, INF : infliximab, IM : intramusculaire, IRM : imagerie par résonance magnétique, MTX : méthotrexate, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, NS : non significatif, NSN : nombre de sujets nécessaires, OR : odds-ratio.

Tableau 21 (suite). Traitement de la PR initiale : association thérapeutique ou non <i>versus</i> monothérapie incluant les biothérapies				
Auteurs, année	Type d'étude Population incluse, n Durée de l'étude	Intervention, n	Critères de jugements Principal (I) Secondaires (II)	Résultats Signification
Goekoop-Ruiterman <i>et al.</i> , 2005 (81) Niveau de preuve 1	Randomisée, Durée ≤ 2 ans PR active NAG ≥ 6, NAD ≥ 6 et VS ≥ 28 ou EVA maladie ≥ 20 mm Traitement de fond antérieur = 0 Calcul du NSN sur le HAQ Analyse en intention de traiter 12 mois	A : MTX 15 à 30 mg/sem (si échec ou effet secondaire, SLZ, puis léflunomide puis MTX + INF puis sels d'or + méthylprednisolone, puis MTX+ CsA + P), n = 126, médiane symptômes (interquartile) 23 sem (14-54) B : MTX ± SLZ, ± HCQ, n = 121, médiane symptômes 26 sem (14-56) C : MTX + SLZ + P, n = 133, médiane symptômes 23 sem (15-53) D : MTX + INF, n = 128, médiane symptômes 23 sem (13-46) Pas de différence entre groupes Adaptation des doses en fonction du DAS	I : HAQ Score total Sharp modifié (en aveugle, 2 lecteurs, non chronologique, reproductibilité intra 0,93 et 0,94 et inter 0,93, score moyen des 2 lecteurs) progression au-delà de l'erreur de la mesure = 5,92 pour le total, 3,76 pour les érosions et 3,75 pour le pincement	HAQ à 12 mois Différence globale entre les groupes p = 0,009 A < C (p = 0,01) A < D (p = 0,003) Sharp total à 12 mois Différence globale entre les groupes < 0,001 A < C (p = 0,007) A < D (p < 0,001) B < C (p = 0,007) B < D (p < 0,001)

ACR : American College of Rheumatology, ADA : adalimumab, CRP : protéine C réactive, CS : corticothérapie antérieure, DAS : Disease Activity Score, ETN : étanercept, EVA : échelle visuelle analogique, FR : facteur rhumatoïde, HCQ : hydroxychloroquine, INF : infliximab, IM : intramusculaire, IRM : imagerie par résonance magnétique, MTX : méthotrexate, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, NS : non significatif, NSN : nombre de sujets nécessaire, OR : odds-ratio, P : prednisolone, PR : polyarthrite rhumatoïde, RM : raideur matinale, S : semaine, SC : sous-cutanée, SLZ : salazopyrine, sem : semaine, tt : traitement, Δ : variation, VS : vitesse de sédimentation.

Tableau 21 (suite). Traitement de la PR initiale : association thérapeutique ou non <i>versus</i> monothérapie incluant les biothérapies				
Auteurs, année	Type d'étude Population incluse, n Durée de l'étude	Intervention, n	Critères de jugement Principaux (I) Secondaires (II)	Résultats Signification
Breedveld et al., 2006 (82) Niveau de preuve 2	Étude randomisée double aveugle Durée < 3 ans, FR + ou au moins 1 érosion PR Active (NAG ≥ 8, NAD ≥ 10, VS ≥ 28 ou CRP ≥ 1,5) Exclusion de certains traitements de fond antérieurs Calcul du NSN sur le critère ACR (à 1 ou 2 ans) Analyse en intention de traiter 2 ans	A : ADA (40 mg SC/15 j) + MTX (7,5 PO puis 15 puis 20 mg/sem) 268 PR, 0,7 ± 0,8 an B : ADA (40 mg SC/15 j) Placebo 274 PR, 0,7 ± 0,8 ans C : MTX (7,5 puis 15 puis 20 mg/sem) + SC placebo 257 PR, 0,8 ± 0,9 an Pas de différence entre les groupes Adaptation dose fonction critère ACR 20 à S16	I : ACR 50 Changement moyen du score de Sharp modifié (2 lecteurs, lecture en aveugle, non chronologique, corrélation intra et interobservateurs ?) Entre A <i>versus</i> C II : DAS 28 < 2,6 (rémission) ACR 20, 50, 70 ,90 à 2 ans Score de Sharp à 2 ans ACR 70 pendant ≥ 6 mois continus	I : ACR 50 à 2 ans 59 % A > 37 % B (p < 0,001) 59 % A > 43 % C (p < 0,001) Changement moyen du score de Sharp total à 2 ans A > B (5,5) (p < 0,001) A > C (10,4) (p < 0,001) II : DAS 28 < 2,6 à 2 ans A (43 %) > B (25 %) (p < 0,001) A (43 %) > C (25 %) (p < 0,001) ACR 70 ≥ 6 mois A (49 %) <i>versus</i> B (25 %) et A <i>versus</i> C (27 %) (p < 0,001) Pas de différence entre les groupes pour les effets secondaires graves

ACR : *American College of Rheumatology*, ADA : adalimumab, CRP : protéine C réactive, CS : corticothérapie antérieure, DAS : *Disease Activity Score*, ETN : étanercept, EVA : échelle visuelle analogique, FR : facteur rhumatoïde, HCQ : hydroxychloroquine, INF : infliximab, IM : intramusculaire, IRM : imagerie par résonance magnétique, MTX : méthotrexate, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, NS : non significatif, NSN : nombre de sujets nécessaire, OR : *odds-ratio*, P : prednisolone, PR : polyarthrite rhumatoïde, RM : raideur matinale, S : semaine, SC : sous-cutanée, SLZ : salazopyrine, sem : semaine, tt : traitement, Δ : variation, VS : vitesse de sédimentation.

Ces études utilisent le MTX comme traitement de référence, introduisent la notion de traiter des PR « susceptibles d'être sévères » en sélectionnant des patients ayant un FR positif et/ou une ou plusieurs érosions articulaires (82,123,124).

Elles évaluent leurs résultats sur des critères clinico-biologiques et radiologiques témoignant d'une plus grande rigueur dans l'élaboration de l'essai thérapeutique.

Ces études apportent également une nouveauté dans les modalités de l'utilisation des traitements qui ne sont plus administrés à dose fixe en dehors des biothérapies. Leur dosage est soit « protocolé » (123,124), soit adapté en fonction de la réponse clinique évaluée par le DAS (81), par l'ACR 20 (82).

Conclusion

Ces études démontrent l'efficacité de ces 3 biothérapies en association au MTX sur les critères cliniques et biologiques et sur les critères radiologiques dans la PR sévère (FR positif et présence d'érosions) dont la durée d'évolution est inférieure à 3 ans ou à 2 ans.

Différentes options thérapeutiques sont disponibles avec les biothérapies dont il faut évaluer la balance bénéfique/risque dans la PR initiale. En conséquence des études indiscutables sur le plan méthodologique sont à mener pour étudier la place des biothérapies dans la PR initiale.

MTX en association aux anti-TNF α

En se référant à la section 2-1-8 de l'argumentaire de la PR en phase d'état qui traite de l'efficacité des biothérapies *versus* placebo et *versus* autres DMARDS, l'ensemble des études disponibles montre une supériorité de l'association MTX + anti-TNF α (adalimumab, étanercept, infliximab) par rapport à l'efficacité des anti-TNF α lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie.

Même si ces études d'associations MTX + anti-TNF α ont été fondées sur des PR actives et sévères, et donc sont présentées dans l'argumentaire de la PR en phase d'état et non pas dans cet argumentaire, les recommandations du groupe de travail sur la PR initiale sont, devant des PR initiales actives et sévères, de passer en priorité à une association MTX + anti-TNF α plutôt qu'à un anti-TNF α en monothérapie.

Tolérance

Par ailleurs ces études ne permettent pas de conclure sur la tolérance des biothérapies à court ni à long terme dans la PR initiale.

Certaines études sur la tolérance des biothérapies sont présentées dans les recommandations « Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge en phase d'état ».

Il est recommandé pour de plus amples informations concernant la tolérance de ces produits de se rendre sur le site de l'Afssaps⁶.

L'Afssaps a établi une recommandation de la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α (125).

7.6 Position des recommandations internationales sur le traitement de fond dans la PR initiale

Les recommandations du Sign proposent (34) :

- la mise en route précoce du traitement de fond dans le but de maintenir la fonction et de réduire l'incapacité future (grade B) ;
- le traitement de fond doit contrôler l'activité de la maladie (grade B) ;
- le choix du traitement doit tenir compte des choix du patient et de ses comorbidités ;
- la SLZ, le MTX, les SO, la D-pénicillamine sont d'efficacité équivalente (grade B) ;

⁶ Source Internet : <http://www.afssaps.sante.fr>

- la SLZ et le MTX font partie des traitements de fond de choix en raison de leur profil favorable en termes de bénéfice/risque (grade B) ;
- en l'absence d'évidence, les associations thérapeutiques ne sont pas proposées en pratique courante (grade B) ;
- une information doit être délivrée au patient concernant le bénéfice/risque de chaque traitement de fond et une information additionnelle écrite doit être fournie ;
- les informations sur les modalités du suivi des traitements de fond doivent être mises à la disposition du patient, du médecin généraliste et de l'infirmière.

Les recommandations du GUIPCAR (33) indiquent :

- la nécessité de la mise en route d'un traitement de fond dès que le diagnostic est posé pour la PR ;
- du fait de son profil efficacité/toxicité, le MTX est recommandé comme traitement initial de tout patient non traité antérieurement. Un autre traitement de fond peut être proposé en fonction de la classification clinique de la PR (prise en compte de l'existence ou non d'érosions et du nombre de synovites avec un seuil à 6) ;
- après la mise en route du traitement, il est nécessaire d'évaluer la réponse au traitement et de rechercher les effets secondaires. L'échec thérapeutique et la toxicité doivent être évalués dans une période maximale de 3 mois, un changement de traitement doit être entrepris.

8 Quelle est la place de la corticothérapie générale dans la PR initiale ?

8.1 Synthèse des articles disponibles

Le nombre d'articles lus a été de 16, seuls 4 d'entre eux ont été sélectionnés (126-129) (recherche 1995-2005). Les autres articles ont été exclus pour les raisons suivantes : méthodologie inadaptée (n = 1), article non adapté à la question posée (n = 6), revue « générale » (n = 5).

Les données des 4 articles retenus sont synthétisées dans le tableau 22.

