

# UNIVERSITÉ DE LIMOGES

## Faculté de Médecine

ANNÉE 2014

THÈSE N°

### **Etude de la variabilité du DAS 28 sur deux mesures à au moins 12 heures d'intervalle dans la polyarthrite rhumatoïde.**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 22 octobre 2014

par

**Elodie ARDOUIN**

Née le 21 février 1984, à LA ROCHELLE

#### EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Docteur BEHRA-MARSAC..... Directrice  
Mme le Docteur BONNET..... Juge  
M. le Professeur DAVIET..... Juge  
Mme le Docteur DEPLAS ..... Invitée  
M. le Professeur SALLE..... Juge  
Mme le Professeur VERGNE-SALLE ..... Présidente

UNIVERSITE de LIMOGES  
FACULTE de MEDECINE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

**ABOYANS Victor**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
CARDIOLOGIE  
Responsable de service

**ACHARD Jean-Michel**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
PHYSIOLOGIE

**ADENIS Jean-Paul**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
OPHTALMOLOGIE

**ALAIN Sophie**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**ALDIGIER Jean-Claude**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
NEPHROLOGIE

**ARCHAMBEAUD Françoise**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
MEDECINE INTERNE  
Responsable de service

**ARNAUD Jean-Paul**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et  
TRAUMATOLOGIQUE

**AUBARD Yves**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE  
Responsable de service

**AUBRY Karine**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
O.R.L.

**BEDANE Christophe**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE  
Responsable de service

**BERTIN Philippe**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
THERAPEUTIQUE  
Responsable de service de RHUMATOLOGIE

**BESSEDE Jean-Pierre**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
O.R.L.  
Responsable de service

**BONNAUD François**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
PNEUMOLOGIE  
Doyen Honoraire

**BORDESSOULE Dominique**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
HEMATOLOGIE  
Responsable de service d'HEMATOLOGIE  
CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE

**CHARISSOUX Jean-Louis**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et  
TRAUMATOLOGIQUE

**CLAVERE Pierre**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
RADIOTHERAPIE  
Responsable de service

<b>CLEMENT Jean-Pierre</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
<b>COGNE Michel</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
<b>COLOMBEAU Pierre</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
<b>CORNU Elisabeth</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER Philippe</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
<b>DANTOINE Thierry</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
<b>DARDE Marie-Laure</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
<b>DAVIET Jean-Christophe</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD Aurélien</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
<b>DESSPORT Jean-Claude</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION

**DRUET-CABANAC Michel**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
MEDECINE et SANTE au TRVAIL  
Responsable de service

**DUMAS Jean-Philippe**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
UROLOGIE  
Responsable de service

**ESSIG Marie**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
NEPHROLOGIE  
Responsable de service

**FAUCHAIS Anne-Laure**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
MEDECINE INTERNE  
Responsable de service

**FEUILLARD Jean**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
HEMATOLOGIE  
Responsable de service du Laboratoire  
d'HEMATOLOGIE

**FOURCADE Laurent**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
CHIRURGIE INFANTILE  
Responsable de service

**FUNALOT Benoît**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**GAINANT Alain**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
CHIRURGIE DIGESTIVE

<b>GUIGONIS Vincent</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
<b>JACCARD Arnaud</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE François</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
<b>LACROIX Philippe</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE Marie-Laure</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LASKAR Marc</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
<b>LIENHARDT-ROUSSIE Anne</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service
<b>LOUSTAUD-RATTI Véronique</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE
<b>MABIT Christian</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE

	Responsable de service d'ORTHOPEDIE- TRAUMATOLOGIE
<b>MAGY Laurent</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
<b>MARQUET Pierre</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
<b>MATHONNET Muriel</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI Boris</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
<b>MERLE Louis</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>MOHTY Dania</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL Jacques</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
<b>MOREAU Jean-Jacques</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
<b>MOUNAYER Charbel</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT Nathalie</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION Responsable de service
<b>PARAF François</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
<b>PLOY Marie-Cécile</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
<b>PREUX Pierre-Marie</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur
<b>ROBERT Pierre-Yves</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
<b>SALLE Jean-Yves</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
<b>SAUTEREAU Denis</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
<b>STURTZ Franck</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service

<b>TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES Richard</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU Nicole</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
<b>VALLAT Jean-Michel</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
<b>VALLEIX Denis</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen
<b>VERGNENEGRE Alain</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE Pascale</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON Philippe</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
<b>VINCENT François</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE

**VIROT Patrice**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
CARDIOLOGIE

**WEINBRECK Pierre**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
MALADIES INFECTIEUSES  
Responsable de service

**YARDIN Catherine**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE  
Responsable de service

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE  
MEDECINE GENERALE**

**BUCHON Daniel**

Professeur des Universités  
MEDECINE GENERALE

**MAITRES DE CONFERENCES DES  
UNIVERSITES - PRATICIENS  
HOSPITALIERS**

**AJZENBERG Daniel**

Maître de Conférences des Universités-Praticien  
Hospitalier  
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**BOURTHOUMIEU Sylvie**

Maître de Conférences des Universités-Praticien  
Hospitalier  
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE Bernard**

Maître de Conférences des Universités-Praticien  
Hospitalier  
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**CHABLE Hélène**

Maître de Conférence des Universités-Praticien  
Hospitalier  
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

<b>DURAND Karine</b>	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>DURAND-FONTANIER Sylvaine</b>	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE
<b>ESCLAIRE Françoise</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>HANTZ Sébastien</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>LE GUYADER Alexandre</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA-BALDINI Anne-Sophie</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARIN Benoît</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MOUNIER Marcelle</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
<b>PICARD Nicolas</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**QUELVEN-BERTIN Isabelle**

Maître de Conférences des Universités-Praticien  
Hospitalier

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

**TERRO Faraj**

Maître de Conférences des Universités-Praticien  
Hospitalier

BIOLOGIE CELLULAIRE

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

**BUISSON Jean-Gabriel**

Professeur associé à mi-temps

MEDECINE GENERALE

**DUMOITIER Nathalie**

Professeur associé à mi-temps

MEDECINE GENERALE

**PREVOST Martine**

Professeur associé à mi-temps

MEDECINE GENERALE

## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

**MENARD Dominique**

Maître de Conférences associé à mi-temps

MEDECINE GENERALE

## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE des UNIVERSITES**

**BARRAUD Olivier**

Maître de Conférences associé des Universités

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

## **PROFESSEURS EMERITES**

**BONNETBLANC Jean-Marie**

Professeur des Universités Emérite

**VIDAL Elisabeth**

Professeur des Universités Emérite

# REMERCIEMENTS

**A ma présidente,  
Madame le Professeur VERGNE SALLE,  
Professeur des Universités de Thérapeutique,  
Docteur en médecine,  
Service de Rhumatologie du CHU de Limoges,**

Pour votre écoute, vos conseils, votre courage et votre soutien et pour le modèle de réussite, tant sur le plan professionnel que personnel que vous représentez pour moi, veuillez trouver ici toute mon admiration. Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de cette thèse et de m'avoir accompagnée tout au long de mon travail de mémoire.

A mes juges,

**Monsieur le Professeur SALLE,  
Professeur des Universités de Médecine Physique et Réadaptation,  
Médecin des hôpitaux,  
Chef de service,  
Service de Médecine Physique et Réadaptation du CHU de Limoges,**

Pour l'honneur que vous me faites de juger mon travail, pour votre gentillesse et votre accueil dans le service de Médecine Physique et Réadaptation, veuillez accepter mes plus sincères remerciements.

**Monsieur le professeur DAVIET,  
Professeur des Universités de Médecine Physique et Réadaptation,  
Médecin des Hôpitaux,  
Service de Médecine Physique et Réadaptation du CHU de Limoges,**

Pour ta gentillesse, ta disponibilité et pour l'immense plaisir que tu me fais de bien vouloir juger ce travail, un très grand merci. Je garderai grâce à toi et à toute l'équipe de MPR un très bon souvenir de mon passage à Rebeyrol.

**Madame le Docteur Bonnet,  
Médecin des hôpitaux,  
Service de Rhumatologie du CHU de Limoges,**

Pour votre écoute, vos bons conseils, votre sympathie, votre sens de l'organisation et pour tout ce que vous m'avez appris durant ces années au cours de ces innombrables visites, un grand merci. Vous avez accepté de juger ce travail, je vous en suis reconnaissante.

A mes directrices de thèse,

**Madame le Docteur BEHRA-MARSAC,  
Chef de clinique assistant,  
Service de Rhumatologie du CHU de Limoges,**

Aurélie, tu as été une co-interne si sympathique, si accueillante, si courageuse. Tu es une chef de clinique exemplaire, juste, intelligente, travailleuse. Ta gentillesse n'a d'égale que ta modestie, tu es un modèle pour moi et je suis vraiment ravie que tu aies accepté de juger et diriger mon travail. J'espère être à la hauteur en te succédant.

**Madame le Docteur DEPLAS  
Service de Rhumatologie du CHU de Limoges,**

Merci Adeline pour tes bonnes idées, ton dynamisme, ta franchise, ta bonne humeur et ta motivation communicative. Merci de m'avoir proposé ce sujet, guidée, aidée dans ce travail. Merci de m'avoir fait confiance. Reçois toute ma gratitude, mes remerciements et mon amitié.

**Monsieur le Professeur BERTIN,  
Professeur des Universités de Thérapeutique,  
Docteur en médecine,  
Docteur en science,  
Chef de service,  
Service de Rhumatologie du CHU de Limoges,**

Pour votre bienveillance au quotidien, votre écoute, votre diplomatie et pour votre grand savoir, veuillez trouver ici toute ma reconnaissance et ma plus grande admiration. Votre constance et votre courage sont pour moi des exemples que je m'efforcerai toujours de suivre.

**Monsieur le Professeur TREVES  
Professeur des Universités de Rhumatologie,  
Docteur en médecine,  
Service de Rhumatologie du CHU de Limoges,**

Pour votre culture médicale et générale et pour vos bons conseils artistiques et cinématographiques, merci.

A Carine, Isabelle, Marie, Marie Jeanne, merci pour vos bons conseils, vos bons soins, votre gentillesse, votre confiance. Merci de m'avoir tant appris et de me conforter chaque jour dans mon choix de faire de la rhumatologie.

A Mme Wood, merci de m'avoir initiée à la « bobologie ».

Merci à M Dalmay pour les statistiques de ce travail.

A Delphine et JC, co-internes puis assistants courageux !

A Anne Simon, Anne Fredon-Rochette, Damien, Jacques, Christophe pour leur sympathie et leur confiance.

A Charlotte, mon autre « chef préférée » ! Je ne te remercierai jamais assez pour ta bonne humeur, ton humour mais aussi ton savoir et ton sérieux dans le travail. Tes contres visites resteront dans les mémoires ! Reçois toute mon admiration et mon amitié sincère.

Merci à tous mes co-internes croisés durant cet internat « à rallonge », Fanny, Benoit, Eva, Aurélie, Loic, Papa Poult, Vincent, Julie (Michel), Niki, Cathy, Tiphaine, Jean-Etienne, Fanny Joslin, Laetitia, Violaine, Marion, Karen, Marie Lecomte, Marie Lacoste, Delphine, Mathilde, Arnaud, Saphaé, Jérémie, Axel, Eymeric, Lucie, Anaïs...

A tous les grands médecins rencontrés durant ces années, Monsieur le Docteur Lambert de Cursay, Monsieur le Docteur Regouby, Monsieur le Docteur Abraham, Monsieur le Docteur Lafaix, Madame le Docteur Verdier-Kessler, Madame le Docteur Munoz, Monsieur le Docteur Joste, Madame le Docteur Cugy, Madame le Professeur Archambeaud, Madame le Professeur Teissier, Madame le Docteur Drutel, Madame le Docteur Galinat, Madame le Docteur Nassouri, Madame de Docteur Mosset, j'ai beaucoup appris à vos côtés, tant sur le plan médical que sur le plan humain, vous avez grandement participé à ma formation, merci.

A Mme Georgette Eymard, merci de m'avoir soutenue et maternée dans mes premiers pas d'interne. Merci à Lysiane, vous êtes toujours aux petits soins, et savez toujours égayer nos journées, même quand elles sont surchargées !

Un grand merci à TOUT le service de Rhumatologie, toute profession confondue, secrétaires, agents, brancardiers, aides soignantes, infirmiers et infirmières, kinésithérapeutes, psychologue, manipulatrice radio... Je ne cite personne de peur d'omettre un prénom. Malgré les difficultés du quotidien vous avez toujours tous été à l'écoute et bienveillant envers moi. Pour l'ambiance sympathique que vous faites régner, pour le sérieux de votre travail, et pour tous nos fous rires et petites blagues, du fond du cœur, merci.

A Jean-Noël, Lydia, Sophie, Frédérique, Anne et Sophie pour leur sympathie et leur aide.

A Marie-Christine, Marie-Françoise et Véronique, qui m'ont permis de travailler tous les jours en toute sérénité et sans qui tout cela n'aurait pas été possible. Merci de m'aider si bien chaque jour à jongler avec « toutes mes vies ».

## **A mes co-internes préférées**

Emilie Saule et Emilie Ricard,

Merci les filles d'avoir fait de cette longue et difficile période qu'est l'internat (une belle galère quoi !) un moment si particulier et si plaisant. Vous êtes des collègues irréprochables et des amies encore plus formidables. Merci de votre soutien, votre gentillesse, votre folie... Même dans les épreuves et les moments difficiles vous êtes restées vous-mêmes : des filles supers ! Je vous souhaite de tout cœur beaucoup de réussite et de bonheur en Suisse et à Orléans. Vous allez me manquer ! Heureusement que les vidéo-conférences existent pour les staffs potin et les staffs mariage !

Merci à Pierre pour les soirées foot et « ses précieux conseils en informatique » ...

Aux salopettes jaunes de Créteil, les plus anciennes, les plus fidèles : François, Elise, Laurine, Marion, Nadia, Laetitia, Elodie, Jessy, Florent...

A mes compagnons de galère Marion, Laure, Uriell, Vincent et Matthias. Merci pour tout ce travail partagé, cette entraide et pour les litres de thé ingurgités au cour de nos interminables sous-colles.

A vous mes Cristoliens, merci pour votre amitié que les kilomètres et le temps ne sauraient effacer.

Aux amis de toujours : Julien et Aurore, pour les bons moments que nous passons toujours à vos côtés.

## **A ma famille,**

Merci Papa de m'avoir donné le goût du travail et de l'effort, merci de m'avoir inculqué tes valeurs, la ponctualité, le respect, le dépassement de soi. Merci d'être mon « super papa » !

Merci Maman pour ton soutien, ta douceur, tes encouragements. Merci de m'avoir appris à être à l'écoute des autres, la diplomatie et la patiente (si si, quand même un peu !).

A mes sœurs, Mélanie, Anaïs et Amélie, pour ces moments trop rares de retrouvailles qui me font oublier tous mes soucis et me rappellent notre enfance si joyeuse. A Thomas et Julien, merci d'agrandir notre famille et d'y apporter toute cette bonne humeur !

A Maîtresse Mélanie pour sa leçon d'orthographe!

A Jules, Augustine et « la ptite Dudu », mes neveux et nièces chéris.

A mes grand-mères, Yvette et Rachel et à tous mes oncles, tantes, cousins et cousines pour leur soutien.

A mes beaux parents, Claude et Dominique, à Sophie, Elise, Claire et Sergio, merci de m'avoir accueillie chaleureusement dans votre famille, merci d'être là pour nous.

## **A mes amours,**

A ma fille chérie Apolline, merci d'être toi, une petite fille si jolie, vive, intéressante, joyeuse, intelligente... Merci d'enseigner mes jours depuis 4 ans.

A mon fils adoré Valentin, merci d'être un bébé si facile, si souriant, si beau, si heureux... Tu apportes tous les jours un peu plus de bonheur à notre famille.

A Guillaume, mon amour, mon ami, mon confident, mon soutien depuis tant d'années, mon futur mari (enfin !!!). Nous avons grandi ensemble, tu as « survécu » à tant d'épreuves, la première année (deux fois !), les ECN, l'internat... Merci pour tous les sacrifices que tu as faits. Tu as toujours été là pour me soutenir, pour me convaincre de mes qualités et de mes capacités. Merci de me donner confiance en moi.

Vous avoir à mes côtés est ma plus grande fierté et ma plus grande réussite. Votre amour me porte et me conforte dans l'idée que rien n'est impossible. Pour ce courage et cette force que vous m'offrez chaque jour, pour tous les moments de joie à venir, et pour la vie qui est la nôtre, un grand merci.

A Natacha, Pascal, P  p   Francis, P  p   Edmond, Tonton Patrick, Carine, Jacky...

## Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

# Table des matières

Liste des abréviations .....	25
Introduction .....	26
1). Historique du DAS .....	34
1.1. Le DAS.....	34
1.2. Le DAS 28 VS.....	35
1.3. Le DAS 28 CRP .....	35
1.4. Calcul du DAS 28.....	36
2). Les facteurs influençant le DAS .....	39
2.1. L'examineur .....	39
2.1.1. Variation inter-observateur.....	39
2.1.2. Variation intra-observateur.....	39
2.2. Le patient .....	39
2.2.1. Age et sexe .....	39
2.2.2. Poids et taille.....	40
2.2.3. Variation « ethnique » .....	40
2.3. Les pathologies associées.....	41
2.3.1. PR et Fibromyalgie .....	41
2.3.2. Arthrose digitale et gonarthrose.....	41
2.3.3. Dépression.....	41
2.4. Les caractéristiques de la PR .....	42
3). Autres scores d'activité de la maladie. ....	43
3.1. SDAI : Simplified Disease Activity Index.....	43
3.2. CDAI : Clinical Disease Activity Index.....	43
3.3. RAPID 3 : Routine Assessment of Patient Index Data 3 .....	44
3.4. NAD et NAG déterminés par le patient.....	44
3.5. RADAI-5: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index.....	45
4). Evaluation de la variabilité intra observateur du DAS 28 .....	46
4.1. Patients et méthodes .....	46
4.1.1. Schéma d'étude .....	46
4.1.2. Patients .....	46
4.1.3. Données recueillies.....	47
4.1.4. Procédure .....	47
4.2. Analyse .....	48
4.2.1. Objectif principal : variation du DAS 28 .....	48
4.2.2. Objectifs secondaires.....	48
4.2.3. Analyse statistique .....	48
4.2.3.1. Analyse descriptive .....	48
4.2.3.2. Analyse comparative.....	49
4.3. Résultats.....	50
4.3.1. Caractéristiques initiales de la population.....	50
4.3.1.1. Données démographiques.....	50
4.3.1.2. Historique de la maladie et des traitements.....	50
4.3.1.3. Pathologies associées et déformations articulaires.....	52
4.3.2. Examen clinique et détermination des scores d'activité à l'arrivée.....	53
4.3.2.1. DAS 28 VS et DAS 28 CRP n°1 .....	53
4.3.2.2. CDAI et SDAI n°1.....	53
4.3.3. Examen clinique et détermination des scores d'activité 12 heures plus tard.....	54
4.3.3.1. DAS VS et DAS CRP n°2 .....	54
4.3.3.2. CDAI et SDAI n°2.....	55
4.3.4. Objectif principal : évaluation de la variabilité du DAS 28 VS sur deux mesures à 12 heures d'intervalle minimum par le même examinateur .....	55
4.3.5. Objectifs secondaires.....	56
4.3.5.1. Variabilité du DAS 28 CRP à 12 heures d'intervalle minimum .....	56
4.3.5.2. Variabilité du CDAI et du SDAI à 12 heures d'intervalle minimum .....	57

4.3.5.3. Concordance entre ces scores .....	57
4.3.5.4. Examen clinique et détermination du DAS 28 par un autre examinateur. ....	62
4.3.5.5. Variabilité des scores DAS 28 VS, DAS 28 CRP, CDAI et SDAI en fonction des caractéristiques des patients. ....	64
4.4. Discussion.....	66
Conclusion .....	73
Références bibliographiques .....	74
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	81

## Liste des abréviations

ACR : American College of Rheumatism  
AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien  
Anti-CCP : anticorps anti-peptide citrulliné  
Anti- TNF  $\alpha$  : anti Tumor Necrosis Factor Alpha  
BMI : Body Mass Index  
CDAI : Clinical Disease Activity Index  
CRP : C reactive Protein  
CTC : Corticothérapie  
DAS : Disease Activity Score  
DMARDs : « Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs »  
DS : Déviation Standard  
EULAR : European League Against Rheumatism  
EVAg : EVA globale  
FR : Facteur Rhumatoïde  
HAQ : Health Assessment Questionnaire  
HDA : High disease activity  
HDJ : Hospitalisation De Jour  
IPP : Inter Phalangienne Proximale  
LDA : Low disease activity  
LEF : Leflunomide  
m : moyenne  
max : maximum  
med : médiane  
min : minimum  
MCP : Méta Carpo Phalangienne  
MDA : Moderate disease activity  
MTP : Méta Tarso Phalangienne  
MTX : Methotrexate  
NAD : Nombre d'Articulation Dououreuse  
NAG : Nombre d'Articulation Gonflée  
NS : non significatif  
OMERACT : Outcome Measures in Rheumatology  
PR : Polyarthrite Rhumatoïde  
RADAI-5 : Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index  
SDAI : Simplified Disease activity index  
SLZ : Salazopyrine  
VS : Vitesse de Sédimentation

## Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique.

Il s'agit d'une maladie hétérogène présente partout dans le monde, touchant surtout l'adulte entre 40 et 60 ans. Il existe une prédisposition féminine, surtout avant 50 ans, où elle est quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Cette différence de sexe a tendance à s'atténuer progressivement après 70 ans.

Il existe dans cette pathologie une prédisposition génétique, comme le suggère la concordance chez les jumeaux monozygotes (15 à 30 %) et chez les jumeaux dizygotes (5 à 10 %). Des facteurs environnementaux et hormonaux sont aussi incriminés dans sa physiopathologie.

Son incidence exacte est difficile à déterminer, elle varie de 20 à 140/100 000.

Cliniquement, il est classique d'observer au début, une oligo ou polyarthrite distale touchant les poignets, une ou plusieurs articulations métacarpo-phalangiennes ou inter-phalangiennes proximales, parfois les avant-pieds. Les articulations inter-phalangiennes distales ne sont pas touchées habituellement. Le rachis dorsal, lombaire et les sacro-iliaques sont épargnés.

Les articulations concernées sont parfois gonflées, les doigts prennent un aspect de « fuseau » très évocateur.

Les lésions sont initialement réversibles, elles se fixent secondairement et entraînent un handicap fonctionnel et des déformations inesthétiques : « coup de vent cubital », « col de cygne », « boutonnière », « maillet », « marteau », « pouce en Z », « pouce adductus », carpite fusionnante.

L'atteinte des pieds est presque constante, avec déformation des métatarso-phalangiennes, avant pied plat puis rond, subluxation des MTP.

D'autres articulations peuvent être touchées : genoux, épaules, coudes, hanches.

L'arthrite de la charnière cervico-occipitale peut se compliquer de compression de la moelle.

Les douleurs sont de type inflammatoire : nocturnes, réveillant les malades en fin de nuit, maximales au réveil, avec un enraidissement articulaire qui diminue dans la matinée.

Des signes généraux peuvent être présents : discrète altération de l'état général, fébricule, amaigrissement, asthénie.

Certaines PR débutent par une atteinte des genoux, des coudes ou les épaules. L'atteinte peut être rhizomélique (hanches et épaules) dans 5% des cas. Il peut s'agir aussi d'une monoarthrite. Des manifestations extra-articulaires peuvent être présentes : vascularite, atteinte pleuro-pulmonaire, nodules rhumatoïdes.

Les tenosynovites sont fréquentes, intéressant les tendons extenseurs des doigts, les fléchisseurs des doigts (symptomatologie de canal carpien) ou le tendon de l'extenseur ulnaire du carpe, plus rarement, les longs fibulaires.

Le diagnostic est surtout clinique. Il peut être confirmé par l'association de signes biologiques comme un syndrome inflammatoire, la positivité du facteur rhumatoïde ou de façon plus spécifique la présence d'anticorps anti peptides citrullinés (Anti-CCP), ou par la présence de signes radiographiques de destruction articulaire (atteinte classique de la tête du cinquième métatarsien ou signe de Braun). Le diagnostic doit être le plus précoce possible afin d'éviter la progression radiographique et le handicap, par une thérapeutique adaptée mise en place rapidement. Les critères de classification ACR/EULAR 2010 sont classiquement utilisés.

2010 ACR/EULAR Classification Criteria for RA	
<b>JOINT DISTRIBUTION (0-5)</b>	
1 large joint	0
2-10 large joints	1
1-3 small joints (large joints not counted)	2
4-10 small joints (large joints not counted)	3
>10 joints (at least one small joint)	5
<b>SEROLOGY (0-3)</b>	
Negative RF <b>AND</b> negative ACPA	0
Low positive RF <b>OR</b> low positive ACPA	2
High positive RF <b>OR</b> high positive ACPA	3
<b>SYMPTOM DURATION (0-1)</b>	
<6 weeks	0
≥6 weeks	1
<b>ACUTE PHASE REACTANTS (0-1)</b>	
Normal CRP <b>AND</b> normal ESR	0
Abnormal CRP <b>OR</b> abnormal ESR	1

≥6 = definite RA

What if the score is <6?

Patient might fulfill the criteria...

→ **Prospectively** over time (cumulatively)

→ **Retrospectively** if data on all four domains have been adequately recorded in the past

Figure 1 : Classification ACR/EULAR 2010 pour les critères diagnostics de PR.

La PR est une maladie extrêmement hétérogène dont la progression est très variable d'un patient à un autre (20 à 30% de formes dites « bénignes », 10 à 20% de formes « sévères »).

La progression se fait vers l'aggravation, à l'occasion de poussées évolutives successives, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins complètes. Des manifestations extra articulaires peuvent apparaître avec le temps, mettant parfois en jeu le pronostic vital.

Après 10 ans d'évolution, près de la moitié des malades ont un handicap fonctionnel et nombreux sont ceux qui doivent arrêter leur activité professionnelle.

Le pronostic et l'évolution de la maladie ont été nettement améliorés grâce aux nouvelles thérapeutiques et aux nouveaux concepts de prise en charge. L'objectif n'est plus le simple soulagement des symptômes, il est maintenant la rémission ou au moins un faible niveau d'activité afin de limiter et prévenir les lésions articulaires et le handicap irréversibles ainsi que les manifestations systémiques notamment cardiovasculaires et osseuses. Ces rémissions sont assez fréquentes dans la PR, elles peuvent durer des mois ou des années.

L'évaluation clinique et le suivi de la maladie sont donc indispensables et reposent sur un certain nombre d'indices, dont le chef de file est le DAS 28. Cet indice composite permet le suivi de la maladie et l'évaluation de la réponse au traitement (réponse EULAR).

Les dernières recommandations en matière de traitement et prise en charge globale de la polyarthrite rhumatoïde, donnent comme objectif la rémission ou la faible activité de la maladie. Le but est de prévenir les dommages structuraux et le handicap à long terme. En effet, il a été montré qu'un traitement optimal, associant Methotrexate (MTX) et Anti TNF alpha, donné précocement (c'est à dire avant 3 ans d'évolution), permettait d'augmenter les chances de rémission et ralentissait l'atteinte structurale.

Cette atteinte structurale n'est pas constante dans le temps, elle est maximale dans les deux premières années de la maladie, d'où l'intérêt d'un traitement précoce (1) (2)

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde repose sur une prise en charge globale, avec règles hygiéno-diététiques, comme l'éviction du tabac par exemple, traitement antalgique et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), glucocorticoïdes systémiques ou intra articulaires. Le traitement spécifique du rhumatisme se base sur deux grandes « familles » de traitements : les traitements de fond classiques, les DMARDs « Disease-modifying anti-rheumatic drugs » et les biothérapies. Ces deux types de thérapeutiques peuvent (et doivent dans la mesure du possible) être associées. Ils ont montré leur efficacité notamment en ralentissant l'atteinte structurale.

Les DMARDs comprennent : le METHOTREXATE (Novatrex®, Metoject®, Imeth®), le LEFLUNOMIDE (Arava®), la SULFASALAZINE (Salazopyrine®) et les anti-paludéens de synthèse type HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE (Plaquenil®).

Parmi les biothérapies, différents types de molécules existent. Les anti Tumor Necrosis Factor (Anti-TNF Alpha) sont l'INFLIXIMAB (Remicade®), l'ADALIMUMAB (Humira®), le CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia®), le GOLIMUMAB (Simponi®), et l'ETANERCEPT

(Enbrel®). L'ANAKINRA (Kineret®) est un antagoniste du récepteur à l'IL1. L'ABATACEPT (Orencia®) inhibe des voies de co-stimulation des lymphocytes T. Le RITUXIMAB (Mabthera®) est un anticorps monoclonal inhibant spécifiquement le récepteur CD 20 des lymphocytes B. Le TOCILIZUMAB (Roactemra®) est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur à l'IL6 (3).

Une stratégie thérapeutique a été proposée récemment en 2013 par l'EULAR (European League Against Rheumatism), elle se décompose en trois phases (4).

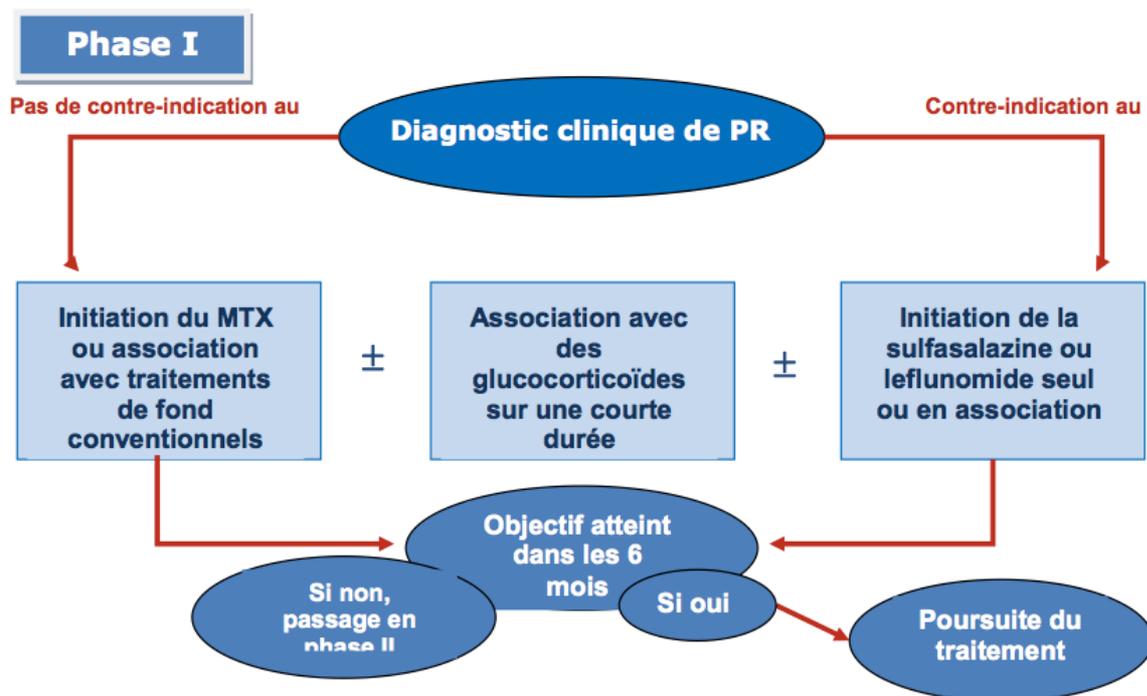


Figure 2 : Première phase de la stratégie thérapeutique proposée par l'EULAR.

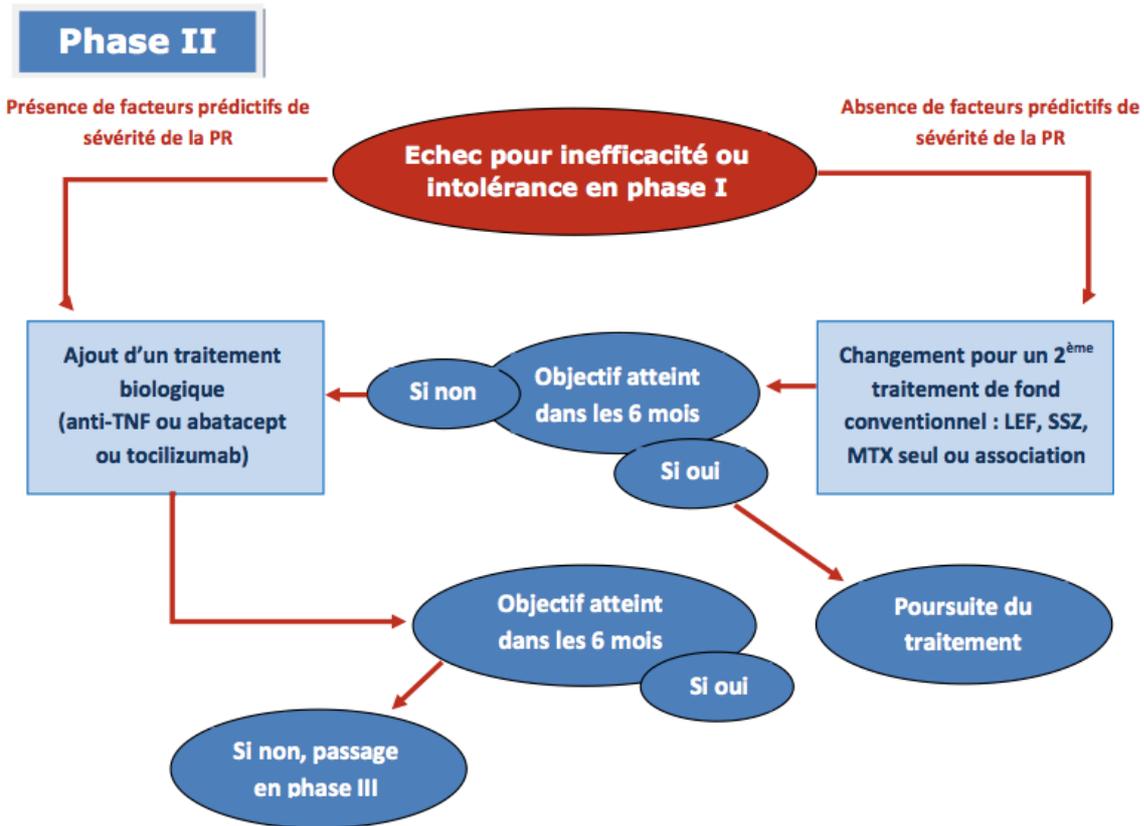


Figure 3 : Deuxième phase de la stratégie thérapeutique proposée par l'EULAR.

