

# Polyarthrite rhumatoïde : stratégies

*Rheumatoid arthritis: strategies*

Bruno Fautrel\*



## Polyarthrite indifférenciée : peut-on prévenir l'installation complète de la maladie ?

Maintenant que l'on sait identifier plus précocement une polyarthrite rhumatoïde (PR) grâce aux critères ACR/EULAR 2010, il est tentant de penser qu'une intervention forte d'emblée pourrait éviter la progression d'une polyarthrite encore indifférenciée en PR avérée. Deux essais ont testé cette idée.

► L'étude EMPIRE (E. Villeneuve, 2465) a été réalisée chez 110 patients porteurs de polyarthrites débutantes indifférenciées, ayant soit un facteur rhumatoïde positif, soit des ACPA, soit l'épitope partagé (SE). Vingt pour cent des patients seulement satisfaisaient aux critères ACR 1987. Les patients étaient répartis aléatoirement en 2 groupes : méthotrexate (MTX) seul ou association méthotrexate et étanercept (ETN). À 1 an, une rémission clinique – 0 articulation gonflée et 0 articulation douloureuse (les critères de rémission ACR/EULAR 2010 n'étant

pas disponibles) – était obtenue plus rapidement avec l'association MTX + ETN, mais aucune différence significative n'était observée par la suite : 64 % et 67 % respectivement sous MTX et MTX + ETN. L'analyse en sous-groupes ne montrait aucune différence, que les patients soient ACPA+ ou non, et que la PR réponde ou non aux critères ACR 1987.

► L'autre étude a été réalisée en Belgique sur un échantillon plus petit de patients (n = 30) présentant une arthrite débutante ACPA+ ne répondant pas (encore) aux critères ACR 1987 (P. Durez, 435). La moitié ont reçu 6 mois d'infliximab (IFX), les autres étant randomisés dans un bras placebo. L'évolution vers un tableau complet de PR ACR 1987+ a été strictement identique dans les 2 groupes (figure 1).

## Nouvelles stratégies dans la PR débutante

### Place des corticoïdes ?

La prednisone reste un traitement très utilisé, notamment aux Pays-Bas, où est née l'étude COBRA. Un essai randomisé contrôlé sur 2 ans y a été réalisé, comparant un traitement par prednisone 10 mg/j pendant 2 ans à un placebo chez des patients porteurs de PR débutantes ACR 1987+ (M.F. Bakker, 1695). Tous les patients étaient par ailleurs traités par la même stratégie de "contrôle serré de la maladie" (*tight control*), avec MTX 10 à 35 mg/semaine (oral ou sous-cutané), puis éventuellement un recours à l'adalimumab (ADA) tant que la rémission DAS28 n'était pas obtenue. Dans cette étude, les patients traités par prednisone avaient une évolution significativement plus favorable, avec :

► une obtention plus rapide de la rémission DAS28 durant la première année ;

\* Service de rhumatologie, groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, et université Pierre-et-Marie-Curie – Paris 6.

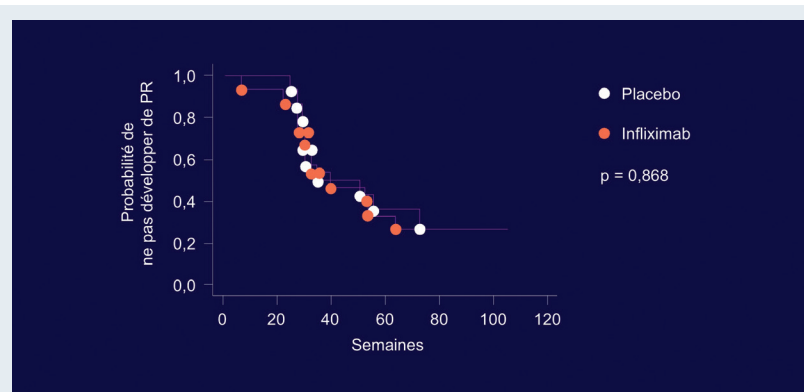


Figure 1. Évolution vers un tableau complet de PR ACR 1987+ chez des patients porteurs d'arthrites indifférenciées ACPA+.