Tableau 22. Place de la corticothérapie dans la PR initiale

Auteurs, année	Type d'étude Population incluse, n Durée de l'étude	Intervention, n	Critères de jugement Principaux (I) Secondaires (II)	Résultats Signification
Kirwan <i>et al.</i>, 1995 (126) Niveau de preuve 2	R, double aveugle, multicentrique PR critères ACR +, < 2 ans, actives (NAD ≥ 6, NAG ≥ 2, RM ≥ 20 minutes, VS ≥ 28, CRP ≥ 10) Pas de définition des critères de non-inclusion Pas d'information sur la prise antérieure de traitement de fond ou corticothérapie Calcul du NSN (sur 2 ans, sur la réduction de la progression radiologique) Résultat exprimé en log Le NSN était de 162 patients mais seulement 128 ont été randomisés dans l'étude Durée de 2 ans Pas de différence entre les 2 groupes au début	Prednisolone 7,5 mg/j (A) n = 61 patients Durée 1,28 ± 0,31 année, FR+ 86 %, érosives 30 % Placebo (B) n = 67 patients, durée PR 1,34 ± 0,27, 89 % FR+, érosives 30 % Le traitement de fond était libre de prescription mais sans différence de prescription entre les groupes entre chaque consultation Pas de prévention osseuse	I : progression radio à 1 et à 2 ans (2 lecteurs, pas d'étude de reproductibilité, méthode de Larsen, transformation log des scores de Larsen) Développement d'érosion chez les patients sans érosions au début II : HAQ, NAD, NAG, douleur, VS, CRP, prise médicamenteuses, effets secondaires Évaluation trimestrielle	I : 106 radiographies à 2 ans A) : 0,02 ± 0,43 B) : 0,3 ± 0,52 Différence 0,28 [0,09-0,47], p = 0,004 Apparition d'érosion à 2 ans A) 22 % B) 46 % Différence 24 [6 ; 41], p = 0,007 II : pas d'information disponible entre l'évaluation initiale et à 2 ans Les données ne sont pas disponibles à 2 ans chez 20 patients.

ACR : *American College of Rheumatology*, CRP : protéine C réactive, DAS : *Disease Activity Score*, DMO : densité minérale osseuse, NAD : nombre d'articulations douloureuses, ICC : coefficient de corrélation intra classe, MTX : méthotrexate, NAG : nombre d'articulations gonflées, NSN : nombre de sujets nécessaire, NS : non significatif, R : randomisée, RM : raideur matinale ; SLZ : sulfasalazine, SOFI : *Signals of functional impairment index*, outil d'incapacité suédois, n'existant pas en français, VS : vitesse de sédimentation.

Tableau 22 (suite). Place de la corticothérapie dans la PR initiale

Auteurs, année	Type d'étude Population incluse, n Durée de l'étude	Intervention, n	Critères de jugement Principaux (I) Secondaires (II)	Résultats Signification
van Everdingen <i>et al.</i> , 2002 (127) Niveau de preuve 3	R, double aveugle Critères d'évaluations I et II non délimités dans la publication: PR consécutives, critères ACR 1987, durée < 1 an, active (RM > 30 minutes, NAD et NAG sur 28 articulations ≥ 3, VS > 28) Définition des critères de non-inclusion 118 patients (37 refus, 81 randomisés) Traitement de fond prescrit après 6 mois si besoin (SLZ) Pas de calcul du NSN Analyse en intention de traiter Durée de 2 ans	Prednisolone 10 mg/j (A) + calcium 500 mg/j n = 40 patients 36 à 24 mois Placebo (B) + calcium 500 mg/j n = 41 patients, 35 à 24 mois Pas de différence entre les 2 groupes au début Nombre de patients avec SLZ non précisé	Variables cliniques/3 mois Et HAQ et radio/6 mois Radiographie (méthode de Sharp lecture anonymisée chronologique par 2 lecteurs, si différence ≥ 25 % entre les lecteurs, relecture avec accord, définition d'un seuil de dommage articulaire si ≥ 4)	Pas de différence pour les variables cliniques à 2 ans sauf pour le NAD et la force de préhension (A > B, p = 0,01 et p = 0,003 respectivement) Différence significative de la progression radiologique A) 16 ± 23 B) 29 ± 26 Taille de l'effet : 0,59, p = 0,007

ACR : *American College of Rheumatology*, CRP : protéine C réactive, DAS : *Disease Activity Score*, DMO : densité minérale osseuse, NAD : nombre d'articulations douloureuses, ICC : coefficient de corrélation intraclasse, MTX : méthotrexate, NAG : nombre d'articulations gonflées, NSN : nombre de sujets nécessaires, NS : non significatif, R : randomisée, RM : raideur matinale ; SLZ : sulfasalazine, SOFI : *Signals of functional impairment index*, outil d'incapacité suédois, n'existant pas en français, VS : vitesse de sédimentation.

Tableau 22 (suite). Place de la corticothérapie dans la PR initiale

Auteurs, année	Type d'étude Population incluse, n Durée de l'étude	Intervention, n	Critères de jugement Principaux (I) Secondaires (II)	Résultats Signification
Wassenberg <i>et al.</i> , 2005 (128) Niveau de preuve 3	R double aveugle, multicentrique PR critères ACR +, 8-70 ans, durée entre 6 semaines et 2 ans, active : 3 critères sur 4 (NAD > 6, NAG > 3, RM > 60, VS > 28) Définition des critères de non- inclusion Tt de fond libre (sels d'or, méthotrexate) Pas de calcul du NSN Analyse en intention de traiter et per protocole 192 patients (186 randomisés) Durée de 2 ans	Prednisolone 5 mg/j (A) n = 80 patients durée PR (mois) : 8,6 ± 6,7, FR+ 43 %, érosion 71 %, 66 % sels d'or et 34 % MTX Placebo (B) n = 86 patients, durée PR 9,3 ± 6,6, FR 47 %, érosion 77 %, 59 % sels d'or et 41 % MTX Pas de différence entre les 2 groupes au début	I : radiographie des mains et pieds (au début, 6, 12, 24 mois), 1 seule lecture en aveugle et chronologique, méthode de Sharp modifié (ICC intra observateur 0,98 pour érosion et 0,93 pour pincement) et de Ratingen (ICC intra-observateur 0,97), différence minimale décelable 6,7 ; 23,5 et 49 pour le score de Ratingen, Sharp érosion et pincement II : douleur, évaluation globale, NAD, NAG, HAQ, dépression, rémission, fractures ostéoporotiques, ostéodensitométrie	I : en intention de traiter 70 dans (A) et 72 dans (B) 24 mois – Score de Ratingen (0-190) (A) 1,2 ± 3,5 vs (B) 4,3 ± 6,8 ; différence 3,14 [0,94 ; 5,34], p = 0,006 24 mois – Sharp érosion (A) 2,5 ± 0,93 vs (B) 7 ± 1,57 ; différence 4,91 [1,23 ; 8,58], p = 0,01 24 mois – Sharp pincement (A) 3,5 ± 0,9 vs (B) 4,5 ± 1,12 ; différence 2,29 [- 0,71 ; 5,30], p = 0,133 24 mois – Sharp total (A) 5,3 ± 1,63 vs (B) 11,4 ± 2,63 ; différence 7,20 [0,93 ; 13,47], p = 0,022 II : pas de différence

ACR : American College of Rheumatology, CRP : protéine C réactive, DAS : Disease Activity Score, DMO : densité minérale osseuse, NAD : nombre d'articulations douloureuses, ICC : coefficient de corrélation intraclass, MTX : méthotrexate, NAG : nombre d'articulations gonflées, NSN : nombre de sujets nécessaire, NS : non significatif, R : randomisée, RM : raideur matinale ; SLZ : sulfasalazine, SOFI : Signals of functional impairment index, outil d'incapacité suédois, n'existant pas en français, VS : vitesse de sédimentation.

Tableau 22 (suite). Place de la corticothérapie dans la PR initiale				
Auteurs, année	Type d'étude Population incluse, n Durée de l'étude	Intervention, n	Critères de jugement Principaux (I) Secondaires (II)	Résultats Signification
Svensson <i>et al.</i>, 2005 (129) Niveau de preuve 1	R, double aveugle, multicentrique PR critères ACR +, 18-80 ans, durée < 1 an, active (DAS > 3) Définition des critères de non- inclusion Calcul du NSN sur le score d'érosion à 2 ans Analyse en intention de traiter 840 patients (259 randomisés) Durée de 2 ans Traitement de fond libre Supplémentation calcique (1 g/j) dans chaque groupe	Prednisolone 7,5 mg/j + tt de fond libre (A) n = 119 patients durée PR (mois) : 6 ± 3,5, FR+ 66 %, DAS : 5,28 ± 1,11 35 % SLZ et 50 % MTX Placebo de prednisolone + traitement de fond libre (B) n = 131 patients, durée PR 5,8 ± 2,9, FR 66 %, DAS 28 : 5,42 ± 1,04 37 % SLZ et 53 % MTX Pas de différence entre les 2 groupes au début notamment pour le traitement de fond sauf pour l'âge (A < B)	I : radiographie des mains et pieds (au début, 1 et 2 ans), 2 lecteurs en aveugle et chronologique, méthode de Sharp modifié (ICC inter- observateurs 0,91 et 0,93 pour érosion et 0,9 et 0,93 pour pincement et 0,93 et 0,94 pour le score total au début et à 2 ans) II : DAS 28, HAQ, score incapacité (SOFI), ostéodensitométrie	I : à 2 ans, médiane (interquartile) Érosion A 0,5 (0-2) vs B 1,5 (0-4,5), p = 0,019 Pincement : NS Score total A 1,8 (0,5-6) vs B 3,5 (0,5-10), p = 0,019 II DAS : A > B , p = 0,006 HAQ : A > B , p = 0,003 Traitement de fond : p non significatif SOFI : A > B , p = 0,018 Ostéodensitométrie (189 patients) : NS pour DMO rachis lombaire et extrémité du fémur au début et à 2 ans

ACR : American College of Rheumatology, CRP : protéine C réactive, DAS : Disease Activity Score, DMO : densité minérale osseuse, NAD : nombre d'articulations douloureuses, ICC : coefficient de corrélation intraclasse, MTX : méthotrexate, NAG : nombre d'articulations gonflées, NSN : nombre de sujets nécessaire, NS : non significatif, R : randomisée, RM : raideur matinale ; SLZ : sulfasalazine, SOFI : Signals of functional impairment index, outil d'incapacité suédois, n'existant pas en français, VS : vitesse de sédimentation.

Conclusion

Malgré les problèmes méthodologiques mentionnés dans les études ci-dessus, il apparaît qu'une faible corticothérapie journalière *per os* ralentit la progression radiologique dans la PR initiale.

Dans ces études la corticothérapie est toujours associée au traitement de fond.

La synthèse de la littérature sur la corticothérapie générale est résumée ci-dessous.

Un certain nombre de faiblesses méthodologiques sont à souligner dans ces études et concernent notamment les critères importants dans toute étude clinique randomisée : le calcul du nombre de sujets nécessaire, les critères de non-inclusion, les traitements autorisés (notamment les traitements de fond) et leur suivi, la définition du critère d'évaluation principal. C'est pourquoi deux études n'ont pu être classées en niveau de preuve 1 ou 2 (127,128).

Le critère principal d'évaluation est le plus souvent la progression radiologique avec une utilisation de méthode de lecture différente, avec un ou deux lecteurs, avec ou sans étude de la reproductibilité de la mesure.

La dose de la corticothérapie varie de 5 à 10 mg/j.

La mise en route d'une corticothérapie ne doit pas faire oublier la prévention et l'évaluation du risque d'ostéoporose post-cortisonique.

Il est conseillé de se reporter notamment à la recommandation de bonne pratique « Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique » (130).

8.2 Position des recommandations concernant la corticothérapie dans la PR initiale

Concernant la mise en route d'une corticothérapie par voie générale, les recommandations du SIGN (34) ne proposent pas cette thérapeutique, en l'absence d'étude clinique ou de bénéfice fonctionnel montré et compte tenu des risques de complications lors de l'utilisation au long cours de cette thérapeutique (grade B).

Une petite dose de corticoïde peut être utilisée pour une période la plus courte possible (grade D). Un suivi très régulier à la recherche des effets secondaires (diabète, cataracte, infections) doit être mis en œuvre (grade D). Une information sur les risques de la corticothérapie doit être délivrée au patient avant toute prescription ainsi qu'une note d'information sur ce traitement.