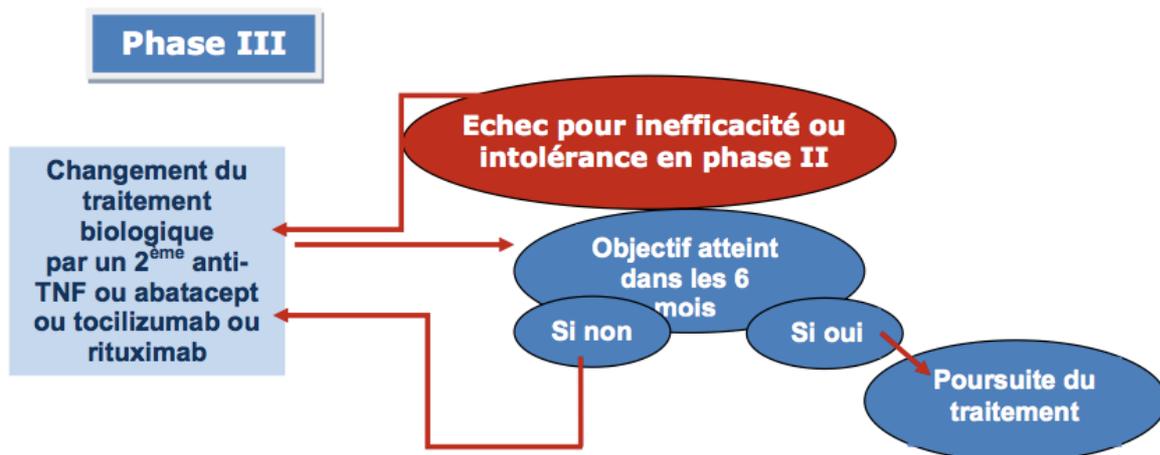


Figure 4 : Troisième phase de la stratégie thérapeutique proposée par l'EULAR.

Un traitement intensif d'emblée a montré son efficacité sur l'activité de la maladie, la progression radiographique et le handicap fonctionnel comparé aux stratégies dites classiques d'association et d'escalade thérapeutique (5). L'obtention d'une rémission est plus rapide avec ce type de traitement et la progression radiographique à 1 an est moindre significativement sans augmentation du nombre d'effets indésirables graves. En plus du choix des molécules, la stratégie de suivi joue un rôle majeur dans la prévention de ces destructions articulaires tant redoutées et dans la rapidité d'obtention de la rémission (6) (7).

Cette stratégie de suivi repose en premier lieu sur des objectifs, qui doivent être fixés dès le début du traitement, en fonction des facteurs de risque de progression ou de mauvais pronostic des patients ainsi qu'en fonction de leurs co-morbidités (« treat to target »). Ils doivent être réévalués régulièrement. C'est le concept du « tight control », ou « contrôle serré » (8).

Le principe du « treat to target » repose sur la détermination, dès le début de la prise en charge, d'un objectif à atteindre, le faible niveau d'activité ou la rémission, défini précisément au préalable par des scores. Plus cette stratégie est appliquée tôt, plus le taux de rémission est important et durable (9). La prise en charge ultérieure repose donc sur l'évaluation clinique, biologique et radiologique régulière du patient, à la recherche de critères en faveur de cette rémission. Le traitement sera intensifié ou modifié tant que cet objectif ne sera pas atteint. En cas de persistance de la rémission à 6 mois, le traitement sera revu à la baisse voir arrêté (10). Cette stratégie de prise en charge a montré une efficacité en terme d'obtention d'une rémission par rapport aux stratégies classiques de suivi, où les modifications de traitements sont laissées au seul jugement du clinicien.

Une étude Allemande de 2013 a montré que la poursuite de cette stratégie au long cours permettait un maintien du taux de rémission à 3 ans, une amélioration de la qualité de vie, et limitait la progression radiographique. Dans cette population de PR débutante, l'obtention d'une rémission (DAS 28 < 2,6) était fréquente (70% des patients), assez rapide, en moyenne dans les 6 premiers mois de traitement. La durée moyenne de ces périodes était d'1 an et 42,7% des patients étaient toujours en rémission après 3 ans de suivi (11).

La surveillance régulière du patient repose sur l'examen clinique, sur la biologie et sur l'imagerie. L'activité de la maladie est évaluée par le DAS 28. Ce score est le plus utilisé, à la fois en pratique quotidienne et dans les essais cliniques, puisqu'il reflète, de part ses composantes, les différentes atteintes de la maladie (la douleur, le gonflement articulaire, le syndrome inflammatoire biologique et la gêne fonctionnelle). De plus, il est corrélé à l'atteinte structurale. En effet, des variations rapides du DAS, avec augmentation de celui-ci, sont associées à un plus grand risque d'atteinte structurale qu'en cas de stabilité à un taux faible (12). Ce score permet d'évaluer la

réponse à un traitement (réponse EULAR), et de déterminer le niveau d'activité de la maladie (rémission, faible, moyen ou haut niveau d'activité).

Tableau 1 : Catégories d'activité de la maladie en fonction du DAS 28.

DAS 28	Activité de la maladie
< 2,6	Rémission
Entre 2,6 et 3,2	Faible (Low Disease Activity, LDA)
Entre 3,3 et 5,1	Modérée (Moderate Disease Activity, MDA)
> 5,1	Forte (High Disease Activity, HDA)

**CRITERES DE REPONSE EULAR**

DAS at Endpoint	DAS28 at Endpoint	Improvement in DAS28 From Baseline		
		> 1.2	> 0.6 and ≤ 1.2	≤ 0.6
≤ 2.4	≤ 3.2	Good	Moderate	None
2.4 > 3.7	> 3.2 and ≤ 5.1			
> 3.7	> 5.1			

**Remission : DAS28 ≤ 2.6 or DAS ≤ 1.6**

Figure 5 : Critères de réponse EULAR.

Dans certain pays, comme en Angleterre, l'accès aux biothérapies est conditionné par le DAS. Selon la British Society for Rheumatology, un patient devient éligible à un traitement par Anti-TNF  $\alpha$  quand le DAS dépasse 5,1 (13).

Le DAS 28 occupe donc une place capitale dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : il est la pierre angulaire du suivi, de l'instauration et de l'adaptation de la thérapeutique. Nous avons cherché à savoir, par ce travail, si le DAS 28 était un outil fiable et reproductible dans le temps pour un même observateur. Dans un premier temps seront rappelés l'historique et les modalités de calcul du DAS. Nous chercherons ensuite à évaluer la variabilité de ce score sur deux mesures à au moins 12 heures d'intervalle.

# 1). Historique du DAS

## 1.1. Le DAS

Le DAS, « disease activity score », a été développé dans les années 80, à Nijmegen, à partir d'une cohorte de patients Néerlandais, présentant des polyarthrites rhumatoïdes plutôt anciennes (14). Afin de le définir, plusieurs analyses statistiques ont été utilisées, dans le but d'identifier les variables cliniques et biologiques expliquant au mieux les variations observées dans la prise en charge médicamenteuse de la maladie (décision d'introduire ou non un DMARDs) (15).

Ces études ont permis la mise en place d'une formule, où chaque composante est pondérée. Ce score est reproductible et sensible au changement, il varie de 0 à 9.96, et se calcule grâce à une formule complexe, les éléments à recueillir étant :

- Le nombre d'articulations douloureuses (NAD) sur un total de 53 articulations ou score de Ritchie.
- Le nombre d'articulations gonflées (NAG), sur un total de 44 articulations.
- La vitesse de sédimentation (VS)
- EVA globale, évaluation globale de l'état de santé général sur une échelle de 0 à 10.

$$\text{DAS} = 0,54 \times \sqrt{(\text{NAD sur } 53)} + (0,065 \times (\text{NAG sur } 44)) - (0,33 \times \ln[\text{VS}]) + (0,007 \times \text{EVAg})$$

Les critères de réponse EULAR classent les patients en bons, modérément ou non répondeurs au traitement, en fonction du score DAS et de son évolution dans le temps. Un changement d'1,2 points par rapport au score de départ est considéré comme significatif.

Plusieurs formules ont été successivement proposées, deux formules pour le DAS classique, résultant de l'étude de deux populations différentes, puis, pour des raisons de pratique évidentes, et dans un souci de simplicité et d'utilisation en pratique quotidienne, ces scores ont été rapidement remplacés en 1995 par le DAS 28, dont trois formules ont été éditées (16).

La corrélation entre ces deux scores a été évaluée, ainsi que son utilisation dans des populations de PR débutantes. Les études ont montrées que le DAS 28 était aussi valide que le DAS, mais également que l'ancienneté de la PR n'influçait que très peu ce score (16). Malgré cela, ces deux scores ne peuvent être considérés comme interchangeables (17). De plus, les critères de réponse au traitement ont été initialement développés à partir du DAS. Ils sont

cependant largement utilisés avec le DAS 28, puisque celui ci a pu être validé dans des essais cliniques, et a ainsi pu être inclus aux critères de réponse EULAR en 2009.

## 1.2. Le DAS 28 VS

Le DAS 28 est largement utilisé dans la pratique quotidienne. Le score obtenu varie de 0 à 9,55. Les données à recueillir sont les suivantes :

- Le nombre d'articulations douloureuses (NAD), obtenu en comptant le nombre d'articulation douloureuse à la pression, sur 28 articulations, comprenant les épaules, les coudes, les poignets, les métacarpo-phalagiennes (MCP), les inter-phalagiennes proximales (IPP), les genoux.
- Le nombre d'articulations gonflées (NAG), c'est à dire le nombre d'articulation étant le siège d'une rénitence, d'un gonflement palpable, sur les 28 articulations sus citées.
- L'EVA globale (évaluation sur une échelle de 0 à 100, de l'ensemble de la pathologie, douleur, fatigue, handicap)
- La VS

$$\text{DAS 28} = (0,56 \times \sqrt{[\text{NAD}]}) + (0,28 \times \sqrt{[\text{NAG}]}) + (0,7 \times \ln[\text{VS}]) + (0,014 \times \text{EVAg})$$

Comme pour le DAS, les variables composant ce score sont pondérées. Le « poids » de chacune d'entre elles dans le score final a été estimé dans une étude de 169 patients. La variable ayant le plus grand impact sur le score total est la VS (56% du poids total), viennent ensuite le NAD (26%), l'EVAg (10%) puis le NAG (8%) (18).

## 1.3. Le DAS 28 CRP

Quelques années après sa parution, une nouvelle version de ce score a été proposée, utilisant comme variable biologique la CRP (C-reactive protein). Cette version du DAS n'a pas été aussi évaluée que celle se basant sur la VS. Il apparaît cependant que ce score serait mieux corrélé à la réponse Eular. Cette version du DAS peut donc être utilisée dans les essais cliniques et en pratique quotidienne, mais n'est pas interchangeable avec le DAS 28 VS (19). Il varie de 0,96 à 9,04. Des études ont montré que le DAS 28 CRP était plus bas que le DAS 28 VS chez les

mêmes patients, en particulier chez les femmes. La sensibilité au changement de ces deux scores paraît cependant comparable (19).

Il convient donc d'utiliser chez un même patient, toujours la même formule, que se soit l'une ou l'autre, en se basant sur un résultat biologique récent, c'est à dire datant de moins de 15 jours (20).

$$\text{DAS 28 CRP} = 0,56 \times \sqrt{(\text{NAD})} + 0,28 \times \sqrt{(\text{NAG})} + 0,36 \times \ln(\text{CRP}+1) + 0,014 \times \text{EVAg} + 0,96$$

#### 1.4. Calcul du DAS 28

En pratique quotidienne, le score se calcule grâce à des outils numériques, calculatrice dédiée ou logiciel. Il doit être déterminé à chaque visite selon les recommandations, et être comparé aux scores précédents afin d'évaluer la réponse clinique.

Le NAD et le NAG sont obtenus après examen minutieux des 28 articulations que sont, les épaules, les coudes, les poignets, les MCP, IPP et genoux. Afin de limiter au maximum la variabilité inter-examineur, certaines règles sont à respecter, comme par exemple l'installation confortable du malade, la position spécifique de certaines articulations et bien entendu l'absence de vêtements. Le NAD et le NAG peuvent être recherchés l'un après l'autre ou simultanément, l'examen étant très comparable. Les réactions du patient doivent être observées à la recherche d'une douleur. Le gonflement correspond à une sensation de rénitence ou de fluctuation.

##### 1) Les IPP

Les articulations doivent être en position neutre, en extension, mains posées sur un support (par exemple un oreiller). Le pouce et l'index d'une main se positionnent de chaque côté de l'articulation tandis que le pouce et l'index de l'autre main se placent à la face palmaire et dorsale. L'IPP est ainsi correctement stabilisée.

##### 2) Les MCP

Elles peuvent être examinées en position neutre ou à 20 degrés de flexion. Les interlignes internes et externes ainsi que les faces palmaires et dorsales sont palpées.

##### 3) Les poignets

En position neutre, la face dorsale est palpée avec les deux pouces, les autres doigts palpant la face palmaire. Une dorsiflexion et une flexion palmaire d'environ 10 à 20 degrés peuvent aider.

#### 4) Les coudes

Le bras posé sur un support souple, le coude doit être fléchi de 70 à 80 degrés. Les pouces de l'examineur se placent entre l'olécrane et les épicondyles, les index se situant à la face antérieure de l'articulation.

#### 5) Les épaules

La douleur est recherchée au mouvement et non à la palpation seule. L'articulation doit être maintenue d'une main, pouce à la face antérieure et doigts à la face postérieure. L'autre main applique à l'articulation une abduction passive de 0 à 50 degrés (une amplitude supérieure à 50 degrés pourrait déclencher des douleurs sans rapport avec l'atteinte du rhumatisme).

#### 6) Les genoux

Le patient doit être allongé, genou tendu. Les interlignes internes et externes sont palpées. Le gonflement se manifeste par un choc rotulien qu'il faudra rechercher.

Chaque articulation se voit attribuer un score de 0 s'il n'y a pas de douleur ou gonflement, 1 dans le cas contraire. Pour plus d'aisance il est conseillé d'utiliser des schémas (21).



Figure 6 : Schéma des articulations à tester pour le compte des articulations gonflées et douloureuses.

Malgré cette relative standardisation dans l'examen articulaire, il persiste une grande variabilité dans ce score, qu'elle soit inter ou intra observateur (22). De plus, de nombreuses autres variables viennent influencer son calcul, pouvant ainsi modifier de façon erronée la prise en charge du rhumatisme.

## **2). Les facteurs influençant le DAS**

Chacune des variables composant le DAS 28 peut être sujet à des variations sans rapport avec l'évolution du rhumatisme.

### **2.1. L'examineur**

#### **2.1.1. Variation inter-observateur**

Le NAD peut varier d'un examineur à un autre, en effet, même si l'examen articulaire est standardisé, la pression exercée sur les articulations peut différer. Classiquement, il faut exercer une pression, « allant jusqu'au blanchiment de l'ongle » (23).

Comme le NAD, le NAG est soumis aux mêmes variations. Le compte des articulations gonflées semble encore plus sujet à cette variabilité. Des études ont montré l'intérêt de former au préalable les examinateurs afin d'augmenter la sensibilité de cette variable (24).

Le recueil de l'EVAg semble lui aussi très influencé par l'examineur. En effet, aucune recommandation formelle n'existe concernant ce recueil et surtout la formulation à utiliser. Une étude a cependant montré que cette variabilité avait peu d'impact sur le calcul final du DAS (25).

#### **2.1.2. Variation intra-observateur**

Le compte des articulations peut également se modifier chez un même patient et un même examineur, par exemple en fonction du moment où l'examen est effectué. On sait bien que les douleurs de polyarthrite rhumatoïde sont de type inflammatoire, plus importantes le matin et s'atténuant au cours de la journée. La multiplication des examens et donc des stimuli douloureux peut également modifier la perception douloureuse et ainsi faire varier le NAD (phénomène de sensibilisation centrale).

## **2.2. Le patient**

### **2.2.1. Age et sexe**

L'impact de ces deux variables passe par celui de la VS. En effet, celle-ci augmente avec l'âge indépendamment de l'activité inflammatoire de la PR. Cette différence entre sujets jeunes et âgés est plus marquée chez l'homme.

La VS est en général plus élevée chez la femme, surtout avant 50 ans (rôle du statut hormonal et du taux d'hématocrite). Cette disparité homme/femme s'atténue avec l'âge.

Une étude de 2008 s'est penchée sur l'impact de ces deux variables sur le DAS 28 final, dans trois populations de PR (avant 45 ans, entre 45 et 65 ans et après 65 ans). Les résultats ont montré qu'un DAS 28 élevé ne pouvait être rapporté à la variabilité induite par l'âge et le sexe.

Une seule situation est à risque de « surestimation » du DAS : chez l'homme âgé avec DAS < 3,2. Dans cette population définie, il existe donc un risque de sous estimation d'une rémission (26).

L'évaluation globale de la maladie par l'EVA diffère en fonction du sexe : cette variable est souvent plus grande chez la femme. Les hypothèses avancées étant une plus grande sensibilité à la douleur et une moindre force musculaire (27).

Cette différence d'activité de la maladie entre les hommes et les femmes semble être mieux expliquée par le statut hormonal ; en effet, le DAS 28 ainsi que le score fonctionnel HAQ (Health Assessment Questionnaire) sont plus élevés chez les femmes ménopausées comparativement aux femmes non ménopausées, aux hommes jeunes ou âgés. De plus, les androgènes ont un effet protecteur dans la physiopathologie et sur la clinique de la PR (27).

### **2.2.2. Poids et taille**

Il existe chez les patients obèses une activité de la maladie plus importante. Celle ci peut être expliquée par un plus grand NAG, le tissu adipeux sous cutané pouvant mimer un gonflement ou rendant l'examen difficile.

Cette activité plus intense de la maladie peut aussi être en rapport avec des taux plus élevés de TNF $\alpha$ , IL 6 ou CRP comme l'ont montré plusieurs études. L'indice de masse corporelle ou BMI, Body Mass index, est également corrélé à l'atteinte structurale (28).

En ce qui concerne la taille, une corrélation existe avec le DAS 28, sans que cela soit clairement expliqué. Une étude a montré que le DAS 28 était significativement plus haut chez les hommes mesurant moins de 173cm. Chez la femme en revanche, aucune association avec la taille n'a été mise en évidence (29).

### **2.2.3. Variation « ethnique »**

Une étude s'est intéressée récemment aux variations d'un score composite, le CDAI, Clinical Disease Activity Index, en fonction de l'appartenance ethnique des patients. Ce score se base, comme le DAS 28 sur le NAD et le NAG. Cette étude a montré des variations significatives « raciales et ethniques » au sein d'une large cohorte de patients atteints de PR. Il existe par exemple chez les hispaniques une activité de la maladie plus intense, alors que dans les populations noires américaines, le taux de rémission est plus élevé. Même si ces différences sont significatives statistiquement, elles le sont beaucoup moins cliniquement et importent peu dans la prise en charge individuelle de chaque individu (30).

