

LE DOSSIER Polyarthrite rhumatoïde

Comment utiliser au mieux l'arsenal thérapeutique dans la PR ?

RÉSUMÉ : La prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est actuellement l'une des mieux codifiées en rhumatologie. L'objectif est d'obtenir un DAS28 au moins inférieur à 3,2 avec une évaluation rapprochée (tous les 1 à 2 mois) au début jusqu'à ce que cet objectif soit atteint.

En pratique, le méthotrexate (MTX) est le traitement de première intention de la PR. Une corticothérapie rapidement dégressive jusqu'à une posologie acceptable pourra être associée.

En cas de réponse insuffisante à une posologie optimale de MTX, de corticodépendance ou d'évolution structurale, le recours aux anti-TNF, abatacept ou tocilizumab, pourra être envisagé. Le choix pour l'une ou l'autre de ces molécules s'effectuera en fonction des comorbidités et de l'avis du patient. Une fois la rémission obtenue pendant une durée prolongée (au moins 6 mois), une décroissance thérapeutique progressive des traitements de fond pourra être débutée.



→ J. MOREL

Département de Rhumatologie,
CHU et Université de Montpellier,
MONTPELLIER.

La prise en charge thérapeutique de la PR est actuellement l'une des mieux codifiées en rhumatologie avec la diffusion de recommandations nationales et internationales. Les progrès de la métrologie et la révolution thérapeutique marquée par la mise à disposition des biomédicaments ont permis de réaliser de nombreux essais cliniques de stratégie aboutissant à une optimisation du traitement de la PR. Le pronostic de cette maladie s'est ainsi considérablement amélioré en 15 ans, comme en témoigne aujourd'hui un moindre recours à la chirurgie articulaire. Dans cette revue, nous aborderons la question en trois points :

1. Connaître l'arsenal thérapeutique à disposition dans la PR : traitements conventionnels et biothérapies.
2. Savoir quel est l'objectif thérapeutique à atteindre dans la PR et comment l'atteindre : le concept du *treat to target* et du *tight control*.
3. Quels sont les enseignements des études de stratégie thérapeutique ?

L'arsenal thérapeutique de la PR

L'arsenal thérapeutique de la PR s'est considérablement élargi ces 10 dernières années. En plus des traitements de fond conventionnels tels que le méthotrexate (MTX), le léflunomide (Arava) et la sulfasalazine (Salazopyrine), les biothérapies regroupant les anti-TNF, l'anakinra (Kineret), le rituximab (MabThera), l'abatacept (Orencia) et le tocilizumab (RoActemra) sont venues enrichir cet éventail de traitements. Cinq anti-TNF étanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliximab (Remicade), certolizumab (Cimzia) et golimumab (Simponi) ont l'AMM dans la PR. Ces biomédicaments ou agents biologiques sont regroupés par les Anglo-Saxons sous le terme de *Biologic DMARDs (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs)* tandis que les traitements conventionnels le sont sous l'appellation *Synthetic DMARDs*. Pour utiliser au mieux cet arsenal thérapeutique, il convient de bien connaître les données d'efficacité et de tolérance de ces différents traitements.

LE DOSSIER

Polyarthrite rhumatoïde

Parmi les traitements de fond conventionnels, le méthotrexate s'est maintenant imposé comme le traitement de référence (*gold standard*) dans la PR. L'efficacité clinique et radiologique du MTX est en effet maintenant largement documentée. Le léflunomide est envisagé en cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX. La sulfasalazine (SSZ) est plutôt utilisée dans les formes pauci articulaire, et non ou peu érosive.

Tous les agents biologiques ont montré une efficacité clinique et radiologique chez des patients atteints de PR réfractaire au MTX. Plus récemment, deux essais face/face ont comparé l'efficacité de l'abatacept et de l'adalimumab en association au méthotrexate. L'étude de non-infériorité (AMPLE) n'a pas montré de différence d'efficacité clinique et radiologique entre les deux biothérapies [1]. La deuxième étude (ADACTA) a également comparé deux biomédicaments : l'adalimumab et le tocilizumab en monothérapie [2]. Cet essai de supériorité montre que le TCZ est plus efficace sur l'activité clinique de la PR quel que soit le critère d'évaluation utilisé. Ces essais permettent en pratique d'envisager l'utilisation de ces biothérapies en première ligne de biomédicament comme leur AMM l'autorise (**tableau I**).