Les recommandations GUIPCAR (33) proposent l'usage de la corticothérapie orale à la plus faible dose chez les patients chez qui les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont inefficaces ou contre-indiqués. Elle peut être prescrite à la place des AINS ou en association avec les AINS.

Une faible dose orale de corticoïde (<15 mg de prednisone ou équivalent) constitue un traitement anti-inflammatoire efficace de la PR. La dose ne doit pas être supérieure à 15 mg/j. Cette dose doit être prescrite pour une durée limitée pour passer à une dose d'entretien de 10 mg/j prednisone ou équivalent. Aucune molécule n'a montré de supériorité par rapport à une autre. Il suffit d'utiliser la dose équivalente. En raison de la perte osseuse liée à la corticothérapie, l'utilisation de la vitamine D couplée au calcium est recommandée comme mesure minimale. Si la durée du traitement excède 3 mois, une prévention de l'ostéoporose doit être mise en œuvre.

9 Place du traitement local dans la PR initiale

Aucune donnée n'est disponible à ce jour sur la place du traitement local de la PR initiale (3 articles lus, 2 sur la synoviorthèse isotopique et 1 sur la synovectomie chirurgicale).

La place des corticoïdes locaux dans la polyarthrite rhumatoïde est traitée dans les recommandations de la « polyarthrite rhumatoïde en phase d'état » (3).

Une recommandation étrangère (35) aborde cette question en indiquant qu'il faut proposer une corticothérapie locale si la maladie est limitée (pas de grade).

10 Traitement symptomatique de la PR initiale (antalgiques, AINS)

Le traitement de la douleur (par antalgiques et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens) doit être instauré et adapté en fonction de son intensité. Il n'existe pas de prise en charge spécifique de la douleur dans la polyarthrite rhumatoïde. Il est conseillé de se reporter à d'autres recommandations par exemple aux recommandations : « Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire » (131).

La polyarthrite rhumatoïde représentant un facteur de risque cardio-vasculaire (de morbidité et de surmortalité), il est recommandé d'évaluer les facteurs de risque cardio-vasculaires et digestifs lors de la prescription des AINS. Pour des informations concernant la tolérance des antalgiques et des AINS ainsi que les précautions d'emploi, il est conseillé de se rendre sur le site de l'Afssaps⁷.

11 L'information du patient

Aucun article de la littérature n'a été trouvé sur la thématique relative spécifique à l'information du diagnostic de la PR au patient. La littérature abonde sur l'éducation du patient et l'évaluation des connaissances sur sa maladie. Mais ces thématiques sont exclues du champ de cette recommandation. L'éducation du patient est traitée dans les recommandations « Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie. Aspects médico-sociaux et organisationnels ».

Néanmoins le groupe de travail rappelle que l'information du patient est un prérequis indispensable à l'éducation thérapeutique du patient et ne peut en être dissociée (132). Elle vise à améliorer les connaissances du patient sur la maladie et sa prise en charge. L'information est transmise oralement, éventuellement confortée par divers supports écrits⁸ ou vidéo, qui doivent s'adapter à la rapidité d'évolution des domaines thérapeutiques (133). Les différents professionnels de santé et les associations de patients contribuent à diffuser l'information auprès des patients qui les sollicitent.

Recommandations internationales

Une recommandation spécifique traitant de l'information et de l'éducation thérapeutique du patient atteint de PR a été élaborée par consensus d'experts (134) (tableau 23).

⁷ Source Internet : www.afssaps.sante.fr

⁸ Pour plus de précisions sur l'élaboration de documents écrits destinés aux patients, se reporter au guide méthodologique « Élaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé » HAS 2005 (133).

Tableau 23. Éducation thérapeutique du patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. Recommandations professionnelles d'après Fautrel *et al.* (134)

Titre Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Niveaux de preuve	Groupe d'experts pluri- disciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
Place et forme de l'information et de l'éducation dans la prise en charge de personnes souffrant de PR 3 temps : 8 questions selon la méthode Delphi Revue de littérature Développement de recommandations (degré d'accord des experts précisé)	Oui PubMed Medline, recueil des abstracts de SFR, EULAR, ACR de 2002 à 2004 Articles en français et anglais entre 1980 et juin 2004 Critères d'inclusion et d'exclusion des études décrits	Données minimales que le rhumatologue doit recueillir pour le suivi de son patient Évaluation dans le diagnostic et le suivi de la PR Comment informer/éduquer le patient	Oui	Non (rhumatologues uniquement)	R : oui V : non

Les recommandations, toutes de grade D⁹, sont les suivantes :

- l'information est le prérequis indispensable à l'éducation. Cette éducation doit permettre au patient d'être un acteur de sa maladie et de son traitement. Son objectif est de mieux vivre la maladie et de favoriser l'adhésion au projet thérapeutique ;
- l'information est coordonnée par le rhumatologue, adaptée au patient/à la patiente, transmise sous forme orale, consolidée par des documents écrits et par d'autres moyens. Les associations jouent un rôle important dans l'information ;
- l'éducation du patient/de la patiente est faite initialement de manière individuelle et personnalisée, adaptée à sa demande. Il peut être intéressant de proposer une éducation en groupe.

Le contenu de l'information est adapté à la connaissance que le patient a de sa pathologie et de son évolution, de ses traitements et de leurs effets indésirables. Il porte sur :

- le diagnostic, l'origine de la maladie et son évolution prolongée et potentiellement sévère ;
- l'utilité d'une prise en charge spécialisée, précoce et adaptée pour améliorer le pronostic ;
- la possible adaptation du traitement symptomatologique (antalgiques, AINS) par le médecin traitant, mais aussi la nécessité d'un avis rhumatologique pour toute modification de traitement de fond et de la corticothérapie ;
- les procédures d'accès à l'équipe soignante en cas d'urgence.

Pour obtenir davantage de détails sur l'information à donner aux patients, il est possible se reporter aux recommandations : « Information des patients. Recommandations destinées aux médecins » (132).

⁹ Grade D : Fautrel *et al* décrivent le grade D comme une recommandation basée sur des preuves de niveau 4 ou extrapolées de preuves de niveau 1 à 3.

Glossaire

Sigle	Libellé
ACR	<i>american college of rheumatology</i>
ADA	adalimumab
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AKA	antikératine
Anti-CCP	anticorps antipeptide cyclique citrulliné
APF	antipérimucléaire
CRP	protéine c réactive
CsA	cyclosporine
DAS	<i>disease activity score</i>
DOX	doxycycline
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ETN	étanercept
EVA	échelle visuelle analogique
FAN	facteur antinucléaire
FR	facteur rhumatoïde
HAQ	<i>health assessment questionnaire</i>
HLA	<i>human leukocyte antigen</i>
IC	intervalle de confiance
INF	infiximab
IPP	interphalangienne proximale
IRM	imagerie par résonance magnétique
MCP	métacarpophalangienne
MIN	minocycline
MTP	métatarsophalangienne
MTX	méthotrexate
NAD	nombre d'articulations douloureuses
NAG	nombre d'articulations gonflées
NSN	nombre de sujets nécessaire
OR	<i>odds-ratio</i>
P	prednisolone
PR	polyarthrite rhumatoïde
RhII	rhumatisme inflammatoire indéterminé
RM	raideur matinale
Se	sensibilité
SLZ	salazopyrine
SO	sels d'or
Sp	spécificité
VPN	valeur prédictive négative
VPP	valeur prédictive positive
VS	vitesse de sédimentation

Annexe 1. Critères de classification : les critères ACR

Référence : Arnett *et al.* (2)

Les critères ACR (*American College of Rheumatology*) sont des outils de classification de la PR. Ils comprennent des :

- Critères cliniques :
 - la raideur matinale (articulaire ou péri-articulaire) d'au moins une heure ;
 - une arthrite d'au moins 3 articulations (gonflement simultané, observé par un médecin par hypertrophie des tissus mous ou épanchement hors hypertrophie osseuse, sur 14 sites articulaires possibles [interphalangiennes proximales, métacarpophalangiennes, poignets, coudes, genoux, chevilles, métatarsophalangiennes] ;
 - une arthrite touchant la main (sites articulaires concernés : les poignets, les métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales) ;
 - une arthrite symétrique.

Ces critères doivent exister depuis au moins 6 mois.

Il s'y ajoute un autre critère clinique, celui relatif à la présence de nodules rhumatoïdes définis comme des nodules sous cutanés par un médecin, sauf ceux situés sur les crêtes osseuses, les faces d'extension ou péri-articulaires.

- Critère biologique : la présence du facteur rhumatoïde à titre élevé par toute technique donnant un résultat positif chez moins de 5 % de la population normale.
- Critère radiologique : la présence de lésions typiques de la PR sur les radiographies des mains et poignets, paume contre plaque : érosions osseuses, déminéralisation en bande indiscutable.

Il faut 4 critères pour avoir une sensibilité de 91,2 % et une spécificité de 89,3 %.

Une version de ces critères sous forme d'arbre décisionnel est disponible, permettant une classification en PR avec une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 89,3 %. Il n'a pas été possible de reproduire ce dernier, en raison du refus de reproduction par l'ACR.

Annexe 2. Indices articulaires- Indice de Ritchie

Référence : Ritchie *et al.* (1)

L'indice de Ritchie porte sur 53 articulations : temporomandibulaires, acromioclaviculaires, sterno-costoclaviculaires, épaules, coudes, poignets, métacarpophalangiennes (MCP), interphalangiennes proximales (IPP) des doigts, hanches, genoux, chevilles, sous-taliennes, médiopieds, métatarsophalangiennes (MTP).

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

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

- « 0 » : pas de douleur ;
- « 1 » : douleur à la palpation ;
- « 2 » : douleur et sursaut ;
- « 3 » : sursaut et retrait.

Le nombre d'articulations gonflées

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

Chaque articulation est évaluée quant à la présence (« 1 ») ou non (« 0 ») d'un gonflement sur les sites articulaires étudiés.

Annexe 3. DAS et DAS 28

Références : van der Heijde *et al.* (54), Prevoo *et al.* (55), van Gestel *et al.* (56,57) et Prevoo *et al.* (58)

1. Le DAS (Disease Activity Score) est un indice composite d'activité de la PR élaboré par l'EULAR (*European League against rheumatism*) développé initialement pour 44 articulations pour le nombre de synovites et 53 sites de l'indice de Ritchie (annexe 2).

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

$DAS = [0,53938 \sqrt{\text{indice de Ritchie}}] + [0,06465 \sqrt{(\text{nombre synovites})}] + [0,330 \text{ Ln (vitesse de sédimentation)}] + [0,00722 (\text{appréciation globale de la maladie par le patient, voir annexe 11})]$

$DAS = [0,53938 \sqrt{\text{indice de Ritchie}}] + [0,06465 \sqrt{(\text{nombre synovites})}] + [0,330 \text{ Ln (vitesse de sédimentation)}] + 0,024$

Trois niveaux d'activité ont été définis pour la :

- PR de faible niveau d'activité : $DAS \leq 2,4$;
- PR modérément active : $2,4 < DAS \leq 3,7$;
- PR active : $DAS > 3,7$.

L'évaluation de la réponse thérapeutique entre 2 mesures.

- ◆ La mesure de l'efficacité thérapeutique sur l'activité de la maladie :
 - lorsque le score du das final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 2,4 :
 - une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du das 28 supérieure à 1,2,
 - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du das 28 supérieure à 0,6 et inférieure ou égale à 1,2,
 - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du das 28 inférieure ou égale à 0,6 ;
 - lorsque le score du das final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 3,7 et supérieur à 2,4 :
 - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du das 28 au moins supérieure à 0,6,
 - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du das 28 inférieure ou égale à 0,6 ;
 - lorsque le score du das final (deuxième mesure) est supérieur à 3,7:
 - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du das supérieure à 1,2,
 - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du das inférieure ou égale à 1,2.