## **2.3. Les pathologies associées**

### **2.3.1. PR et Fibromyalgie**

La fibromyalgie est une pathologie assez commune dans les populations de PR. Sa prévalence est estimée à plus de 20%, contre 1 à 4 % dans la population générale. On parle classiquement dans la PR de fibromyalgie « secondaire ». Aucune explication claire n'a pu être retenue pour expliquer cette prévalence importante. Le rôle d'une sensibilisation centrale semble prépondérant.

L'observation des scores DAS 28 chez les patients atteints de PR et ceux atteints de PR et fibromyalgie, a montré une activité de la maladie beaucoup plus importante dans le second groupe (31). C'est pour cette raison que la présence d'une fibromyalgie est souvent considérée comme critère d'exclusion dans les essais cliniques (32).

### **2.3.2. Arthrose digitale et gonarthrose**

Le compte du NAD peut aussi être perturbé par tous les autres phénomènes douloureux articulaires, comme l'arthrose. La prévalence de cette pathologie dégénérative est élevée, environ 26% pour la femme, et 13% chez l'homme de plus de 70 ans. Une localisation et surtout une poussée de cette maladie dégénérative fréquente peuvent tout à fait mimer une atteinte rhumatismale clinique.

Une étude comparant des patients souffrant d'arthrose érosive, non érosive et de polyarthrite rhumatoïde a montré que le nombre d'articulations douloureuses était plus important chez les patients atteints d'arthrose érosive.

En plus de fausser le compte du NAD, la présence concomitante d'une arthrose, qu'elle soit digitale ou localisée aux genoux, vient influencer sur l'EVAg (majoration de la gêne fonctionnelle et du handicap) (33).

### **2.3.3. Dépression**

L'anxiété et la dépression sont des pathologies que l'on rencontre fréquemment dans les maladies chroniques, notamment musculo-squelettiques, qu'elles soient ou non en rapport avec une pathologie inflammatoire. La prévalence de la dépression dans le PR avoisine les 19%, soit 2 à 3 fois plus que dans la population générale (34).

Il est toujours très difficile de savoir si la dépression est secondaire à la pathologie chronique douloureuse ou si cette association est sous tendue par d'autres liens. Il a été démontré que des anomalies du système neuro-endocrine existaient dans ces deux pathologies. La présence de cytokines pro-inflammatoires a également été prouvée chez des patients souffrant de dépression et schizophrénie sévère. Il existe donc un lien évident entre PR et dépression (35) (36), la

dépression est corrélée aux paramètres cliniques d'activité de la PR, le NAD, le NAG, la raideur matinale, l'EVAg, mais aussi aux destructions articulaires (37).

Il est aisé de comprendre que la douleur, la fatigue, les déformations et le handicap fonctionnel influent sur le moral des patients (38). Cependant, l'hypothèse d'un mécanisme neuro-immuno-biologique ne doit pas être négligée (39). A l'inverse, une dépression sévère peut perturber l'évaluation de la douleur et de la gêne fonctionnelle en rapport avec le rhumatisme (40). La dépression influe sur le comportement des patients, réduisant ainsi leur activité physique, la production naturelle d'endorphine et de ce fait augmente la douleur (41).

Il est intéressant de noter que la dépression peut être directement liée au traitement du rhumatisme (corticothérapie et immunosuppresseurs). Et de façon inverse, la dépression peut engendrer une faible observance (42).

Il existerait même un lien entre activité de la maladie et l'état de « dépression » des conjoints chez les patients atteints de PR (43) (44).

## **2.4. Les caractéristiques de la PR**

De façon générale, le DAS 28 est plus élevé dans les PR ancienne que dans les PR récemment diagnostiquées. Cette élévation peut s'expliquer de plusieurs façons.

Tout d'abord, les déformations, gênant le compte du NAG sont plus fréquemment présentes dans les formes anciennes de PR. Ces déformations et la gêne fonctionnelle qu'elles occasionnent influent également sur l'EVAg (27).

La fatigue, symptôme quasi constant dans la PR, surtout évoluée, et répondant peu aux traitements, vient aussi parasiter l'évaluation globale de la maladie.

### 3). Autres scores d'activité de la maladie.

#### 3.1. SDAI : Simplified Disease Activity Index

Ce score dérive du DAS 28, il a été créé en 2003 pour simplifier l'évaluation de l'activité de la maladie, il est obtenu en additionnant les items suivants : le NAD, le NAG, la CRP, l'EVAg patient et l'EVAg médecin (score de 0 à 10). Il varie de 0,1 à 86. Ce score reflète, comme le DAS 28 l'activité de la maladie. Leur corrélation a été démontrée, particulièrement chez les patients présentant une forte activité de la maladie (45).

La CRP a été choisie plutôt que la VS, celle-ci étant, selon les auteurs plus soumise à des facteurs confondant.

Ce score permet de classer les patients comme suit :

Tableau 2 : Catégorie d'activité en fonction du score SDAI.

SDAI $\leq$ 3,3	Rémission
11 $\geq$ SDAI > 3,3	LDA, activité basse
26 $\geq$ SDAI > 11	MDA, activité modérée
SDAI > 26	HDA, forte activité

#### 3.2. CDAI : Clinical Disease Activity Index

Ce score dérive du SDAI, il est obtenu en additionnant les mêmes items excepté la CRP. Cette composante biologique a été éliminée pour des raisons pratiques, les données de laboratoire n'étant pas toujours disponibles (46), de plus le poids de la CRP (et celui de la VS) dans le score final du CDAI et du DAS 28 reste faible (environ 5% à 15% du score total) (47).

Sa corrélation avec le DAS 28 et le SDAI a été testée (48), il concorde avec le SDAI dans plus de 90 % des cas (49).

Tableau 3 : Catégorie d'activité en fonction du score CDAI.

2,8 ≥ CDAI	Rémission
10 ≥ CDAI > 2,8	LDA, activité faible
22 ≥ CDAI > 10	MDA, activité modérée
CDAI > 22	HDA, forte activité

### 3.3. RAPID 3 : Routine Assessment of Patient Index Data 3

Ce score ne comprend pas de compte articulaire. Il est obtenu en additionnant trois scores de 0 à 10 (EVA) déterminés par le patient à chaque visite : l'EVA douleur, l'EVA fonctionnelle, et l'EVA globale. Il peut être déterminé en dehors de tout examen clinique. Ce score varie donc de 0 à 30.

Tableau 4 : Catégorie d'activité en fonction du score RAPID 3.

0 – 3,0	Rémission
3,1 – 6,0	LDA, faible activité
6,1 – 12,0	MDA, activité modérée
12,1 - 30	HDA, forte activité

Le RAPID 3 est corrélé au DAS 28 et au CDAI (50) (51) (52) (53).

### 3.4. NAD et NAG déterminés par le patient

La corrélation entre le NAD et la NAG déterminés par le médecin et ceux déterminés par le patient a été étudiée, celle-ci est forte. Les scores DAS 28, CDAI et SDAI peuvent donc être calculés avec un NAD et un NAG définis pas le patient, même si globalement l'évaluation du médecin tend à être plus favorable. La corrélation entre les deux comptes articulaires est plus forte sur le NAD que sur le NAG, ainsi que sur les grosses articulations comparées aux petites (54).

Comme pour les médecins, une formation et un entraînement des patients permet d'améliorer la sensibilité de ces examens (55).

### 3.5. RADAI-5: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index

Le score RADAI dérive d'un questionnaire portant sur les signes et symptômes de la maladie, le RADAR (Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology). Il incorpore dans une formule les éléments du RADAR (EVA douleur sur les 6 derniers mois, EVA gonflement et raideur articulaires, NAD, durée de la raideur matinale, quantification de la douleur sur 8 zones anatomiques définies) pour obtenir un score global, reflétant l'activité de la PR (56).

Le RADAI-5 est issu d'une modification du score RADAI classique, en éliminant le NAD défini par le patient. Ce score peut être complètement défini par le patient, aucun examen clinique ou examen biologique n'est nécessaire. Il fait référence à l'activité de la maladie sur les 6 mois précédents (57).

Aucune catégorie d'activité de la maladie n'a pu être clairement déterminée pour ce score. Par approximation et compte tenu d'une bonne corrélation avec les scores DAS 28 et CDAI, on peut estimer qu'un score inférieur à 1,4 correspond à une rémission (58).

Tableau 5 : Catégorie d'activité en fonction du score RADAI-5.

$1,4 \geq \text{RADAI-5}$	Rémission
$3,0 \geq \text{RADAI-5} > 1,6$	LDA, activité faible
$5,4 \geq \text{RADAI-5} > 3,2$	MDA, activité modérée
$10 \geq \text{RADAI-5} > 5,6$	HDA, forte activité

## 4). Evaluation de la variabilité intra observateur du DAS 28

Le but de ce travail est de comparer le score DAS 28 d'un même patient à deux moments différents de la journée, et de vérifier que les variations observées n'influent pas directement sur la prise en charge et le choix du traitement de fond de la PR. En effet, les dernières recommandations en date et la politique actuelle d'économie de la santé nous incitent au contrôle « serré » et à la réévaluation fréquente de l'efficacité des traitements. Le but est bien entendu de proposer le traitement le plus adapté au patient afin de limiter les atteintes structurales, responsables du handicap, et de contrôler les coûts. Cette étude descriptive s'intéresse également aux autres scores d'évaluation de la PR, à leur variabilité et leur corrélation avec le score de référence qu'est le DAS 28.

### 4.1. Patients et méthodes

#### 4.1.1. Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, prospective, mono-centrique, concernant des patients atteints de PR et suivis dans le service de rhumatologie, et vus au cours d'une hospitalisation de 24 heures minimum.

#### 4.1.2. Patients

Tous les patients atteints de PR et hospitalisés dans le service étaient inclus. Toutes les PR ont été prises en compte, quels que soient leur ancienneté, le statut sérologique des patients (Facteur rhumatoïdes et anti corps anti CCP positifs ou négatifs), le statut radiographique (présence ou non d'érosion) ou l'activité (rémission, faible activité, activité modérée ou forte activité).

Les patients ont été inclus au fur et à mesure de leur passage dans le service. Les inclusions ont débutées en décembre 2013 et se sont achevées en Juin 2014.

Le consentement des patients a été recueilli de façon orale, après information claire sur le but de l'étude. Il n'y a pas eu de refus. En effet les données recueillies ne différaient pas de l'examen clinique habituel, et ne demandaient que très peu de temps au patient.

Chaque patient était examiné à son arrivée dans le service et une seconde fois, par le même examinateur au moins 12 heures plus tard, avant toute administration ou modification de traitement. Si les patients voyaient à leur arrivée un médecin autre que l'investigateur, ils bénéficiaient en tout de trois examens cliniques : un par le médecin à l'arrivée, un par l'examineur investigateur le même jour, et un dernier le lendemain, à au moins douze heures d'intervalle, par le médecin investigateur.

### 4.1.3. Données recueillies

Une partie des données était recueillies par lecture du dossier médical, une autre par interrogatoire direct du patient, la dernière par l'examen clinique.

Les données consignées étaient les suivantes :

- les données démographiques : âge, sexe, poids, taille, BMI, tabagisme
- la date de diagnostic de la PR
- les traitements de fonds antérieurs,
- le traitement actuel,
- la présence ou non d'un syndrome dépressif ou dépression associée. Cette information était recherchée à l'interrogatoire, à la lecture du dossier médical et à la lecture de l'ordonnance du patient (présence ou non d'un traitement anti dépresseur),
- la présence ou non d'une fibromyalgie associée, recherchée à la lecture du dossier, et cliniquement,
- la présence d'une arthrose digitale et d'une gonarthrose, recherchées cliniquement par la présence de déformation et nodules en regard des articulations inter phalangiennes distales, et confirmée par une imagerie (radiographie),
- la présence d'arthrodèse ou de matériel d'ostéosynthèse était consignée,
- la présence de déformation des poignets, mains, doigts, coudes en rapport avec la PR. Ces déformations étaient recherchées cliniquement et sur l'imagerie disponible,
- le NAD, NAG, EVA globale patient et EVA globale médecin étaient recueillis lors des deux examens cliniques, ces données étaient systématiquement consignées dans le dossier médical des patients,
- les données biologiques étaient issues des bilans réalisés quelques jours avant l'hospitalisation ou au cours de celle ci.

### 4.1.4. Procédure

A chaque hospitalisation, le patient était interrogé sur l'évaluation globale de la maladie, le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, son traitement actuel. Dans la plupart des cas le patient venait avec une biologie récente, datant au maximum de 5 jours. Si cela n'était pas le cas, un bilan était réalisé à son arrivée ou le lendemain matin.

Les patients étaient pesés et mesurés à leur arrivée. Une intoxication tabagique était

recherchée à l'interrogatoire. Toutes ces informations étaient consignées dans le dossier médical.

La date de diagnostic et les traitements antérieurs étaient recueillis le jour même ou de façon ultérieure, tout comme la revue des imageries disponibles.

## **4.2. Analyse**

### **4.2.1. Objectif principal : variation du DAS 28**

L'objectif principal de ce travail était de montrer que la variation du DAS 28 sur deux examens réalisés à au moins douze heures d'intervalle, est significatif, c'est à dire supérieur à 1,2, et que cette variation peut influencer les décisions thérapeutiques. La première mesure du DAS (DAS 1) correspond à une mesure « en plein après midi », la seconde mesure (DAS 2) correspond à une mesure « le matin ». En d'autre terme, nous nous sommes intéressé à la variabilité notamment nyctémérale du DAS 28.

### **4.2.2. Objectifs secondaires**

Ce travail s'intéresse aussi à la variation des autres scores d'activité que sont le CDAI, le SDAI, le DAS 28 CRP, dans les mêmes conditions. La concordance entre ces différents scores a également été testée.

Ce travail a permis également de se pencher sur les caractéristiques des patients associées à une variabilité intra observateur importante du DAS 28. Les données testées ont été : l'indice de masse corporelle, la présence d'arthrose digitale ou gonarthrose associée, la présence de matériel d'ostéosynthèse ou arthrodèse, les pathologies associées (dépression et fibromyalgie). Le but était de déterminer quels étaient les éléments les plus corrélés à une variabilité intra observateur importante du DAS 28.

Pour un certain nombre de patient, une évaluation du DAS 28 par un autre examinateur a pu être recueillie. Une évaluation de la variabilité inter observateur a donc pu être étudiée.

### **4.2.3. Analyse statistique**

#### **4.2.3.1. Analyse descriptive**

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne  $\pm$  écart-type, minimum, maximum et médiane, ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages.

La vérification des normalités des distributions des variables quantitatives a été réalisée par la méthode de Shapiro-Wilk.

#### **4.2.3.2. Analyse comparative**

Les comparaisons de variables qualitatives entre deux groupes de sujets ont été réalisées par des tests du Chi2 ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques et du nombre de classes et/ou d'items dans les différentes variables considérées.

Les distributions des variables quantitatives ont été comparées par des tests t de Student. Des tests d'ANOVA ont été réalisés pour comparer des distributions de variables quantitatives à plus de 2 classes suivant une loi normale.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.

Le logiciel utilisé est SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

## 4.3. Résultats

### 4.3.1. Caractéristiques initiales de la population

Soixante neuf patients ont pu être inclus dans cette étude sur une période de 7 mois, de décembre 2013 à juin 2014. Les caractéristiques démographiques, le DAS 28, ainsi que le CDAI et le SDAI étaient recueillis de façon prospective. Pour la plupart des patients, l'historique de la maladie et du traitement était recueilli également prospectivement. Pour certains en revanche ces données étaient récupérées rétrospectivement, dans les dossiers non informatisés. Certaines de ces données sont donc malheureusement manquantes.

#### 4.3.1.1. Données démographiques

Parmi ces 69 patients, il y avait 55 femmes, soit 79,7% et 14 hommes, soit 20,3%. L'âge moyen était de 67 ans ( $\pm 10$  ans). Le poids moyen était de 74,6 kg ( $\pm 15$ kg), la taille en moyenne de 161 cm ( $\pm 8$ cm), soit un BMI moyen de 28,63.

Tableau 6 : Répartition de la population en fonction du BMI.

Catégorie	Nombre de patient
Poids normal (BMI entre 20 et 25)	21 (30,43%)
Surpoids (BMI entre 25 et 30)	24 (34,78%)
Obésité grade 1 (BMI entre 30 et 35)	16 (23,19%)
Obésité grade 2 (BMI entre 35 et 40)	5 (7,25%)
Obésité grade 3, morbide (BMI > 40)	3 (4,35%)

Parmi ces patients, 8 étaient fumeurs (11,6%), 5 hommes et 3 femmes. Cette donnée est manquante chez 7 patients, car non retrouvée dans les dossiers ou non recherchée à l'interrogatoire.

#### 4.3.1.2. Historique de la maladie et des traitements

L'ancienneté de la PR était en moyenne de 15,7 ans ( $\pm 11$  ans). 18 patients (26,09%) avaient reçu du PLAQUENIL, 20 (28,99%) des SELS D'OR, 65 (94,2%) du MTX, 39 (56,52%) de

l'ARAVA et 22 (31,88%) de la SALAZOPYRINE. On retrouvait donc dans l'historique, en moyenne 2,4 DMARDs par patients.

Parmi les patients traités antérieurement ou actuellement par biologiques, 50 (72,46%) avaient eu des anti-TNF. 21 (30,43%) en avaient eu un, 19 (27,54%) en avaient eu deux, 9 (13,04%) en avaient eu trois et 1 (1,45%) en avait eu quatre. Soit en moyenne pour chaque patient 2,5 traitements par biologique dans l'historique.

