

# Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde

*Evaluation criteria in rheumatoid arthritis*

→ **Ilham Bouaddi, Dalal El Badri, Asmae Hassani, Hanane Bahouque, Hanan Rkain, Fadoua Allali, Najia Hajjaj-Hassouni**  
Service de Rhumatologie B, Hôpital El Ayachi, CHU Rabat-Salé - Salé

**Résumé.** Les progrès dans la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ont permis de mieux contrôler la maladie et d'envisager la rémission. Différentes définitions de la rémission ont été proposées mais présentent quelques limites. Récemment l'American College of Rheumatology (ACR), l'European League Against Rheumatism (EULAR) et OMERACT (Outcome Measures Measure in Rheumatoid Arthritis) ont établi de nouveaux Critères ACR/ EULAR 2011 pour avoir une définition consensuelle de la rémission dans la PR.

Rev Mar Rhum 2012;19:19-23.

## MOTS CLÉS

Activité de la polyarthrite rhumatoïde,  
Rémission clinique,  
Réponse thérapeutique

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire articulaire chronique très hétérogène [1]. Elle est caractérisée par une inflammation articulaire et une destruction osseuse entraînant une destruction articulaire, une atteinte fonctionnelle et une augmentation de la mortalité [2,3]. Le diagnostic précoce et la mise en route d'un traitement sont très importants pour la prise en charge optimale de cette maladie [4]. Ainsi, les objectifs thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde sont au nombre de quatre : contrôler les manifestations cliniques, prévenir les dégâts structuraux, éviter le handicap fonctionnel et réduire la surmortalité [5]. En effet, les progrès dans la prise en charge thérapeutique sont majeurs [6] grâce notamment aux biothérapies et l'objectif d'obtenir une rémission dans la PR paraît maintenant tout à fait possible [7]. Cet objectif est plus facile à obtenir pour des PR débutantes [6] que pour des PR anciennes [7]. Désormais, au moins pour les PR récentes, il est recommandé de tendre vers la rémission ou du moins vers un faible niveau d'activité [8]. Il est démontré qu'une rémission persistante empêche la

progression structurale dans la grande majorité des cas, permettant ainsi d'éviter une détérioration fonctionnelle sur le long terme [9].

L'appréciation de l'activité de la polyarthrite et de la réponse aux traitements sera abordée en premier puisque l'activité de la polyarthrite

conditionne les dégâts structuraux, le handicap fonctionnel et en partie la surmortalité d'origine cardiovasculaire [5]. Nous envisagerons ensuite comment définir la rémission dans la PR.

## DÉFINITION DES CRITÈRES COMPOSITES D'ACTIVITÉ DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

L'activité de la PR définit l'importance de l'inflammation articulaire et générale à un moment donné. Évaluer l'activité de la maladie chez un patient atteint de PR est particulièrement important car l'on sait que l'importance de cette activité est liée aux risques évolutifs à moyen et long termes et en particulier, au risque de dégradation ostéocartilagineuse et au risque de handicap fonctionnel ultérieur [10,11]. Enfin, l'évaluation de l'activité de la maladie est un critère fondamental pour juger de l'efficacité

de nouveaux traitements dans les études cliniques. C'est ainsi que des indices composites ont été développés et validés afin d'essayer d'avoir un seul critère de jugement pour apprécier l'activité de la PR et la qualité de la réponse clinique à un traitement. Ces mesures permettent de prendre

**TABLEAU I : CRITÈRES DE RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE DE L'EULAR**

DAS À JN	DAS 28 À JN	AMÉLIORATION DU DAS PAR RAPPORT À JO		
		>1,2	>0,6 & <1,2	≤0,6
≤2,4	≤3,2	Bon répondeur		
>2,4 & ≤3,7	>3,2 & ≤5,1	Répondeur modéré		
>3,7	>5,1	Non répondeur		

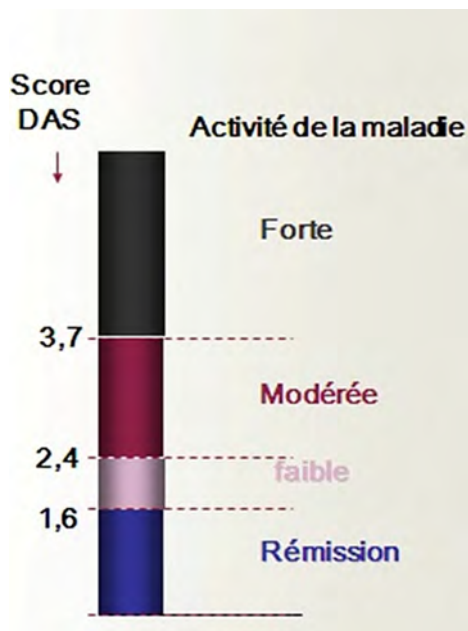


FIGURE 1 : L'ACTIVITÉ DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON DAS