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

- $DAS < 1,6$.

2. Le DAS 28 correspond à une simplification du DAS. L'analyse articulaire se fait sur 28 sites articulaires (10 métacarpophalangiennes, 8 interphalangiennes proximales des mains, 2 interphalangiennes du pouce, 2 poignets, 2 genoux, 2 coudes, 2 épaules). Il prend en compte le nombre de synovites et d'articulations douloureuses à la palpation (indice de Ritchie), le résultat de la vitesse de sédimentation et l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique.

Le calcul du DAS 28 se fait selon la formule suivante :

$$\text{DAS 28} = [0,56 \sqrt{\text{TJC}}] + [0,28 \sqrt{\text{SJC}}] + [0,7 \text{ Ln (vitesse de sédimentation)}] + [0,014 (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})]$$

Il existe une correspondance entre le DAS et le DAS 28 selon la formule décrite ci-dessous :

$$\text{DAS 28} = 1,072 \times \text{DAS} + 0,938$$

Définition du niveau d'activité avec le DAS 28 :

- PR de faible niveau d'activité : $\text{DAS 28} \leq 3,2$;
- PR active : $\text{DAS 28} > 3,2$;
- PR modérément active : $3,2 < \text{DAS 28} \leq 5,1$;
- PR très active $> 5,1$.

L'évaluation de la réponse thérapeutique est identique à celle du DAS.

- ◆ La mesure de l'efficacité thérapeutique sur l'activité de la maladie :
 - lorsque le score du das 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 3,2 :
 - une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du das 28 supérieure à 1,2,
 - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du das 28 supérieure à 0,6 et inférieure ou égale à 1,2,
 - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du das 28 inférieure ou égale à 0,6 ;
 - lorsque le score du das 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 5,1 et supérieur à 3,2 :
 - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du das 28 au moins supérieure à 0,6,
 - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du das 28 inférieure ou égale à 0,6.
 - lorsque le score du das 28 final (deuxième mesure) est supérieur à 5,1 :
 - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du das 28 supérieure à 1,2,
 - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du das 28 inférieure ou égale à 1,2.

La valeur du seuil de rémission définie pour le DAS 28 est la suivante :

- $\text{DAS 28} < 2,6$.

Annexe 4. Méthode de Sharp modifiée par van der Heijde

Références : Sharp *et al.* (135) (version initiale), van der Heijde *et al.* (101) (version modifiée).

Version modifiée

Les érosions

- Sites :
 - **mains** : styloïde ulnaire droite et gauche, extrémité inférieure du radius droite et gauche, trapèze/trapézoïde droit et gauche, os naviculaire droit et gauche, lunatum droit et gauche, 1^{er} métacarpe droit et gauche, 10 métacarpophalangiennes, 2 interphalangiennes du pouce, 8 interphalangiennes proximales ;
 - **pieds** : 10 métatarsophalangiennes, 2 interphalangiennes du gros orteil.
- Cotation :
 - division de chaque articulation en quatre quadrants ;
 - un point attribué pour l'existence d'une ou plusieurs érosions dans chaque quadrant ;
 - si destruction articulaire, cotation de 5.

Les pincements articulaires

- Sites :
 - **mains** : radiocarpienne droite et gauche, trapèzo-trapézoïdo-naviculaire droite et gauche, capito-naviculo-lunaire droite et gauche, 3^e à 5^e carpométacarpiennes droites et gauches, 10 métacarpophalangiennes, 8 interphalangiennes proximales (interphalangienne du pouce exclue) ;
 - **pieds** : 10 métatarsophalangiennes, 2 interphalangiennes du gros orteil.
- Cotation :
 - « 1 » pincement focal ou douteux ;
 - « 2 » perte de < 50 % de la surface articulaire ;
 - « 3 » perte de > 50 % de la surface articulaire, luxation ;
 - « 4 » ankylose.

Les scores d'érosion et de pincement maximaux sont de :

- au niveau des poignets respectivement de 160 et 120, soit un total de 280 ;
- au niveau des pieds de 60 et de 04, soit un total de 108.

Annexe 5. Méthode de Larsen pour la lecture des radiographies standard

Références : Larsen *et al.* (136) (version initiale), Larsen (137) (version modifiée).

Version initiale

- Sites :
 - toutes les articulations sauf les interphalangiennes distales ;
 - pour les mains/poignets : poignet considéré comme une seule articulation, 5 métacarpophalangiennes, interphalangienne du pouce et les 4 autres interphalangiennes proximales.
- Cotation :
 - de 0 à 5 par articulation étudiée :
 - « 0 » : radiographie normale ou anomalie sans rapport avec l'arthrite comme une calcification,
 - « 1 » : radiographie comportant une des anomalies suivantes : gonflement des parties molles péri-articulaires, ostéopénie, discret pincement,
 - « 2 à 4 » : présence d'érosion et de pincement articulaire à l'origine d'anomalie définitive minimale « 2 », modérée « 3 », sévère « 4 »,
 - « 5 » : anomalie mutilante avec disparition des surfaces articulaires (exclusion de la dislocation et de l'ankylose).
- Score maximal (en additionnant les côtés droit et gauche) :
 - de 150 pour les poignets/mains ;
 - de 50 pour les pieds ;
 - de 10 pour les autres sites articulations.

Version modifiée

- Sites :
 - interphalangiennes proximales : 2^e au 5^e doigts droits et gauches : 8 articulations ;
 - métacarpophalangiennes : 2^e à 5^e doigts droits et gauches : 8 articulations ;
 - poignet : divisé en 4 quadrants droits et gauches ;
 - métatarsophalangiennes : 2^e à 5^e orteils droits et gauches : 8 articulations.
- Cotation :
 - de 0 à 5 par articulation étudiée ;
 - selon la même graduation définie plus haut.
- Score maximal (en additionnant le côté droit et gauche) de 160.

Annexe 6. Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Référence : Guillemin *et al.* (138).

Il s'agit d'un outil d'incapacité fonctionnelle spécifique de la polyarthrite rhumatoïde.

L'évaluation porte sur la semaine écoulée et porte sur 8 domaines étudiant l'activité physique. Pour chacun des domaines d'activité, 2 à 3 items sont décrits.

Quatre types de réponses sont possibles : cotation de 0 à 3 (sans aucune difficulté, avec quelque difficulté, avec beaucoup de difficulté, incapable de le faire).

Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à « 3 » correspond à une incapacité maximale.

HAQ

Ce questionnaire est destiné à connaître les répercussions de votre maladie sur vos capacités à effectuer les activités de la vie quotidienne. Répondez à toutes les questions et n'hésitez pas à ajouter vos commentaires au dos de ce questionnaire.

Veillez indiquer d'une croix (x) la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
■ S'HABILLER ET SE PRÉPARER : êtes-vous capable de :				
- vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous laver les cheveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ SE LEVER : êtes-vous capable de :				
- vous lever d'une chaise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous mettre au lit et vous lever du lit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ MANGER : êtes-vous capable de :				
- couper votre viande ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- porter à la bouche une tasse ou un verre bien plein ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ouvrir une « brique » de lait ou de jus de fruits ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ MARCHER : êtes-vous capable de :				
- marcher en terrain plat à l'extérieur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- monter cinq marches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ HYGIÈNE : êtes-vous capable de :				
- vous laver et vous sécher entièrement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- prendre un bain ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ ATTEINDRE ET ATTRAPER UN OBJET : êtes-vous capable de :				
- atteindre et prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ PRÉHENSION : êtes-vous capable de :				
- ouvrir une porte de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ouvrir et fermer un robinet ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Veillez indiquer d'une croix (x) la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
■ AUTRES ACTIVITÉS : êtes-vous capable de :				
- faire vos courses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- monter et descendre de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ Veuillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :				
<input type="checkbox"/> canne(s)		<input type="checkbox"/> accessoires pour s'habiller (crochet à bouton, crochet à fermeture Éclair, chausse-pied à long manche)		
<input type="checkbox"/> déambulateur		<input type="checkbox"/> ustensile spécialement adapté		
<input type="checkbox"/> béquilles		<input type="checkbox"/> chaise spécialement adaptée		
<input type="checkbox"/> chaise roulante		<input type="checkbox"/> autres (préciser)		
■ Veuillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :				
<input type="checkbox"/> s'habiller et se préparer		<input type="checkbox"/> manger		
<input type="checkbox"/> se lever		<input type="checkbox"/> marcher		
■ Veuillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :				
<input type="checkbox"/> siège de WC surélevé		<input type="checkbox"/> poignée ou barre de baignoire		
<input type="checkbox"/> siège de baignoire		<input type="checkbox"/> instrument à long manche pour attraper les objets		
<input type="checkbox"/> Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)		<input type="checkbox"/> instrument à long manche dans la salle de bains		
<input type="checkbox"/> autres (préciser) :				
■ Veuillez indiquer d'une croix les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :				
<input type="checkbox"/> hygiène		<input type="checkbox"/> saisir et ouvrir des objets		
<input type="checkbox"/> atteindre et attraper un objet		<input type="checkbox"/> courses et tâches ménagères		

Adaptation française du HAQ Disability Index, CHRU Nancy, 1990.

Annexe 7. Critères d'amélioration ACR

Références : Felson *et al.* (139,140).

Il s'agit des critères d'amélioration définis par l'*American College of Rheumatology* (ACR). Ils sont décrits sous les sigles suivants : ACR 20, ACR 50, ou ACR 70 pour respectivement 20 %, 50 % ou 70 % d'amélioration des variables suivantes :

- nombre d'articulations douloureuses ;
- nombre de synovites ;
- au moins trois critères parmi la liste suivante :
 - douleur évaluée par le patient (échelle visuelle analogique),
 - activité de la maladie par le patient (échelle visuelle analogique),
 - activité de la maladie par le médecin (échelle visuelle analogique),
 - score HAQ,
 - CRP.

recommandation suspendue

Annexe 8. Critères de rémission de Pinals

Référence : Pinals *et al.* (80).

Critères de l'ARA (ancienne dénomination de l'ACR)

Ces critères sont les suivants :

- durée de la raideur matinale n'excédant pas 15 minutes ;
- pas de fatigue ;
- pas de douleurs articulaires ;
- pas de douleur à la pression articulaire ou au mouvement ;
- pas de gonflement des tissus mous des articulations ou des gaines tendineuses ;
- VS inférieure à 30 chez la femme et à 20 chez l'homme.

Le patient doit répondre depuis au moins 2 mois consécutifs à au moins 5 des critères précédemment décrits.

Annexe 9. Traitement de fond de la PR

Le traitement de fond de la PR s'oppose au traitement symptomatique. Il a pour objectif de contrôler l'activité de la maladie, de prévenir les poussées de cette dernière, un handicap et l'atteinte radiologique.

On trouvera dans le tableau 24 pour chacun des traitements de fond leur nom, leur posologie, leurs forme galénique, indication et contre-indications. Pour d'autres informations complémentaires sur les recommandations pour la pratique clinique, il faudra se référer au site de l'Afssaps : <http://www.afssaps.sante.fr>.

Les biothérapies (étanercept, adalimumab, infliximab) et les ciclosporines nécessitent une prescription hospitalière initiale d'une durée de 6 mois. Pour les biothérapies, il s'agit de médicaments d'exception devant être prescrits par un médecin spécialisé (la notion de rhumatologue ou interniste étant uniquement précisée pour l'étanercept et l'adalimumab).

