



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations

Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde[☆]



Cécile Gaujoux-Viala^{a,*}, Laure Gossec^{b,1}, Alain Cantagrel^c, Maxime Dougados^d, Bruno Fautrel^b, Xavier Mariette^e, Henri Nataf^f, Alain Saraux^g, Sonia Trope^h, Bernard Combeⁱ

^a EA 2415, service de rhumatologie, université Montpellier I, CHU de Nîmes-Carêmeau, place du Professeur-Robert-Debré, 30029 Nîmes, France

^b Service de rhumatologie, Sorbonne universités, UPMC université Paris 06, GRC 08, institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique, CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France

^c UMR Inserm 1043-CNRS 5282, centre de rhumatologie, université Paul-Sabatier Toulouse III, hôpital Purpan, CHRU de Toulouse, 31059 Toulouse, France

^d Inserm (U1153) : épidémiologie clinique et biostatistiques, PRES Sorbonne Paris-Cité, service de rhumatologie, université Paris Descartes, hôpital Cochin, Assistance Publique-hôpitaux de Paris, 75014 Paris, France

^e Inserm U 1012, service de rhumatologie, université Paris-Sud, hôpitaux universitaires Paris-Sud, AP-HP, 92276 Le Kremlin-Bicêtre, France

^f Cabinet de rhumatologie, 78200 Mantes-la-Jolie, Yvelines, France

^g EA 2216, service de rhumatologie, université Bretagne Occidentale, CHU de la Cavale-Blanche, boulevard Tanguy-Prigent, 29609 Brest, France

^h Association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde (ANDAR), 75014 Paris, France

ⁱ UMR 5535, département de rhumatologie, université Montpellier I, hôpital Lapeyronie, CHRU de Montpellier, 34295 Montpellier, France

I N F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Accepté le 18 avril 2014

Disponible sur Internet le 14 juin 2014

Mots clés :

Polyarthrite rhumatoïde

Recommandations

Traitement

Biomédicaments

Cortisone

R É S U M É

Cet article présente les recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Ces recommandations ont été élaborées par des experts rhumatologues hospitaliers et libéraux et un représentant des associations de patients. Elles s'appuient sur les recommandations de l'EULAR récemment publiées et sur une analyse systématique de la littérature. Ces recommandations mettent en avant l'importance d'une prise de décision partagée entre le rhumatologue et le patient ayant acquis des compétences sur sa maladie, l'objectif d'atteindre la rémission ou au minimum la faible activité, la nécessité de l'introduction la plus précoce possible d'un traitement de fond, ainsi que l'intérêt d'une évaluation régulière de l'activité de la PR menant à des adaptations thérapeutiques rapides si besoin (contrôle serré). Dans les 15 recommandations, il est proposé de débiter par du méthotrexate en monothérapie ; après évaluation de la balance bénéfice-risque, les glucocorticoïdes peuvent être associés sur une période courte. En cas d'échec (absence de réponse à 3 mois ou objectif non atteint à 6 mois), on envisage un autre traitement de fond synthétique (léflunomide, sulfasalazine), une association de traitements de fond ou l'association méthotrexate + biomédicament en fonction des facteurs pronostiques et des caractéristiques du patient. En cas d'échec à un premier biomédicament, la rotation pour un deuxième biomédicament est recommandée. Enfin, en cas de rémission persistante, les traitements de fond pourront être diminués prudemment. Ces recommandations visent à améliorer la prise en charge des patients atteints de PR.

© 2014 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires de l'adulte avec une prévalence estimée

entre 0,3 et 1 % de la population générale adulte [1]. L'évolution de cette maladie chronique se caractérise par des poussées inflammatoires liées à une inflammation de la membrane synoviale. La PR peut mener à une destruction articulaire, à l'origine d'une altération de la qualité de vie, d'un handicap et d'une réduction de l'espérance de vie, en moyenne estimée à 10 ans [2–5]. Les dernières recommandations françaises pour la prise en charge de la PR ont été publiées en 2007 [6]. Depuis, plusieurs évolutions importantes ont eu lieu que ce soit sur le plan conceptuel (traitement avec un objectif ou « treat to target », adaptation thérapeutique dynamique, optimisation) ou sur le plan thérapeutique (nouvelles

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : cecile.gaujoux.viala@chu-nimes.fr (C. Gaujoux-Viala).

¹ Les deux premiers auteurs ont contribué également (co-premiers auteurs).

données sur les traitements existants et nouveaux médicaments) rendant nécessaires de nouvelles recommandations. Ces recommandations sont destinées aux médecins prenant en charge les patients atteints de PR, rhumatologues et généralistes en premier lieu ; elles devraient être aussi utiles pour les autorités de santé et les associations de patients. Elles vont du diagnostic à la prise en charge globale, mais insistent surtout sur la stratégie thérapeutique médicamenteuse.

2. Méthodes

Un groupe de travail désigné par la Société française de rhumatologie (SFR), constitué de 8 rhumatologues hospitaliers, un rhumatologue libéral et une représentante d'une association de patients, originaires de toute la France, s'est réuni pour élaborer ces recommandations. Le travail s'est appuyé sur les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) de 2007 et les guides des maladies chroniques et affections de longue durée (n° 22) de la HAS [6] mais s'est surtout basé sur les recommandations de la Ligue européenne contre les rhumatismes (EULAR) pour la prise en charge de la PR, récemment publiées [7]. Le groupe de travail s'est en particulier largement reposé sur les résultats de 3 revues systématiques de la littérature effectuées pour la préparation des recommandations EULAR, et portant sur l'efficacité des traitements de fond synthétiques et de la corticothérapie [8], l'efficacité des traitements biologiques [9] et les données de tolérance [10]. Les recommandations françaises ont été élaborées par le groupe de travail en juillet 2013, puis finalisées après plusieurs tours de courriers électroniques. Elles ont ensuite été relues par un groupe de lecture constitué de 31 experts, rhumatologues hospitaliers et libéraux, membres de la SFR, médecins généralistes et un représentant des associations de patients. Elles ont été modifiées en fonction des remarques et suggestions formulées. Les niveaux de preuve et grades de recommandations ont été déterminés [11].

3. Résultats

Les recommandations sont composées de 3 principes généraux et 15 recommandations (Tableau 1). Elles sont synthétisées sous la forme d'un algorithme (Fig. 1).

3.1. Principes généraux concernant la prise en charge de la PR

La prise en charge optimale des patients atteints de PR nécessite une concertation entre le rhumatologue et le patient, dans le cadre d'une décision médicale partagée reposant sur l'information et l'éducation du patient (Tableau 1).

La PR est une maladie chronique qui nécessite une implication du patient dans son suivi et sa prise en charge. La décision médicale partagée, véritable socle de l'alliance thérapeutique, nécessite que tout patient puisse accéder à une information et un processus d'éducation qui lui permette une prise de décision éclairée, en concertation avec son rhumatologue. L'éducation thérapeutique est au cœur de cette recommandation : elle favorise l'autonomisation des patients et l'émergence du concept de patient-partenaire [6]. Le processus d'éducation peut être réalisé au cours de séances formalisées d'éducation thérapeutique, mais également en dehors de ces séances, notamment lorsque le patient n'y a pas accès.

Le rhumatologue est le spécialiste qui doit prendre en charge les patients atteints de PR. Le médecin généraliste joue un rôle important pour la détection de la maladie et le suivi du patient en coordination avec le rhumatologue.