Concernant les traitements en cours au moment de l'inclusion, 66 patients (95,65%) étaient sous traitement de fond biologique. Ce chiffre s'explique par la procédure de recrutement des patients. Pour participer, ils devaient être examinés à au moins 12 heures d'intervalles. Seuls les personnes hospitalisés étaient donc concernées. Le service rencontrant un problème de disponibilité en hospitalisation de jours, les patients traités par biologiques en intraveineux étaient donc pris en charge en hospitalisation traditionnelle ou hospitalisation de semaine, d'où ce pourcentage élevé. Cette contrainte d'organisation explique également le peu de patients traités par biologique en sous cutané dans cette étude.

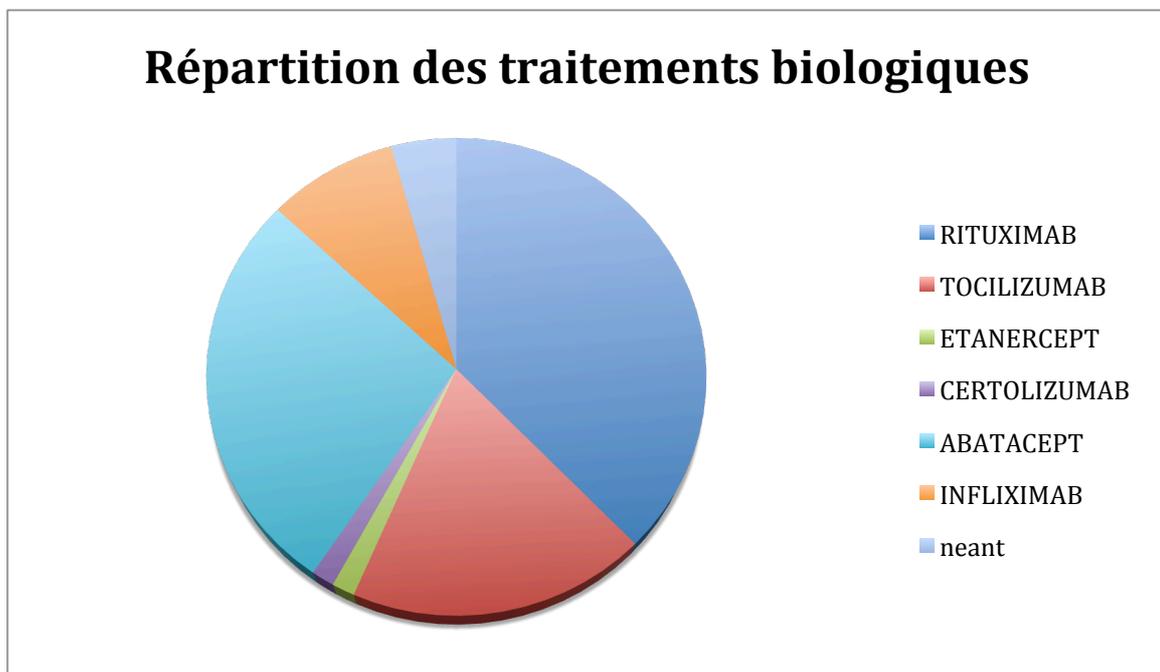


Figure 7 : Répartition des traitements biologiques dans la population d'étude.

Dans cette population, 23 patients (33,33%) étaient traités par un DMARDs, dont 21 en association avec un traitement de fond biologique. Plus de 65% des patients de cette étude étaient donc traités par un biologique en monothérapie.

Concernant les traitements symptomatiques de la PR, 8 (11,59%) étaient sous AINS, 35 (50,72%) sous corticothérapie, et 44 (63,77%) sous antalgiques.

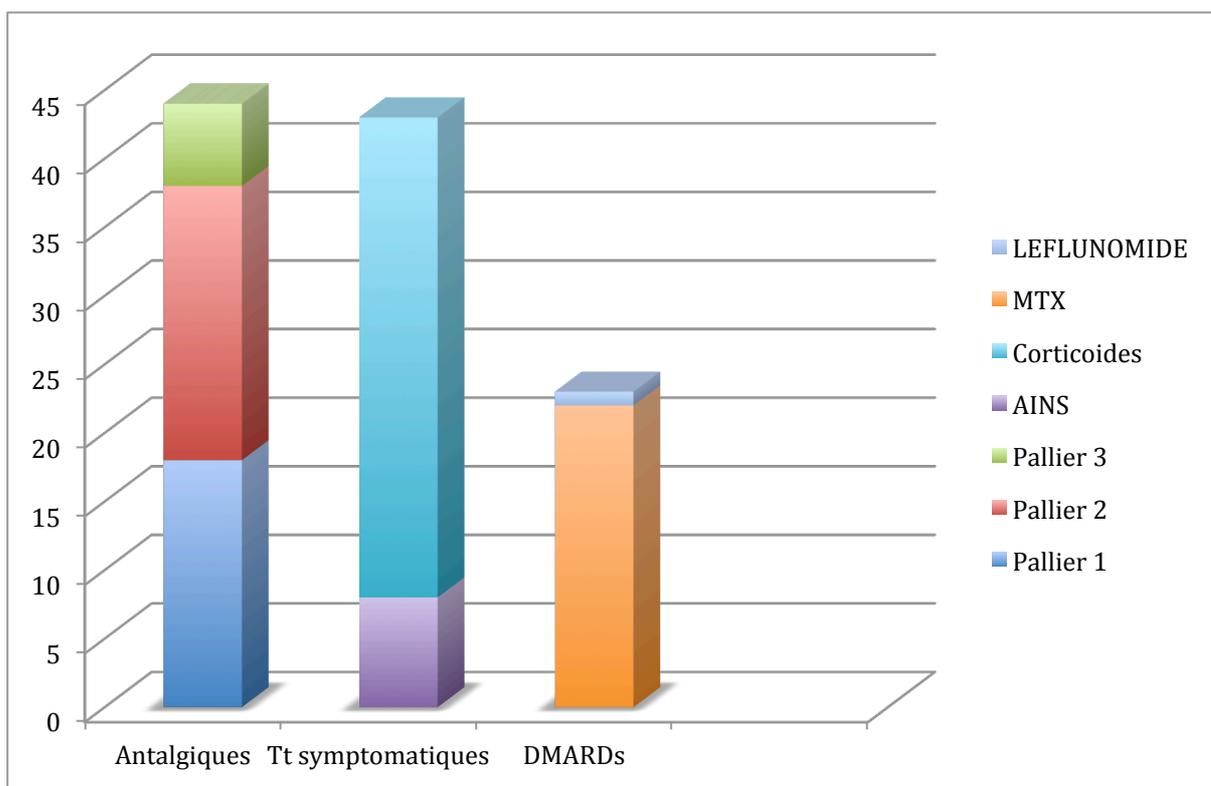


Figure 8 : Répartition des autres traitements dans la population d'étude.

#### 4.3.1.3. Pathologies associées et déformations articulaires.

Dans la population étudiée, 22 personnes, soit 31,88% souffraient de dépression. Parmi ceux-ci on comptait 19 femmes (86,36%) et 3 hommes (13,64%). Aucun patient ne présentait de fibromyalgie (donnée recherchée dans les antécédents et à l'examen clinique, par la recherche de points douloureux de Yunus).

Une arthrose digitale était retrouvée cliniquement ou sur les imageries chez 31 patients (44,93%). Cette information est tout de même manquante pour 14 personnes. Une gonarthrose existait chez 27 patients (39,13%). Aucune imagerie des genoux n'a pu être retrouvée dans 21 des 69 dossiers revus.

Plus de 66% des malades examinés présentaient des déformations cliniques articulaires. Il existait également pour 19 d'entre eux au moins une arthrodèse ou prothèse articulaire gênant le compte des articulations gonflées ou douloureuses.

#### 4.3.2. Examen clinique et détermination des scores d'activité à l'arrivée.

Chaque patient inclus était examiné le jour de son arrivée, c'est-à-dire entre 14 et 18 heures. En moyenne, le NAD était de 4,7 et le NAG de 4,4. La VS moyenne était de 16,67 ( $\pm$  16,69). 39 patients (56,52%) avaient une VS supérieure à 10 mm à la première heure.

La CRP était quand à elle en moyenne de 8,52 mg/L, 34 patients (49,28%) présentaient un chiffre supérieur à 5 mg/L.

L'EVA globale moyenne était de 38,93/100 ( $\pm$  24,16) et l'évaluation par le médecin à 39,09/100 ( $\pm$  20,19).

##### 4.3.2.1. DAS 28 VS et DAS 28 CRP n°1

Le DAS 28 VS était en moyenne de 3,73 (+/- 1,31), minimum 0,49, maximum 6,56. Une grande partie des patients (50,73%) était classée en MDA (activité modérée de la maladie). La médiane de ce score était de 3,57.

Le DAS 28 CRP était en moyenne de 3,66 ( $\pm$  1,13), minimum 1,21, maximum 6,64. Comme pour le DAS VS, la majorité des patients était classée en MDA, activité modérée de la maladie. La médiane était de 3,61.

Tableau 7 : Répartition du DAS 28 VS et du DAS 28 CRP n°1

Catégorie	Effectif DAS 28 VS	Effectif DAS 28 CRP
Rémission	12 (17,39%)	15 (21,74%)
LDA	13 (18,84%)	8 (11,59%)
MDA	35 (50,73%)	41 (59,42%)
HDA	9 (13,04%)	5 (7,25%)

##### 4.3.2.2. CDAI et SDAI n°1

Le CDAI moyen était de 16,9 ( $\pm$ 10,48), minimum 0, maximum 49. La médiane était de 16. Le SDAI moyen de 25,08 ( $\pm$  16,09), avec un minimum de 1 et un maximum de 97,3. La médiane était de 23. La répartition des patients dans les différentes catégories d'activités de la maladie différait

de celle du DAS 28, avec pour ces deux scores, une proportion de patients en MDA moindre (inférieure à 50%).<sup>14</sup>

Tableau 8 : Répartition des effectifs en fonction des scores CDAI et SDAI n°1

Catégories	Effectif CDAI	Effectif SDAI
Rémission	3 (4,35%)	2 (2,90%)
LDA	21 (30,43%)	14 (20,29%)
MDA	29 (42,03%)	29 (42,03%)
HDA	16 (23,19%)	24 (34,78%)

#### 4.3.3. Examen clinique et détermination des scores d'activité 12 heures plus tard.

Lors de ce deuxième examen, réalisé entre 9 heures et 11 heures du matin, le NAD moyen était de 4,33 ( $\pm$  4,51), le NAG était de 4,54 ( $\pm$  2,79). L'EVA globale était en moyenne de 36/100 et l'EVA médecin moyen de 39/100. La VS et la CRP utilisées pour le calcul du DAS et du CDAI étaient les mêmes que pour le premier examen. Pour la plupart des patients il s'agissait d'un bilan réalisé en ville quelques jours auparavant (moins de 10 jours dans tout les cas).

##### 4.3.3.1. DAS VS et DAS CRP n°2

En moyenne ces scores étaient respectivement de 3,68 ( $\pm$  1,25) et 3,61 ( $\pm$  1,06).

Tableau 9 : répartition des effectifs selon les scores DAS VS et CRP n°2

Catégorie	Effectif DAS VS n°2	Effectif DAS CRP n°2
Rémission	11 (15,94%)	14 (20,29%)
LDA	14 (20,29%)	13 (18,84%)
MDA	34 (49,28%)	38 (55,07%)
HDA	10 (14,49%)	4 (5,80%)

#### 4.3.3.2. CDAI et SDAI n°2

Le CDAI moyen au deuxième examen était de 16,4 ( $\pm$  9,03), le SDAI de 24,92 ( $\pm$  15,55).

Tableau 10 : répartition des effectifs selon les scores CDAI et SDAI

Catégorie	Effectif CDAI n°2	Effectif SDAI n°2
Rémission	4 (5,79%)	3 (4,35%)
LDA	16 (23,19%)	9 (13,04%)
MDA	32 (46,38%)	31 (44,93%)
HDA	17 (24,64%)	26 (37,68%)

#### 4.3.4. Objectif principal : évaluation de la variabilité du DAS 28 VS sur deux mesures à 12 heures d'intervalle minimum par le même examinateur

La comparaison de ces deux mesures n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative ( $p= 0,5176$ ). La variabilité observée entre ces deux mesures d'un même score n'excède donc pas le seuil de 1,2 et n'a donc pas a priori d'impact sur le suivi et la prise en charge des malades.

L'analyse des différentes composantes de ces scores (en dehors de la mesure de la VS, qui pour des raisons évidentes n'a pas été redosée à 12 heures d'intervalle), ne montre pas non plus de différence significative.

Tableau 11 : Variabilité du DAS 28 VS

	DAS 28 VS 1	DAS 28 VS 2	Différence
Moyenne	3,73	3,68	-0,05
Déviat ion standard	1,31	1,25	0,61
Minimum	0,49	0,49	-2,06
Maximum	6,56	6,4	1,34
Médiane	3,57	3,77	0

Tableau 12 : Comparaison des composantes du DAS 28 VS

		DAS 28 VS 1	DAS 28 VS 2	Différence	p
NAD	m	4,725	4,33	0,395	0,646 NS
	DS	5,45	4,51	0,94	
	min	0	0	0	
	max	26	22	4	
	med	3	3	0	
NAG	m	4,377	4,536	- 0,159	0,759 NS
	DS	3,295	2,795	0,5	
	min	0	0	0	
	max	16	13	3	
	med	3	5	- 2	
EVAg	m	38,93	36,17	2,76	0,502 NS
	DS	24,16	23,92	0,24	
	min	0	0	0	
	max	80	80	0	
	med	50	40	10	

#### 4.3.5. Objectifs secondaires

##### 4.3.5.1. Variabilité du DAS 28 CRP à 12 heures d'intervalle minimum

L'utilisation de la CRP comme variable biologique pour le calcul du DAS 28 ne modifie pas sa variabilité. Là encore, les deux scores obtenus ne sont pas différents statistiquement ( $p= 0,5153$ ).

Tableau 13: Variabilité du DAS 28 CRP

	DAS 28 CRP 1	DAS 28 CRP 2	Différence
Moyenne	3,66	3,61	- 0,05
Déviat ion standard	1,13	1,06	0,61
Minimum	1,21	1,21	-2,06
Maximum	6,64	5,71	1,34
Médiane	3,61	3,67	0

#### 4.3.5.2. Variabilité du CDAI et du SDAI à 12 heures d'intervalle minimum

Les différences retrouvées ne sont pas significatives pour l'un comme pour l'autre. L'analyse de l'EVA médecin utilisée dans le calcul de ces deux scores ne montre pas de différence, les moyennes de ces EVA étant identiques.

Tableau 14 : Variabilité du CDAI et du SDAI

	CDAI 1	CDAI 2	Delta	SDAI 1	SDAI 2	Delta
Moyenne	16,9	16,4	- 0,51	25,08	24,92	-0,16
Déviation standard	10,48	9,03	6,76	16,09	15,55	5,94
Minimum	0	0	-27	1	1	-27
Maximum	49	42	17	97,3	94,3	17
Médiane	16	16,5	0	23	24	0

#### 4.3.5.3. Concordance entre ces scores

L'analyse des différents scores a montré une différence importante dans la classification des patients en fonction de l'activité de la maladie. La proportion de patients en HDA et rémission varie fortement d'un score à l'autre.

Tableau 15 : Effectif des patients en HDA et rémission en fonction du score d'activité

activité	DAS 28 VS n°1	DAS 28 CRP n°1	CDAI n°1	SDAI n°1
HDA	13,04%	7,25 %	23,19%	34,78%
Rémission	17,35%	21,74%	4,35%	2,90%

##### 4.3.5.3.1. Concordance entre DAS 28 VS et CRP

Lors de la première évaluation, 17 patients (24,64%) n'étaient pas classés de la même façon si l'on se fait au DAS 28 VS ou CRP. Dans plus de la moitié des cas (11, soit 65%), le score DAS 28 VS était supérieur au DAS 28 CRP, classant les patients dans des catégories d'activité supérieure. Chez 6 patients en revanche (35%), le score DAS 28 CRP était supérieur au DAS 28 VS et classait les malades dans une catégorie d'activité de la maladie supérieure.

Lors de la seconde évaluation (DAS 28 n°2), le score d'activité était aussi plus souvent élevé avec le DAS VS (14 patients, 20,29%) qu'avec le DAS CRP.

Tableau 16 : Concordance entre DAS 28 VS et CRP n°1

		DAS 28 n°1 VS			
		Rémission	LDA	MDA	HDA
DAS 28 n°1	CRP				
	Rémission	11	3	1	0
	LDA	0	5	3	0
	MDA	1	5	31	4
	HDA	0	0	0	5

Tableau 17 : Concordance entre DAS 28 VS et DAS 28 CRP n°2

		DAS 28 n°2 VS			
		Rémission	LDA	MDA	HDA
DAS 28 n°2	CRP				
	Rémission	10	3	1	0
	LDA	1	8	4	0
	MDA	0	3	29	6
	HDA	0	0	0	4

De façon générale, la variation entre DAS 28 VS et DAS 28 CRP n'intéressait qu'une catégorie, faisant passer les patients d'un état de rémission à celui d'une activité faible, d'une activité faible à une modérée ou bien d'une activité modérée à une forte activité.

Pour le DAS n°1, il existait chez deux patients une différence de deux catégories ; un patient considéré en rémission avec le DAS 28 VS était classé en activité modérée avec le DAS 28 CRP et inversement. Pour le DAS n°2, un patient était classé en rémission avec le DAS CRP et en MDA avec le DAS VS.

#### 4.3.5.3.2. Concordance entre DAS 28 VS et CDAI

L'observation de ces deux scores montre un manque de concordance dans la classification chez 29 patients (42%) pour la première évaluation et pour 28 patients (40,58%) pour la seconde. Il existe donc dans près de 80% des cas une surestimation de l'activité de la maladie avec le CDAI par rapport au DAS 28 VS.