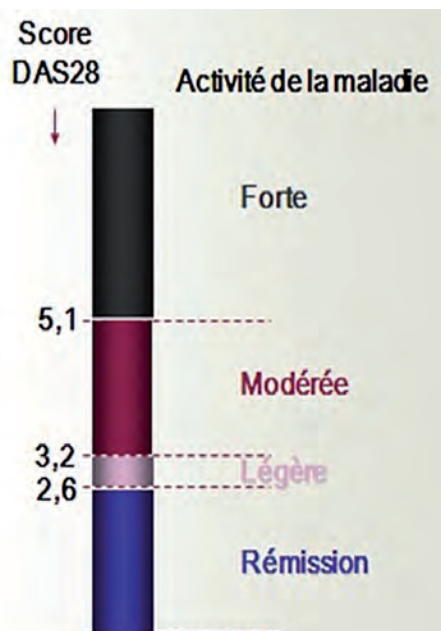


FIGURE 2 : L'ACTIVITÉ DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON DAS28

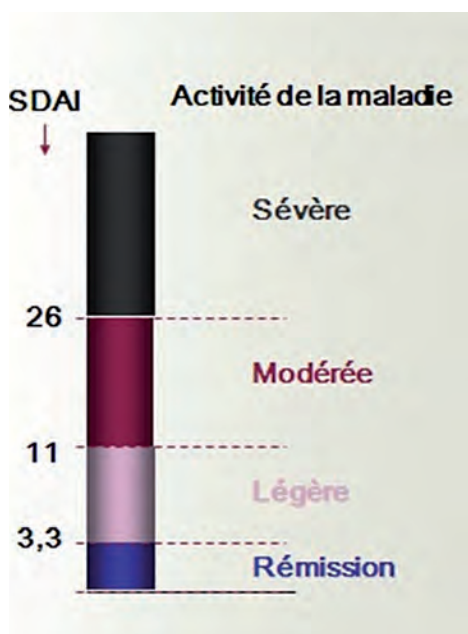


FIGURE 3 : L'ACTIVITÉ DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON SDAI

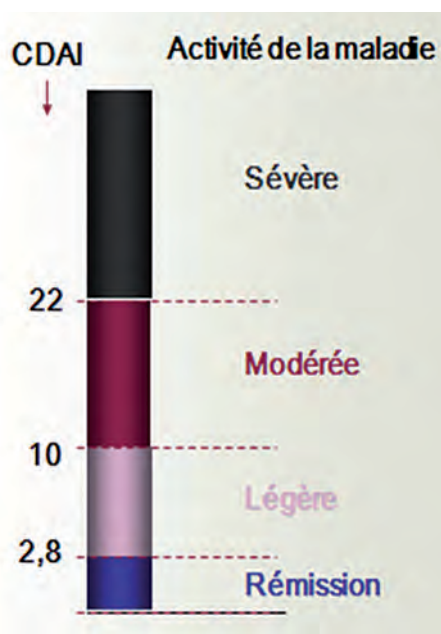


FIGURE 4 : L'ACTIVITÉ DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON CDAI

en compte la modification de l'activité de la maladie sous traitement et de classer les patients en deux ou trois catégories : non répondeurs, bon répondeurs, répondeurs modérés.

#### Disease activity score

Le (Disease Activity Score) DAS et ses dérivés ont été développés et validés par des auteurs hollandais et sont considérés par l'European Ligue Against Rheumatism (EULAR) comme le critère de référence d'activité de la PR [12,13].