Le rhumatologue est le médecin spécialisé qui doit suivre et traiter les patients souffrant de PR. Cependant, le médecin généraliste est en première ligne pour détecter une possible PR débutante et

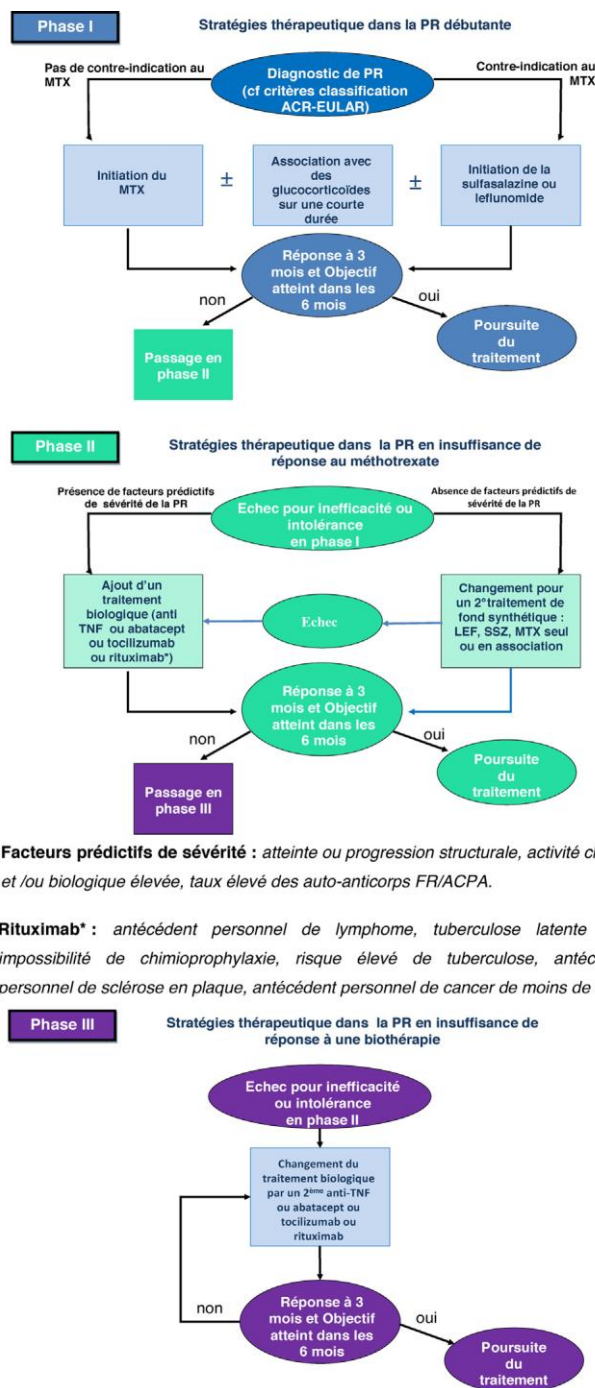


Fig. 1. Algorithme de prise en charge de la PR en 2014 selon les recommandations de la Société française de rhumatologie.

adresser très rapidement le patient au spécialiste rhumatologue. En effet, le diagnostic et le traitement précoces sont déterminants dans le succès de la prise en charge de ce rhumatisme d'où l'importance de réseaux de soins efficaces et rapides [12]. Le rôle du médecin généraliste est également primordial pour organiser et coordonner le parcours personnalisé de soins, et notamment le suivi des traitements et la prise en charge des comorbidités. Si les patients souffrant de PR sont à risque de handicap important lié à leur maladie rhumatologique, ils sont également à plus haut risque de maladies cardiovasculaires et respiratoires, d'infections, de lymphomes et de fractures ostéoporotiques [13,14].

Tableau 1

Les recommandations de la Société française de rhumatologie sur la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en 2014.

Principes généraux et recommandations	Niveau de preuve	Accord du groupe ^a Moyenne (déviations standard)
<i>Principes généraux</i>		
La prise en charge optimale des patients atteints de PR nécessite une concertation entre le rhumatologue et le patient, dans le cadre d'une décision médicale partagée reposant sur l'information et l'éducation du patient	NA	9,3 (1,2)
Le rhumatologue est le spécialiste qui doit prendre en charge les patients atteints de PR. Le médecin généraliste joue un rôle important pour la détection de la maladie et le suivi du patient en coordination avec le rhumatologue	NA	9,6 (0,8)
Le coût important de la polyarthrite rhumatoïde, de ses conséquences et de ses traitements, à l'échelon individuel et sociétal, devrait être pris en considération dans les orientations thérapeutiques	NA	9,0 (1,4)
<i>Recommandations</i>		
Diagnostic et organisation de la prise en charge	B	9,4 (0,8)
Le diagnostic de PR doit être		
Évoqué devant certains signes cliniques tels qu'un gonflement articulaire (arthrite clinique), une raideur matinale de plus de 30 min, une douleur à la pression transverse des mains ou des avant-pieds		
Confirmé par des examens biologiques (vitesse de sédimentation, C-réactive protéine, anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA), facteurs rhumatoïdes) et d'imagerie (radiographies ± échographie), après avoir éliminé les diagnostics différentiels		
Dès que le diagnostic de PR est posé, un traitement de fond doit être débuté	A	9,5 (1,0)
L'objectif du traitement est la rémission clinique ou au minimum la faible activité pour chaque patient, afin de prévenir la progression structurale et le handicap	A	9,4 (0,8)
La rémission clinique est définie par l'absence de signes et symptômes d'activité inflammatoire significative.	B	9,1 (1,1)
L'activité de la maladie doit être mesurée sur des critères composites validés, incluant les indices articulaires		
Le suivi de la maladie doit être fréquent (1 à 3 mois) tant que la maladie est active. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté	B	9,4 (0,8)
Traitement de 1 ^{re} ligne	A	9,4 (0,9)
Le méthotrexate est le traitement de fond de première ligne chez les patients ayant une PR active ; la dose optimale doit être atteinte au maximum en 4 à 8 semaines		
Chez les patients naïfs de traitement de fond, en cas de contre-indication au méthotrexate ou d'intolérance précoce, le léflunomide ou la sulfasalazine sont une alternative thérapeutique	A	9,2 (1,0)
Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée aussi rapidement que possible	B	8,9 (1,6)
Traitement de 2 ^e ligne et plus	D	9,0 (1,4)
Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate, et		
En présence de facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'un biomédicament peut être proposée (anti-TNF, abatacept ou tocilizumab et dans certaines circonstances rituximab) ^b		
En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une combinaison de traitements de fond synthétiques (méthotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou bien une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. En cas d'échec (ou de contre-indication), un biomédicament doit être envisagé		
Tous les biomédicaments doivent être utilisés préférentiellement en association avec le MTX	A	9,3 (1,5)
Les patients en échec d'un premier biomédicament doivent être traités par un autre biomédicament ; les patients en échec à un premier anti-TNF peuvent recevoir un 2 ^e anti-TNF ou un biomédicament reposant sur un autre mode d'action	A	9,0 (1,2)
Gestion de la rémission et prise en charge globale	B	9,1 (1,2)
En cas de rémission persistante, et après arrêt des corticoïdes (ou décroissance à une dose ≤ 5 mg/j), on peut envisager une décroissance du biomédicament		
En cas de rémission persistante prolongée, une réduction progressive des traitements de fond conventionnels synthétiques peut être considérée dans le cadre d'une décision médicale partagée entre le patient et le médecin	C	8,6 (1,5)
Le choix et l'adaptation thérapeutiques doivent intégrer d'autres facteurs que la mesure de l'activité de la maladie comme la progression structurale, les maladies associées, la tolérance des traitements et l'avis du patient	C	9,6 (0,7)
Une prise en charge globale du patient atteint de PR doit être proposée, intégrant outre les traitements médicamenteux, des mesures d'éducation thérapeutique, la prise en charge des comorbidités et selon les cas un soutien psychologique, un accompagnement socioprofessionnel, la rééducation fonctionnelle ou le recours à la chirurgie	C	9,4 (1,0)

Le grade des recommandations reflète le niveau de preuves : A correspond au niveau de preuves le plus élevé. NA : non applicable.