Tableau 18: Concordance entre DAS 28 VS et CDAI n°1

		DAS 28 n°1 VS			
		Rémission	LDA	MDA	HDA
CDAI n°1	Rémission	3	0	0	0
	LDA	7	7	7	0
	MDA	2	5	21	1
	HDA	0	1	6	9

Tableau 19 : Concordance entre DAS VS et CDAI n°2

		DAS 28 VS n°2			
		Rémission	LDA	MDA	HDA
CDAI n°2	Rémission	4	0	0	0
	LDA	7	6	3	0
	MDA	0	7	23	2
	HDA	0	1	8	8

Dans 90% des cas, la variation n'intéresse qu'une catégorie. La PR semble plus sévère si l'on se réfère au CDAI, (c'est le cas pour 21 patients, soit plus de 30% pour le DAS n°1).

Chez quatre patients il existe une surestimation plus importante de l'activité de la maladie avec le CDAI : deux patients en rémission avec le DAS 28 n°1 sont classés en activité modérée avec le CDAI n°1, deux patients en activité faible avec le DAS 28 VS sont classés en forte activité avec le CDAI (un à chaque évaluation).

#### 4.3.5.3.3. Concordance entre DAS 28 VS et SDAI

Dans ce cas de figure, la concordance semble moins bonne, en effet, 34 patients (49%) lors de la première évaluation et 38 (55,07%) lors de la seconde, ne sont pas classés de la même façon en fonction du score utilisé.

Là encore d'une manière générale, l'activité de la maladie est plus sévère si on utilise le SDAI (plus de 45% des patients). L'activité est surestimée dans la majorité des cas d'une classe sauf chez 8 patients : 2 d'entre eux passent d'une rémission avec le DAS 28 VS n°1 à une activité modérée avec le SDAI n°1, et 3 passent d'une faible activité à une activité forte. Lors de la seconde évaluation, deux patients passent d'une rémission à une activité modérée et un patient passe d'une faible à une forte activité.

Tableau 20 : Concordance entre DAS 28 VS et SDAI n°1

		DAS 28 n°1 VS			
		Rémission	LDA	MDA	HDA
SDAI n°1	Rémission	2	0	0	0
	LDA	8	4	3	0
	MDA	2	6	20	0
	HDA	0	3	12	9

Tableau 21 : Concordance entre DAS 28 VS et SDAI n°2

		DAS 28 n°2 VS			
		Rémission	LDA	MDA	HDA
SDAI n°2	Rémission	3	0	0	0
	LDA	6	2	1	0
	MDA	2	11	17	1
	HDA	0	1	16	9

#### 4.3.5.3.4. Concordance entre CDAI et SDAI

Il existe une concordance entre ces deux scores chez plus de 60% des patients. Le SDAI surestime l'activité de la maladie par rapport au CDAI chez 18 patients lors de la première évaluation, avec pour l'un d'entre eux, une différence de 2 classes (passage d'un niveau d'activité faible à une activité forte). Lors de la deuxième évaluation, le SDAI surestime l'activité chez 21 patients (30,43%), 6 passent d'un score LDA à un MDA, 13 d'un score MDA à HDA. Pour deux d'entre eux cette différence est plus importante ; un patient en rémission avec le CDAI n°2 est classé en MDA avec le SDAI n°2 et un patient en LDA est classé en HDA.

Tableau 22 : Concordance entre CDAI et SDAI n°1

		CDAI n°1			
		Rémission	LDA	MDA	HDA
SDAI n°1	Rémission	2	0	0	0
	LDA	1	11	3	0
	MDA	0	8	19	2
	HDA	0	1	8	14

Tableau 23 : Concordance entre CDAI et SDAI n°2

		CDAI n°2			
		Rémission	LDA	MDA	HDA
SDAI n°2	Rémission	3	0	0	0
	LDA	0	9	0	0
	MDA	1	6	19	5
	HDA	0	1	13	12

#### 4.3.5.4. Examen clinique et détermination du DAS 28 par un autre examinateur.

Cet examen supplémentaire n'a malheureusement pas pu être réalisé chez tous les patients de ce travail (33 patients seulement). Le DAS 28 lors de cet examen a été réalisé à l'arrivée du patient dans tout les cas. Le DAS 28 n°3 était en moyenne de 3,47 (+/- 1,19). Le NAD moyen était de 3,6, le NAG moyen de 4,3 et l'EVA globale moyenne de 44/100.

Parmi ces patients examinés une troisième fois par un autre médecin (autre interne du service), 27,27% était en rémission, 21,21% en LDA, 39,39% en MDA et 12,12% en HDA.

L'analyse de la variabilité du DAS 28 VS entre deux examinateurs chez un même patient n'a pas montré de différence significative.

Tableau 24 : Concordance entre DAS 28 VS n°1 et DAS 28 VS n°3

		DAS 28 VS n°1			
		Rémission	LDA	MDA	HDA
DAS 28 VS n°3	Rémission	5	3	1	0
	LDA	0	4	3	0
	MDA	0	3	10	1
	HDA	0	0	2	2

Tableau 25 : Analyse de la variabilité inter-observateur du DAS 28 VS et de ses composantes

		Observateur 1	Observateur 2	Delta	p
DAS 28 VS	m	3,52	3,47	0,05	0,6 NS
	DS	1,272	1,204	0,068	
	min	0	1,049	- 1,049	
	max	6,38	5,44	0,94	
	med	3,35	3,48	-0,13	

NAD	m	4,303	3,625	0,678	0,57 NS
	DS	5,259	4,555	0,704	
	min	0	0	0	
	max	24	18	6	
	med	3	3	0	
NAG	m	4,091	4,303	-0,212	0,8 NS
	DS	2,93	3,771	-0,841	
	min	1	0	1	
	max	24	12	12	
	med	3	4	-1	
EVA globale	m	43,82	43,94	-0,12	0,81 NS
	DV	20,93	21,79	-0,86	
	min	0	0	0	
	max	80	80	0	
	med	50	50	0	

#### **4.3.5.5. Variabilité des scores DAS 28 VS, DAS 28 CRP, CDAI et SDAI en fonction des caractéristiques des patients.**

Une corrélation entre la variabilité de ces scores et les caractéristiques des patients a été recherchée. Les variables étudiées étaient les suivantes :

- Sexe, poids, taille, BMI
- Ancienneté de la maladie, présence ou non de déformations articulaires
- Présence de dépression ou fibromyalgie associée
- Présence ou non d'arthrose, de prothèses ou d'arthrodèses
- Traitements antérieurs par Plq, sels d'or, MTX, LEF, SLZ
- Traitements antérieurs par Rituximab, Abatacept, Tocilizumab, anti-TNF $\alpha$  (et nombre d'anti-TNF $\alpha$  reçus)
- Traitement actuel : CTC, MTX, AINS, antalgique, biothérapie

Aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre ces variables et le delta DAS 28 VS, sauf pour la variable « traitement actuel par AINS ». Il existerait en effet une plus grande variabilité du DAS 28 à 12 heures d'intervalle minimum chez les patients traités par AINS. Des résultats similaires ont été retrouvés avec le DAS 28 CRP ( $p=0,0283$ ).

Pour les scores CDAI et SDAI, aucune corrélation avec ces valeurs n'a été retrouvée. Il existe cependant une tendance pour la corrélation entre la variable « traitement actuel par AINS » et le SDAI, comme vu précédemment pour le DAS 28 VS et CRP ( $p= 0,0512$ ).

Tableau 26 : Corrélacion entre variables et delta DAS 28 CRP, DAS 28 VS, CDAI et SDAI, récapitulatif.

Variable	Delta DAS 28 CRP p	Delta DAS 28 VS p	Delta CDAI p	Delta SDAI p
Sexe	0,9406	0,9390	0,7226	0,8721
Poids	0,6757	0,6721	0,4320	0,1846
Taille	0,4179	0,7196	0,9130	0,7376
BMI	0,3533	0,3523	0,3751	0,1781
Ancienneté	0,9467	0,9507	0,7290	0,4644
Tt ant Plq	0,6743	0,6660	0,6121	0,7713
Tt ant sels d'or	0,5562	0,5543	0,6732	0,4306
Tt ant MTX	0,6929	0,6982	0,4289	0,3740
Tt ant Leflu	0,5974	0,6024	0,9797	0,6945
Tt ant Slz	0,2140	0,2131	0,2005	0,2614
Tt ant Anti TNF	0,8195	0,8280	0,8972	0,9232
Tt ant Rituximab	0,6119	0,6143	0,5305	0,7909
Tt ant Abatacept	0,8936	0,8863	0,7764	0,7677
Tt ant Tocilizumab	0,6100	0,6083	0,8684	0,6167
<b>Tt actuel AINS</b>	<b>0,0263*</b>	<b>0,0276*</b>	<b>0,1209</b>	<b>0,0512**</b>
Tt actuel CTC	0,1904	0,1861	0,4014	0,1509
Tt actuel MTX	0,1784	0,1776	0,1164	0,1467
Tt actuel LEF	-	-	-	-
Tt actuel Biothérapie	0,5527	0,5492	0,9400	0,9446
Tt actuel antalgique	0,7963	0,8033	0,7895	0,8041
Dépression	0,5156	0,5089	0,2851	0,3767
Arthrose digitale	0,3117	0,3134	0,1976	0,3065
Gonarthrose	0,4625	0,4658	0,2681	0,4113
Déformation	0,6038	0,6074	0,7460	0,9774
Prothèse/arthrodèse	0,9348	0,9332	0,7482	0,9453

\*p significatif

\*\* p non significatif, à la limite de la significativité, très forte tendance

## 4.4. Discussion

Cette étude avait donc pour but de rechercher une éventuelle variabilité du DAS 28, score largement utilisé dans le suivi et la décision thérapeutique dans la PR, en fonction du moment de la journée où celui-ci était déterminé. Les facteurs influençant ce score ainsi que d'autres scores d'activité de la PR ont été étudiés.

Le profil des patients inclus était globalement semblable à celui des populations des autres études concernant la PR. En effet, il y avait une majorité de femmes. L'âge moyen (67 ans) ainsi que l'ancienneté de la maladie (15 ans) étaient cependant plus élevés. Cette différence peut s'expliquer par le schéma de l'étude et le mode d'inclusion. Les patients devaient être examinés à 12 heures d'intervalle minimum, seuls les patients hospitalisés étaient donc inclus. Les malades bénéficiant d'un traitement de fond per os ou en sous-cutanée ou habituellement pris en charge en hospitalisation de jours (HDJ) pour des traitements en intraveineux n'ont pas pu être pris en compte. Hors, dans la plupart des cas, les PR débutantes sont traitées en premier lieu par DMARDs, ne nécessitant donc pas d'hospitalisation. Les patients jeunes et actifs sont préférentiellement orientés vers l'HDJ quand un traitement en intraveineux s'impose, les traitements de fond en sous-cutanée leur étant bien souvent préférés pour des raisons de pratique évidentes. La population concernée par cette étude de la variabilité du DAS 28 était donc un peu plus âgée avec une ancienneté de la maladie en moyenne supérieure à 10 ans.

Cette caractéristique des patients, bien que pouvant majorer le DAS 28 par rapport à une population plus jeune, n'influencerait que très peu sa variabilité et celle des autres scores d'activité selon une étude d'Aletaha (46). Ce travail s'est intéressé au score d'activité CDAI, SDAI et DAS 28 dans deux populations de PR, une cohorte observationnelle dite « classique » et une cohorte de PR débutante, encore naïve de tout traitement à l'inclusion. La corrélation des différents scores entre eux et avec le HAQ (Health Assessment Questionnaire), score de qualité de vie, est semblable dans les deux groupes bien que les PR débutantes aient une activité de la maladie plus importante.

L'objectif principal de ce travail, l'étude de la variabilité du DAS 28 à 12 heures d'intervalle, c'est à dire en fonction du nyctémère, montre donc qu'il n'y a pas de différence significative dans le calcul de ce score quand celui-ci est déterminé à deux moments distincts de la journée par un même examinateur. La variabilité constatée n'est pas significative et n'a donc que très peu d'impact sur les décisions en matière de traitement. Cette stabilité dans le temps, malgré les nombreux facteurs pouvant l'influencer, nous incite à le conserver comme référence dans le suivi et la décision thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde, comme le préconisent les recommandations. Parmi les facteurs influençant ce score, un seul a montré un impact sur la

variabilité du DAS. Il s'agit du traitement par AINS. Cette significativité peut être expliquée par le faible effectif des patients concernés ou bien par l'impact de la pharmacocinétique de ces molécules. Bien qu'aucun des autres facteurs semblant initialement influencer ce score n'a montré d'impact réel sur sa variabilité, ceux-ci ne doivent pour autant pas être négligés. En effet, la présence de déformation, d'arthrose, d'un syndrome fibromyalgique ou bien de matériel d'ostéosynthèse ou de prothèse peut venir perturber l'évaluation de l'activité de la maladie. Sans pour autant remettre en cause l'utilisation des scores d'activité comme le DAS 28, ces facteurs « confondant » doivent être gardés en mémoire et pondérer les résultats de cette évaluation.

Ce travail n'a pas montré non plus de différence quand ce score était déterminé par deux examinateurs différents. Ce résultat peut être contesté aux vues de ceux obtenus dans d'autres études. Le faible effectif de patients ayant bénéficié au final de trois évaluations du DAS 28 dans cette étude peut expliquer ce résultat. Il est important de noter également que le troisième examinateur dans ce travail n'était pas un médecin senior mais un interne du service, avec une ancienneté allant de 3 à 7 semestres.

Les dernières recommandations en matière de prise en charge de la PR placent le DAS 28 au cœur de la décision thérapeutique. Les concepts du « treat to target » et du « tight control » se basent sur lui : une diminution de ce score inférieure à 1,2 à 3 mois, ou l'absence de passage d'un niveau HDA à MDA à 3 mois ou encore si l'objectif rémission ou LDA n'est pas obtenu à 6 mois, le traitement doit être intensifié ou modifié (59). Ces deux stratégies associées ont largement prouvé leur efficacité (60). Une étude de 2014 comparant ces stratégies à une prise en charge « classique » a ainsi montré qu'après 1 an, 55% des patients du groupe « Tight control » étaient en rémission (DAS 28 < 2,6) contre seulement 30% du groupe « prise en charge classique ». Le nombre de patients en LDA était également statistiquement plus élevé dans le groupe Tight control. Enfin, bien que la diminution du DAS 28 soit similaire dans les deux groupes à 12 semaines, le délai d'obtention de la rémission ou du stade LDA était plus rapide (61) (62).

Mais cette stratégie thérapeutique basée sur une réévaluation régulière du traitement en fonction d'objectifs prédéfinis peut-elle être appliquée à tous les patients ? Ce protocole de traitement assez stricte peut-il convenir à la population des malades souffrant de PR, qui, on le sait est hétérogène ? Siemons et al, dans une étude de 2014, a montré que les patients atteints de PR débutantes et traités selon les principes du « treat to target » pouvaient présenter trois grands profils de réponse : les « répondeurs rapides », atteignant le stade de rémission avant 9 mois de traitement, les « répondeurs lents », atteignant la rémission ou le stade LDA après 1 an et enfin les « mauvais répondeurs », n'atteignant pas à un an les objectifs malgré une amélioration dans les 6 premiers mois de la prise en charge (63). L'amélioration avec le traitement n'est donc pas un processus linéaire, il n'est pas non plus un objectif possible pour tous les patients. Le modèle du « treat to target » n'a pas le même impact sur tous les malades et l'adaptation du traitement doit

donc être modulée en fonction du profil de chaque patient.

Les objectifs définis par les recommandations, bien que supportés par de nombreuses études (FIN-RACo, TICORA (64) (65), CAMERA, CIMESTRA et BeSt), peuvent en effet, s'ils ne sont pas adaptés, conduire à des dérives comme le « sur-traitement », exposant aux effets indésirables parfois graves des traitements. Ce problème est bien connu dans d'autres maladies chroniques telles que le diabète ou l'hypertension où le principe du « treat to target » a été utilisé (66). Le choix du suivi et l'objectif à atteindre doivent donc être modérés par les comorbidités (notamment la présence d'une fibromyalgie associée ou d'une dépression), les facteurs de risques, les effets indésirables des traitements et surtout le souhait du patient. En effet, la décision thérapeutique ne peut être basée que sur le calcul d'un score, celle-ci doit être le fruit d'une décision partagée entre le patient et le rhumatologue. Parmi les facteurs de risque à prendre en compte chez les malades, l'âge semble être l'un des plus importants. Il n'y a pas de recommandations particulières pour celui-ci en terme de définition de la rémission. Les essais thérapeutiques et les études cliniques ne comptent que très peu de sujets de plus de 65 ans dans leurs populations, les comorbidités plus fréquentes avec l'âge les excluant souvent. De ce fait, peut-on et doit-on conserver les mêmes limites de score que chez le sujet jeune ? Le rythme de surveillance et l'escalade thérapeutique doivent-elles être les mêmes ? Des travaux ont déjà montré que le DAS 28 ainsi que le SDAI étaient plus élevés chez le sujet âgé, notamment à cause de l'EVAg et de la VS (26). Certains auteurs préconisent donc l'utilisation du DAS 28 CRP dans ces populations plus âgées et une adaptation de la thérapeutique prudente, modérée par les comorbidités (67). Un autre facteur de risque de mauvaise réponse au traitement à prendre en compte est bien sûr l'ancienneté de la maladie. L'objectif d'une rémission ou bien même d'un faible niveau d'activité est impossible chez les patients ayant un long passé de dommages structuraux et de déformations (68) (69).