Le score DAS repose sur une formule mathématique complexe mais facilement utilisable en pratique courante avec

l'aide de calculatrices ou sur l'ordinateur en combinant :

- Le nombre d'articulations douloureuses à la pression,
  - Le nombre d'articulations gonflées,
  - La vitesse de sédimentation globulaire à la première heure (VS)
  - L'état général ou l'activité globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique de 100 mm.
- Le DAS est souvent appelé DAS44 car le nombre d'articulations gonflées évaluées est de 44 [la douleur à la pression évaluée sur l'indice de Ritchie porte sur 53 articulations [14]. En considérant le DAS [12], une polyarthrite rhumatoïde est :

**TABLEAU II : CARACTÉRISTIQUES DES PRINCIPAUX CRITÈRES DE RÉPONSE CLINIQUE**

QUALITÉS	ACR ACR-N-ACR HYBRIDE	DAS28 DAS	SDAI	CDAI
VALIDITÉ	+	+	+	+
APPLICATION ESSAIS CLINIQUES	+	+	?	?
APPLICATION PRATIQUE	-	+	+	+
MESURE AMÉLIORATION	+	+	+	+
MESURE NIVEAU D'ACTIVITÉ	-	+	+	+
FACILITÉ CALCUL	-	+	+	+
FACILITÉ INTERPRÉTATION	-	+	+	+

ACR : Critère de réponse de l'American College of Rheumatology ; DAS : Disease Activity Score (DAS28 : 28 articulations) ; SDAI : Simplified Disease Activity Index ; CDAI : Clinical Disease Activity Index.

- Très active lorsque le DAS est >3,7 ;
- Modérément active si  $2,4 < DAS \leq 3,7$  ;
- Peu active lorsque le DAS est  $\leq 2,4$  ;
- En rémission si DAS est <1,6 (Voir Figure 1).

#### DAS28

Le DAS28 est actuellement le score le plus fréquemment utilisé pour l'évaluation de l'activité de la PR, que ce soit dans les études cliniques ou en pratique courante. Il intéresse 28 articulations. Plusieurs études ont montré qu'il existait une très bonne corrélation entre l'évaluation de l'activité de la PR sur seulement 28 articulations par rapport à 44 [12,15,16]. En considérant le DAS28, une polyarthrite rhumatoïde (Voir Figure 2) a une :

- Activité élevée si DAS28 >5,1 ;
- Activité modérée si  $DAS28 >3,2$  et  $\leq 5,1$  ;
- Activité faible si  $DAS28 \leq 3,2$  ;
- Rémission si DAS28 est <2,6.

#### DAS28-CRP

Le DAS et le DAS28 viennent d'être développés en utilisant la C-réactive protéine à la place de la vitesse de sédimentation [16]. Cependant, même si les données initiales ont montré une bonne corrélation entre le DAS28-VS et le DAS28-CRP, les valeurs seuil pour définir les niveaux d'activité et la rémission notamment ne semblent pas tout à fait superposables et probablement plus basses pour les valeurs du DAS28-CRP [17]. Il conviendra donc de ne pas comparer directement les valeurs des DAS28-VS et des DAS-CRP et de bien préciser avec quels marqueurs d'inflammation le score composite aura été calculé.

#### Simplified disease activity index

Le Simplified disease activity index (SDAI), récemment développé et validé, est la somme algébrique de cinq paramètres [18] :

- Nombre d'articulations gonflées (28 articulations étudiées),
- Nombre d'articulations douloureuses (28 articulations étudiées),
- Activité de la maladie jugée par le patient et le praticien (échelle visuelle analogique de 0 à 10),
- C-réactive protéine (mg/dl).

En considérant le SDAI [19], une polyarthrite rhumatoïde a une :

- Activité élevée si  $SDAI >26$  ;
- Activité modérée si  $SDAI >11$  et  $\leq 26$  ;
- Activité faible si  $SDAI \leq 11$  ;
- Rémission si  $SDAI \leq 3,3$  (Voir Figure 3).

#### Clinical disease activity index

Le Clinical disease activity index (CDAI) comporte les mêmes mesures que le SDAI sauf la CRP, il s'agit donc d'un critère d'activité basé purement sur des données cliniques [19].

En considérant le CDAI [19], une polyarthrite rhumatoïde a une :

- Activité élevée si  $CDAI >22$  ;
- Activité modérée si  $CDAI >10$  et  $\leq 22$  ;
- Activité faible si  $CDAI \leq 10$  ;
- Rémission si  $CDAI \leq 2,8$  (Voir Figure 4).

Au total, plusieurs scores ont été élaborés (le DAS, DAS28, SDAI et le CDAI) mais le DAS28 reste le score le plus utilisé en pratique.