^a Accord noté entre 0 et 10 où 10 représente un accord complet.^b Si CI aux autres biomédicaments notamment.

Le coût important de la polyarthrite rhumatoïde, de ses conséquences et de ses traitements, à l'échelon individuel et sociétal, devrait être pris en considération dans les orientations thérapeutiques.

La PR présente certes des coûts de traitements importants en particulier depuis l'avènement des biomédicaments [15,16]. Cependant, la maladie elle-même est coûteuse du fait des coûts indirects, de la baisse de productivité, de la mise en invalidité, ou des interventions chirurgicales ; ainsi les décisions thérapeutiques doivent prendre en compte le coût des traitements mais également le coût individuel et sociétal d'une prise en charge non optimale. Les biomédicaments, du fait de leur efficacité importante peuvent mener à une diminution des coûts à moyen et long terme,

par exemple via une diminution des arrêts-maladies et des gestes chirurgicaux [17,18]. Ainsi, la décision thérapeutique doit se baser avant tout sur les données d'efficacité et de tolérance, tout en considérant en parallèle le coût de la prise en charge.

4. Recommandations

4.1. Diagnostic et organisation de la prise en charge

Le diagnostic de PR doit être :

- évoqué devant certains signes cliniques tels qu'un gonflement articulaire (arthrite clinique), une raideur matinale de plus de

Tableau 2

Examens biologiques systématiques à réaliser devant une polyarthrite débutante [6].

Vitesse de sédimentation et protéine C-réactive
Hémogramme
Transaminases
Créatininémie ; bandelette urinaire (protéinurie, hématurie)
Facteurs rhumatoïdes et anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA)
Anticorps antinucléaires (AAN)
Sérologies virales : hépatite B et C (en bilan préthérapeutique)

30 min, une douleur à la pression transverse des mains ou des avant-pieds ;

- confirmé par des examens biologiques (vitesse de sédimentation, C-réactive protéine, anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA), facteurs rhumatoïdes [FR]) et d'imagerie (radiographies ± échographie), après avoir éliminé les diagnostics différentiels.

Un traitement de fond instauré précocement dans la polyarthrite débutante donne de meilleurs résultats [19]. Il est donc primordial de savoir reconnaître une PR et d'adresser rapidement le patient au rhumatologue. Cliniquement, l'élément-clé est l'existence de synovites surtout des doigts et des poignets. Un « squeeze-test » positif est un bon élément d'orientation : il s'agit de douleurs provoquées par la pression de l'ensemble des métacarpophalangiennes et/ou des métatarsophalangiennes [20].

La confirmation du diagnostic de PR repose sur un faisceau d'arguments et en particulier l'absence d'arguments cliniques et biologiques pour une autre cause de rhumatisme inflammatoire (Tableau 2). Les critères les plus utiles dans ce contexte sont les critères américains et européens (ACR/EULAR) pour la classification de la PR [21] (Fig. 2). Devant au moins une synovite clinique et en l'absence d'élément orientant vers le diagnostic d'une autre maladie, on peut retenir le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde si le score est $\geq 6/10$ (Fig. 2). Les anticorps spécifiques jouent ainsi un rôle important dans le raisonnement diagnostique FR, ACPA et doivent être dosés (Tableau 2, Fig. 2). Sur le plan morphologique seront réalisées des radiographies des mains-poignets de face, des avant-pieds face et trois quarts, et du thorax [6]. Si le patient ne remplit pas les critères clinico-biologiques de l'ACR/EULAR mais si les radiographies standards montrent des érosions typiques de PR, la maladie peut également être classée comme PR (Fig. 2). Le concept d'« érosion typique de PR » a récemment été défini par l'EULAR,

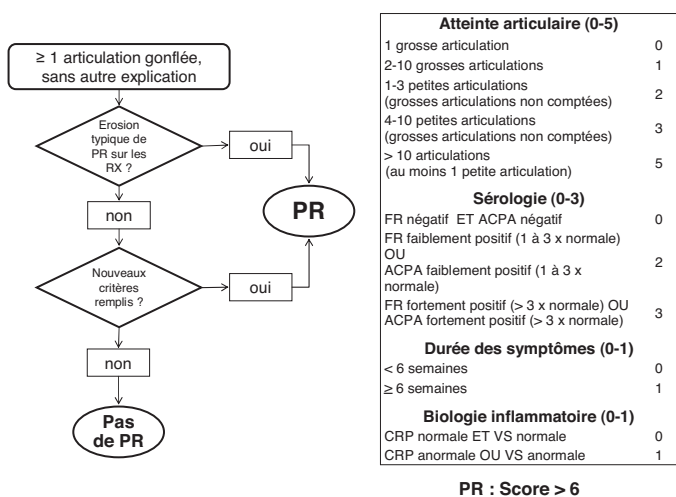


Fig. 2. Critères de la classification de PR selon les collègues américains et européens ACR/EULAR [21].

comme au moins 3 articulations érosives parmi les métacarpophalangiennes, les interphalangiennes proximales, les poignets et les métatarsophalangiennes [22]. Enfin, l'échographie-Doppler peut être utile pour confirmer la présence de synovites, suivre l'activité et la progression de la maladie, et évaluer l'inflammation persistante [23].

Dès que le diagnostic de PR est posé, un traitement de fond doit être débuté.

La polyarthrite rhumatoïde est une « urgence » thérapeutique : elle nécessite une prise en charge spécialisée, précoce, individualisée et multidisciplinaire. En effet, le traitement précoce est déterminant dans le succès de la prise en charge de ce rhumatisme. Cette notion de fenêtre thérapeutique est largement étayée dans la littérature [19,24–26]. L'instauration rapide d'un traitement efficace peut permettre plus facilement d'obtenir la rémission, limite l'incapacité fonctionnelle et l'atteinte structurale [12,27–29].

L'objectif du traitement est la rémission clinique ou au minimum la faible activité pour chaque patient, afin de prévenir la progression structurale et le handicap.

L'atteinte d'un état de rémission ou de faible niveau d'activité de la maladie conduit à un meilleur résultat structural et fonctionnel à moyen et long termes [30] et pourrait réduire l'augmentation de la mortalité liée notamment aux maladies cardiovasculaires [31].

La rémission doit être le principal objectif thérapeutique chez tous les patients, notamment en cas de PR débutante. En cas de PR évoluée et/ou de destruction articulaire importante, la rémission est plus difficile à atteindre et dans ce cas, le faible niveau d'activité représente une alternative acceptable [7].

La rémission clinique est définie par l'absence de signes et symptômes d'activité inflammatoire significative. L'activité de la maladie doit être mesurée sur des critères composites validés, incluant les indices articulaires.