Toutefois, selon les recommandations des sociétés savantes américaines (ACR)

et européennes (EULAR) émises avant la publication de ces essais, les anti-TNF sont indiqués en première intention [3, 4]. En cas d'échec ou d'intolérance à un premier anti-TNF, il n'existe pas aujourd'hui d'argument pour privilégier un médicament par rapport à un autre en termes d'efficacité et le choix dépendra essentiellement des antécédents du patient et des caractéristiques de la molécule (voie d'administration, demi-vie). Suite à un échec ou une intolérance à un anti-TNF, tous ont également démontré une efficacité clinique, mais avec des données d'efficacité structurale qui ne sont disponibles que pour le rituximab [5]. Les effets secondaires propres à la molécule sont également importants à connaître. En effet, selon les comorbidités associées à la PR, un traitement pourrait être privilégié ou au contraire délaissé au profit d'autres molécules. Par exemple, en cas de cancer ou de tuberculose active traités récemment, le rituximab représente un traitement de choix.

En pratique, le méthotrexate est le traitement de première intention de la PR. En cas de contre-indication ou d'intolérance au méthotrexate, un autre DMARD (léflunomide ou sulfasalazine) peut être envisagé. L'existence initiale de signes de sévérité (par exemple des lésions structurales) peut faire envisager en première intention un traitement plus intensif tel qu'une biothérapie ou une association de trois DMARDs conven-

tionnels (MTX, SSZ, hydroxychloroquine). En cas d'activité persistante de la PR ou d'évolution radiologique malgré un traitement par méthotrexate à posologie optimale (20 à 25 mg/semaine), une biothérapie pourra être initiée en association au MTX. Cette notion d'activité, d'évolution structurale et de posologie optimale introduit la notion de suivi du patient qui sera effectué selon une stratégie maintenant bien définie basée sur le *treat to target* et le *tight control*.

Objectif thérapeutique dans la PR

Le concept du *treat to target* (objectif à atteindre) est basé sur la prise en charge d'une maladie pour laquelle les traitements initiés doivent permettre d'atteindre un objectif précis permettant de limiter les complications liées à cette pathologie. Dans la PR, cette cible thérapeutique est l'obtention de la rémission avec un DAS28 inférieur à 2,6 ou au moins d'une activité faible (DAS28 \leq 3,2) (recommandation EULAR n° 2) [6].

Pour les praticiens qui ne peuvent ou ne veulent pas calculer le DAS28, il est important de se donner un objectif car il a été démontré que se donner un objectif, et avoir une stratégie thérapeutique définie pour l'atteindre était associé à un meilleur contrôle de la PR. Les objectifs peuvent ainsi être ambitieux en se donnant comme cible l'absence d'articulation gonflée, de syndrome inflammatoire et d'évolution radiologique. Ils devront être ensuite adaptés en fonction des comorbidités et de l'avis du patient concernant la prise de risque d'avoir des complications liées aux traitements envisagés. Pour atteindre les objectifs, la mise en place d'un traitement précoce permet d'espérer une rémission chez les patients (recommandation EULAR n° 1). En effet, il existe une fenêtre d'opportunité à la phase initiale du rhumatisme au cours de laquelle l'instauration rapide d'un traitement de fond permet d'obtenir plus

AMM	Anti-TNF		Abatacept		Rituximab		Tocilizumab	
	EMA	FDA	EMA	FDA	EMA	FDA	EMA	FDA
Première ligne de DMARDb	+	+	+	+	-	-	+	-
IR-DMARD (MTX)	+	+	+	+	-	-	+	-
IR-anti-TNF	+	+	+	+	+	+	+	+
Recommandations de première ligne biologiques								
EULAR 2010	+		-		-		-	
ACR 2008	+		-		-		-	

TABLEAU I : Libellé des AMM européennes et américaines pour l'indication des biomédicaments dans la PR. AMM : autorisation de mise sur le marché. IR : insuffisamment répondeur.

facilement un contrôle de la PR. Le traitement de fond doit donc être initié dans les 12 semaines suivant l'apparition des premiers symptômes.

Afin de vérifier la réponse thérapeutique, tout patient doit avoir une évaluation rapprochée (tous les 1 à 2 mois) au début (recommandation EULAR n° 2) jusqu'à son obtention. Cette stratégie visant un objectif thérapeutique (*treat to target*) avec un suivi étroit et une gestion des traitements adaptée à l'activité de la PR jusqu'à atteindre cet objectif (*tight control*) permet d'obtenir un meilleur contrôle de la PR, le moindre recours à la chirurgie dans la PR et à une réduction de la mortalité et des événements cardiovasculaires de type d'infarctus du myocarde [7, 8].

Quels sont les enseignements des essais de stratégie ?