D'autres scores peuvent donc être utilisés dans le même but. Les scores SDAI et CDAI sont bien corrélés entre eux et au DAS 28. Le DAS 28 peut être calculé avec la VS ou la CRP, même si ces deux scores sont bien concordants, ils ne sont pas interchangeables. Une étude de 2014 a montré que la valeur seuil de 2,6 utilisée pour le DAS 28 VS n'est pas tout à fait adaptée au DAS 28 CRP, pour lequel une limite de 2,1 pour la rémission serait préférable (70). Même si les corrélations entre ces scores ont été prouvées (49), les comparaisons de ceux-ci dans ce travail ont montré qu'il existait des erreurs de classification. La comparaison du DAS 28 VS et du DAS 28 CRP a montré que près de 25% des patients n'étaient pas classés dans la même catégorie d'activité de la maladie, avec parmi ces patients « mal classés », 70% de surestimation avec le DAS 28 VS. Des différences similaires s'observent lorsque l'on compare DAS 28 VS et CDAI/SDAI : plus de 40% des patients sont classés différemment, avec un score CDAI supérieur au DAS 28 dans plus de 70% des cas, et un SDAI supérieur au DAS 28 dans plus de 90% des cas ! Les scores CDAI et SDAI semblent plus cohérents entre eux, avec tout de même 35% de

discordance, dans 80% des cas, le SDAI est supérieur. L'étude de ces discordances a aussi montré que certains patients pouvaient être sur ou sous-estimés de deux classes d'activités. Ces discordances alimentent l'épineux débat de la définition même de l'activité de la maladie et de la rémission.

Malgré la stabilité du DAS 28 et son utilisation en pratique courante et dans les essais, la définition même de la rémission, reste ainsi problématique pour de nombreux auteurs (71). Avant que la rémission ne soit considérée comme le but à atteindre dans la prise en charge de la PR, les critères ACR 20/50 et 70 étaient utilisés, hors ceux-ci n'informaient pas sur l'activité de la maladie en elle-même. Ces critères de rémission étaient définis par une amélioration de 20, 50 et 70% du NAD, NAG et de trois variables parmi : la VS, l'EVA patient et médecin et le score de douleur selon une EVA. Avec ses scores, les patients pouvaient ressentir une amélioration mais gardaient une activité importante de la maladie dans le même temps, avec notamment une progression radiologique persistante. Les nouvelles options thérapeutiques ainsi que les nouvelles stratégies proposées ont fait de la rémission l'objectif de toute prise en charge dans la PR. En conséquence il est nécessaire de définir cette rémission de façon claire et protocolaire. Il existe cependant aujourd'hui de nombreux critères de rémission reflétant des degrés divers d'activité (72). Définir la rémission avec le DAS 28 (score < 2,6), peut donc être discuté. Comme nous l'avons vu ce score peut être majoré par d'autres pathologies comme la fibromyalgie (73), par l'âge et l'ancienneté de la maladie (rôle de la VS et des déformations) c'est pourquoi d'autres critères de rémission ont été proposés. L'ACR, l'EULAR et l'OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Initiative) ont établi récemment de nouveaux critères pour définir la rémission dans la PR (74) (75), les critères booléens:  $NAD \leq 1$ ,  $NAG \leq 1$ ,  $CRP \leq 1\text{mg/dl}$  et  $EVA_{\text{patient}} \leq 1$  ou un score  $SDAI \leq 3$ . Ces nouveaux critères présentent eux aussi des limites, ils sont encore en cours de validation. On peut notamment leur reprocher d'être trop stricts de ne pas prendre en considération l'imagerie, la fatigue, la vitesse de sédimentation ni la CRP. Pour remplacer les critères habituels de rémission chez les patients souffrant de PR anciennes, une version modifiée du DAS 28 a été proposée : il s'agit du DAS 28 « différence critique » ( $DAS\ 28-d_{\text{crit}}$ ). Les auteurs partent du principe que l'effet thérapeutique peut être illustré par une réduction du score du DAS 28 significativement supérieure à sa variabilité intrinsèque, c'est à dire supérieure à 1,8 (76). Les modalités d'utilisation de ce score sont en cours de validation.

D'autre critère d'évaluation, notamment des critères d'imagerie pourraient venir compléter cette stratégie de prise en charge dans la PR. L'échographie notamment pourrait apporter des éléments supplémentaires pour aider à l'adaptation du traitement (77). Dans ce travail l'évaluation en échographie du nombre de synovite n'a malheureusement pas pu être réalisée. Cette recherche pourrait faire l'objet d'un travail complémentaire, en effet, il serait intéressant de pouvoir comparer le nombre de synovites cliniques à celui des synovites en échographie. La différence entre une articulation normale et une articulation gonflée n'est pas toujours très évidente, et le

NAG peut être affecté par la variabilité inter et intra-examineur, influençant ainsi l'évaluation de l'activité de la maladie. L'échographie, examen simple et peu coûteux, permettrait facilement de déterminer avec précision les articulations sièges d'une synovite. Il serait également intéressant de pouvoir déterminer, quel serait le rythme adéquat de surveillance échographique des patients et comment les résultats de ces examens itératifs pourraient influencer les décisions thérapeutiques dans un protocole de prise en charge bien définis associant le « treat to target » au « tight control ». Une étude de 2010 a comparé le NAG déterminé cliniquement par plusieurs examinateurs et déterminé échographiquement. Il existe une grande variabilité intra et inter-observateurs en clinique, et ce d'autant plus que les examinateurs sont peu expérimentés. La corrélation entre score clinique et échographique montre aussi des différences importantes avec un NAG moindre lorsqu'il est déterminé à l'aide des ultrasons. Les résultats de cette étude en terme de variabilité du DAS 28 étaient cependant assez comparables aux nôtres, les différences observées entre les DAS n'auraient potentiellement affecté le traitement que chez un seul patient (22).

L'utilisation du DAS 28 comme outils d'évaluation de l'activité de la maladie et aide pour la prise de décision en matière de traitement n'est donc plus à prouver. Comme le confirme notre étude, cet outil est validé et fiable. Certaines limites à ce score peuvent pourtant être soulignées : les comptes articulaires (NAD et NAG) restent peu reproductibles, il faudrait donc que ceux-ci soit réalisés toujours par le même soignant au cours du suivi (78). Afin de contrer ce problème, une standardisation de l'examen a été proposée. Malgré celle-ci, ce score reste encore trop souvent négligé (79), surtout en pratique quotidienne de consultation, pour de nombreuses raisons : le compte des articulations gonflées et douloureuses est chronophage, nécessitant un examen minutieux et attentif des 28 articulations concernées, le calcul de ce score est complexe, difficile à réaliser sans calculateur. De plus, ses composantes biologiques, la VS ou la CRP, sont souvent manquantes au moment de la consultation. Ces examens biologiques peuvent être longs à obtenir, avec un délai de plusieurs heures, rendant impossible un calcul immédiat du DAS 28.

Afin de remédier à ce problème plusieurs solutions ont été proposées : un calculateur on-line, disponible au moment de la consultation, où les paramètres cliniques et l'EVAg sont facilement renseignés, et qui, pour chaque patient dont la VS ou la CR est manquante, relance le médecin par mail de façon ultérieure ; la réalisation systématique d'un bilan biologique comprenant VS et CRP quelques jours avant chaque consultation ; un score simplifié, le SDAI ; un score ne nécessitant pas de paramètres biologiques, le CDAI. Ces alternatives ne permettent malheureusement pas de lever tous les obstacles et malgré l'importance d'une évaluation régulière et standardisée dans le suivi et le traitement de la PR, encore trop de patients échappent au « tight control ». Dans ces nouvelles stratégies de prise en charge basées que des outils standardisés,

reproductibles et parfaitement définis, se pose la question de l'impression clinique, du ressenti du médecin. Y-a-t-il encore une place pour cette évaluation clinique subjective dans la prise en charge des patients atteints de PR ?

Dans une étude de 2009, étudiant le problème du DAS 28 en pratique courante, il était demandé à chaque médecin participant de prédire après examen clinique et compte du NAD et du NAG, la catégorie d'activité de la maladie de chaque patient : Rémission, LDA, MDA ou HDA. Parallèlement était déterminé le DAS 28, sans que celui-ci ne soit communiqué au médecin. L'étude de la concordance entre ces deux résultats n'a pas montré de différence significative. Dans près de 65% des cas, l'évaluation du médecin était comparable au DAS 28 en terme de catégorie d'activité. Cette prédiction médicale était souvent plus juste pour les deux catégories extrêmes, la rémission et la HDA. Dans les cas discordants, l'évaluation médicale a tendance à minimiser l'activité de la maladie, avec dans la majorité des cas un décalage d'une seule catégorie. L'étude de cette concordance en sous groupe, en fonction des années d'expérience des praticiens n'a pas montré non plus de différence significative (80). L'impression clinique doit donc garder une place dans le suivi de la PR, elle ne doit en revanche pas être exclusive et doit être systématiquement confirmée par un outil tel que le DAS 28.

Une autre étude de 2005, montrait des résultats plus discordants entre évaluation clinique et le DAS 28, soulignant l'importance de conserver ces deux types d'approche dans le suivi et le traitement des patients (81). En effet, l'évaluation et le ressenti du médecin font appel en plus du NAD, NAG, et EVAg, à d'autres éléments tels que la douleur, la sensibilité à cette douleur, la qualité du sommeil, la raideur matinale, les conséquences fonctionnelles de la maladie, l'apparence, les déformations, la tolérance des traitements, les symptômes extra-articulaires ou encore l'examen des autres articulations non incluses dans le calcul du DAS 28. Une étude de 2006 s'est intéressée au poids de chacune de ces variables dans la décision de changer le traitement de fond de la PR. Un nombre important de synovites semble être le signe ayant le plus de poids dans la décision thérapeutique (82) contrairement au DAS, où c'est le NAD qui influe le plus sur le score final.

L'absence des articulations des pieds dans ce calcul reste un point épineux. La majorité des patients souffrent d'atteinte des chevilles ou des MTP et 20% d'entre eux présentent des atteintes radiographiques au moment du diagnostic. Ils seront près de 50% après 6 ans d'évolution. Baan et al ont étudié la relation entre symptômes, destructions articulaires des pieds et score fonctionnel dans la PR. La gêne fonctionnelle et la perte de fonction sont surtout liées à l'atteinte des chevilles plus qu'à celle de l'avant-pied. L'atteinte radiographique est également corrélée au score fonctionnel (83). On comprend ainsi aisément que l'atteinte des chevilles et des avant-pieds peut tout à fait influencer sur le DAS 28, via l'EVAg. Bien que non comptabilisées dans le calcul du DAS 28, les articulations des chevilles et des pieds ne doivent donc pas être négligées dans l'évaluation

régulière des patients.

Les principaux biais de cette étude sont en premier lieu son faible effectif, puisque seulement 69 patients ont pu être inclus. Le mode d'inclusion réalise lui aussi un biais important puisque seuls les patients hospitalisés pouvaient être examinés à 12 heures d'intervalle minimum. Ce qui constitue un biais de sélection majeure, mettant à l'écart une majorité de patients traités par DMARDs ou par biothérapie en sous cutanée. Ce mode de recrutement écartait aussi une population non négligeable de patients jeunes actifs, préférentiellement orientée vers l'hôpital de jour. Notre population d'étude n'était donc pas tout à fait représentative de la population générale des patients souffrant de PR et vus en pratique quotidienne hospitalière et de consultation.

Un autre biais important dans cette étude concerne la non utilisation de critères validés concernant le diagnostic de fibromyalgie et de dépression associée à la PR. L'existence de ces pathologies ont été affirmées chez les patients à la lecture du dossier médical et du traitement en cours, l'utilisation de critères diagnostics précis tels que les critères ACR 2010 pour la fibromyalgie aurait été préférable.

Notre étude a cependant démontré la fiabilité du DAS 28 dans le temps et sa fiabilité inter-observateur. Nous avons privilégié ici la variabilité à court terme, c'est à dire la variabilité nyctémérale. Bien que celle-ci soit non significative, il est légitime de s'interroger sur la variabilité du DAS à long terme, c'est-à-dire à plusieurs mois d'intervalle, comme il est préconisé de l'évaluer dans les dernières recommandations. Cette variabilité à long terme est elle assujettie aux mêmes variables ? Ces variables ont-elles plus d'impact sur cette variabilité à long terme ? Peut-on réellement décider d'une modification de la thérapeutique en ne comparant seulement que deux valeurs d'un même score à trois mois d'intervalle ? Combien de temps doit durer la rémission pour être significative ?

Le DAS 28, outil indispensable en rhumatologie, bien que stable et largement utilisé, ne permet malheureusement pas de répondre à toutes les interrogations qui persistent dans cette vaste problématique qu'est la prise en charge et le suivi de la polyarthrite rhumatoïde. Son utilisation doit venir compléter un examen clinique minutieux. Il est une aide précieuse dans la prise de décision thérapeutique, mais ne doit pas faire éclipser le ressenti clinique, les antécédents et les comorbidités des patients.

## Conclusion

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire fréquent évoluant par poussées et d'aggravation progressive. La douleur, les déformations et la gêne fonctionnelle qui en résultent sont sources de handicap. Son traitement repose sur deux grandes familles de thérapeutiques : les DMARDs et les biothérapies. Les dernières recommandations préconisent l'utilisation de stratégies, basées sur deux grands principes : le « Treat To Target », utilisation d'un traitement intensif d'emblée avec détermination d'objectifs à atteindre, et le « Tight Control », réévaluation régulière de l'activité de la maladie et de l'efficacité des traitements. Cette évaluation se fait grâce à des scores dont le plus utilisé est le DAS 28.

Notre étude, descriptive, prospective, monocentrique, s'est intéressée à cette variabilité du DAS 28 dans une population de patients souffrant de PR et hospitalisés dans notre service de décembre 2013 à juin 2014. La variabilité de ce score a été étudiée sur deux mesures, réalisées à au moins 12 heures d'intervalle. Les autres scores utilisés pour évaluer l'activité de la maladie, notamment le SDAI, CDAI ont aussi été étudiés.

Soixante neuf-patients ont participé à l'étude, 55 femmes et 14 hommes. L'analyse du DAS 28 sur deux mesures à 12 heures d'intervalle minimum n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative, confirmant la stabilité du DAS 28, malgré les nombreux facteurs l'influençant. L'analyse des autres scores montre des résultats semblables. Il existe cependant des erreurs de concordance entre ces scores. Les patients ne sont pas classés dans les mêmes catégories d'activité en fonction du score utilisé, avec parfois des différences importantes, pouvant modifier la stratégie thérapeutique. L'étude des différentes variables pouvant modifier le DAS n'a pas permis d'identifier de facteurs influençant cette variabilité en dehors du traitement par AINS.

Pour certains patients, une analyse supplémentaire a pu être réalisée évaluant la variabilité inter-observateur du DAS 28. Aucune différence significative n'a été montrée.

Le DAS 28 conserve donc son rôle de « gold standard » dans l'évaluation, le suivi et la décision thérapeutique dans la PR. Son utilisation doit cependant rester prudente et ne pas faire oublier que la population des patients souffrant de PR est hétérogène et que le traitement doit être adapté aussi en fonction du terrain et des comorbidités. Son utilisation doit donc être systématique, en complément du ressenti du clinicien.

## Références bibliographiques

1. Sharp JT, Wolfe F, Mitchell DM, Bloch DA. The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis Rheum.* juin 1991;34(6):660-8.
2. Plant MJ, Saklatvala J, Borg AA, Jones PW, Dawes PT. Measurement and prediction of radiological progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* oct 1994;21(10):1808-13.
3. Combe B. Combe B. Early Rheumatoid Arthritis : Strategies for prevention and management. *Best Prat Res Clin Rheumatol* 2007;21:27-42.
4. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 mars 2014;73(3):492-509.
5. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism.* févr 2008;58(S2):S126-35.
6. Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study. *J Rheumatol Suppl.* nov 2007;80:25-33.
7. Pincus T, Castrejón I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis. Data from clinical trials of combinations of non-biologic DMARDs, with protocol-driven intensification of therapy for tight control or treat-to-target. *Bull Hosp Jt Dis (2013).* 2013;71 Suppl 1:S33-40.
8. Jurgens MS, Welsing PMJ, Geenen R, Bakker MF, Schenk Y, de Man YA, et al. The separate impact of tight control schemes and disease activity on quality of life in patients with early rheumatoid arthritis: results from the CAMERA trials. *Clin Exp Rheumatol.* juin 2014;32(3):369-76.
9. Urata Y, Nakamura Y, Furukawa K -i. Comparison of initial versus delayed introduction of a treat-to-target strategy in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: results of the T-4 3-year study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 févr 2014;73(2):470-2.
10. Allaart CF, Lems WF, Huizinga TWJ. The BeSt way of withdrawing biologic agents. *Clin Exp Rheumatol.* août 2013;31(4 Suppl 78):S14-8.
11. Vermeer M, Kuper HH, Moens HJB, Drossaers-Bakker KW, van der Bijl AE, van Riel PLCM, et al. Sustained Beneficial Effects of a Protocolized Treat-to-Target Strategy in Very Early Rheumatoid Arthritis: Three-Year Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort: Long-Term Results of a T2T Strategy in Daily Clinical Practice. *Arthritis Care & Research.* août 2013;65(8):1219-26.
12. Welsing PMJ, Landewé RBM, van Riel PLCM, Boers M, van Gestel AM, van der Linden S, et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum.* juill 2004;50(7):2082-93.
13. Lughmani R, Hennell S, Estrach C, Basher D, Birrell F, Bosworth A, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology.* 30 janv 2009;48(4):436-9.