La rémission clinique peut être définie par l'absence de signes et de symptômes cliniques d'inflammation. D'un point de vue pragmatique, on utilisera des indices composites d'activité et notamment le DAS28 (Disease Activity Score 28) : rémission = $\text{DAS28} < 2,6$ et faible niveau d'activité = $2,6 \leq \text{DAS28} < 3,2$ [32]. D'autres indices composites incluant les comptes articulaires peuvent être utilisés comme le SDAI (Simplified Disease Activity Index) : rémission = $\text{SDAI} \leq 3,3$ et faible niveau d'activité = $3,3 \leq \text{SDAI} \leq 11$ [33] ou le CDAI (Clinical Disease Activity Index) : rémission = $\text{CDAI} \leq 2,8$ et faible niveau d'activité = $2,8 < \text{CDAI} \leq 10$ [34]. Il est à noter que le DAS28 est l'indice le moins restrictif dans sa définition de rémission [35], et que le DAS28-CRP, encore plus permissif que le DAS28-VS, n'a pas de seuil validé pour la rémission et le faible niveau d'activité [36,37]. La nouvelle définition ACR-EULAR de la rémission publiée en 2011 nécessite que le nombre d'articulations douloureuses, gonflées, la CRP (mg/dl), et l'évaluation globale du patient (échelle 0–10) soient tous ≤ 1 [38]. Or même en cas d'absence de signes inflammatoires objectifs, un nombre non négligeable de patients a une EVA globale $> 1/10$ [39]. Ainsi, cet objectif de rémission ACR/EULAR est peut-être trop strict en pratique quotidienne. Dans certaines situations où l'évaluation est difficile (fibromyalgie, douleur séquellaire, etc.), les deux éléments qui doivent être prépondérants dans l'évaluation sont les articulations gonflées et le syndrome inflammatoire biologique. D'autres critères ne figurant pas dans ces indices peuvent être utiles : durée du dérouillage matinal, réveils nocturnes, intensité de la douleur, manifestations extra-articulaires.

Le suivi de la maladie doit être fréquent (1 à 3 mois) tant que la maladie est active. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.

Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes (1 à 3 mois) sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint : c'est le « tight control » ou contrôle serré de la maladie avec

une stratégie thérapeutique dynamique [40] et un objectif clairement défini (« Treat to Target ») [41]. Le concept de contrôle serré repose sur une gestion des traitements adaptée à l'activité de la PR ; son utilité a été confirmée par de nombreuses études dont une méta-analyse [42]. Cette stratégie permet d'obtenir un meilleur contrôle de la PR, le moindre recours à la chirurgie et une réduction de la mortalité et des événements cardiovasculaires tels que l'infarctus du myocarde [43–45].

En l'absence d'amélioration à 3 mois (par exemple, amélioration d'au moins 1,2 points du DAS28 ou passage d'un état d'activité élevée à une activité modérée), et si l'objectif (rémission ou faible activité) n'est pas atteint à 6 mois, il faut réviser la stratégie thérapeutique et généralement modifier ou changer le traitement de fond.

Un bilan du retentissement fonctionnel (HAQ) est recommandé tous les ans : il permet non seulement de faire le bilan de la situation actuelle mais il est également prédictif de l'évolution future (clinique, structurale, professionnelle, mortalité) [17]. Sur le plan morphologique, on vérifiera l'absence de progression structurale par des radiographies des mains et pieds tous les 6–12 mois la première année puis tous les ans pendant 3–5 ans puis de façon plus espacée et en cas de changement thérapeutique.

4.2. Traitement de 1^{re} ligne

Le méthotrexate est le traitement de fond de première ligne chez les patients ayant une PR active ; la dose optimale doit être atteinte au maximum en 4 à 8 semaines.

Le méthotrexate (MTX) est le traitement de fond préconisé en première intention dans la PR du fait de son efficacité, de sa relative bonne tolérance et de son coût modéré [7,46–50]. Il est conseillé une instauration du MTX à 10–15 mg/semaine per os, avec augmentation rapide des doses (par exemple, augmentation des doses de 5 mg toutes les une à quatre semaines) jusqu'à une dose optimisée autour de 0,3 mg/kg/semaine soit entre 15 et 25 mg par semaine le plus souvent, selon l'efficacité et la tolérance en prenant en compte les caractéristiques du patient. En cas de réponse insuffisante ou d'intolérance, le passage à la voie sous-cutanée peut être envisagé. Enfin, une supplémentation d'au moins 5 mg/semaine d'acide folique à distance de la prise de MTX est recommandée [51].

Le MTX est donc le traitement à utiliser en première intention dans les PR actives. La question qui se pose est celle de la monothérapie ou de l'association de traitements de fond synthétiques comportant du MTX. Une méta-analyse *Cochrane* publiée en 2010 n'a pas montré d'avantage sur le rapport bénéfices/risques des associations par rapport au MTX en monothérapie [52]. Deux études récentes ont comparé l'efficacité clinique et structurale de la triple association MTX + sulfasalazine + hydroxychloroquine par rapport au MTX seul [53,54]. L'étude tREACH est un essai contrôlé, randomisé en simple insu chez des patients souffrant de polyarthrite récente à haut risque d'évoluer vers une polyarthrite établie sans critère spécifique de mauvais pronostic [53]. Cette étude (avec corticothérapie) était en faveur, sur certains paramètres, de la triple association de traitements de fond. Cependant, l'étude TEAR nuançait cette stratégie intensive d'emblée puisque dans le cadre d'un contrôle serré avec adaptation thérapeutique dynamique selon un objectif prédéfini, il n'y avait pas d'avantage clinique ou radiographique à une triple association d'emblée par rapport au MTX en monothérapie [54]. À noter, fin 2013, que de nouvelles données ont été apportées par l'étude CareRA conduite en Belgique [55]. Cet essai contrôlé randomisé ne montrait pas de supériorité de la triple association de traitements de fond, par rapport au MTX seul (avec corticothérapie dans les 2 bras) [55]. Enfin, la triple association peut être mal acceptée par le patient (nombre

de comprimés, tolérance.) et s'accompagne d'un maintien thérapeutique médiocre [56].

Ainsi, compte tenu de l'insuffisance de données consistantes et concordantes, la recommandation propose le MTX monothérapie comme traitement de fond de 1^{re} ligne.

En cas de contre-indications ou d'intolérance au MTX, peuvent être envisagés le léflunomide ou la sulfasalazine qui ont fait la preuve de leur efficacité symptomatique et structurale [57]. Une méta-analyse des essais contrôlés randomisés a montré une efficacité comparable entre léflunomide ou sulfasalazine et MTX, bien que les doses de MTX n'aient pas été optimales [57]. La dose usuelle est de 3 g/jour pour la sulfasalazine [58,59] et de 20 mg/j pour le léflunomide. Il conviendra bien sûr de vérifier l'absence de contre-indication et la bonne tolérance de ces traitements. L'hydroxychloroquine est un traitement intéressant en association aux autres traitements de fond synthétiques ou biologiques mais son utilisation en monothérapie n'est pas recommandée dans la PR du fait d'une efficacité clinique faible et retardée et de l'absence d'efficacité structurale démontrée [57].

Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée aussi rapidement que possible.

Près d'un patient sur trois atteint de PR est traité par corticoïdes au long cours [60], cependant la corticothérapie suscite des controverses du fait de son rapport bénéfices/risques.

Outre leur effet symptomatique, plusieurs études ont mis en évidence un effet structural des corticoïdes [61–65]. L'effet structural des corticoïdes n'est démontré que dans la PR récente et sur une durée de traitement de 1 à 2 ans [65]. Récemment, un essai contrôlé randomisé sur 2 ans (CAMERA II) a comparé le MTX en monothérapie à l'association MTX et 10 mg/j de prednisonne [66]. À 2 ans, le score érosion de Sharp modifié (critère principal) était significativement plus bas dans le groupe sous corticothérapie, et il y avait également significativement plus de non-progresseurs radiologiques : 78 % versus 67 % sous placebo [66]. Mais une posologie journalière de 10 mg de corticoïdes pendant 2 ans pose question surtout au regard de la tolérance.

