

Polyarthrite rhumatoïde : quoi de neuf ?



→ A. SARAUX
Service de Rhumatologie,
CHU, BREST.

Les avancées dans la connaissance de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ont été nombreuses au cours de l'année 2012. Nous proposons d'en faire une revue générale passant de l'épidémiologie au traitement.

L'année 2012 se démarque sur le plan épidémiologique par les définitions des notions de poussée de polyarthrite rhumatoïde (PR) et d'érosion permettant de retenir le diagnostic de PR, mais aussi sur le plan thérapeutique par la publication des premières études face-face et la poursuite de la publication des résultats des essais utilisant les inhibiteurs de protéines kinases.

Les facteurs de risque de la PR

Une revue de la littérature a conclu que parmi les facteurs de risques de développer une PR, **le tabac**, surtout, est responsable pour 25 % des cas, avec un risque dose-dépendant, particulièrement chez les hommes ayant des anti-CCP. Après l'arrêt du tabac, il y a une latence de 20 ans avant de retrouver un risque de PR égal à celui de la population des non-fumeurs. L'alimentation riche en antioxydants et en alcool ainsi que l'allaitement sont protecteurs, alors que le café à forte dose augmente le risque de développer une PR [1].

>>> En ce qui concerne **l'alcool** [2], une étude suédoise sur 226 032 personnes-années détectant 197 cas incident de PR a observé une diminution de 37 % du risque de développer la maladie chez les femmes qui buvaient plus de 4 verres d'alcool par semaine, par comparaison à celles qui en boivent moins d'un (risque relatif 0,63 [95 % IC 0,42 à 0,96, $p = 0,04$]). Cela apparaît d'autant plus net que la prise est au long cours (plus de 3 verres par semaine en 1987 et en 1997) avec une diminution de 52 % (risque relatif 0,48 [0,24 à 0,98]).

>>> Une étude cas-témoins (1:4) à partir d'une de cohorte de 30 447 personnes (18 326 femmes) entre 1991 et 1996 a par ailleurs montré que **l'âge précoce de la ménopause** (≤ 45 ans) est associé au risque de développer une PR (OR 2,42, 95 % CI 1,32 à 4,45) même après ajustement sur le tabagisme, l'allaitement et

le niveau socio-économique (OR 1,92, 95 % CI 1,02 à 3,64) [3].

>>> La prévalence de l'hypertension, du diabète, du LDL-cholestérol élevé, du haut BMI, du tabagisme et le traitement proposé pour lutter contre ces facteurs de risque dans la PR ont été comparés entre 197 patients ayant une PR et 274 témoins appariés aux États-Unis. **L'hypertension** a été observée plus fréquemment dans la PR (57 %) que dans la population témoins (42 %, $p = 0,001$). Les facteurs de risque traditionnels sont observés fréquemment, mais pas plus que dans la population témoin, et sont aussi mal pris en charge que dans celle-ci [4].

>>> Une revue de littérature a retrouvé 32 articles, dont des études prospectives, évaluant les **effets des anti-TNF sur le profil lipidique**. Ils sont associés à une augmentation du taux de HDL (+0,27 mmol/L, $p < 0,0001$) et de cholestérol total (+0,27 mmol/L, $p = 0,03$), alors que les LDL et l'indice athérogène restent stables [5].

Diagnostic de la PR

>>> Il n'y a pas de consensus sur la définition de "**poussée**" de la PR. Deux groupes, le groupe STPR [6], en France, et l'OMERACT [7], à l'échelle internationale, ont cherché à définir ce qu'est une poussée de PR. En utilisant une méthode Delphi auprès de 125 patients de 10 pays et de 108 professionnels de santé de 23 pays, 14 domaines ont été identifiés

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

A retenir de cette année 2012

- La notion de **poussée de PR** a été définie.
- L'existence d'un **Sharp érosion supérieur à 3** au cours d'une polyarthrite débutante sans autre diagnostic permet de retenir le diagnostic de PR.
- Les **traitements de fond classiques** (tri-thérapie, corticoïdes) restent des options débattues par comparaison aux traitements biologiques.
- Des études de **biothérapies face-face** ont été publiées.
- Les **inhibiteurs de protéines kinases** progressent vers leur mise sur le marché.

par l'OMERACT. Les données de douleur, fonction, gonflement articulaire, douleur articulaire, participation, raideur, avis global du patient et prise en charge personnelle ont finalement été retenues par l'OMERACT. A partir de 99 patients et 13 rhumatologues, le groupe STPR a retenu 13 domaines différents de l'autre groupe, avec notamment la douleur nocturne, la fatigue et la prise médicamenteuse. L'intérêt de ces études, c'est surtout que médecins et patients devraient pouvoir arriver à définir ce qu'est réellement une "poussée" d'une façon consensuelle et compréhensible par les deux partis. Car contrairement aux idées reçues, médecins et patients n'ont pas une même vision de l'activité de la PR, surtout sur la douleur et les gonflements articulaires [8].