## Points forts<sup>++</sup>

- » Un traitement séquentiel de 6 mois par biothérapie dans des polyarthrites encore indifférenciées ne semble pas capable d'empêcher l'installation d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) complète.
- » Un traitement séquentiel anti-TNF de 6 mois dans les PR débutantes permet un contrôle plus rapide de l'activité de la maladie, mais ne semble pas bloquer durablement la progression structurale.
- » Un traitement par prednisone à 10 mg/j au long cours en association avec le méthotrexate dans la PR débutante est associé à une moindre progression structurale et à un moindre recours aux anti-TNF.
- » La progression radiographique rapide ( $\Delta$ SHS  $\geq 5$  points) durant la première année d'évolution de la PR est un marqueur de progression structurale ultérieure quelle que soit la stratégie thérapeutique choisie.

► une moindre progression structurale à 2 ans : 78 % de non-progression, contre 67 % sous placebo ( $p = 0,02$  ; critère principal) ;

► un recours moins fréquent à l'adalimumab : 42 patients sur 119 (36 %), contre seulement 16 sur 117 (14 %) sous placebo ( $p < 0,001$ ) ;

► une fréquence inférieure des effets indésirables à court terme (en particulier des signes d'intolérance au MTX).

La seule inconnue reste finalement les effets indésirables à moyen terme de cette corticothérapie (ostéoporose, problèmes cardiovasculaires, etc.). Est-il vraiment raisonnable de laisser des patients atteints de PR débutante sous 10 mg de prednisone pendant 2 ans ou plus ? À noter que la réduction de la corticothérapie générale à 2 ans n'a pas pu être réalisée chez ces patients.

### Place d'un traitement d'induction court par biothérapie

L'essai GUEPARD avait montré l'absence de bénéfice clinique ou radiologique d'un traitement séquentiel par ADA sur 3 mois dans les PR débutantes. Deux études viennent jeter le trouble.

► L'étude HIT HARD (*J. Detert, 1697*), réalisée en Allemagne, a inclus 172 PR actives et a comparé 2 schémas : induction par 6 mois d'ADA en association avec le MTX versus MTX en monothérapie (15 mg/semaine en s.c.). Comme attendu, la faible activité était obtenue plus vite avec l'association MTX + ADA, sans différence en fin d'étude. En revanche, il existait une plus forte progression structurale, tant en ce qui concerne le score de Sharp (SHS) érosion que le SHS total ( $p = 0,03$ ). Deux limitations majeures sont à signaler : 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 (*A. Kavanaugh, 1699*) 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

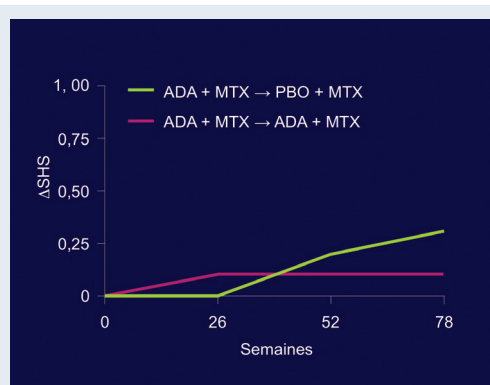


Figure 2. Reprise de la progression structurale à l'arrêt de l'adalimumab dans l'étude OPTIMA.

ou DAS28 à l'arrêt de l'ADA, mais il y a une reprise de la progression structurale chez les patients ayant arrêté l'ADA (majoration du score SHS en moyenne de 0,25 point, ce qui est non pertinent cliniquement) [figure 2].

Au final, les conclusions de GUEPARD restent robustes.