Une méta-analyse a indiqué que la fréquence des effets secondaires dans la PR sous corticoïdes était de 43 pour 100 patient-années (intervalle de confiance à 95 % : 30–55) [67]. Une étude cas-témoins chez les patients souffrant de PR de plus de 65 ans a montré une augmentation du risque d'infections sévères, en rapport avec les doses de corticoïdes au moment de l'infection mais aussi avec des doses cumulées sur 2 à 3 ans [68]. Ce sur-risque d'infections sévères apparaissait même en cas de dose faible de prednisonne (5 mg/jour). Deux études récentes ont également indiqué une augmentation de la mortalité associée à l'utilisation de corticoïdes pour des doses > 5 mg/j [31,69].

Le groupe de travail a pris en compte ces données sur l'efficacité et la tolérance à moyen terme de la corticothérapie associée aux traitements de fond. La recommandation propose l'utilisation de la prednisonne à faible dose – en association avec un traitement de fond – en cas de PR active, notamment au début de la maladie mais émet des limites portant sur la dose et la durée d'utilisation. Une dose quotidienne de 0,15 mg/kg peut être suggérée à titre indicatif, mais devra être réduite aussi rapidement que possible. La durée maximale de 6 mois, bien que non basée sur des données fortes, a fait le consensus au sein du groupe, compte tenu des données de la littérature. La notion de dose cumulée est importante à prendre en compte à l'échelon individuel mais il est apparu difficile d'émettre une recommandation stricte applicable au plus grand nombre. Une alternative à la corticothérapie orale quotidienne est la corticothérapie par voie injectable (méthylprednisolone 80 à 120 mg) qui a l'avantage d'éviter les difficultés de sevrage [53].

Dans tous les cas, une prescription de corticothérapie nécessaire comme pour tout autre traitement, une évaluation de la balance bénéfice/risque chez chaque patient, et une prévention systématique des effets indésirables en particulier de l'ostéoporose cortisonique [70].

Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes sont fréquemment une alternative ou une thérapie adjuvante. Elles peuvent améliorer les symptômes et l'inflammation locale et ont peu d'effets secondaires [71].

4.3. Traitement de 2^e ligne et plus

Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate :

- en présence de facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'un biomédicament peut être proposé (anti-TNF, abatacept ou tocilizumab et dans certaines circonstances Rituximab®). Si CI aux autres biomédicaments notamment ;
- en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une combinaison de traitements de fond synthétiques (méthotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou bien une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. En cas d'échec (ou de contre-indication), un biomédicament doit être envisagé.

Cette recommandation distingue deux stratégies en fonction des éléments pronostiques. Le pronostic s'évalue notamment sur la combinaison des éléments suivants : atteinte ou progression structurale (élément le plus important), activité clinique et/ou biologique élevée, taux élevé des auto-anticorps FR/ACPA [72–75].

Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX, en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, il est recommandé d'utiliser soit une association de traitements de fond synthétiques, telle que la triple association MTX/sulfasalazine/hydroxychloroquine, soit un autre traitement de fond synthétique en monothérapie en remplacement du MTX. La place de l'association de traitements de fond synthétiques fait l'objet d'une controverse récente comme discutée en partie dans la recommandation 6. Si le groupe de travail a considéré que cette trithérapie ne devait pas être proposée en première intention, il conseille, au vu des données récentes l'utilisation de cette association de traitements de fond en traitement de deuxième ligne chez les patients sans facteurs de mauvais pronostic. L'alternative proposée est une rotation pour un autre traitement de fond synthétique en monothérapie [76].

En présence de facteurs de mauvais pronostic (atteinte structurale, activité clinique et/ou biologique élevée, taux élevé des auto-anticorps FR/ACPA), l'addition d'un biomédicament peut être proposée. Les biomédicaments ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette situation sont les anti-TNF α (4 en sous-cutané : adalimumab, certolizumab-pégol, étanercept, golimumab et un en perfusion IV : infliximab), un anti-interleukine 6-récepteur (tocilizumab) et un modulateur de la costimulation des lymphocytes T (abatacept). Tous ces agents biologiques ont montré une efficacité symptomatique et structurale chez des patients atteints de PR résistants au MTX [9,77]. Le groupe de travail n'a pas pu proposer un choix au sein de ces traitements compte tenu de leur similarité d'efficacité et de tolérance, illustrée par plusieurs méta-analyses et quelques essais face-face, et de l'absence actuelle de facteurs prédictifs de réponse permettant d'orienter le choix du clinicien [78–80]. Il est à noter cependant que l'habitude actuelle est le plus souvent de débiter par un anti-TNF en raison de l'expérience clinique de 15 ans et de l'excellente efficacité structurale de cette classe thérapeutique.

Le rituximab n'a pas l'AMM en 1^{re} ligne de traitement biologique. Cependant, il peut être envisagé dans certaines circonstances rares rendant difficiles l'utilisation d'un autre biomédicament : le groupe de travail a cité notamment un antécédent personnel de cancer de moins de 5 ans, un antécédent personnel de lymphome, une tuberculose latente avec impossibilité de chimioprophylaxie, un risque élevé de tuberculose, un antécédent personnel de sclérose en plaque.

Tous les biomédicaments doivent être utilisés préférentiellement en association avec le MTX.

D'une part, il n'a pas été démontré dans la littérature de supériorité clinique d'un anti-TNF, du rituximab ou de l'abatacept en monothérapie par rapport au MTX seul. Par contre, l'association d'une dose de 10 mg ou plus/semaine de MTX à un anti-TNF améliore l'efficacité du biomédicament [81,82].

D'autre part, l'association du MTX aux biomédicaments permet d'améliorer le maintien thérapeutique du biomédicament dans la PR. Ainsi par exemple, dans le registre hollandais DREAM, les 1337 patients traités par un anti-TNF en association avec le MTX avaient un meilleur maintien thérapeutique que les 355 traités par anti-TNF associé à un autre traitement de fond synthétique, tandis que le plus faible maintien était noté chez les 261 patients traités par anti-TNF en monothérapie [83].

Le tocilizumab a une situation à part : en effet, plusieurs études ont indiqué sa supériorité en monothérapie par rapport au MTX [84–87]. Cependant, l'essai contrôlé randomisé ACT-RAY a comparé chez 556 patients souffrant de PR en échec de MTX, l'ajout de tocilizumab au MTX versus le remplacement du MTX par le tocilizumab. Alors que les données à 6 mois suggéraient une efficacité similaire, les résultats à 1 an montrent une tendance à la supériorité de l'association tocilizumab+ MTX versus tocilizumab seul [88].

Donc quel que soit le biomédicament, on l'utilisera préférentiellement en association avec un traitement de fond synthétique, surtout le MTX. Les autres traitements de fond synthétiques possibles sont le léflunomide voire la sulfasalazine [89,90]. Cependant, en cas de nécessité d'utilisation de biomédicament en monothérapie, il semble logique de privilégier le tocilizumab.

Les patients en échec d'un premier biomédicament doivent être traités par un autre biomédicament ; les patients en échec à un premier anti-TNF peuvent recevoir un 2^e anti-TNF ou un biomédicament reposant sur un autre mode d'action.

L'échec à un premier biomédicament justifie une rotation vers un deuxième biomédicament si l'activité de la PR le nécessite.