Les modalités d'administration de ces produits ne nécessitent pas une hospitalisation en dehors de l'infliximab dont le mode d'administration parentéral nécessite une prise en charge hospitalière.

L'évaluation de la réponse est préconisée à 12 semaines pour les biothérapies et elle est attendue à 12 semaines pour les ciclosporines.

L'Afssaps a établi une recommandation de la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α . Disponible en cliquant sur le lien suivant :

<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/tnf/tnf.htm>

Tableau 24. Posologie, indication et contre-indications

Traitement	Forme galénique Posologie	Indication	Contre-indications
ARAVA® léflunomide	Cp 10, 20, 100 mg 10 à 20 mg par j	La polyarthrite rhumatoïde active, en tant que traitement de fond	<p>Hypersensibilité au léflunomide (notamment antécédent de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ou érythème polymorphe) ou à l'un des excipients.</p> <p>Insuffisance hépatique.</p> <p>État d'immunodéficience grave, par exemple patients atteints du sida.</p> <p>Dysfonction médullaire grave, ou une anémie, une leucopénie, une neutropénie, ou une thrombopénie profonde d'origine autre que la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique.</p> <p>Infections graves.</p> <p>Insuffisance rénale modérée à sévère, hypoprotéinémie sévère.</p> <p>Femmes enceintes ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable pendant le traitement par le léflunomide et aussi longtemps que les taux plasmatiques du métabolite actif du léflunomide sont supérieurs à 0,02 mg/l.</p> <p>Grossesse.</p> <p>Femmes en cas d'allaitement.</p>
ENBREL® étanercept 4 flacons et seringues	1 SC 25 mg 2 fois/sem 1 SC 50 mg/sem	<p>Seul ou en association avec le MTX dans la PR modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX</p> <p>PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitées par le MTX</p>	<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.</p> <p>Septicémie ou risque de septicémie.</p> <p>Un traitement ne devrait pas être initié chez des patients ayant une infection évolutive, y compris les infections chroniques ou localisées.</p>

Tableau 24. Posologie, indication et contre-indications

Traitement	Forme galénique Posologie	Indication	Contre-indications
HUMIRA® adalimumab 2 seringues	1 SC 40 mg/2 sem 1 SC 40 mg/sem si monothérapie	PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX, est inadéquate PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitées par le MTX (NR)	Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes. Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV).
MÉTHOTREXATE BELLON® Cp Injectable	Cp 2,5 mg Injectable IM 5 mg 25 mg	Formes sévères, actives de PR de l'adulte 7,5 à 15 mg/semaine Paliers progressifs de 2,5 à 5 mg/sem pendant 4-6 semaines Si échec partiel ou inefficacité, augmentation par paliers de 2,5 à 5 mg à partir du 3 ^e mois sans dépasser 25 mg/semaine	Allergie connue au MTX ou à l'un des excipients du produit. Insuffisance rénale sévère. Atteinte hépatique sévère. Insuffisance respiratoire chronique. Grossesse, allaitement, femmes et hommes en âge de procréer et ne prenant pas de contraception fiable. Phénytoïne ou fosphénytoïne à visée prophylactique, vaccin contre la fièvre jaune, probénécide, triméthoprim (seul ou associé au sulfaméthoxazole), salicylé si dose MTX supérieure à 15 mg. Phénylbutazone. En cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé.

Tableau 24. Posologie, indication et contre-indications

Traitement	Forme galénique Posologie	Indication	Contre-indications
MÉTOJECT® MTX	SC ou IM 7,5 mg 10 mg 15 mg 20 mg 25 mg Avis pour la Commission de transparence en cours	PR active et sévère de l'adulte	Allergie connue au MTX ou à l'un des excipients du produit. Insuffisance hépatique. Insuffisance rénale (clairance < 20 ml/min). Anomalies préexistantes de la crase sanguine, telles qu'hypoplasie de la moelle osseuse, leucopénie, thrombocytopénie ou anémie importante. Infections sévères, aiguës ou chroniques, telles que la tuberculose et l'atteinte par le VIH. Ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive avérée. Grossesse, allaitement. Vaccination concomitante par des vaccins vivants.
MINOCYNE® minocycline	Gélule à 50 mg Gélule à 100 mg	Pas d'indication dans la PR	Hypersensibilité connue au chlorhydrate de minocycline ou allergie à d'autres antibiotiques de la famille des tétracyclines ou à l'un des constituants du produit. Rétinoïde par voie générale. Grossesse et allaitement.
NEORAL® ciclosporine 60 capsules (10 mg) (25 mg) (50 mg) (100 mg) SANDIMMUN® ciclosporine 50 capsules (25 mg) (50 mg) (100 mg)	Dose initiale : 2,5 mg/kg/j Dose max : 5 mg/kg/j Évaluation à 12 semaines Adaptation dose en fonction du rapport bénéfice/tolérance Association au CS à faibles doses et/ou aux AINS	Formes actives et sévères de PR en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de CI des traitements classiques, y compris le MTX	Absolues : - hypersensibilité connue à la ciclosporine - millepertuis, stiripentol, bosentan, rosuvastatine. Relatives : - érythromycine, nifédipine, diurétiques épargneurs de potassium, orlistat, sels de potassium.

Tableau 24. Posologie, indication et contre-indications

Traitement	Forme galénique Posologie	Indication	Contre-indications
NOVATREX® méthotrexate (12 cp)	Cp 2,5 mg 7,5 à 15 mg/sem Augmentation progressive par paliers de 2,5 à 5 mg/sem durant 4 à 6 semaines	PR	Insuffisance rénale sévère. Atteinte hépatique sévère, insuffisance hépatocellulaire. Insuffisance respiratoire chronique. Grossesse, allaitement. Vaccin contre la fièvre jaune, probénécide, triméthoprim (seul ou associé au sulfaméthoxazole), phénylbutazone, aspirine si dose MTX supérieure à 15 mg. Syndrome d'immunodéficience acquise. Allergie connue au MTX ou à l'un des excipients.
PLAQUÉNIL® hydroxychloroquine (30 cp)	Cp 200 mg 2 à 3 cp/j en traitement d'attaque en 2 ou 3 prises puis 1 à 2 cp/j en tt d'entretien en 1 ou 2 prises	Traitement symptomatique d'action lente de la PR	Rétinopathies. Hypersensibilité à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine ou à l'un des autres constituants de ce médicament. Allaitement. Enfant de moins de 6 ans.
REMICADE® infliximab Flacon 100 mg Livraison hospitalière uniquement	3 mg/kg IV 2 h S0, S2, S6, puis toutes les 8 semaines	PR en association avec le MTX	Patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères telles que sepsis, abcès et infections opportunistes. Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (NYHA classes III/IV). Patients ayant des ATCD d'hypersensibilité à l'infliximab, protéines murines ou à l'un des excipients.
SALAZOPYRINE® sulfasalazine (100 cp)	Cp 500 mg 2 g/j Posologie atteinte au bout de 4 semaines par paliers hebdomadaires d'1 cp	PR	Hypersensibilité connue aux sulfamides et aux salicylés. Hypersensibilité connue à l'un des composants. Déficit en G6PD : risque de déclenchement d'hémolyse. Prématurés et nouveau-nés en raison de l'immaturation de leurs systèmes enzymatiques. Porphyrie intermittente aiguë et porphyrie variegata.

Le tableau 25 décrit les indications thérapeutiques dans l'indication PR en 2006.

Tableau 25. Liste des traitements de fond indiqués dans la PR	
Spécialité	Indication thérapeutique dans la PR (2006)
REMICADE	<p>Polyarthrite rhumatoïde</p> <p>Rémicade, en association avec le méthotrexate, est indiqué pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez : <ul style="list-style-type: none"> - les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée, - les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs. <p>Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré (voir rubrique 5.1).</p>
ENBREL	<p>Enbrel, en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indications).</p> <p>Enbrel peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX est inappropriée.</p> <p>Enbrel est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.</p> <p>Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, il a été démontré qu'Enbrel, utilisé seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit l'évolution des dommages structuraux associés à la maladie, tels que mesurés par la radiographie.</p>
HUMIRA	<p>Polyarthrite rhumatoïde</p> <p>Humira, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate, - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate. <p>Humira peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.</p> <p>Il a été montré qu'Humira ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.</p>
KINERET	<p>Kineret est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.</p>
ARAVA	<p>Le léflunomide est indiqué chez l'adulte :</p>

Tableau 25. Liste des traitements de fond indiqués dans la PR

Spécialité	Indication thérapeutique dans la PR (2006)
<p>NOVATREX, 2,5 mg, comprimé MTX BELLON injectable METOJECT 10 mg/ml, solution injectable</p>	<p>- dans la polyarthrite rhumatoïde active, en tant que traitement de fond, - dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif.</p> <p>Un traitement récent ou concomitant avec un autre traitement de fond hépatotoxique ou hématotoxique (par exemple le méthotrexate) peut entraîner un risque accru d'effets indésirables graves ; par conséquent, la mise en route d'un traitement par le léflunomide devra soigneusement évaluer ces notions de bénéfices/risques.</p> <p>Par ailleurs, le remplacement du léflunomide par un autre traitement de fond, sans suivre la procédure de <i>wash-out</i> (voir section 4.4), peut augmenter la possibilité de risques additifs d'effets indésirables, même longtemps après l'arrêt du léflunomide.</p>
<p>ACADIONE 250 mg, comprimé (tiopronine)</p>	<p>Polyarthrite rhumatoïde.</p>
<p>PLAQUENIL 200 mg, comprimé (sulfate d'hydroxychloroquine)</p>	<p>Formes sévères, actives de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte.</p>
<p>SALAZOPIRINE 500 mg, comprimé (sulfasalazine)</p>	<p>Metoject est indiqué dans le traitement :</p>
<p>TROLOVOL 300 mg, comprimé pelliculé (D-pénicillamine)</p>	<p>- de la polyarthrite rhumatoïde active et sévère de l'adulte.</p>
<p>NEORAL 100 mg, capsule molle (ciclosporine)</p>	<p>Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.</p>
<p>Allochrysine injectable (sels d'or)</p>	<p>Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.</p>

Annexe 10. Éléments de surveillance et précautions d'emploi de méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine extraits des RCP 2007

LÉFLUNOMIDE

Réactions hépatiques

Il est donc indispensable de se conformer strictement aux recommandations de surveillance indiquées.

Les ALAT (SGPT) doivent être contrôlées avant le début du traitement par le léflunomide, puis avec la même régularité que la numération globulaire complète (toutes les 2 semaines) pendant les 6 premiers mois de traitement et ensuite toutes les 8 semaines.

En cas d'élévation des ALAT (SGPT) entre 2 et 3 fois la limite supérieure de la normale, une diminution de la dose de 20 à 10 mg peut être envisagée et une surveillance doit être réalisée toutes les semaines. Si l'élévation des ALAT (SGPT) persiste à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale ou si les ALAT s'élèvent à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le léflunomide doit être arrêté et une procédure de *wash-out* doit être initiée. Il est recommandé de maintenir la surveillance des enzymes hépatiques après l'arrêt du traitement par le léflunomide, jusqu'à ce que les taux des enzymes hépatiques se soient normalisés.

En raison des effets hépatotoxiques additifs possibles, il est recommandé d'éviter de consommer de l'alcool au cours d'un traitement par le léflunomide.