### Des "vacances thérapeutiques" dans la PR établie

L'étude PRESERVE (*J.S. Smolen, LBA1*) est un essai de décroissance thérapeutique conduit sur des PR établies – 7 ans d'évolution en moyenne – en faible activité. Après une phase ouverte de 6 mois sous MTX + ETN 50 mg/sem., les patients étaient randomisés en 3 bras : maintien du traitement, décroissance et passage à MTX + ETN 25 mg/sem., ou arrêt de l'ETN avec maintien du MTX.

La première observation est le nombre important de sorties d'étude pour inefficacité dans le bras où l'ETN a été arrêté, reflétant la fréquence accrue des reprises évolutives. De façon cohérente, ces patients avaient également une progression structurale plus importante que dans les groupes ETN. Cet essai, dont le schéma remonte à une période où l'objectif de rémission était moins prégnant (et où les critères consensuels n'existaient pas encore), montre que l'arrêt de l'ETN de façon brutale chez des patients

## Mots-clés

Stratégies thérapeutiques  
Tolérance  
Progression radiographique rapide  
Matrice de prédiction

### Highlights

» A 6-month sequential treatment with biologics in early undifferentiated arthritis does not seem able to prevent further development of the disease towards full rheumatoid arthritis presentation.

» A sequential 6-month anti-TNF treatment in early rheumatoid arthritis allows for more rapid control of disease activity, but does not seem to fully block structural damage progression.

» 10 mg/d of prednisone over 2 years in addition to MTX in early rheumatoid arthritis is associated with less structural progression and a lesser need for anti-TNF initiation.

» Rapid radiographic progression ( $\Delta$ SHS  $\geq 5$  points) during the 1st year of the disease is a pejorative prognostic marker indicating a high risk of further structural damage, whatever the strategy initiated.

### Keywords

Therapeutic strategies  
Safety  
Rapid radiographic progression  
Prediction matrix

porteurs de PR établies en faible activité est une stratégie à risque. Le rapport bénéfice/risque de la dose réduite reste à préciser en raison de la puissance insuffisante de l'étude (*figure 3*).

## Facteurs prédictifs de réponse

### L'obésité morbide : un facteur de mauvaise réponse au traitement

Des analyses post-hoc de 2 essais ont conduit à la conclusion que l'obésité morbide – indice de masse corporelle (IMC) > 30 – était responsable d'une moins bonne réponse aux anti-TNF. L'une était réalisée sur les données de BeSt, où l'anti-TNF était l'IFX, dont la dose est ajustée sur le poids (*L. Heimans, 416; J.S. Smolen, 410*); l'autre l'était sur les données de PRESERVE, où l'anti-TNF est l'ETN, pour lequel il n'existe qu'une seule posologie. Ces observations rendent nécessaire la définition des posologies optimales chez les patients en obésité morbide (métabolisme particulier ? mesures d'activité et de handicap biaisées ou moins valides ?).

### Les matrices de prédiction de la progression structurale : des outils restant à valider

Le développement de matrices de prédiction de la réponse aux traitements de fond s'est appuyé sur un critère de sévérité structural, la progression radiographique rapide (PRR), c'est-à-dire la majoration

du SHS d'au moins 5 points sur 1 an. Le seuil de 5 points reposait sur le fait qu'il correspondait à une articulation détruite (progression cliniquement pertinente).

### Validation de la notion de PRR

Deux études ont apporté les éléments nécessaires pour valider le fait que les patients en PRR avaient une évolution significativement plus sévère que les autres, quel que soit le traitement mis en place.

► Dans BeSt (*M. Van den Broek, 418*), les 102 patients ayant une PRR durant la première année de suivi ont été comparés aux 361 patients en deçà du seuil de PRR; ces patients PRR+ avaient bien sûr une maladie plus active à l'inclusion, et ils appartenaient le plus souvent aux groupes 1 et 2 (traitement initial par MTX). Au cours des 8 années de suivi, les patients PRR+ ont eu un statut fonctionnel (HAQ) plus altéré; surtout, leur progression structurale est restée supérieure durant les 7 premières années de suivi (*figure 4*).