Après un anti-TNF α , peuvent être envisagés : le passage à un autre anti-TNF α , l'abatacept, le rituximab ou le tocilizumab. En effet dans cette situation, il n'existe pas aujourd'hui d'argument clairement établi pour privilégier un biomédicament par rapport à une autre en fonction des données d'efficacité [91] et le choix dépendra essentiellement des antécédents du patient et des caractéristiques de la molécule (voie d'administration, demi-vie, effets secondaires). Par exemple, le rituximab est un traitement intéressant en cas d'antécédent récent de cancer ou de tuberculose active traitée récemment. Les résultats préliminaires de l'essai clinique français ROC, essai de stratégie chez les patients insuffisamment répondeurs à un anti-TNF, suggèrent qu'un biomédicament avec un autre mode d'action (abatacept, rituximab ou tocilizumab) serait plus efficace qu'un deuxième anti-TNF [92]. Une étude hollandaise comparant un 2^e anti-TNF α et abatacept ou rituximab ne confirme cependant pas ce résultat [83]. On pourrait peut-être différencier les cas d'échec primaire (l'anti-TNF α n'a jamais fonctionné) ou d'échappement secondaire (perte au cours du temps d'une efficacité initiale). En effet, la probabilité de réponse à un second anti-TNF semble plus importante si le premier a été arrêté en raison d'un échappement que d'un échec primaire [93,94]. Le groupe considère que les études sur le *monitoring* des anti-TNF (dosage sérique et dosage des Ac anti-biomédicaments) doivent se

poursuivre pour essayer d'aider à la décision thérapeutique du choix du biomédicament de 2^e ligne après échec des anti-TNF [95].

4.4. Gestion de la rémission et prise en charge globale

En cas de rémission persistante, et après arrêt des corticoïdes (ou décroissance à une dose ≤ 5 mg/j), on peut envisager une décroissance du biomédicament.

La définition du caractère persistant de la rémission bien que non totalement consensuelle, repose pour la plupart des auteurs sur le maintien de la rémission sur une période d'au moins 6 mois. Dans la PR établie, les études montrent que l'arrêt brutal d'un anti-TNF est souvent suivi de rechute [96–98] et que plus la réponse thérapeutique avant l'arrêt était profonde et prolongée, meilleures sont les chances de maintenir cet état sous traitement de fond synthétique seul [96]. La diminution de la dose du biomédicament semble être une stratégie plus intéressante qu'un arrêt brutal [99]. L'étude française STRASS est un essai contrôlé randomisé en double insu comparant l'espacement des anti-TNF et leur maintien chez des patients sous étanercept ou adalimumab en rémission DAS28 depuis 6 mois, avec une corticothérapie ≤ 5 mg/j [100]. À 18 mois, l'espacement des anti-TNF était faisable chez trois quarts des patients, avec un arrêt chez 37,5% d'entre eux [100]. Dans la PR récente, alors que l'objectif est clairement la rémission, certaines études de décroissance ont porté surtout chez des patients en faible activité. Bien que les méthodologies et les résultats puissent différer, on retiendra que la réduction de posologie (dose ou intervalle d'administration) du biomédicament est souvent possible mais que l'arrêt brutal est fréquemment suivi de rechute et que la rémission sans traitement est rarement obtenue [101–103]. Les données sur la décroissance des biomédicaments non anti-TNF sont encore rares mais les résultats semblent similaires [104–106]. Il est intéressant de noter que la réintroduction du traitement biologique en cas de rechute semble permettre le retour d'une évolution favorable [96,104,107].

Certains patients, malgré une rémission clinique, continuent de progresser sur le plan structural [108–110]. Au vu de ces données, il semble nécessaire de répéter les radiographies avant et pendant toute décroissance thérapeutique afin de s'assurer que la rémission clinique est assortie d'une non-progression des lésions radiographiques.

Il est à noter qu'avant d'envisager une décroissance ou un espacement du biomédicament, la corticothérapie devra être au préalable arrêtée ou réduite à une dose minimale (inférieure ou égale à 5 mg/jour) si l'arrêt complet s'avère impossible.

En cas de rémission persistante prolongée, une réduction progressive des traitements de fond conventionnels synthétiques peut être considérée, dans le cadre d'une décision médicale partagée entre le patient et le médecin.

Au vu des données actuellement disponibles, la réduction de dose du MTX apparaît comme une stratégie également envisageable chez les patients en rémission depuis au moins 6 mois sous ce traitement [111,112]. Là encore, elle semble préférable à un arrêt brutal du MTX ou d'un autre traitement de fond synthétique. En effet, cette dernière stratégie expose à un risque élevé de rechutes, autour de 70% soit deux fois plus que si l'on conserve le traitement [113–115], avec un retour inconstant à l'état antérieur lors de la réintroduction du traitement de fond synthétique [116]. Il paraît important, pour définir la rémission persistante prolongée, de choisir un critère composite strict avec comme pré-requis : l'absence de synovite, de syndrome inflammatoire et de progression structurale [38,108–110].

Le choix et l'adaptation thérapeutiques doivent intégrer d'autres facteurs que la mesure de l'activité de la maladie comme la progression structurale, les maladies associées, la tolérance des traitements et l'avis du patient.

Il est nécessaire d'interpréter le résultat de l'indice d'activité utilisé avant toute décision thérapeutique notamment en fonction de l'analyse de ses composantes, mais aussi par la prise en compte des caractéristiques du patient et notamment de ses comorbidités. Il faut cependant garder à l'esprit qu'une activité élevée de la PR est fréquemment associée à plus de comorbidités [117,118] et qu'une thérapeutique efficace pourrait aussi prévenir certaines comorbidités [119,120]. On tiendra également compte des données de tolérance et de l'avis du patient nécessaire pour une décision partagée et une bonne observance. Enfin, certains patients, malgré une maladie peu active, continuent de progresser sur le plan structural comme vu dans la recommandation 12.

Une prise en charge globale du patient atteint de PR doit être proposée, intégrant outre les traitements médicamenteux, des mesures d'éducation thérapeutique, la prise en charge des comorbidités et selon les cas un soutien psychologique, un accompagnement socioprofessionnel, la rééducation fonctionnelle ou le recours à la chirurgie.

Une prise en charge globale est nécessaire : les prises en charge médicamenteuses, physiques, psychologiques et si besoin chirurgicales sont complémentaires et sont indissociables des mesures sociales et professionnelles. Les interventions thérapeutiques non médicamenteuses doivent être envisagées et incluent [6] traitements physiques (kinésithérapie, ergothérapie, pédicurie-podologie) ; réadaptation et notamment aménagement de l'environnement ; éducation thérapeutique du patient ; prise en charge psychologique ; prise en charge diététique.

De plus, compte tenu de la fréquence de la morbidité cardiovasculaire associée à la PR, les autres facteurs de risque cardiovasculaire doivent être systématiquement et régulièrement recherchés, et si possible corrigés (arrêt du tabac, dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète, obésité). En raison des liens entre parodontopathie et PR, une bonne hygiène dentaire est recommandée [121,122]. Le recours à un avis chirurgical peut être nécessaire, en particulier en cas de menace tendineuse ou de dégradation articulaire importante.

Enfin, il est recommandé d'informer tout patient atteint de PR de l'existence d'associations de malades, notamment dès que le diagnostic est posé, et de lui en communiquer les coordonnées, s'il le souhaite.

5. Discussion

La prise en charge de la PR a bénéficié au cours de ces 15 dernières années d'avancées majeures sur les traitements médicamenteux, dont l'optimisation des traitements de fond synthétiques, l'autorisation de mise sur le marché des traitements de fond biologiques, l'utilisation des glucocorticoïdes à faible dose et les combinaisons de ces différentes classes thérapeutiques. Elle a également bénéficié d'avancées conceptuelles tout aussi essentielles, qui ont souligné le rôle central du rhumatologue en tant que médecin référent de la prise en charge de la PR, l'importance d'une prise de décision partagée avec l'émergence du concept de patient-partenaire, la notion de fenêtre thérapeutique, ainsi que l'intérêt d'un contrôle serré de la maladie.