Arava est contre-indiqué chez les patients présentant une hypoprotéinémie sévère ou une insuffisance hépatique (cf. Contre-indications).

Réactions hématologiques

En même temps que les ALAT, une numération globulaire complète, comportant une numération et une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, doit être réalisée avant le début du traitement par le léflunomide, puis toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois, puis toutes les 8 semaines.

Chez les patients ayant une anémie, une leucopénie et/ou une thrombocytopenie préexistantes, ainsi que chez les patients présentant des anomalies de la fonction médullaire ou un risque d'insuffisance médullaire, le risque d'anomalies hématologiques est augmenté. Si de tels effets surviennent, une procédure de *wash-out* doit être envisagée (voir ci-dessous).

En cas de réactions hématologiques sévères, y compris en cas de pancytopenie, Arava et tout médicament immunosuppresseur associé doivent être arrêtés et une procédure de *wash-out* du léflunomide doit être débutée.

Le risque lié à une association de traitements de fond, en particulier lors de traitement à long terme, est inconnu. Puisqu'une telle thérapeutique peut conduire à une toxicité additive ou même synergique (exemple : hépatotoxicité ou hématotoxicité), une association avec un autre traitement de fond (par exemple le méthotrexate) n'est pas souhaitable.

Une attention particulière est nécessaire lorsque le léflunomide est administré avec des médicaments, autres que les AINS, comme la phénytoïne, la warfarine, la phencoumarone et le tolbutamide.

Remplacement par d'autres traitements

Le léflunomide persistant longtemps dans l'organisme, son remplacement par un autre traitement de fond (par exemple par le méthotrexate) sans effectuer la procédure de *wash-out* (voir ci-dessous) peut présenter des risques additifs, même longtemps après l'arrêt du léflunomide (par exemple : interaction pharmacocinétique, toxicité spécifique d'organe).

De même, un traitement récent par des médicaments hépatotoxiques ou hématotoxiques (par exemple : le méthotrexate) pourrait

augmenter les effets secondaires ; aussi, l'instauration d'un traitement par le léflunomide doit être envisagée avec prudence, en prenant en compte ces aspects bénéfiques/risques, et une surveillance plus attentive est recommandée au début du traitement de relais par le léflunomide.

Réactions cutanées

En cas de stomatite ulcéreuse, l'administration de léflunomide doit être arrêtée.

De très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell ont été rapportés chez les patients traités par léflunomide. Dès qu'une réaction cutanée ou muqueuse est observée, conduisant à suspecter ce type de réactions graves, Arava et tout autre médicament associé pouvant être mis en cause doivent être arrêtés et une procédure de *wash-out* doit être débutée immédiatement. Un *wash-out* complet du léflunomide est essentiel dans de tels cas.

Dans de tels cas, une nouvelle exposition au léflunomide est contre-indiquée.

Infections

Les médicaments à visée immunosuppressive, tels que le léflunomide, peuvent augmenter la susceptibilité des patients aux infections, y compris les infections opportunistes. Les infections peuvent être de nature plus sévère et, par conséquent, pourront nécessiter un traitement précoce et énergique. En cas de survenue d'une infection sévère non contrôlée, il pourrait s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement par le léflunomide et d'accélérer son élimination par la procédure de washout décrite ci-dessous.

Les patients ayant une réaction positive à la tuberculine doivent être étroitement surveillés en raison du risque de réactivation d'une tuberculose.

Réactions respiratoires

Des cas d'atteinte pulmonaire interstitielle ont été rapportés au cours du traitement par le léflunomide (cf. Effets indésirables). L'atteinte pulmonaire interstitielle peut conduire au décès, qui peut survenir de façon brutale au cours du traitement. La survenue de symptômes pulmonaires, tels que toux et dyspnée, peut être un motif d'arrêt de traitement et de mise en œuvre d'investigations appropriées.

Pression artérielle

La pression artérielle doit être contrôlée avant le début du traitement par le léflunomide puis de façon régulière.

Procréation (recommandations chez l'homme)

Les patients masculins devront être prévenus d'une possible toxicité fœtale transmise par le père. Il convient d'assurer une contraception efficace pendant le traitement avec le léflunomide.

Il n'existe pas de données spécifiques sur le risque de toxicité fœtale d'origine masculine.

Il n'a pas été conduit d'étude spécifique chez l'animal pour évaluer ce risque. Afin de réduire tout risque éventuel, les hommes souhaitant procréer devraient envisager d'interrompre le traitement par le léflunomide et de prendre de la colestyramine à la dose de 8 g, 3 fois par jour, pendant 11 jours, ou du charbon activé en poudre à la dose de 50 g, 4 fois par jour, pendant 11 jours.

Dans chaque cas, les concentrations plasmatiques de l'A 77 1726 sont mesurées une première fois. Ensuite, les taux plasmatiques de l'A 77 1726 doivent être contrôlés après un délai d'au moins 14 jours. Si dans les deux dosages, les concentrations plasmatiques sont inférieures à 0,02 mg/l, et après une période d'attente d'au moins 3 mois, le risque de toxicité fœtale est très faible.

Procédure de wash-out

Soit par administration de 8 g de colestyramine, 3 fois par jour, ou par administration de 50 g de charbon activé en poudre, 4 fois par jour. La durée d'une procédure de *wash-out* complète est habituellement de 11 jours.

MÉTHOTREXATE

Cette durée peut être modifiée en fonction des éléments cliniques ou des paramètres biologiques.

Lactose

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis de l'adulte et de l'arthropathie idiopathique juvénile, une surveillance biologique régulière pendant le traitement est nécessaire :

- **de l'état hématologique (NFS, plaquettes)** : surveillance hebdomadaire pendant les trois premiers mois, puis mensuelle ;
- **de l'état rénal (créatinine), de l'état hépatique (ALAT, albumine, bilirubine) : surveillance mensuelle.**

Lorsqu'il existe un risque de fibrose hépatique (notamment chez les sujets traités pour un psoriasis), la nécessité d'une biopsie hépatique avant et durant le traitement par méthotrexate doit être évaluée en fonction des avancées scientifiques actuelles. L'évaluation doit différencier les patients sans facteurs de risque des patients avec facteurs de risque, tels que consommation excessive d'alcool, élévation persistante des enzymes hépatiques, antécédents personnels ou familiaux de maladie hépatique, diabète, obésité et exposition significative à des médicaments ou agents chimiques hépatotoxiques.

En cas d'insuffisance rénale, il convient d'arrêter le traitement par méthotrexate ou, si le méthotrexate est formellement indiqué, de diminuer les doses et d'accroître la surveillance des patients car il y a un risque de majoration de la toxicité du méthotrexate. Le traitement sera interrompu en cas de persistance des signes d'insuffisance rénale.

En cas d'administration d'acide folique ou d'acide folinique, tenir compte du risque d'une diminution de l'efficacité du méthotrexate.

Chez les patients tabagiques et/ou ayant des antécédents d'affections pulmonaires, il est prudent de vérifier la fonction respiratoire avant la mise sous traitement.

Le méthotrexate peut favoriser la survenue de complications infectieuses. Il importe donc avant sa mise en route d'écarter la possibilité de foyer viscéral tout en surveillant leur survenue au cours du traitement.

Le méthotrexate doit être utilisé avec précaution en cas **d'ulcérations digestives évolutives.**

En raison des effets hépatotoxiques additifs possibles, il est recommandé d'éviter de consommer de l'alcool au cours du traitement

SULFASALAZINE

Concernant les atteintes hépatiques et les réactions d'hypersensibilité, il existe une possibilité de réaction croisée entre la mésalazine et la sulfasalazine.

La sulfasalazine doit être administrée avec précaution et avec une surveillance particulière chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévères.

Il est recommandé d'effectuer un contrôle biologique de l'hémogramme (avec numération des plaquettes) et des enzymes hépatiques avant l'instauration d'un traitement ; de surveiller de manière régulière ces données et, en cas d'interruption du traitement, de faire un nouveau contrôle avant toute reprise de la sulfasalazine.

La fonction rénale sera vérifiée régulièrement (créatinémie, protéinurie), en début de traitement et à chaque reprise. Il est nécessaire d'assurer une ration hydrique importante.

Les manifestations cutanées ou muqueuses imposent l'arrêt immédiat du traitement.

Annexe 11. EVA appréciation globale de la maladie par le patient

L'appréciation globale de l'activité de la maladie par le patient. Il s'agit d'une échelle visuelle analogique horizontale de 10 cm, portant la mention « maladie inactive » à l'extrémité gauche et « maladie très active » à droite.

La question à formuler au patient est :

« En tenant compte de votre douleur et des conséquences de votre douleur et des conséquences de votre polyarthrite sur votre vie quotidienne, conjugale, familiale et sociale, comment évalueriez-vous l'activité de votre polyarthrite durant la semaine précédente sur cette échelle où 0 représente une maladie inactive et 100 une maladie très active ? »



Références

1. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grievson P, *et al.* Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968;37(147):393-406.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
3. Haute Autorité de santé. Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
4. Haute Autorité de santé. Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie, et aspects médico-sociaux et organisationnels. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
5. Guillemin F, Saraux A, Fardellone P, Guggenbuhl P, Behier JM, Coste J. Detection of cases of inflammatory rheumatic disorders: performance of a telephone questionnaire designed for use by patient interviewers. *Ann Rheum Dis* 2003;62(10):957-63.
6. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, *et al.* Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64(10):1427-30.
7. Maravic M, Le Bihan C, Boissier MC, Landais P. Activité rhumatologique hospitalière à partir des données PMSI 2000 : Étude de six affections rhumatologiques. *Rev Rhum* 2004;71(12):1221-5.
8. Maravic M, Daurès JP, Sany J. Hospital costs of rheumatoid arthritis in France in 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64((Suppl)):403.
9. Maravic M. Economic burden of rheumatoid arthritis in France. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2006;6:25-32.
10. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, *et al.* The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):155-63.
11. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, *et al.* Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000;2(3):236-43.
12. Jouen F, Vittecoq O, Leguillou F, Tabti-Titon I, Menard JF, Mejjad O, *et al.* Diagnostic and prognostic values of anti glucose-6-phosphate isomerase antibodies in community-recruited patients with very early arthritis. *Clin Exp Immunol* 2004;137(3):606-11.
13. Nell VPK, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, *et al.* Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(12):1731-6.
14. Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S, *et al.* Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2485-91.
15. Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, *et al.* Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47(2):155-65.
16. Jansen LMA, van der Horst-Bruinsma I, van Schaardenburg D, van de Stadt RJ, Koning Margret HMT, Dijkmans Ben AC. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(10):2074-6.
17. Saraux A, Berthelot JM, Devauchelle V, Bendaoud B, Chales G, Le Henaff C, *et al.* Value of antibodies to citrulline-containing peptides for diagnosing early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(12):2535-9.
18. Nielen MMJ, Van Der Horst AR, van Schaardenburg D, van dH-B, I, Van De Stadt RJ, Aarden L, *et al.* Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(8):1199-204.
19. Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, Van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, *et al.* Autoantibodies to Cyclic Citrullinated Peptides Predict Progression to Rheumatoid Arthritis in Patients with Undifferentiated Arthritis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheum* 2004;50(3):709-15.