► L'autre étude a été réalisée par l'équipe de Brest (*G. Tobon, 2235*) sur les données de 535 patients de la cohorte ESPOIR, les patients sous biothérapie étant exclus. Dans ce travail, la PRR est définie sur le SHS érosion (et non le SHS total, qui est la somme du score érosion et du score pincement), avec un seuil logiquement plus bas de 2,5 points. Il a été possible de montrer qu'une PRR sur la première année était prédictive, en analyse multivariée, de la persistance de la progression structurale à 2 et 3 ans, avec comme autres facteurs prédictifs la présence d'ACPA, le statut érosif d'emblée de la PR et les taux d'IL-6 à l'inclusion.

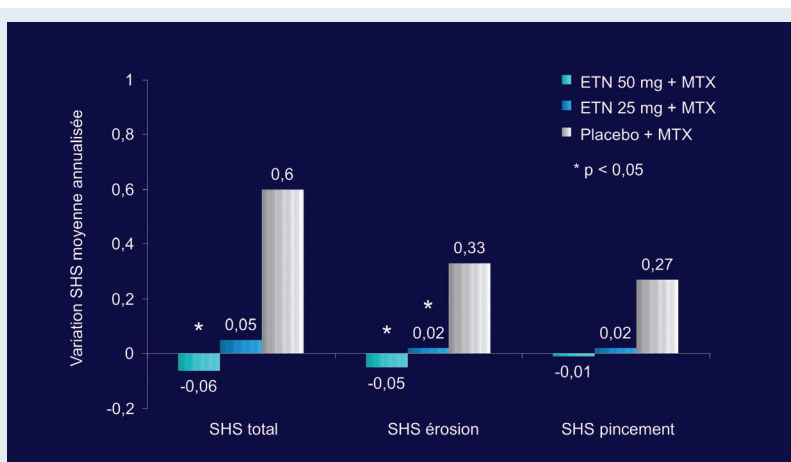


Figure 3. Progression structurale dans l'essai PRESERVE.

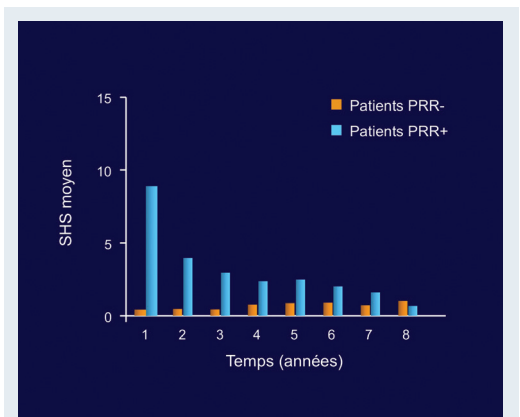


Figure 4. Progression structurale dans l'étude BeSt selon que le patient est ou non en progression radiographique rapide durant la première année.

#### ◆ Valeur prédictive des matrices existantes

Trois matrices ont été développées à ce jour à partir de données d'essais thérapeutiques (ASPIRE, BeSt et SWEFOT). Leur capacité prédictive a été testée sur les données de la cohorte BRASS (*Brigham Rheumatoid Arthritis Sequential Study*), dans laquelle des PR de durées d'évolution variables (en moyenne 12 ans) ont été suivies (S. Lillegraven, 2575). Le taux de PRR était de 12 % sous traitement de fond synthétique et de 10 % sous biothérapie. La capacité des 3 matrices à identifier les patients PRR était considérée comme faible, mais il faut préciser que la population de BRASS est globalement très différente de celles des 3 essais. D'autres confirmations sont donc nécessaires.