### EVALUATION DE LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

#### Critères de l'American College of Rheumatology

Pour qu'un patient ait une réponse thérapeutique selon l'ACR, il est nécessaire qu'il ait au minimum [20] :

- $\geq 20$  % d'amélioration du NAD ;
- $\geq 20$  % d'amélioration du nombre de synovites ;
- $\geq 20$  % d'amélioration de 3 parmi les 5 items suivants :
  - \* Evaluation de la douleur par le patient ;
  - \* Evaluation globale par le patient ;
  - \* Evaluation globale par le praticien ;
  - \* Auto questionnaire évaluant le statut fonctionnel ;
  - \* Marqueur biologique de l'inflammation.

Les critères de réponse ACR 20 % sont le minimum mais l'on évalue également la réponse à 50 %, 70 %, voire 90 % [9] avec respectivement 50 %, 70 % et 90 % d'amélioration dans les différents items.

Les critères ACR sont les plus utilisés comme critère principal dans les études cliniques mais sont très difficilement utilisables en pratique courante et ont l'inconvénient de ne pas pouvoir évaluer le statut de l'activité de la PR à un moment donné que ce soit la forte activité, la faible activité ou la rémission (Voir Tableau I).

#### Critères de réponse de l'EULAR

Ils sont basés sur l'amélioration du DAS ou du DAS28 en fonction de la variation de l'activité et du statut final des scores DAS ou DAS28. Le patient peut être classé comme bon répondeur, répondeur modéré ou non-répondeur [12,13,15] (Voir Tableau I). Ces critères sont très utilisés à la fois dans les études cliniques et la pratique courante.

#### Simplified disease activity index & Clinical disease activity index

De façon tout à fait comparable aux scores DAS, le SDAI et le CDAI peuvent mesurer la variation de l'activité de la PR. Il y a :

**TABLEAU III : LES DIX POINTS FORTS SUR LA RÉMISSION DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (29)**

- 1- Une rémission est d'autant plus souvent observée que la PR est récente.
- 2- Dans la PR débutante, une intervention thérapeutique précoce est susceptible de conduire à une réduction de la limitation fonctionnelle à long terme, mais aussi à une augmentation de la probabilité d'obtenir et de maintenir un état de rémission.
- 3- Dans la PR débutante, une adaptation thérapeutique pour diminuer l'activité inflammatoire en utilisant les outils d'évaluation validés comme le DAS28, à l'occasion de visites régulières et rapprochées, augmente considérablement la chance de connaître une rémission et diminue les lésions structurales.
- 4- Il est logique de ne parler de rémission qu'en l'absence de synovite clinique.
- 5- Il est logique de s'assurer de l'absence de progression des lésions structurales, même en cas de rémission.
- 6- Une rémission est rarement observée avec les traitements de fond classiques utilisés en monothérapie (7 à 25 %).
- 7- Une rémission survient chez 10 à 65 % des patients sous association de traitements de fond classiques, d'autant plus souvent qu'un suivi rapproché est réalisé régulièrement pour adapter le traitement afin d'atteindre un bas niveau d'activité.
- 8- Une rémission est obtenue dans 21 à 49 % des cas avec l'association du méthotrexate et d'un anti-TNF.
- 9- L'objectif thérapeutique est donc idéalement l'obtention d'une rémission et même d'une rémission prolongée. Plus souvent, il consiste en l'obtention d'un faible niveau d'activité inflammatoire proche de la rémission (Voir Tableau II) et d'un blocage des lésions structurales.
- 10- Il est possible qu'un traitement intensif débuté au début de la PR puisse conduire à un taux de rémission élevé et parfois persistant malgré l'arrêt du traitement. Les avantages et les inconvénients de ce type de stratégie thérapeutique avec des anti-TNF continuent à être évalués dans plusieurs études en cours. Il faudra aussi mieux cibler quel patient atteint de PR débutante peut retirer un éventuel bénéfice de ce type de traitement intensif et transitoire, car c'est toujours le rapport entre les bénéfices à attendre et le risque des médicaments qui doit être discuté au cas par cas avec le patient.

- Amélioration majeure sous traitement si diminution de 22 points ;
- Amélioration modérée si la variation du SDAI est comprise entre 10 et 21 points ;
- Pas d'amélioration si <10 points.

**En pratique quotidienne**

En pratique, il est indispensable que le calcul soit effectivement simple et que le résultat soit facile à interpréter. À l'évidence, l'ACR 20 et ses dérivés n'ont pas ces qualités alors que le DAS/DAS 28, le SDAI et CDAI les possèdent (Voir Tableau II).

**LA RÉMISSION CLINIQUE**

Depuis une dizaine d'années, un nouvel objectif thérapeutique s'est imposé, au moins pour les patients atteints de PR récente : la rémission clinique [8]. Une rémission dans la PR se définit habituellement comme une quasi-suppression de l'activité inflammatoire de la maladie ou l'absence d'activité discernable. Différentes définitions ont été proposées.