Les études de stratégie ont surtout concerné l'utilisation précoce des biomédicaments dans la PR. Si l'intérêt économique des laboratoires pharmaceutiques est évident pour développer ce type d'essai, le concept de traitement précoce avec pour objectif une rémission clinique dans les meilleurs délais justifie ces essais pour les praticiens. L'utilisation des anti-TNF en première ligne de traitement peut s'envisager soit de manière séquentielle c'est-à-dire sur une courte durée comme un traitement d'induction, soit sur une durée suffisante pour atteindre l'objectif thérapeutique prédéterminé.

L'essai GUEPARD a montré l'absence de bénéfice clinique ou radiologique à un traitement séquentiel par adalimumab (ADA) sur 3 mois dans les PR débutantes [7]. Deux autres études utilisant le même anti-TNF (HIT HARD et OPTIMA) trouvent des résultats moins négatifs [9, 10]. L'étude HIT HARD a montré qu'un schéma d'induction par 6 mois d'ADA en association avec le MTX

permettait d'obtenir plus rapidement un faible niveau d'activité qu'un traitement par 15 mg de MTX sous-cutané en monothérapie, mais qui n'était plus significatif en fin d'étude. En revanche, il existait une progression structurale plus importante tant en ce qui concerne le score de Sharp (SHS) érosions que le score total dans le groupe MTX seul. Cependant, il ne s'agit pas d'un essai de *tight control* et les doses de MTX peuvent être considérées comme trop faibles.

L'étude OPTIMA est un essai complexe dont la partie la plus importante est probablement le bras 1 dans lequel l'ADA qui avait été commencé en association avec le MTX en première ligne est arrêté si la faible activité (et non la rémission comme on le ferait en pratique) est atteinte. Comme dans HIT HARD, il n'existe aucune différence en termes de maintien de la réponse ACR ou DAS28 à l'arrêt de l'ADA, mais il existe une reprise de la progression structurale chez les patients ayant arrêté l'ADA avec une majoration du SHS en moyenne de 0,25 point, ce qui est non pertinent cliniquement.

À la lumière de ces résultats, l'utilisation des anti-TNF d'emblée ne se justifie pas pour la plupart des patients atteints de PR, même en traitement séquentiel. Cette introduction différée de l'anti-TNF n'entraîne pas de perte de chances pour le patient comme le montre l'étude TEAR [11]. Dans cet essai randomisé et contrôlé, en aveugle, comparant un traitement combiné à un traitement par anti-TNF chez des PR récentes naïves de MTX (moyenne 4 mois), les participants ont été randomisés en 4 bras selon un plan factoriel : MTX + ETN versus MTX + SSZ + HCQ, association d'emblée versus différée à 24 semaines en cas de réponse inadéquate au MTX. La réduction de la progression structurale n'était pas significative chez les patients ayant été traités par MTX + ETN (quel que soit le timing d'introduction), avec cependant une différence significative par rapport

au groupe traité par triple association de traitements de fond synthétiques. En revanche, le fait de commencer d'emblée les associations plutôt que de façon différée en cas de réponse inadéquate (*step-up*) n'avait aucun impact significatif.

Les études de stratégie montrent qu'il faut privilégier l'association au MTX avec la biothérapie. Dans l'étude JESMER, les PR établies en réponse inadéquate au méthotrexate ont été réparties de façon aléatoire dans un bras étanercept en monothérapie et un bras association MTX + ETN [12]. À un an, les réponses ACR 20, 50 et 70, ainsi que les réponses ACR N étaient significativement meilleures avec l'association MTX + ETN qu'avec étanercept seul. Une même tendance était observée sur le plan structural avec une moindre progression dans le bras association. Une étude (ACTRAY) effectuée selon le même schéma mais avec une autre biothérapie, en l'occurrence le tocilizumab, montre une progression structurale plus importante à 1 an dans le groupe TCZ en monothérapie versus l'association MTX/TCZ [13].

Depuis l'arrivée des biomédicaments, les corticoïdes sont passés au second plan mais ils sont encore largement utilisés chez les patients atteints de PR et représentent un coût immédiat moins élevé. Dans l'étude CAMERA II randomisée et contrôlée sur 2 ans, les patients ont été traités selon la règle du "contrôle serré de la maladie" (*tight control*), avec méthotrexate 10 mg par semaine initialement, escalade mensuelle jusqu'à 25 mg par semaine en sous-cutané si la rémission DAS28 n'était pas obtenue et, éventuellement, recours à l'adalimumab en cas de réponse inadéquate au méthotrexate [14]. Les patients étaient tirés au sort en 2 groupes : l'un recevait de la prednisone à 10 mg par jour pendant 2 ans, l'autre un placebo. Sous prednisone, la progression radiologique était significativement réduite avec 78 % de non progresseurs sous prednisone contre 67 % seulement sous placebo. La réponse clinique – notam-