Les recommandations de la Société française de rhumatologie proposent un algorithme simple et pratique pour la prise en charge de la PR (Fig. 1). Ces recommandations sont destinées à tous les médecins prenant en charge les patients atteints de PR. Elles sont cohérentes avec les recommandations existantes [6] et intègrent les résultats récents de la littérature [8–10]. Elles couvrent cependant un champ plus large que les recommandations européennes car elles vont du diagnostic à la prise en charge globale bien qu'elles insistent surtout sur la stratégie thérapeutique médicamenteuse. Il faut souligner que la plupart des recommandations ont un niveau

d'évidence élevé, une forte adhésion et une force de recommandation importante. Cependant, certains items relèvent de l'avis d'experts ou d'un mélange de preuves scientifiques et d'opinions d'experts laissant encore tout un éventail de recherches à mener afin de clarifier ces questions. Certaines situations dans la PR posent encore problème et justifient le besoin de nouvelles thérapeutiques. Certaines sont déjà en cours de développement (anti-JAK, anti-IL6, biosimilaires...). Ces recommandations ne sont donc que le reflet du savoir scientifique actuel et nécessiteront d'être mises à jour régulièrement.

Déclaration d'intérêts

Cécile Gaujoux-Viala a reçu des honoraires ou un soutien financier de recherche de la part d'AbbVie, BMS, Janssen, MSD, Pfizer, UCB, Roche-Chugai.

Laure Gossec a reçu des honoraires ou un soutien financier de recherche de la part d'AbbVie, Janssen, MSD, Pfizer, UCB, Roche-Chugai.

Alain Cantagrel a reçu des honoraires ou un soutien financier de recherche de la part d'AbbVie, BMS, Merck, Nordic Pharma, Novartis, Pfizer, Roche-Chugai, UCB.

Maxime Dougados a reçu des honoraires ou un soutien financier de recherche de la part d'AbbVie, BMS, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB.

Bruno Fautrel a reçu des honoraires ou un soutien financier de recherche de la part d'AbbVie, BMS, MSD, Nordic Pharma, Pfizer, Roche-Chugai, UCB.

Xavier Mariette a reçu des honoraires ou un soutien financier de recherche de la part de BMS, GSK, Merck, Pfizer, Roche-Chugai, UCB.

Henri Nataf a reçu des honoraires ou un soutien financier de recherche de la part d'AbbVie, BMS, Pfizer, Roche-Chugai.

Alain Saraux a reçu des honoraires ou un soutien financier de recherche de la part d'AbbVie, BMS, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Roche-Chugai, UCB.

L'ANDAR a reçu un soutien financier de la part d'AbbVie, BMS, MSD, Nordic, Pfizer, Roche-Chugai, UCB.

Bernard Combe a reçu des honoraires ou un soutien financier de recherche de la part d'AbbVie, BMS, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Roche-Chugai, UCB.

Remerciements

Nous remercions le groupe de lecture qui a relu et commenté ces recommandations : Association de patients AFP, Berenbaum F, Berthelot J-M, Baudens G, Boissier M-C, Boumier P, Brocq O, Constantin A, Damade R, Dernis E, Desmoulins F, Devauchelle-Pensec V, Flipo R-M, Gaudin P, Gibert E, Gottenberg J-E, Goupille P, Grange L, Hudry C, Lassoued S, Ludot I, Meyer O, Miossec P, Morand B, Morel J, Moura B, Perdriger A, Pham T, Rist S, Senbel E, Sibilia J, et Wendling D.

Références

- Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1427–30.
- Minaur NJ, Jacoby RK, Cosh JA, et al. Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: a prospective study of function, disease activity, and mortality. *J Rheumatol Suppl* 2004;69:3–8.
- Callahan LF, Pincus T. Mortality in the rheumatic diseases. *Arthritis Care Res* 1995;8:229–41.
- Kvalvik AG, Jones MA, Symmons DP. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. *Scand J Rheumatol* 2000;29:29–37.
- Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2013;80:29–33.
- Les guides des maladies chroniques et affections de longue durée (n° 22) de la HAS www.has-sante.fr
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492–509.
- Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:510–5.
- Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:516–28.
- Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:529–35.
- OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence-based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290–7.
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014;73:62–8.
- Osiri M, Sattayasomboon Y. Prevalence and outpatient medical costs of comorbid conditions in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2013;80:608–12.
- Kobelt G, Woronoff AS, Richard B, et al. Disease status, costs and quality of life of patients with rheumatoid arthritis in France: the ECO-PR Study. *Joint Bone Spine* 2008;75:408–15.
- Fautrel B, Verstappen SMM, Boonen A. Economic consequences and potential benefits. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:607–24.
- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137–45.
- Olofsson T, Englund M, Saxne T, et al. Decrease in sick leave among patients with rheumatoid arthritis in the first 12 months after start of treatment with tumour necrosis factor antagonists: a population-based controlled cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2131–6.
- Lukas C, Combe B, Ravaud P, et al. Favorable effect of very early disease-modifying antirheumatic drug treatment on radiographic progression in early inflammatory arthritis: data from the Étude et Suivi des polyarthrites indifférenciées récentes (study and follow-up of early undifferentiated polyarthritis). *Arthritis Rheum* 2011;63:1804–11.
- Visser H, le Cessie S, Vos K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357–65.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580–8.
- Van der Heijde D, Van der Helm-van Mil AHM, Aletaha D, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2013;72:479–81.
- Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:804–14.
- Munro R, Hampson R, McEntegart A, et al. Improved functional outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular gold: results of a five-year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:88–93.
- Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:699–707.
- Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, et al. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000;43:22–9.
- Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf* 2004;43:906–14.
- Van Aken J, Lard LR, le Cessie S, et al. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:274–9.
- Lard LR, Visser H, Speyer I, 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;111:446–51.
- Combe B, Logeart I, Belkacemi MC, et al. Comparison of the long-term outcome for patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity or disease remission during the first year after diagnosis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2014, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204178>.
- Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2013, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204021>.