14. Van der Heijde DM, van 't Hof MA, 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.* nov 1990;49(11):916-20.
15. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* nov 2009;35(4):745-57.
16. Prevoo ML, van 't Hof MA, 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.* janv 1995;38(1):44-8.
17. Van der Heijde DM, Jacobs JW. The original « DAS » and the « DAS28 » are not interchangeable: comment on the articles by Prevoo et al. *Arthritis Rheum.* mai 1998;41(5):942-5.
18. Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Möttönen T, Korpela M, Leirisalo-Repo M, et al. Disease activity score 28 as an instrument to measure disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* oct 2007;34(10):1987-91.
19. Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 19 mai 2008;68(6):954-60.
20. Porter D, Gadsby K, Thompson P, White J, McClinton C, Oliver S. DAS28 and Rheumatoid Arthritis: The Need for Standardization. *Musculoskeletal Care.* déc 2011;9(4):222-7.
21. ► DAS 28 examination.wmv - YouTube [Internet]. [cité 30 mai 2014]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=RnvsbD6NKoc>
22. Marhadour T, Jousse-Joulin S, Chalès G, Grange L, Hacquard C, Loeuille D, et al. Reproducibility of joint swelling assessments in long-lasting rheumatoid arthritis: influence on Disease Activity Score-28 values (SEA-Repro study part I). *J Rheumatol.* mai 2010;37(5):932-7.
23. Stamp LK, Harrison A, Frampton C, Corkill MM. Does a Joint Count Calibration Exercise Make a Difference? Implications for Clinical Trials and Training. *The Journal of Rheumatology.* 1 avr 2012;39(4):877-8.
24. Scott DL, Choy EH, Greeves A, Isenberg D, Kassiror D, Rankin E, et al. Standardising joint assessment in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* nov 1996;15(6):579-82.
25. Dougados M, Ripert M, Hilliquin P, Fardellone P, Brocq O, Brault Y, et al. The Influence of the Definition of Patient Global Assessment in Assessment of Disease Activity According to the Disease Activity Score (DAS28) in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology.* 1 nov 2011;38(11):2326-8.
26. Radovits BJ, Fransen J, van Riel PLCM, Laan RFJM. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* août 2008;67(8):1127-31.
27. Kuiper S, van Gestel AM, Swinkels HL, de Boo TM, da Silva JA, van Riel PL. Influence of sex, age, and menopausal state on the course of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* août 2001;28(8):1809-16.

28. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N. Prevalence of overweight in Moroccan patients with rheumatoid arthritis and its relationships with disease features. *Clinical Rheumatology*. mars 2012;31(3):479-82.
29. Chen Y, Yu Z, Packham JC, Matthey DL. Influence of Adult Height on Rheumatoid Arthritis: Association with Disease Activity, Impairment of Joint Function and Overall Disability. Pietropaolo M, éditeur. *PLoS ONE*. 21 mai 2013;8(5):e64862.
30. Barton JL, Trupin L, Schillinger D, Gansky SA, Tonner C, Margaretten M, et al. Racial and ethnic disparities in disease activity and function among persons with rheumatoid arthritis from university-affiliated clinics. *Arthritis Care & Research*. sept 2011;63(9):1238-46.
31. Kapoor SR, Hider SL, Brownfield A, Matthey DL, Packham JC. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis: driven by depression or joint damage? *Clin Exp Rheumatol*. déc 2011;29(6 Suppl 69):S88-91.
32. Wolfe F, Michaud K, Busch RE, Katz RS, Rasker JJ, Shahouri SH, et al. Polysymptomatic Distress in Patients with Rheumatoid Arthritis: Understanding disproportionate response and its spectrum: Polysymptomatic Distress and Fibromyalgia in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. janv 2014;n/a - n/a.
33. Wittoek R, Cruyssen BV, Verbruggen G. Predictors of functional impairment and pain in erosive osteoarthritis of the interphalangeal joints: Comparison with controlled inflammatory arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. mai 2012;64(5):1430-6.
34. Mella LFB, Bértolo MB, Dalgalarondo P. Depressive symptoms in rheumatoid arthritis. *Rev Bras Psiquiatr*. sept 2010;32(3):257-63.
35. Dawes PT, Ryan S, Jorsh M, Matthey DL. Biology of subjectivity in chronic diseases. *Rheumatology*. 1 oct 2013;52(10):1733-4.
36. Overman CL, Bossema ER, van Middendorp H, Wijngaards-de Meij L, Verstappen SM, Bulder M, et al. The prospective association between psychological distress and disease activity in rheumatoid arthritis: a multilevel regression analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 févr 2012;71(2):192-7.
37. Tekaya R, Saadi F, Mahmoud I, Saidane O, Abdelmoula L, Chaabouni L, et al. [Assessment of depression in rheumatoid arthritis: a cross sectional study on 60 patients]. *Presse Med*. mai 2012;41(5):e220-5.
38. McBain H, Shipley M, Newman S, members of the Appearance Research Collaboration (ARC). The Impact of Appearance Concerns on Depression and Anxiety in Rheumatoid Arthritis: Concerns about appearance and their impact on mood in RA. *Musculoskeletal Care*. mars 2013;11(1):19-30.
39. Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, et al. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 15 août 2009;61(8):1018-24.
40. Kekow J, Moots R, Khandker R, Melin J, Freundlich B, Singh A. Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1 févr 2011;50(2):401-9.
41. Rathbun AM, Reed GW, Harrold LR. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review. *Rheumatology*. 1 oct 2013;52(10):1785-94.
42. Sheehy C, Murphy E, Barry M. Depression in rheumatoid arthritis--underscoring the problem. *Rheumatology (Oxford)*. nov 2006;45(11):1325-7.

43. Coyne JC. Demonstration of a link between spouse depression and disability and disease activity of persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 15 août 2009;61(8):1009-10.
44. Lam M, Lehman AJ, Puterman E, DeLongis A. Spouse depression and disease course among persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 15 août 2009;61(8):1011-7.
45. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Bogdan M, Maktari A, Nothnagl T, et al. Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: Comparison of the simplified disease activity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. *Arthritis Rheum*. 15 févr 2005;53(1):56-60.
46. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, 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(4):R796-806.
47. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. oct 2005;23(5 Suppl 39):S100-8.
48. Fujiwara M, Kita Y. Reexamination of the assessment criteria for rheumatoid arthritis disease activity based on comparison of the Disease Activity Score 28 with other simpler assessment methods. *Modern Rheumatology*. mars 2013;23(2):260-8.
49. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X, 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*. mars 2012;79(2):149-55.
50. Singh H, Gupta V, Ray S, Kumar H, Talapatra P, Kaur M, et al. Evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis by Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3) and its correlation to Disease Activity Score 28 (DAS28) and Clinical Disease Activity Index (CDAI): an Indian experience. *Clinical Rheumatology*. déc 2012;31(12):1663-9.
51. Pincus T, Furer V, Keystone E, Yazici Y, Bergman MJ, Luijgens K. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) severity categories and response criteria: Similar results to DAS28 (Disease Activity Score) and CDAI (Clinical Disease Activity Index) in the RAPID 1 (Rheumatoid Arthritis Prevention of Structural Damag. *Arthritis Care & Research*. août 2011;63(8):1142-9.
52. Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories. *J Rheumatol*. nov 2008;35(11):2136-47.
53. Castrejon I, Dougados M, Combe B, Guillemin F, Fautrel B, Pincus T. Can Remission in Rheumatoid Arthritis Be Assessed Without Laboratory Tests or a Formal Joint Count? Possible Remission Criteria Based on a Self-report RAPID3 Score and Careful Joint Examination in the ESPOIR Cohort. *The Journal of Rheumatology*. 1 avr 2013;40(4):386-93.
54. Kavanaugh A, Lee SJ, Weng HH, Chon Y, Huang XY, Lin SL. Patient-derived Joint Counts Are a Potential Alternative for Determining Disease Activity Score. *The Journal of Rheumatology*. 1 mai 2010;37(5):1035-41.
55. Barton JL, Criswell LA, Kaiser R, Chen Y-H, Schillinger D. Systematic Review and Metaanalysis of Patient Self-Report versus Trained Assessor Joint Counts in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 1 déc 2009;36(12):2635-41.

56. Mason JH, Anderson JJ, Meenan RF, Haralson KM, Lewis-Stevens D, Kaine JL. The rapid assessment of disease activity in rheumatology (radar) questionnaire. Validity and sensitivity to change of a patient self-report measure of joint count and clinical status. *Arthritis Rheum.* févr 1992;35(2):156-62.
57. Stucki G, Liang MH, Stucki S, Brühlmann P, Michel BA. A self-administered rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) for epidemiologic research. Psychometric properties and correlation with parameters of disease activity. *Arthritis Rheum.* juin 1995;38(6):795-8.
58. Rintelen B, Haindl PM, Sautner J, Leeb BA, Deutsch C, Leeb BF. The Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 in Daily Use. Proposal for Disease Activity Categories. *The Journal of Rheumatology.* 1 mai 2009;36(5):918-24.
59. Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* janv 2014;81(1):6-14.
60. Epis OM, Giacomelli L, Deidda S, Bruschi E. Tight control applied to the biological therapy of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews.* juin 2013;12(8):839-41.
61. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra MO, Haagsma CJ, Broeder AAD, et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 juin 2012;71(6):845-50.
62. Katchamart W, Bombardier C. Systematic Monitoring of Disease Activity Using an Outcome Measure Improves Outcomes in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology.* 1 juill 2010;37(7):1411-5.
63. Siemons L, ten Klooster PM, Vonkeman HE, Glas CAW, van de Laar MAFJ. Distinct Trajectories of Disease Activity Over the First Year in Early Rheumatoid Arthritis Patients Following a Treat-to-Target Strategy: Disease Activity Trajectories in Early RA Patients. *Arthritis Care & Research.* avr 2014;66(4):625-30.
64. 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.* 17 juill 2004;364(9430):263-9.
65. Porter D. Intensive management of early rheumatoid arthritis: the TICORA and TEAR studies. *Clin Exp Rheumatol.* août 2012;30(4 Suppl 73):S32-4.
66. Pincus T, Castrejón I, Bergman MJ, Yazici Y. Treat-to-target: not as simple as it appears. *Clin Exp Rheumatol.* août 2012;30(4 Suppl 73):S10-20.
67. Soubrier M, Tatar Z, Couderc M, Mathieu S, Dubost J-J. Rheumatoid Arthritis in the Elderly in the Era of Tight Control. *Drugs & Aging.* nov 2013;30(11):863-9.
68. Furst DE, Pangan AL, Harrold LR, Chang H, Reed G, Kremer JM, et al. Greater likelihood of remission in rheumatoid arthritis patients treated earlier in the disease course: Results from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America registry. *Arthritis Care & Research.* juin 2011;63(6):856-64.
69. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis & Rheumatism.* janv 2010;62(1):22-32.
70. Sheehy C, Evans V, Hasthorpe H, Mukhtyar C. Revising DAS28 scores for remission in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology.* févr 2014;33(2):269-72.

71. Ma MHY, Cope AP, Scott DL. Adding New Perspectives to the Kaleidoscope of Remission Criteria in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 1 avr 2013;40(4):353-5.
72. Bakker MF, Jacobs JWJ, Verstappen SMM, Bijlsma JWJ. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis*. nov 2007;66 Suppl 3:iii56-60.
73. Ton E, Bakker MF, Verstappen SMM, ter BORG EJ, van ALBADA-KUIPERS IA, Schenk Y, et al. Look Beyond the Disease Activity Score of 28 Joints (DAS28): Tender Points Influence the DAS28 in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 1 janv 2012;39(1):22-7.
74. Pham T, Gossec L, Fautrel B, Combe B, Flipo R-M, Goupille P, et al. Physical examination and laboratory tests in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. mai 2005;72(3):222-8.
75. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis & Rheumatism*. mars 2011;63(3):573-86.
76. Behrens F, Tony H-P, Alten R, Kleinert S, Scharbatke EC, Köhm M, et al. Development and validation of a new DAS28-based treatment response criterion for rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2013;n/a - n/a.
77. Epis O, Giacomelli L, Bruschi E. Imaging in rheumatology: ultrasafe + ultrasure = ultrasound. *Rheumatology International*. juill 2013;33(7):1901-3.
78. Pincus T. Limitations of a quantitative swollen and tender joint count to assess and monitor patients with rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66(3):216-23.
79. Sokka T, Pincus T. Joint Counts to Assess Rheumatoid Arthritis for Clinical Research and Usual Clinical Care: Advantages and Limitations. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. nov 2009;35(4):713-22.
80. Collier DS, Grant RW, Estey G, Surrao D, Chueh HC, Kay J. Physician ability to assess rheumatoid arthritis disease activity using an electronic medical record-based disease activity calculator. *Arthritis & Rheumatism*. 15 avr 2009;61(4):495-500.
81. Wolfe F, Michaud K, Pincus T, Furst D, Keystone E. The disease activity score is not suitable as the sole criterion for initiation and evaluation of anti-tumor necrosis factor therapy in the clinic: discordance between assessment measures and limitations in questionnaire use for regulatory purposes. *Arthritis Rheum*. déc 2005;52(12):3873-9.
82. Soubrier M, Zerkak D, Gossec L, Ayrat X, Roux C, Dougados M. Which variables best predict change in rheumatoid arthritis therapy in daily clinical practice? *J Rheumatol*. juill 2006;33(7):1243-6.
83. Baan H, Drossaers-Bakker W, Dubbeldam R, van de Laar M. We should not forget the foot: relations between signs and symptoms, damage, and function in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. nov 2011;30(11):1475-9.

# Annexe 1.

## Disease Activity Score in 28 Joints (DAS28)

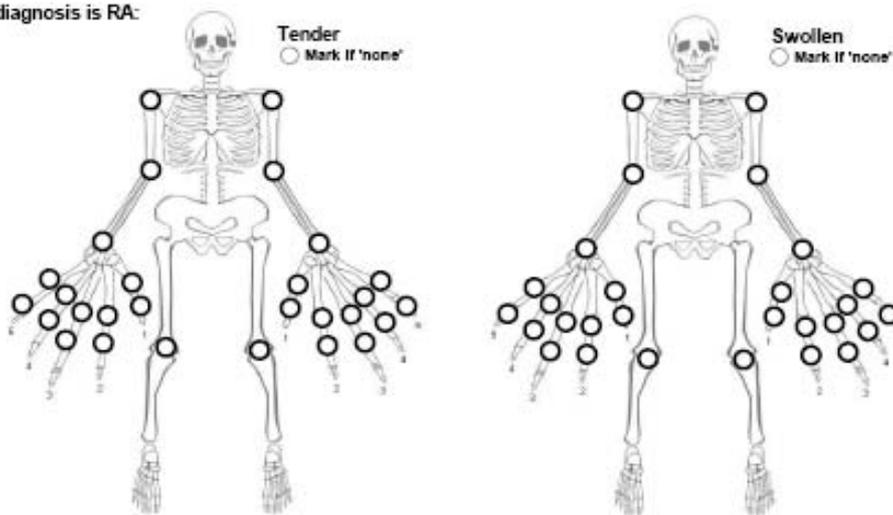
### Patient global assessment

Considering all the ways in which illness and health may affect you at this time, please indicate below how you are doing:

VERY WELL |-----| VERY POORLY

FOR PROVIDER USE ONLY

If diagnosis is RA:



VAS (0-100)

28TJC

28SJC

ESR

DAS28

$$\text{DAS28} = 0.56 \cdot \sqrt{28\text{TJC}} + 0.28 \cdot \sqrt{28\text{SJC}} + 0.70 \cdot \ln(\text{ESR}/\text{CRP}) + 0.014 \cdot \text{VAS}$$

How to calculate a DAS28 score:

1. Ask the patient to make a vertical mark on a 100 mm Visual Analog Scale (VAS) corresponding to their general health or global disease activity. Using a ruler, measure from the left-hand side in mm. Note: DAS28 calculations may be performed without a VAS measurement.
2. Perform a swollen and tender joint examination on your patient. Add all of the swollen and tender joints and record the totals in the appropriate boxes.
3. Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) should be measured (in mm/hour). Note: C-reactive protein (CRP) levels may be used as a substitute for an ESR.
4. Plug the appropriate values into the formula (many online calculators are available including <http://www.das-score.nl/www.das-score.nl/dascalculators.html>).
5. If using CRP instead of ESR or calculating a score from only 3 variables please see <http://www.reuma-nijmegen.nl/www.das-score.nl/> for the appropriate formula.

Interpretation:

- The DAS28 provides you with a number on a scale from 0 to 10 indicating current RA disease activity.
- Remission:  $\text{DAS28} \leq 2.6$
- Low Disease activity:  $2.6 < \text{DAS28} \leq 3.2$
- Moderate Disease Activity:  $3.2 < \text{DAS28} \leq 5.1$
- High Disease Activity:  $\text{DAS28} > 5.1$

Adapted from: DAS-Score.nl. Available at <http://www.das-score.nl/www.das-score.nl/index.html>. Accessed April 15, 2010.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



## **Etude de la variabilité du DAS 28 sur deux mesures à au moins 12 heures d'intervalle dans la polyarthrite rhumatoïde.**

**Résumé** : Les nouvelles stratégies thérapeutiques, « Treat To Target » et « Tight Control », basées sur le DAS 28, ont transformé le pronostic de la PR. Des variables peuvent pourtant influencer ce score, d'où l'utilisation du DAS CRP, SDAI, CDAI, RAPID3, RADAI-5. Cette étude relate la variabilité de ces scores en pratique quotidienne et leurs conséquences sur le traitement de la PR.

**Objectif** : L'objectif principal était d'évaluer la variabilité du DAS 28 sur deux mesures à 12 heures d'intervalle. Les objectifs secondaires portaient sur les autres scores, leur corrélation entre eux et les variables les influençant. Une analyse inter-examineur a été réalisée en sous groupe.

**Patients et méthode** : 69 PR, sans restriction, ont été incluses à ce travail prospectif, descriptif et monocentrique. Les données démographiques, l'ancienneté, les traitements antérieurs et actuels, les pathologies associées, la présence de déformations, le NAD, le NAG, l'EVAg, la VS et CRP ont été recueillis.

**Résultats** : Aucune différence significative n'a été montrée sur ces deux mesures, prouvant la stabilité du DAS. L'étude des autres scores était similaire. Aucune variable n'a pu être corrélée à cette variabilité. La concordance entre les scores était ici assez mauvaise pouvant entraîner des modifications dans la thérapeutique. La variabilité inter-examineur n'a pu être mise en évidence chez 33 patients.

**Conclusion** : Le DAS 28 est donc un outil stable. Son rôle est capital dans les nouvelles stratégies thérapeutiques. Il est donc d'une aide précieuse pour la prise de décision mais ne doit pas faire oublier le ressenti clinique, les antécédents et les comorbidités.

**Discipline** : RHUMATOLOGIE

**Mots-clés** : Polyarthrite rhumatoïde, DAS 28, Variabilité, Anti-inflammatoires