#### ◆ Nouvelle matrice ESPOIR

La population de la cohorte ESPOIR est très intéressante dans la perspective des matrices, car il s'agit de PR débutantes comme dans les 3 essais ci-dessus, mais l'étude n'est pas centrée sur les formes les plus graves de la maladie. Trois cent quatre-vingt-dix-huit patients ESPOIR ont été traités par MTX ou léflunomide (B. Fautrel, 353); parmi eux, 34 % avaient une progression détectable ( $\Delta$ SHS  $\geq 1$  point) et 11,6 % une PRR ( $\Delta$ SHS  $\geq 5$  points). Une analyse multivariée par régression logistique a permis d'identifier comme facteurs prédictifs de PRR le nombre d'articulations gonflées, la CRP, le statut ACPA et le statut érosif à l'inclusion (érosion typique en lecture centralisée). Le modèle ainsi défini a permis de construire une matrice de prédiction (figure 5). Cette matrice pourrait être utile pour identifier le petit nombre

de patients ayant un risque élevé de PRR à 1 an malgré le MTX, pour lesquels un recours initial ou rapide à une biothérapie pourrait être utile. Une validation dans une autre population reste néanmoins nécessaire.

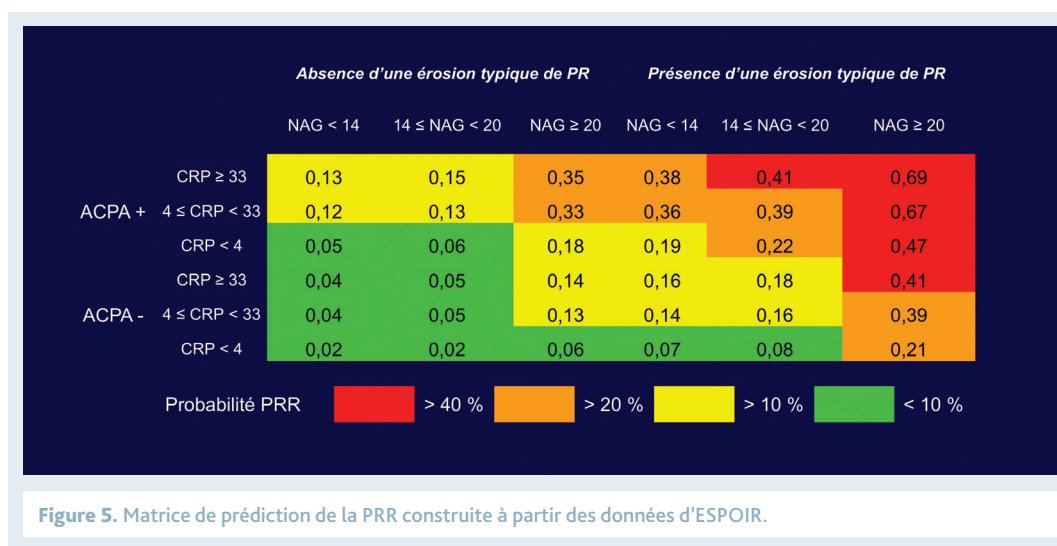
## Importance de la dose dans le retraitement par rituximab

L'étude SMART, essai randomisé contrôlé, a comparé 2 schémas de retraitement chez 143 patients atteints de PR ayant répondu à une première cure de rituximab à la dose de 1 g x 2 à 15 jours d'intervalle: les patients d'un bras recevaient 2 perfusions à 15 jours d'intervalle (2 x 1 g) comme le protocole initial, les autres recevant 1 perfusion unique de 1 g. Aucune différence de réponse (DAS28-CRP) n'était observée entre les 2 groupes.