- [32] Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. 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;38:44–8.
- [33] Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatol Oxf Engl* 2003;42:244–57.
- [34] Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R796–806.
- [35] Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine* 2012;79:149–55.
- [36] Sheehy C, Evans V, Hasthorpe H, et al. Revising DAS28 scores for remission in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2014;33:269–72.
- [37] Gaujoux-Viala C. C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate in estimating the 28-joint disease activity score. *J Rheumatol* 2013;40:1785–7.
- [38] Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70:404–13.
- [39] Studenic P, Smolen JS, Aletaha D. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1702–5.
- [40] Knevel R, Schoels M, Huizinga TWJ, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:987–94.
- [41] Haraoui B, Smolen JS, Aletaha D, et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: multinational recommendations assessment questionnaire. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1999–2002.
- [42] Schipper LG, van Hulst LT, Grol R, et al. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. *Rheumatol Oxf* 2010;49:2154–64.
- [43] Escalas C, Dalichamp M, Combe B, et al. Effect of adherence to European treatment recommendations on early arthritis outcome: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1803–8.
- [44] Momohara S, Inoue E, Ikari K, et al. Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Ann Rheum Dis* 2010;69:312–3.
- [45] Barnabe C, Martin B-J, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2011;63:522–9.
- [46] Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34–45.
- [47] Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762–84.
- [48] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964–75.
- [49] Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:625–39.
- [50] Gaujoux-Viala C, Paternotte S, Combe B, et al. Evidence of the symptomatic and structural efficacy of methotrexate in daily practice as the first disease-modifying drug in rheumatoid arthritis despite its suboptimal use: results from the ESPOIR early synovitis cohort. *Rheumatol Oxf Engl* 2012;51:1648–54.
- [51] Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1094–9.
- [52] Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, et al. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1105–12.
- [53] De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72:72–8.
- [54] Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early, aggressive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2824–35.
- [55] De Cock D, Meyfroidt S, Joly J, et al. For remission induction with glucocorticoid bridging, methotrexate monotherapy is as effective as a combination with other dmards, with fewer reported side effects: 4 month primary outcome of carera, a randomized induction strategy and treat to target trial in early RA. *Arthritis Rheum* 2013 [Late Breaking Abstract 14].
- [56] Pedro S, Wolfe F, Jalal H, et al. *Arthritis Rheum* 2013;65(10):S450 [Abstract 1055].
- [57] Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1004–9.
- [58] Pullar T, Hunter JA, Capell HA. Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship of dose and serum levels to efficacy. *Br J Rheumatol* 1985;24:269–76.
- [59] Capell HA. Clinical efficacy of sulphasalazine – a review. *Br J Rheumatol* 1995;34:35–9.
- [60] Caplan L, Wolfe F, Russell AS, et al. Corticosteroid use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates, and outcomes. *J Rheumatol* 2007;34:696–705.
- [61] Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1995;333:142–6.
- [62] Van Everdingen AA, Jacobs JWG, Siewertsz Van Reesema DR, et al. 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;136:1–12.
- [63] Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, et al. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3371–80.
- [64] Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. 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;52:3360–70.
- [65] Kirwan J, Bijlsma J, Boers M. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1 [CD006356].
- [66] Bakker MF, Jacobs JWG, Welsing PMJ, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:329–39.
- [67] Hoes JN, Jacobs JWG, Verstappen SMM, et al. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1833–8.
- [68] Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp M-E, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1128–33.
- [69] Del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2014;66:264–72.
- [70] Van der Goes MC, Jacobs JWG, Jurgens MS, et al. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied? *Osteoporos Int* 2013;24:1429–36.
- [71] Hetland ML, Østergaard M, Ejbjerg B, et al. Short- and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint area, repeated injections. MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. *Ann Rheum Dis* 2012;71:851–6.
- [72] Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf* 2009;48:1114–21.
- [73] Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the best study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1333–7.
- [74] Saevarsdottir S, Wallin H, Seddighzadeh M, et al. Predictors of response to methotrexate in early DMARD naive rheumatoid arthritis: results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:469–75.
- [75] Fautrel B, Granger B, Combe B, et al. Matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients from the community treated with methotrexate or leflunomide: results from the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R249.
- [76] Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the best study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1039–46.
- [77] Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976–86.
- [78] Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ* 2009;181:787–96.
- [79] Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:86–94.
- [80] Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 [CD007848].
- [81] Burmester G-R, Kivitz AJ, Kupper H, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 2014, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-2047699> [Epub ahead of print].

- [82] Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1914–5.
- [83] Manders S, Kievit W, Brus H, et al. Mode of action change not necessary after failing the first tumor necrosis factor inhibitor: preliminary results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2013;65:S600.
- [84] Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162–7.
- [85] Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88–96.
- [86] Burmester G, Rigby W, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naïve patients with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013;63(Suppl. 3).
- [87] Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381:1541–50.
- [88] Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:803–9.
- [89] Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:732–9.
- [90] Strangfeld A, Hieber F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1856–62.
- [91] Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:266–71.
- [92] Gottenberg J, Brocq O, Perdriger A, et al. Therapeutic strategy in patients with rheumatoid arthritis and insufficient response to a 1st Anti-TNF: results of the multicenter randomized controlled “ROC” trial. *Arthritis Rheum* 2013;65:S624.
- [93] Du Pan SM, Scherer A, Gabay C, et al. Differential drug retention between anti-TNF agents and alternative biological agents after inadequate response to an anti-TNF agent in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2012;71:997–9.
- [94] Kekow J, Mueller-Ladner U, Schulze-Koops H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF α blocker failure. *Biol Targets Ther* 2012;6:191–9.
- [95] Mulleman D, Ducourau E, Paintaud G, et al. Should anti-TNF- α drug levels and/or anti-drug antibodies be assayed in patients treated for rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 2012;79:109–12.
- [96] Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1286–91.
- [97] Smolen JS, Emery P, Ferraccioli GF, et al. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204632> [Epub ahead of print].
- [98] Chatzidionysiou K, Turesson C, Telesman A. A multicenter, randomized, controlled open-label pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in rheumatoid arthritis patients in stable clinical remission. *Arthritis Rheum* 2012;Suppl.:S336.
- [99] Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:918–29.
- [100] Fautrel B, Gandjbakhch F, Foltz V, et al. Targeting the lowest efficacious dose for rheumatoid arthritis patients in remission: clinical and structural impact of a stepdown strategy trial based on progressive spacing of TNF-blocker injections (STRASS trial). *Ann Rheum Dis* 2013;Suppl. 3:72.
- [101] Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet* 2014;383:321–32.
- [102] Emery P, Hammoudeh M, Fitzgerald O. Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the PRIZE study. *Ann Rheum Dis* 2013;Suppl. 3:399.
- [103] Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Guler-Yuksel M, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:315–9.
- [104] Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S. Abatacept biologic-free remission study in established rheumatoid arthritis – ORION study. *Ann Rheum Dis* 2013;Suppl. 3:613.
- [105] Nampei A, Nagayama Y. Discontinuation of tocilizumab after attaining remission in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;Suppl. 3:877.
- [106] Batticciotto A, Varisco V, Antivalle M. Dose reduction in patients with rheumatoid arthritis responding to the standard rituximab regimen. *Ann Rheum Dis* 2013;Suppl. 3:877.
- [107] Brocq O, Millasseau E, Albert C, et al. Effect of discontinuing TNF α antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2009;76:350–5.
- [108] Cohen G, Gossec L, Dougados M, et al. Radiological damage in patients with rheumatoid arthritis on sustained remission. *Ann Rheum Dis* 2007;66:358–63.
- [109] Lillegraven S, Prince FHM, Shadick NA, et al. Remission and radiographic outcome in rheumatoid arthritis: application of the 2011 ACR/EULAR remission criteria in an observational cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71:681–6.
- [110] Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004;50:36–42.
- [111] Tishler M, Caspi D, Yaron M. Methotrexate treatment of rheumatoid arthritis: is a fortnightly maintenance schedule enough? *Ann Rheum Dis* 1992;51:1330–1.
- [112] Luis M, Pacheco-Tena C, Cazarín-Barrientos J, et al. Comparison of two schedules for administering oral low-dose methotrexate (weekly versus every-other-week) in patients with rheumatoid arthritis in remission: a twenty-four week, single blind, randomized study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2160–5.
- [113] Kremer JM, Rynes RI, Bartholomew LE. Severe flare of rheumatoid arthritis after discontinuation of long-term methotrexate therapy. Double-blind study. *Am J Med* 1987;82:781–6.
- [114] Ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;347:347–52.
- [115] O'Mahony R, Richards A, Deighton C, et al. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1823–6.
- [116] Ten Wolde S, Hermans J, Breedveld FC, et al. Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation. *Ann Rheum Dis* 1997;56:235–9.
- [117] Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692–701.
- [118] Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Piñeiro A, et al. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1219–23.
- [119] Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173–7.
- [120] Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:518–31.
- [121] Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, et al. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007;13:134–7.
- [122] Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol* 2009;80:535–40.