LE DOSSIER

Polyarthrite rhumatoïde

ment la rémission DAS28 – était plus rapide sous prednisone, mais aucune différence significative ne persistait au-delà de la première année du fait de la stratégie de contrôle serrée. Cependant, ces bons résultats cliniques globaux sont obtenus au prix d'un recours plus fréquent aux biothérapies sous placebo. Cet essai démontre l'efficacité structurale des corticoïdes avec un moindre recours aux agents biologiques avec cependant une posologie au-delà du raisonnable selon les recommandations. Un schéma de diminution de posologie à 7 mg/j aurait été plus proche de la pratique et aurait pu valider un schéma thérapeutique comportant des corticoïdes. Les études de stratégie concernant l'arrêt des traitements en cas de rémission ou d'activité faible de la PR montrent qu'il faut éviter un arrêt brutal des traitements au risque de la survenue d'une poussée sévère [15]. La décroissance progressive est plutôt à envisager en cas de rémission et les résultats de l'étude de stratégie française STRASS pourraient permettre de préciser et valider des schémas de décroissance.

Conclusion

En conclusion, à l'échelon d'un groupe de patients, de grands principes de stratégies thérapeutiques peuvent être donnés. L'étude de stratégie Best démontre qu'au-delà de 5 ans, quelle que soit la stratégie envisagée, les patients vont évoluer de la même manière sur le plan clinique et radiologique lorsque les traitements sont gérés de manière à atteindre l'objectif thérapeutique défini dès le départ [16].

À l'échelon individuel, plusieurs autres facteurs (pronostics, comorbidités, avis du patient) doivent être pris en compte pour proposer un traitement sur mesure à son patient. Ce dernier point représente encore tout l'art du métier de rhumatologue qui permettra l'utilisation optimale de l'arsenal thérapeutique à sa disposition.

Bibliographie

- SCHIFF M, FLEISCHMANN R, WEINBLATT M *et al.* Abatacept sc versus adalimumab on background methotrexate in RA: one year result from the AMPLE study. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71 (Supp. 3).
- GABAY C, EMERY P, VAN VOLLENHOVEN RF *et al.* Tocilizumab (TCZ) monotherapy is superior to adalimumab (ADA) monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis (RA): 24-week data from the phase 4 ADACTA trial. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71 (Supp 3); 152.
- NAM JL, WINTHROP KL, VAN VOLLENHOVEN RF *et al.* Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*, 2011; 69: 976-986.
- SAAG KG, TENG GG, PATKAR NM *et al.* American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008; 59: 762-784.
- COHEN SB, EMERY P, GREENWALD MW *et al.* Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 2793-2806.
- GAUJOUX-VIALA C, SMOLEN JS, LANDEWE R *et al.* Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 1004-1009.
- BARNABE C, MARTIN BJ, GHALI WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011; 63: 522-529.
- ESCALAS C, DALICHAMPT M, COMBE B *et al.* Effect of adherence to European treatment recommendations on early arthritis outcome: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*, 2012. [Epub ahead of print]
- DEPERT J, BASTIAN H, LISTING J *et al.* Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*, 2012. [Epub ahead of print]
- KAVANAUGH A, FLEISCHMANN RM, EMERY P *et al.* Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*, 2012. [Epub ahead of print]
- MORELAND LW, O'DELL JR, PAULUS HE *et al.* A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early, aggressive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2012. [Epub ahead of print]
- KAMEDA H, KANBE K, SATO E *et al.* Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. *J Rheumatol*, 2011; 38: 1585-1592.
- DOUGADOS M, KISSEL K, CONAGHAN PG *et al.* Clinica, radiographic, and immunogenic effects after 1 year of Tocilizumab (TCZ)-based treatment strategy with and without methotrexate (MTX) in RA: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71 (Suppl. 3).
- BAKKER MF, JACOBS JW, WELSING PM *et al.* Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2012; 156: 329-339.
- TANAKA Y, TAKEUCHI T, MIMORI T *et al.* Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 1286-1291.
- KLARENBEEK NB, GULER-YUKSEL M, VAN DER KOOIJ SM *et al.* The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 1039-1046.

L'auteur a déclaré avoir été consultant et avoir perçu des subventions de recherches ou des honoraires en tant qu'orateur pour les laboratoires suivants: Abbott, BMS, Schering Plough, MSD, Pfizer, Nordic, Roche, Chugai.