20. Raza K, Breese M, Nightingale P, Kumar K, Potter T, Carruthers DM, *et al.* Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(2):231-8.
21. Fernández-Suárez A, Reneses S, Wichmann I, Criado R, Núñez A. Efficacy of three ELISA measurements of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(11):1234-9.
22. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):357-65.
23. Vander Cruyssen B, Hoffman IE, Peene I, Union A, Mielants H, Meheus L, *et al.* Prediction models for rheumatoid arthritis during diagnostic workup: evaluation of combinations of rheumatoid factor, anti-citrullinated protein/peptide antibodies and the HLA shared epitope[Epub ahead of print]. *Ann Rheum Dis* 2006.
24. Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Berthelot JM, Alapetite S, Chalès G, Le Henaff C, *et al.* Ability of hand radiographs to predict a further diagnosis of rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(12):2603-7.
25. Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Berthelot JM, Alapetite S, Jousse S, Chales G, *et al.* Ability of foot radiographs to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(1):66-70.
26. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2103-12.
27. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, Court-Payen, Strandberg C, Jensen KE, *et al.* Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther* 2006;8(2):R52.
28. Szkudlarek M, Court-Payen, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):955-62.
29. Sugimoto H, Takeda A, Masuyama J, Furuse M. Early-stage rheumatoid arthritis: diagnostic accuracy of MR imaging. *Radiology* 1996;198(1):185-92.
30. Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis : prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000;216(2):569-55.
31. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Rashid H, Tanaka F, *et al.* Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective clinical examination. *Ann Rheum Dis* 2006;65(1):134-5.
32. Ontario Program for Optimal Therapeutics. Ontario treatment guidelines for osteoarthritis rheumatoid arthritis and acute musculoskeletal injury. Toronto: Publications Ontario; 2000.
33. GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2001.
34. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of early rheumatoid arthritis. Edinburgh: SIGN; 2000.
35. Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, Moreland LW, Buatti M, Wanke L. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. *Clin Ther* 2000;22(1):128-39.
36. Åman S, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Risteli J, Kautiainen H, Helve T, *et al.* Prediction of disease progression in early rheumatoid arthritis by ICTP, RF and CRP. A comparative 3-year follow-up study. *Rheumatology* 2000;39(9):1009-13.
37. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, *et al.* Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006;65(4):453-8.
38. Boers M, Kostense PJ, Verhoeven AC, van der Linden S. Inflammation and damage in an individual joint predict further damage in that joint in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2242-6.
39. Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, *et al.* Prognostic factors for

radiographic damage in early rheumatoid arthritis. A multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1736-43.

40. Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, Vlieland TP, van Zeben D, Vos K, Breedveld FC, *et al.* Long-term outcome in rheumatoid arthritis: a simple algorithm of baseline parameters can predict radiographic damage, disability, and disease course at 12-year followup. *Arthritis Rheum* 2002;47(4):383-90.

41. Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1090-5.

42. Garnero P, Landewé R, Boers M, Verhoeven A, van der Linden S, Christgau S, *et al.* Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. The COBRA study. *Arthritis Rheum* 2002;46(11):2847-56.

43. Garnero P, Gineyts E, Christgau S, Finck B, Delmas PD. Association of baseline levels of urinary glucosyl-galactosyl-pyridinoline and type II collagen C-telopeptide with progression of joint destruction in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(1):21-30.

44. Goronzy JJ, Matteson EL, Fulbright JW, Warrington KJ, Chang-Miller A, Hunder GG, *et al.* Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(1):43-54.

45. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(10):924-7.

46. Jansen LMA, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma Irene, van der Stadt RJ, Koning Margret HMT, Dijkmans Ben AC. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(8):1691-5.

47. Kaltenhäuser S, Wagner U, Schuster E, Wassmuth R, Arnold S, Seidel W, *et al.* Immunogenetic markers and seropositivity predict radiological progression in early rheumatoid arthritis independent of disease activity. *J Rheumatol* 2001;28(4):735-44.

48. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory

markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):196-201.

49. Listing J, Rau R, Muller B, Alten R, Gromnica-Ihle E, Hagemann D, *et al.* HLA-DRB1 genes, rheumatoid factor, and elevated C-reactive protein: independent risk factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Berlin Collaborating Rheumatological Study Group. *J Rheumatol* 2000;27(9):2100-9.

50. McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, *et al.* Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(7):1814-27.

51. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, *et al.* Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003;62(2):120-6.

52. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, *et al.* Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(5):427-30.

53. Wagner U, Kaltenhauser S, Pierer M, Seidel W, Troltsch M, Hantzschel H, *et al.* Prospective analysis of the impact of HLA-DR and -DQ on joint destruction in recent - onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003;42(4):553-62.

54. van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, *et al.* Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49(11):916-20.

55. Prevoo ML, van't Hof M, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):44-8.

56. van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof M, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International

- League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):34-40.
57. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998;41(10):1845-50.
58. Prevoo ML, van Gestel AM, van THM, van Rijswijk MH, Van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996;35(11):1101-5.
59. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JMW. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1854-60.
60. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of functional status in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59(3):223-6.
61. Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Bozonnet MC, Sibilia J, Eliaou JF, *et al.* Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(11):2344-9.
62. Odegard S, Landewe R, van der Heijde D, Kvien TK, Mowinckel P, Uhlig T. Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: a ten-year, longitudinal observational study in 238 patients. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):68-75.
63. Maillefert JF, Combe B, Goupille P, Cantagrel A, Dougados M. The 5-yr HAQ-disability is related to the first year's changes in the narrowing, rather than erosion score in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43(1):79-84.
64. Lard LR, Visser H, Speyer I, van der Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, *et al.* Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111(6):446-51.
65. van Aken J, Lard LR, le Cessie S, Hazes JM, Breedveld FC, Huizinga TW. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(3):274-9.
66. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43(7):906-14.
67. Maravic M, Berge C, Daures JP, Boissier MC. Survey of practices regarding management of early rheumatoid arthritis by rheumatologists in France. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(3):319-27.
68. Maravic M, Berge C, Daures JP, Boissier MC. Practices for managing a flare of long-standing rheumatoid arthritis: survey among French rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(1):36-42.
69. Leardini G, Salaffi F, Montanelli R, Gerzeli S, Canesi B. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(4):505-15.
70. Newhall-Perry K, Law NJ, Ramos B, Sterz M, Wong WK, Bulpitt KJ, *et al.* Direct and indirect costs associated with the onset of seropositive rheumatoid arthritis. Western Consortium of Practicing Rheumatologists. *J Rheumatol* 2000;27(5):1156-63.
71. Merkesdal S, Ruof J, Schoffski O, Bernitt K, Zeidler H, Mau W. Indirect medical costs in early rheumatoid arthritis: composition of and changes in indirect costs within the first three years of disease. *Arthritis Rheum* 2001;44(3):528-34.
72. Verstappen SMM, Verkleij H, Bijlsma JWJ, Buskens E, Kruize AA, Heurkens AHM, *et al.* Determinants of direct costs in Dutch rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63(7):817-24.
73. Söderlin MK, Kautiainen H, Jonsson D, Skogh T, Leirisalo-Repo M. The costs of early inflammatory joint disease: a population-based study in southern Sweden. *Scand J Rheumatol* 2003;32(4):216-24.
74. Hallert E, Husberg M, Jonsson D, Skogh T. Rheumatoid arthritis is already expensive during the first year of the disease (the Swedish TIRA project). *Rheumatology* 2004;43(11):1374-82.
75. Weill A, Chinaud F, Vallier N, Bourrel R, Suarez C, Cayla M, *et al.* Fréquence et coûts des trente affections de longue durée de la région

Midi-Pyrénées, année 2003. Rev Med Ass Mal 2006;36(4):273-87.

76. Fender P, Païta M, Salanave B, Ganay D, Allemand H. Dépenses du régime général de l'assurance maladie en 1994 pour les trente affections de longue durée. Rev Med Ass Mal 2000;4:37-46.

77. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, Vallier N, Salanave B, Weill A. Coût des trente affections de longue durée pour l'assurance maladie. Points de Repères 2006;3.

78. Fender P, Païta M, Ganay D, Benech JM. Prévalence des trente affections de longue durée pour les affiliés au régime général de l'Assurance Maladie en 1994. Rev Epidémiol Santé Publique 1997;45(6):-454.

79. Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie. Note sur le régime des affections de longue durée (ALD). Séance du 28 avril 2005 2005. <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/hcaam/note_280405.pdf> .

80. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1981;24(10):1308-15.

81. Goekoop-Ruiterman YP, Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, *et al.* Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2005;52(11):3381-90.

82. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Vollenhoven RV, *et al.* The PREMIER study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum 2006;54(1):26-37.

83. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, *et al.* Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. Lancet 2004;364(9430):263-9.

84. Fransen J, Bernelot Moens H, Speyer I, van Riel PLCM. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised

controlled trial. Ann Rheum Dis 2005;64(9):1294-8.

85. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Clin Exp Rheumatol 2005;23(5 Suppl 39):S93-9.

86. van Riel PL, van Gestel AM, van de Putte LB. Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis: steps towards an international consensus on prognostic markers. Br J Rheumatol 1996;35(Suppl 2):4-7.

87. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, *et al.* Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med 1999;159(21):2542-50.

88. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea BJ, Tugwell P, Wells G. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1998;Issue 2.

89. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO, Jr., Alarcon GS, Guttadauria M, Yarboro C, *et al.* Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. Arthritis Rheum 1985;28(7):721-30.

90. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum 2000;43(3):495-505.

91. Borg G, Allander E, Lund B, Berg E, Brodin U, Pettersson H, *et al.* Auranofin improves outcome in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year, double blind placebo controlled study. J Rheumatol 1988;15(12):1747-54.

92. Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Shadforth MF. Should disease-modifying agents be used in mild rheumatoid arthritis? Br J Rheumatol 1991;30(6):451-4.

93. Esdaile JM, Suissa S, Shiroky JB, Lamping D, Tsakonas E, Anderson D, *et al.* A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: The HERA study. Am J Med 1995;98(2):156-68.

94. The Australian Multicentre Clinical Trial Group, Ebringer R. Sulfasalazine in early

- rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19(11):1672-7.
95. Hannonen P, Möttönen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1993;36(11):1501-9.
96. Bywaters EGL, Camp AV, Day AT, Golding JR, Freeman AM, Golding DN, *et al.* A prospective five-year comparison of treatment which included penicillamine with that excluding penicillamine in early rheumatoid arthritis. By the multicentre trial group. *Br J Rheumatol* 1986;25(2):184-92.
97. Eberhardt K, Rydgren L, Fex E, Svensson B, Wollheim FA. D-penicillamine in early rheumatoid arthritis: experience from a 2-year double blind placebo controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14(6):625-31.
98. O'Dell JR, Haire CE, Palmer W, Drymalski W, Wees S, Blakely K, *et al.* Treatment of early rheumatoid arthritis with minocycline or placebo: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1997;40(5):842-8.
99. St Clair EW, Wilkinson WE, Pisetsky DS, Sexton DJ, Drew R, Kraus VB, *et al.* The effects of intravenous doxycycline therapy for rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;44(5):1043-7.
100. Choy EHS, Scott DL, Kingsley GH, Williams P, Wojtulewski J, Papasavvas G, *et al.* Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage: a randomised double blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(3):351-8.
101. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;1(8646):1036-8.
102. Nuver-Zwart IH, van Riel PL, van de Putte LB, Gribnau FW. A double blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: evidence of an earlier effect of sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 1989;48(5):389-95.
103. Peltomaa R, Paimela L, Helve T, Leirisalo-Repo M. Comparison of intramuscular gold and sulphasalazine in the treatment of early rheumatoid arthritis. A one year prospective study. *Scand J Rheumatol* 1995;24(6):330-5.
104. Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Progression in early erosive rheumatoid arthritis: 12 month results from a randomized controlled trial comparing methotrexate and gold sodium thiomalate. *Br J Rheumatol* 1998;37(11):1220-6.
105. Zeidler HK, Kvien TK, Hannonen P, Wollheim FA, Forre O, Geidel H, *et al.* Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 18 months of treatment: comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold. *Br J Rheumatol* 1998;37(8):874-82.
106. Drosos AA, Voulgari PV, Papadopoulos IA, Politi EN, Georgiou PE, Zikou AK. Cyclosporine A in the treatment of early rheumatoid arthritis. A prospective, randomized 24-month study. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16(6):695-701.
107. Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, Pellerito R, Cagnoli M, Prudente P, *et al.* Step-down approach using either cyclosporin A or methotrexate as maintenance therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2002;47(1):59-66.
108. Van Jaarsveld CHM, Jacobs JWG, Van der Veen MJ, Blaauw AAM, Kruize AA, Hofman DM, *et al.* Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2000;59(6):468-77.
109. O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA, Eckhoff PJ, Leff RD, Wees SJ, *et al.* Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2235-41.
110. Svensson B, Ahlmen M, Forslind K. Treatment of early RA in clinical practice: a comparative study of two different DMARD/corticosteroid options. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(3):327-32.
111. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, *et al.* Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999;353(9164):1568-73.
112. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, *et al.* Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58(4):220-5.