>>> La notion de **synovite est l'élément majeur de la prédiction des érosions**, ce qui explique son poids dans les nouveaux critères de rémission, par opposition à leur faible poids dans les critères DAS rémission. Et cela est vrai tant en clinique qu'en échographie. Il a été montré que le risque d'évolution structurale est aussi important cliniquement qu'en échographie mode B et D (OR = 2,01 [1,36 à 2,98] $p < 0,001$ vs 1,61 [1,06 à 2,45] $p = 0,026$ vs 1,75 [1,18 à 2,58] $p = 0,005$) [9].

>>> Alors que les critères ACR/EULAR ont fait de la **notion "d'érosion"** un critère fondamental pour définir une PR, suffisant au diagnostic devant une arthrite débutante sans autre diagnostic, il restait à définir ce qu'est une érosion significative. Une analyse des dossiers des patients de la cohorte de Leiden et de la cohorte ESPOIR a permis de retenir que ce n'est pas le siège ou la caractéristique de l'érosion qui compte, mais le fait qu'il y ait **3 points de Sharp/van der Heijde** [10].

>>> A côté des atteintes érosives articulaires, la notion de pincement, à l'honneur l'an dernier sur la prédiction de handicap, est remise en question. En fait, **l'atteinte radiologique du poignet** plus que la notion d'érosion ou de pincement semble être le critère le plus associé à la perte de fonction physique dans la cohorte BeSt ($\beta = 0,016$; 95 % CI 0,003 à 0,029) [11].

Les traitements de la PR

1. Traitements biologiques versus combinaisons de traitements de fond classiques

>>> La place des **traitements biologiques face aux combinaisons de traitements de fond classiques reste d'actualité**. Après 3-4 mois de méthotrexate, 487 patients ont été randomisés en deux groupes : conventionnel (ajout de sulfasalazine et hydroxychloroquine) et biologique (ajout d'infliximab) [12]. Ils ont été évalués à 24 mois en critères ACR, EULAR et Sharp modifié. La proportion de patients ayant une bonne réponse EULAR sous biologique n'était pas supérieure à celle sous traitement classique à 18 et 24 mois (49 sur 128 [38 %] vs 38 sur 130 [29 %] à 18 mois et 49 sur 128 [38 %] vs 40 sur 130 [31 %]; $p = 0,204$ à 24 mois). La progression radiologique était en revanche supérieure sous traitement classique (moyenne 7,23 [SD 12,72] vs 4,00 [10,0]; $p = 0,009$).

Le bénéfice des biologiques est donc surtout radiologique et le traitement classique reste une option raisonnable en l'absence d'évolution radiologique majeure.

La TEAR *study* [13], une étude randomisée en double aveugle comparant un traitement conventionnel (ajout de sulfasalazine et hydroxychloroquine) et biologique (ajout d'étanercept) a donné les mêmes résultats : un DAS28 à 3,1 vs 3,2 ($p = 0,42$), mais à 102 semaines une évolution radiographique un peu moindre sous étanercept (0,64 vs 1,69; $p = 0,047$).

>>> La place d'une corticothérapie dans l'arsenal reste débattue en 2012. L'étude CAMERA II [14] a évalué l'intérêt de 10 mg de prednisone au début du traitement par méthotrexate chez 236 patients ayant une PR de moins d'un an. L'évolution radiologique a été moindre dans le groupe avec prednisone et les patients ont eu une meilleure évolution clinique.

Ce qui peut faire pencher la balance vers un traitement classique ou un traitement biologique, ce peut être la différence d'iatrogénie. **La prise de 5 mg de prednisolone entraîne une augmentation du risque d'infection** de 30 %, 46 % et 100 % en cas de prise continue pendant 3 mois, 6 mois ou 3 ans [15]. Une prise de 5 mg de prednisolone pendant 3 ans est similaire à celle d'une prise de 30 mg le mois précédent. Avec les traitements biologiques et les immunosuppresseurs, une de nos craintes est la possibilité de voir se développer **une leuco-encéphalopathie multifocale (LMF)**, exceptionnelle quoique gravissime : dans une étude portant sur 66 278 patients ayant une PR et 286 949 témoins, il a été montré que le taux d'incidence de la LMF dans la PR est de 1,0 (95 % IC 0,3 à 2,5) pour 100 000 personnes-années contre 0,3 (95 % IC 0,1 à 0,6) dans la population générale. Parmi les patients exposés aux biologiques, un seul avait développé l'affection [16].