## Tolérance des traitements de la PR

### Risque infectieux des corticoïdes

L'étude du risque infectieux lié au médicament n'est pas simple en raison du grand nombre de facteurs de confusion potentiels liés au terrain du patient, c'est-à-dire aux différentes pathologies et aux différents traitements concomitants qui limitent la possibilité d'attribuer un accident infectieux à une prise médicamenteuse spécifique. Les corticoïdes posent en plus la question de la façon de collecter et d'interpréter



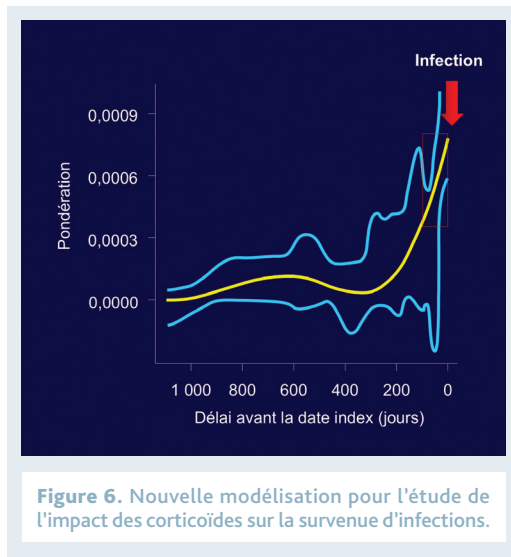


Figure 6. Nouvelle modélisation pour l'étude de l'impact des corticoïdes sur la survenue d'infections.

l'information. En effet, le traitement est pris sur de longues périodes, avec des doses variables dans le temps. Ainsi, pour identifier et quantifier un risque infectieux lié aux corticoïdes, différentes informations ont été utilisées dans les études publiées : la dose quotidienne reçue lors de l'infection, la dose quotidienne moyenne sur une période donnée, ou encore la dose cumulée depuis l'introduction du traitement. Par ailleurs, l'intégration de la durée de traitement n'est pas consensuelle, certains ne prenant en compte qu'un traitement récent (en général 1 mois), d'autres des traitements administrés depuis plus longtemps. Une proposition de modélisation originale (modèle bayésien) a été présentée (*W.G. Dixon, 2463*), à la fois plus souple et plus globale, faisant varier la force de la relation entre exposition aux corticoïdes et survenue d'une infection en fonction du délai entre la prise et le moment de l'infection selon une pondé-

ration dénommée AIC (*Akaike Information Criterion*) [figure 6]. Ce modèle permet de comparer différentes situations de prises de corticoïdes. Par exemple, le risque associé à une prise de 5 mg depuis 3 ans est proche de celui associé à une prise de 30 mg pendant 1 mois (RR d'environ 2). Ou encore, le risque associé à une prise de 10 mg de prednisone depuis 2 ans est réduit de moitié 6 mois après l'interruption de la prise.

### Risque d'infections à *herpes virus* sous biothérapies

Plusieurs études ont rapporté une augmentation du risque d'infections herpétiques (herpès cutanéomuqueux ou zona) sous traitement biologique.

► Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse a permis, à partir des données de 4 études, d'estimer le surrisque à 1,63 (IC<sub>95</sub> : 1,39-1,95), ce qui correspond à une augmentation de 63 % (*H. Che, 443*). Depuis 2006, un vaccin anti-VZV (virus zona-varicelle) existe et est disponible aux États-Unis. Zostavax® est spécifiquement destiné à la prévention des zonas sévères ou des récurrences de zona chez les personnes âgées de plus de 60 ans (il existe une formulation légèrement différente pour la prévention de la varicelle chez les enfants). Il s'agit d'un vaccin vivant atténué, en théorie contre-indiqué chez des personnes immunodéprimées du fait de maladies ou de traitements spécifiques (pour le vaccin contre la varicelle, la Food and Drug Administration autorise la vaccination des enfants porteurs du VIH ou recevant un traitement immunosuppresseur en fonction du rapport entre le risque du vaccin et celui lié à la maladie).