113. Haagsma CJ, Van Riel PLCM, De Jong AJL, van de Putte LBA. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997;36(10):1082-8.
114. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, Van de Laar MAFJ, Westhovens R, van Denderen JC, *et al.* Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350(9074):309-18.
115. Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C, Griffiths B, Green MJ, McGonagle D, *et al.* Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum* 2000;43(8):1809-19.
116. Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, Panni B, Gallazzi M, Tosi S. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology* 2003;42(12):1545-9.
117. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Ellingsen T, Andersen LS, *et al.* Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1401-9.
118. Gerards AH, Landewé RBM, Prins APA, Bruyn GAW, Goei Thé HS, Laan RFJM, *et al.* Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003;62(4):291-6.
119. Miranda JM, Alvarez-Nemegyei J, Saavedra MA, Teran L, Galvan-Villegas F, Garcia-Figueroa J, *et al.* A randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial of cyclosporine plus chloroquine vs. cyclosporine plus placebo in early-onset rheumatoid arthritis. *Arch Med Res* 2004;35(1):36-42.
120. Sarzi-Puttini P, D'Ingianna E, Fumagalli M, Scarpellini M, Fiorini T, Cherie-Ligniere EL, *et al.* An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25(1):15-22.
121. Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, Akizuki M, Kondo H, Kobayashi S, *et al.* Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. *Mod Rheumatol* 2005;15(5):323-8.
122. O'Dell JR, Elliott JR, Mallek JA, Mikuls TR, Weaver CA, Glickstein S, *et al.* Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2006;54(2):621-7.
123. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, *et al.* A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343(22):1586-93.
124. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, *et al.* Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3432-43.
125. Agence française de sécurité sanitaire des produits de Santé. Recommandations nationales Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α . Saint-Denis: Afssaps; 2005.
126. Kirwan JR, The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333(3):142-6.
127. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136(1):1-12.
128. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3371-80.

129. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafstrom I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3360-70.

130. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis: AFSSAPS; 2003.

131. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: Anaes; 1999.

132. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Information des patients. Recommandations destinées aux médecins. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: Anaes; 2000.

133. Haute Autorité de santé. Élaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.

134. Fautrel B, Pham T, Gossec L, Combe B, Flipo RM, Goupille P, *et al.* Place et forme de l'information et de l'éducation dans la prise en charge de personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Établissement de recommandations pour la pratique clinique à partir de données de la littérature et d'opinion d'experts. *Rev Rhum* 2004;71(Suppl 5):S146-55.

135. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, *et al.* How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1985;28(12):1326-35.

136. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1977;18(4):481-91.

137. Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. *J Rheumatol* 1995;22(10):1974-5.

138. Guillemin F, Briancon S, Pourel J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite

rhumatoïde : adaptation française du health assessment questionnaire (HAQ). *Rev Rhum Mal Osteartic* 1991;58(6):459-65.

139. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, *et al.* American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):727-35.

140. Felson DT, Anderson JJ, Lange ML, Wells G, LaValley MP. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1564-70.

Participants

Sociétés savantes et associations professionnelles

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- Société française de rhumatologie (SFR)
- Collège français des enseignants de rhumatologie (Cofer)
- Société nationale française de médecine interne (SNFMI)
- Société française de radiologie et imagerie médicale (Sfrim)
- Société française de biochimie et d'immunochimie (SFBC)
- Société française d'immunologie (SFI)
- Société française de médecine générale (SFMG)
- Société française de thérapeutique du généraliste (SFTG)
- Société française de médecine physique et de réadaptation (Sofmer)
- Société française de kinésithérapie (SFK)
- Association française pour la recherche et l'évaluation en kinésithérapie (Afrek)
- Association nationale des kinésithérapeutes salariés (ANKS)
- Association française de lutte anti-rhumatismale (Aflar)
- Association française des polyarthritiques (AFP)
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
- Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (Apnet)
- Société d'évaluation et de traitement de la douleur (SETD)
- Conseil national de l'ordre des pharmaciens (Cespharm)
- Société française de santé publique (SFSP)
- Fédération nationale des podologues (FNP)

Comité d'organisation

Pr Philippe Bertin, rhumatologue, algologue, Limoges

Dr Sylvain Bouquet, généraliste, Villepinte

Mme Christine Cheyron, masseur-kinésithérapeute, Paris

Pr Pascal Claudepierre, rhumatologue, Créteil

Dr Richard Damade, médecine interne, Chartres

Dr Catherine Deguines, chef d'unité Afssaps, Saint-Denis

Pr Maxime Dougados, rhumatologue, Paris

Pr Jean-Luc Drape, radiologue, Paris

Pr Claude Dreux, Cespharm, ordre des pharmaciens, Paris

Dr Nathalie Dumarcet, Afssaps, Saint-Denis

M. Marin-Philippe Durafourg, masseur-kinésithérapeute, Courbevoie

Dr Jean-François Eliaou, immunologiste, Montpellier

Pr Liana Euler-Ziegler, rhumatologue, Nice

Dr Laurence Fond-Harmant, sociologue, médecin de santé publique, Luxembourg

M. Jean-Pierre Godard, masseur-kinésithérapeute, Vitry-sur-Seine

Dr Lucile Musset, immunologie, Paris

M. Louis Olié, podologue, Montpellier

Dr François Rannou, médecine physique et réadaptation, Paris

Dr Pascale Santana, généraliste, Paris

Pr Alain Saraux, rhumatologue, Brest

Pr Daniel Wendling, rhumatologue, Besançon

Groupe de travail

Pr Olivier Meyer, rhumatologue, Paris, président du groupe de travail

Dr Milka Maravic, rhumatologue, Paris, chargée de projet

Dr Joëlle Favre-Bonté, chef de projet HAS, Saint-Denis

Dr François-Xavier Huchet, chef de projet HAS, Saint-Denis

Mme Célia Primus, chef de projet HAS, Saint-Denis

Dr Jean-Louis Brasseur, radiologue, Montfermeil

Dr Philippe Chicault, rhumatologue, Brest

Dr Bernard Clary, généraliste, Trèbes

Pr Bernard Combe, rhumatologue, Montpellier

Dr Emmanuel Corbillon, chef de projet HAS, Saint-Denis
Pr Jean-Pierre Daurès, épidémiologiste, biostatistique, Montpellier
Dr Nicole Fabien, biologiste, Lyon
Dr Céline Kormann-Serre, généraliste, Villepinte
Dr François Lemare, pharmacien, Paris
Dr Sébastien Lepers, biologiste, Lille
Dr Albane Mainguy, chef de projet HAS, Saint-Denis
Dr Gaël Mouterde, rhumatologue, Montpellier
Dr Serge Perrot, rhumatologue, capacité douleur, Paris

Groupe de lecture

Dr Yannick Allanore, rhumatologue, Paris
Pr Zahir Amoura, médecine interne, expert Afssaps, Paris
Dr Isabelle Aubin, généraliste, Soisy-sous-Montmorency
Dr Jean-Marie Berthelot, rhumatologue, Nantes
Dr Christine Bonnet, rhumatologue, Limoges
Dr Philippe Breuillard, rhumatologue, Gonesse
Pr Alain Cantagrel, rhumatologue, Toulouse
Dr Daniel Chénebit, rhumatologue, Montluçon
Dr Georges Chyderiotis, pharmacien biologiste, Lyon
Dr Arnaud Constantin, rhumatologue, Toulouse
Dr Patrice Determe, chirurgien orthopédique, Toulouse
Dr Sylvie Fabre, rhumatologue, Montpellier
Pr Bruno Fautrel, rhumatologue, Paris
Dr Gaëtan Gentile, généraliste, Puyricard
Dr Joëlle Goetz, immunologiste, biologiste, Strasbourg
Dr Laure Gossec, rhumatologue, Paris
Pr Francis Guillemin, épidémiologiste, Vandœuvre-lès-Nancy
Pr Éric Hachulla, médecine interne, Lille
Pr Pierre-Yves Hatron, médecine interne, Lille
Pr Olivier Hauger, radiologie, Bordeaux
Dr Pascal Hilliquin, rhumatologue, Corbeil-Essonnes
Pr Thierry Judet, chirurgien orthopédiste, Garches
Pr Jean-Denis Laredo, radiologue, Paris
Dr Jean-Pierre Larrumbe, généraliste, Velaux

Pr Jacques Pouchot, médecine interne, Paris
Mme Patricia Preiss, secrétaire générale de l'Association française des polyarthritiques (AFP), Paris
Dr Xavier Puéchal, rhumatologue, Le Mans
Mme Laurence Quéffelec, membre de l'Association française des polyarthritiques (AFP), Chantepie
Pr Nicolas Sans, radiologue, Toulouse
Dr Isabelle Yoldjian, chef de projet Afssaps, Saint-Denis

Dr France Lecoq-d'André, rhumatologue, Paris
Pr Xavier Le Loët, rhumatologue, Rouen
Dr Yves Le Noc, généraliste, Nantes
Dr Mireille Lestrade, rhumatologue, Paris
Pr Pierre Lévy, maître de conférences en économie, Paris
Pr Philippe Liverneaux, chirurgie orthopédique, Illkirch
Dr Philippe Loré, rhumatologue et médecine interne, Tulle
Dr Antoine Martin, rhumatologue, Saint-Brieuc
Dr Anne Mayoux-Benhamou, médecine physique et réadaptation, Paris
M. René Mazars, représentant de l'Association française des polyarthritiques (AFP), Luc-la-Primaude
Dr Dominique Medevielle, chirurgien orthopédique, Paris
Pr Charles-Joël Menkès, rhumatologue, Paris
Dr Jacques Morel, rhumatologue, Montpellier
Dr Gilles Morlock, rhumatologue, Carcassonne
Dr Bertrand Moura, rhumatologue, Paris
Dr Denis Mulleman, rhumatologue, Tours
Dr Henri Nataf, rhumatologue, Mantes-la-Jolie
Dr Isabelle Négrier, rhumatologue, Limoges
Dr Henri Partouche, généraliste, Saint-Ouen
Dr Roland Pécheux, généraliste, Villepinte
Mme Claire Sévin, pharmacien, Clamart
Pr Jean-Paul Tillement, pharmacologue, Bois-le-Roi
Pr Richard Trèves, rhumatologue, Limoges
Dr Bernard Weill, immunologiste, Paris