**Selon le Collège Américain de Rhumatologie (ACR)**

Un patient est en rémission clinique complète lorsqu'il satisfait à au moins 5 des 6 critères souvent, pendant au moins 2 mois consécutifs [21] :

- Dérouillage matinal  $\leq 15$  mn ;
- Absence de fatigue ;
- Absence de douleur articulaire à l'interrogatoire ;
- Absence de douleur articulaire à la mobilisation ;
- Absence de synovite ou de ténosynovite ;
- VS <30 mm chez les femmes et <20 mm chez les hommes à la 1<sup>re</sup> heure.

Ces critères ont ensuite été modifiés pour définir les critères révisés de rémission selon l'ACR qui sont souvent utilisés dans les essais thérapeutiques [22]. La fatigue n'a pas été retenue, car elle peut être due à beaucoup d'autres causes. Un patient est considéré comme étant en rémission s'il remplit 4 des 5 critères révisés.

**Selon les critères Européens de l'EULAR**

Un patient est en rémission quand le DAS28 est inférieur à 2,6 ou DAS inférieur à 1,6 [15] ou par un SDAI inférieur ou égal à 3,3 ou un CDAI inférieur ou égal à 2,8 [10,23].

**Selon la Food and Drug Administration**

Pour les critères de rémission selon la Food and Drug Administration (FDA), trois niveaux ambitieux et d'exigence croissante de rémission ont été proposés [24] :

Une réponse clinique majeure selon la FDA : lorsqu'il présente, pendant au moins 6 mois consécutifs une amélioration d'au moins 70 % : du nombre d'articulations douloureuses ; du nombre d'articulations gonflées ; et de 3 des 5 paramètres suivants : évaluation globale du patient (EVA) ; évaluation globale du médecin (EVA) ; évaluation de la douleur par le patient (EVA) ; gêne fonctionnelle appréciée par le patient (HAQ) ; VS ou CRP.

Une réponse clinique complète selon la FDA : lorsqu'il est en rémission selon les critères de l'ACR, pendant au moins 6 mois consécutifs, sans progression radiographique des dégâts articulaires, alors que le traitement de fond est poursuivi.

La rémission selon la FDA : lorsqu'il est en rémission selon les critères de l'ACR, pendant au moins 6 mois consécutifs, sans progression radiographique des dégâts articulaires, alors que tous les traitements de la PR ont été interrompus.

Ces diverses définitions présentent quelques limites. Seuls les outils américains prennent en compte le facteur temps : exigent un maintien de cette absence ou quasi-absence d'activité, pendant 2 ou 6 mois. Certaines définitions autorisent la persistance d'articulations gonflées dont on sait qu'elle expose à une atteinte structurale à moyen et long termes [25]. C'est le cas du DAS/DAS 28 : un patient peut ainsi être considéré comme en rémission alors que jusqu'à 12 articulations gonflées sont présentes. Certaines définitions européennes ne prenant pas en compte les articulations situées au-dessous du genou (DAS 28, SDAI, CDAI) pourraient aussi sous-évaluer le niveau d'activité et donner de «fausses» rémissions cliniques. Selon Kapral et coll., les patients qui avaient un gonflement des chevilles ou des articulations métatarsophalangiennes ont pratiquement toujours d'autres anomalies

qui leur interdisent d'être considérés comme en rémission, telle l'évaluation globale de l'activité ou la présence d'un syndrome inflammatoire biologique [26].

### Nouveaux Critères ACR/ EULAR 2011

Récemment l'ACR, EULAR et OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Initiative) ont établi de nouveaux Critères ACR/ EULAR 2011 pour définir la rémission dans la PR [27,28].

Il s'agit de critères booléens comportant :

- Nombre d'articulation douloureuse  $\leq 1$
- Nombre d'articulation gonflée  $\leq 1$
- C réactive protéine  $\leq 1$  mg/dl
- Une évaluation globale de patient  $\leq 1$
- Ou un SDAI  $\leq 3,3$ .

Ces nouveaux critères, en cours de validation en pratique courante, présentent aussi quelques limites. Ils ne prennent pas en considération la fatigue, la vitesse de sédimentation et l'imagerie qui est un outil important permettant de déceler une activité infra-clinique [27,28].