>>> Jusqu'à ces dernières années, la majorité des patients inclus dans les études étaient randomisés versus leur ancien traitement inefficace (dans 54 des 63 essais sur des patients naïfs de biologiques, 9 224 des 13 095 témoins avaient gardé leur ancien traitement inefficace, dont 3 848 depuis plus de six mois malgré les recommandations actuelles et un haut niveau d'activité). Il paraissait inacceptable dans un pays comme la France de participer à de tels essais, ce qui explique qu'ils soient de plus en plus réalisés dans des pays sans couverture sociale ou chez des patients de pays ayant des couvertures inégales [17].

>>> Deux études face-face ont été présentées à l'EULAR en juin 2012. **L'étude ADACTA** [18], présentée à l'EULAR, a montré qu'en cas de PR non traitée par méthotrexate, le tocilizumab (163 patients) est plus efficace que l'adalimumab (162 patients) sur le taux de patients atteignant une rémission ou un faible niveau d'activité. **L'étude AMPLE** [19], portant sur 646 patients, a montré la cinétique de réponse en ACR 20, 50, et 70 et l'efficacité sur la progression radiographique, qui est tout à fait similaire que l'on utilise l'abatacept ou l'adalimumab.

2. Les inhibiteurs de kinases

>>> **Les petites molécules poursuivent leur avancée** dans l'arsenal thérapeutique de la PR avec les inhibiteurs de kinases, empêchant la transduction d'un signal transmis à une cellule par un ligand extracellulaire par voies de signalisation intracellulaire. Parmi ces voies, il y a principalement celles des MAP-Kinases (*mitogen-associated protein kinases*), de NFkB (*nuclear factor B*), de Syk (*spleen tyrosine kinase*), de JAK-STAT et des phosphatidylinositol kinases. Un inhibiteur de kinase est un traitement qui inhibe une kinase intervenant dans d'importantes voies d'activation cellulaire, utilisée préféren-

tiellement par des cellules cancéreuses et par des cellules de l'immunité dans les maladies inflammatoires [20].

Une étude comparant 5 doses de tofacitinib, un anti-JAK-kinases (CP-690,550) (1, 3, 5, 10 ou 15 mg deux fois par jour) à l'adalimumab en monothérapie vs placebo dans la PR répondant insuffisamment aux DMARDs a montré qu'à 3 mg ou plus la réponse était supérieure au placebo et comparable à l'adalimumab avec des ACR 20 de 39,2 % (3 mg; $p \leq 0,05$), 59,2 % (5 mg; $p < 0,0001$), 70,5 % (10 mg; $p < 0,0001$) et 71,9 % (15 mg; $p < 0,0001$) sous tofacitinib; 35,9 % sous adalimumab group ($p = 0,105$); et 22 % sous placebo. Les effets secondaires les plus fréquents sous tofacitinib sont les infections urinaires (7,7 %), la diarrhée (4,8 %), les céphalées (4,8 %) et les bronchites (4,8 %) [21].

>>> Après les travaux portant sur les inhibiteurs des MAP-kinases et des voies Jak (tofacitinib ou tasocitinib), une publication récente s'intéresse à Syk (**fostamatinib**). Le fostamatinib a pour cible principale Syk mais aussi FLT3, KIT et LK. Il a démontré son efficacité dans un essai de phase II [22]. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 2 posologies (100 mg deux fois par jour et 150 mg une fois par jour chez 152 patients chacun) versus placebo (153 patients) à 6 mois chez des PR actives (DAS28 = 6,1) malgré un traitement par MTX. Les patients étaient âgés de 52 ans en moyenne et leur PR évoluait en moyenne depuis 9 ans. Il a été observé des hypertensions artérielles, des neutropénies, une élévation des transaminases et des troubles digestifs sous traitement. Le pourcentage de répondeurs ACR a été plus élevé dans les groupes fostamatinib que dans le groupe placebo. La réponse a été encore meilleure chez les patients naïfs de biothérapie antérieure (ce qui est habituel pour toute nouvelle biothérapie évaluée).

Cela peut expliquer que l'étude ultérieure n'ait pas pu atteindre son objectif prin-

cipal sur des PR en échec de traitement par biologique [23]. En effet, un essai randomisé sur 219 patients ayant une PR en échec de traitement biologique, comparant le fostamatinib (100 mg deux fois par jour) au placebo, a montré un taux de réponse ACR 20 de 38 % dans le groupe verum contre 37 % dans le groupe placebo à 3 mois, et pas de différence non plus en termes de réponse ACR 50 et 70. Les seules différences, en critères secondaires, portaient sur la réponse inflammatoire (CRP) et le score IRM.