► Un travail (*J. Zhang, 806*) sur les données du Medicare (Sécurité sociale pour les plus de 60 ans aux États-Unis) collectées entre 2006 et 2009 a permis d'étudier la tolérance et l'efficacité du vaccin anti-VZV chez plus de 460 000 patients souffrant de rhumatisme inflammatoire (PR dans plus de 60 % des cas). Plus de 20 000 d'entre eux ont reçu une vaccination par Zostavax®, et il a été possible de quantifier le risque de récurrence du VZV en période postvaccinale immédiate (1 à 42 jours) – potentiellement du fait du vaccin donc – et de préciser l'efficacité du vaccin à distance (> 42 jours) dans cette population particulière (tableau). En stratifiant à la fois sur la période postvaccinale (immédiate ou tardive) et le type de traitement antirhumatisme, il est possible de tirer les conclusions suivantes :  
– on n'observe pas d'augmentation de la récurrence

Tableau. Risque de récurrence du VZV après vaccination anti-VZV.

	Vaccinés		Non vaccinés
	≤ 42 jours après vaccin	> 42 jours après vaccin	
	IR*	IR*	IR*
Population totale	7,8	7,8	11,6
Selon exposition			
– Biothérapie	-	9,5	15,8
– Anti-TNF	-	11,0	15,7
– DMARD synthétiques	14,6	4,9	13,8
– Corticoïdes seuls	21,2	14,2	17,1

IR : rapport d'incidence.

## IMAGE DU MOIS

LES FRACTURES  
VERTÉBRALES<http://fracturesvertebrales.imagedumois.com>

du VZV au décours immédiat de la vaccination, même en cas de prise concomitante de traitements de fond synthétiques, biologiques ou par corticoïdes ; – l'incidence des résurgences d'infections à VZV est moindre que dans des populations non vaccinées, à distance de la vaccination. La réduction d'incidence – de l'ordre de 30 % – est conforme au bénéfice observé dans des populations non rhumatologiques.

## Risque tumoral lié aux anti-TNF

Depuis la mise sur le marché des anti-TNF et des différentes autres biothérapies, une attention soutenue a été portée à une possible augmentation de l'incidence de certains cancers, et en premier lieu des cancers liés à des facteurs environnementaux (cancers cutanés) ou à des infections (lymphomes ou cancer du col de l'utérus). Les nombreuses études publiées rapportent des résultats rassurants mais parfois contradictoires. Deux "signaux" méritent cependant d'être mentionnés durant ce congrès.

➤ Le premier vient d'Australie (*S. Van Doornum, 411*), où a été mis sur pied un registre de PR traitées par biothérapie (n = 2 154) ou par un traitement de fond synthétique (n = 808). Dans cette population particulière (population d'origine largement européenne exposée à un ensoleillement important), il est mis en évidence une multiplication par plus de 2 du risque de mélanome et par 3 du risque de cancers cutanés non mélanomes. De plus, il est également observé une augmentation significative du nombre de lymphomes, avec un risque multiplié par 6.

➤ En parallèle, les données de tolérance sur le golimumab (*J. Kay, 2227*), le dernier des anti-TNF, mettent en évidence, pour les patients traités par une forte dose, une augmentation significative de l'incidence des lymphomes, avec 6 cas à la dose de 100 mg, 1 à la dose de 50 mg et 0 sous placebo. Le rapport d'incidence standardisé (SIR) était ainsi de 6,69 (IC<sub>95</sub> : 2,45-14,56) pour la posologie élevée du produit. ■

Rendez-vous mensuel  
autour d'un **cas clinique en  
rhumato-imagerie**  
présenté et commenté  
par un expert

Pour être informé par e-mail  
de la publication  
du cas clinique du mois,  
inscrivez-vous sur  
<http://fracturesvertebrales.imagedumois.com>



Participation aux quiz  
didactiques,  
et accès illimité  
et gratuit à la banque  
des cas cliniques

**Annoncez  
vous !**

Contactez Valérie Clatin  
au 01 46 67 62 77  
ou faites parvenir  
votre annonce par mail  
à [vglatin@edimark.fr](mailto:vglatin@edimark.fr)

Avec le soutien institutionnel  
des Laboratoires

la lettre  
DU RHUMATOLOGUE

Lilly