### En pratique quotidienne

Le principe de tendre vers la rémission est désormais acquis [21]. En France comme en Europe, il est recommandé de recourir au DAS/DAS 28 ou au SDAI/CDAI [4,27]. En réalité, cet objectif est assez rarement atteint, notamment dans les PR évoluant depuis plusieurs années, d'où l'élaboration du concept de bas niveau d'activité ou de rémission partielle ou de niveau minimum d'activité tolérable.

### NIVEAU MINIMUM D'ACTIVITÉ TOLÉRABLE

Plus récemment, le concept de bas niveau d'activité ou de rémission partielle ou de niveau minimum d'activité tolérable dans la PR a été développé par l'OMERACT [29]. Cet état situé entre l'activité élevée et la rémission était alors défini comme l'absence de toute articulation gonflée ou douloureuse et d'une VS inférieure ou égale à 10 mm à la première heure [29] ou un DAS28  $\leq 2,85$  ou si cinq des sept critères ont atteint un niveau suffisamment bas.

Ainsi, l'objectif ultime du traitement de la PR pourrait se résumer à la disparition de toute synovite quelle que soit la méthode d'évaluation. En attendant, pour la pratique, les points forts sur la rémission dans la PR sont résumés dans le tableau III [29].

### CONCLUSION

**Il est évident qu'il existe un manque d'une définition consensuelle de la rémission clinique et de celle d'un niveau de très faible activité. Ces définitions font actuellement l'objet d'une réflexion Internationale (ACR/EULAR 2011) et ne seront valides que si on apporte la preuve que les niveaux d'activité correspondants ne s'accompagnent pas, à moyen et long termes, d'un retentissement structural et fonctionnel significatif. ■**

### Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

### RÉFÉRENCES ■

- [1] Combe B. Progression in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:59-69.
- [2] Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:123-51.
- [3] Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
- [4] Combe B, Landewe R, Lukas C et al. EULAR evidence recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
- [5] Soubrier M, Dougados M. Selecting criteria for monitoring patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2005;72:129-34.
- [6] Sokka T, Mäkinen H, Puolakka K et al. Remission as the treatment goal—the FIN-RACo trial. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:S74-6.
- [7] Brocq O, Millasseau E, Albert C et al. Effect of discontinuing TNF alpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2009;76:350-5.
- [8] Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis* 1995;54:944-7.
- [9] Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004;50:36-42.
- [10] Aletaha D, Ward MM, Machold KP et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005;52:2625-36.
- [11] Wolfe F, Rasker JJ, Boers M et al. Minimal disease activity, remission, and the long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57:935-42.
- [12] van Riel P, Scott D. EULAR handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis. The Netherlands: Van Zuiden Communications BV 2000, 53p.
- [13] van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL et al. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993;20:579-81.
- [14] Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *QJ Med* 1968;37:393-406.
- [15] Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH et al. Modified disease activity scores that include 28-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:942-5.
- [16] Fransen J, Welsing PMJ, De Keijzer RMH. Disease activity scores using C reactive protein: CRP may replace ESR in the assessment of RA disease activity. *Ann Rheum* 2003;62:151.
- [17] Choy EH, Khosha B, Cooper D et al. Development and validation of a patient-based disease activity score in rheumatoid arthritis that can be used in clinical trials and routine practice. *Arthritis Rheum* 2008;59:192-9.
- [18] Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:244-57.
- [19] Aletaha D, Nell VP, Stamm T et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R796-806.
- [20] Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-40.
- [21] Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308-15.
- [22] Prevoo ML, van Gestel AM, van T Hof MA et al. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996;35:1101-5.
- [23] Smolen JS, Aletaha D. What should be our treatment goal in rheumatoid arthritis today? *Clin Exp Rheumatol* 2006;43:S7-13.
- [24] Food and Drug Administration. Guidance for industry. Clinical development programs for drugs, devices, and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis. US Department of Health and Human Services, FDA, February 1999. FDA Web Site. Available from: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/rheumcln.htm>. Accessed February 13, 2004.
- [25] Welsing PM, Landewé RB, van Riel PL et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2082-93.
- [26] Kapral T, Dernoschnig F, Machold KP et al. Remission by composite scores in rheumatoid arthritis: are ankles and feet important? *Arthritis Res Ther* 2007;9:R72.
- [27] Pham T, Gossec L, Fautrel B 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* 2005;72:222-8.
- [28] Felson DT, Smolen JS, Wells G et al. American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 2011;63:573-86.
- [29] Puéchal X. What constitutes remission of rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 2008;75:253-6.