>>> Une étude a comparé un **inhibiteur de NFkB, l'iguratimod** (25 mg per os par semaine) au placebo [24] sur 253 patients randomisés selon un ratio 2:1 en association au MTX, et obtenu une réponse ACR 20 à 24 semaines dans 69,5 % des cas sous iguratimod contre 30,7 sous placebo ($p < 0,001$). La réponse était aussi nette, ACR 50, ACR 70, *Health assessment questionnaire disability index*, DAS 28 < 3,2. Les principaux effets secondaires étaient la baisse du fer sérique, des pharyngites, une baisse des lymphocytes.

Bibliographie

1. PIKWER M, BERGSTROM U, NILSSON JA *et al*. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 378-381.
2. LAHIRI M, MORGAN C, SYMMONS DP *et al*. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure? *Rheumatology* (Oxford), 2012; 51: 499-512.
3. DI GIUSEPPE D, ALFREDSSON L, BOTTAI M *et al*. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study. *BMJ*, 2012; 345: e4230. doi: 10.1136/bmj. e4230.
4. CHUNG CP, GILES JT, PETRI M *et al*. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Semin Arthritis Rheum*, 2012; 41: 535-544.
5. DAIEN CI, DUNY Y, BARNETCHE T *et al*. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 862-868.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

6. BERTHELOT JM, DE BANDT M, MOREL J *et al*, on behalf of the STPR group of the French Society of Rheumatology. A tool to identify recent or present rheumatoid arthritis flare from both patient and physician perspectives: The 'FLARE' instrument. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 1110-1116.
7. BARTLETT SJ, HEWLETT S, BINGHAM CO 3RD *et al*, The OMERACT RA Flare Working Group. Identifying core domains to assess flare in rheumatoid arthritis: an OMERACT international patient and provider combined Delphi consensus. *Ann Rheum Dis*, 2012. [Epub ahead of print]
8. STUDENIC P, RADNER H, SMOLEN JS *et al*. Discrepancies between patients and physicians in the perception of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Rheum*, 2012. doi: 10.1002/art.34543.
9. DOUGADOS M, DEVAUCHELLE-PENSEC V, FERLET JF *et al*. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis*, 2012. [Epub ahead of print]
10. Task force of the American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism. *Ann Rheum Dis*, 2012; EULAR 2012.
11. KOEVOETS R, DIRVEN L, KLARENBEK NB *et al*. Insights in the relationship of joint space narrowing versus erosive joint damage and physical functioning of patients with RA. *Ann Rheum Dis*, 2012. [Epub ahead of print]
12. VAN VOLLENHOVEN RF, GEBOREK P, FORSLIND K *et al*, Swefot study group. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*, 2012; 379: 1712-1720.
13. MORELAND LW, O'DELL JR, PAULUS HE *et al*, for the TEAR Investigators. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early, aggressive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2012. doi: 10.1002/art.34498. [Epub ahead of print]
14. BAKKER MF, JACOBS JW, WELSING PM *et al*, Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. 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.
15. DIXON WG, ABRAHAMOWICZ M, BEAUCHAMP ME *et al*. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 1128-1133.
16. ARKEMA EV, VAN VOLLENHOVEN RF, ASKLING J, for the ARTIS Study Group. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatoid arthritis: a national population-based study. *Ann Rheum Dis*, 2012. [Epub ahead of print]
17. ESTELLAT C, RAVAUD P. Lack of head-to-head trials and fair control arms: randomized controlled trials of biologic treatment for rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 237-244.
18. GABAY C, EMERY P, VAN VOLLENHOVEN R *et al*. [IB0003] 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. EULAR 2012.
19. SCHIFF A, FLEISCHMANN R, WEINBLATT M *et al*. [OP0022] abatacept sc versus adalimumab on background methotrexate in ra: one year results from the ample study. EULAR 2012.
20. FLEISCHMANN R, CUTOLO M, GENOVESE MC *et al*. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 617-629. doi: 10.1002/art.33383.
21. KONTZIAS A, LAURENCE A, GADINA M *et al*. Kinase inhibitors in the treatment of immune-mediated disease. *F1000 Med Rep*, 2012. [Epub ahead of print]
22. WEINBLATT M, KAVANAUGH A, GENOVESE M *et al*. An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis. *N Eng J Med*, 2012; 363: 1303-1312.
23. GENOVESE MC, KAVANAUGH A, WEINBLATT ME *et al*. An oral spleen tyrosine kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 337-345.
24. NAOKI I, KAZUHIKO Y, KOU K *et al*. Concomitant iguratimod therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Modern Rheumatology*, 2012. DOI: 10.1007/s10165-012-0724-8.

Conflits d'intérêts: L'auteur a déclaré avoir participé à des essais, conférences ou board de tous les laboratoires impliqués dans les traitements des rhumatismes inflammatoires: Abbott, BMS, Merck Serono, MSD, Pfizer, Novartis, Roche, Shering-Plough, UCB, Wyeth.