



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Polyarthrite rhumatoïde

Prise en charge en phase d'état

ARGUMENTAIRE

Septembre 2007

**Cette recommandation de bonne pratique a été
suspendue dans l'attente de son actualisation**

Les recommandations sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en septembre 2007.
© Haute Autorité de santé - 2007

Sommaire

1	Méthode de travail	5
1.1	Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »	5
1.1.1	Choix du thème de travail	5
1.1.2	Comité technique permanent de rhumatologie	5
1.1.3	Groupe de travail	5
1.1.4	Rédaction de la première version des recommandations	5
1.1.5	Groupe de lecture	6
1.1.6	Version finale des recommandations	6
1.1.7	Validation par le Collège de la HAS	6
1.1.8	Diffusion	6
1.1.9	Travail interne à la HAS	6
1.1.10	Gradation des recommandations	6
1.2	Recherche documentaire	7
1.2.1	Sources d'informations	7
1.2.2	Stratégie de recherche	7
2	Argumentaire	11
2.1	Introduction	11
2.1.1	Objectifs de ce document	12
2.1.2	Champs de la recommandation	12
2.1.3	Patients concernés	13
2.1.4	Professionnels de santé concernés	13
2.1.5	Le document s'articule autour des questions suivantes	13
2.1.6	Préambule	14
2.1.7	Efficacité des différents traitements de fond classiques <i>versus</i> placebo ou autre DMARD	20
2.1.8	Efficacité des biothérapies anti-TNFα <i>versus</i> Placebo ou DMARD	72
2.1.9	Efficacité des autres biothérapies <i>versus</i> placebo ou <i>versus</i> DMARD	103
2.1.10	Efficacité des biothérapies émergentes dans la PR, <i>versus</i> placebo ou DMARD	103
2.1.11	Stratégies thérapeutiques	103
2.2	Traitements symptomatiques par voie générale : AINS, antalgiques, corticothérapie, phytothérapie et homéopathie	103
2.2.1	Remarques préliminaires	103
2.2.2	AINS	103
2.2.3	Corticothérapie	103
2.3	Quelle est la place des injections intra et périarticulaires (radio-isotopes, acide osmique...) dans la polyarthrite rhumatoïde	103
2.3.1	Méta-analyse	103
2.3.2	Revue systématique de la littérature	103
2.3.3	RCT	103
2.3.4	Autres études	103
2.4	Indications de la chirurgie de la PR en phase d'état	103
2.4.1	Objectifs de la chirurgie	103
2.4.2	Moyens de la chirurgie	103
2.4.3	Chirurgie de la main et du poignet	103
2.4.4	Chirurgie de la main	103
2.4.5	Chirurgie du coude	103
2.4.6	Chirurgie de l'épaule	103
2.4.7	Chirurgie de la hanche	103
2.4.8	Chirurgie du genou	103
2.4.9	Chirurgie de la cheville	103
2.4.10	Chirurgie des pieds	103
2.4.11	Chirurgie du rachis cervical	103
2.4.12	Stratégie thérapeutique chirurgicale	103
2.5	Quelles précautions prendre vis-à-vis du traitement de fond et de la corticothérapie avant et après toute intervention chirurgicale ?	103
2.5.1	Méthotrexate	103
2.5.2	Maintien des traitements avant la chirurgie	103

2.5.3	Position des recommandations internationales	103
2.5.4	Conclusions générales sur les indications de la chirurgie dans la PR en phase d'état ...	103
2.6	Suivi du patient (spécialiste, non-spécialiste, médecin traitant, etc.).....	103
2.6.1	Critères de suivi de la polyarthrite rhumatoïde initiale.....	103
2.6.2	Surveillance clinique	103
2.6.3	Autres paramètres cliniques	103
2.6.4	Stratégies de prise en charge.....	103
2.6.5	Surveillance biologique.....	103
2.6.6	Surveillance radiologique.....	103
2.6.7	Recommandations internationales	103
2.7	Données économiques : coût de la PR en phase d'état et intérêt économique de ses traitements.....	103
2.7.1	Définition du poids de la pathologie.....	103
2.7.2	Évaluation du poids de la pathologie	103
2.7.3	Évaluation économique des traitements de la PR en phase d'état	103
2.7.4	Coût de la stratégie thérapeutique de la PR.....	103
2.7.5	Conclusion générale	103
Glossaire		103
Annexe 1. DAS 44, DAS 28.....		103
Annexe 2. Critères EULAR.....		103
Annexe 3. EVA appréciation globale de la maladie par le patient.....		103
Annexe 4. Indices articulaires - Indice de Ritchie.....		103
Annexe 5. Critères de classification ACR.....		103
Annexe 6. Les scores. CDAI et SDAI.....		103
Annexe 7. <i>Health Assessment Questionnaire</i> (HAQ).....		103
Annexe 8. Les traitements de fond : posologie, indication et contre-indications.....		103
Annexe 9. Les traitements de fond : posologie, indication et contre-indications.....		103
Annexe 10. Éléments de surveillance et précautions d'emploi de méthotrexate, ... léflunomide, sulfasalazine extraits des RCP 2007		103
Annexe 11. Données de tolérance des traitements de fond traditionnels issues du RCP 2007		103
Annexe 12. Grille de Drummond		103
Annexe 13. Liste des critères CHEC		103
Références		103
Participants		103

Méthode de travail

1.1 Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est l'une des méthodes utilisées par la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations professionnelles. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

1.1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes de recommandations professionnelles sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

1.1.2 Comité technique permanent de rhumatologie

Un comité d'organisation est réuni par la HAS. Il est composé de représentants des sociétés savantes, des associations professionnelles ou d'usagers, et, si besoin, des agences sanitaires et des institutions concernées. Il définit précisément le thème de travail, les questions à traiter, les populations de patients et les cibles professionnelles concernées. Il signale les travaux pertinents, notamment les recommandations, existants. Il propose des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Ultérieurement, il participe au groupe de lecture.

1.1.3 Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, et, si besoin, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour sélectionner, analyser et synthétiser la littérature médicale et scientifique pertinente. Il rédige ensuite l'argumentaire scientifique des recommandations en définissant le niveau de preuve des études retenues. Ce travail est réalisé sous le contrôle du chef de projet de la HAS et du président.

1.1.4 Rédaction de la première version des recommandations

Une première version des recommandations est rédigée par le groupe de travail à partir de cet argumentaire et des avis exprimés au cours des réunions de travail (habituellement deux réunions). Cette première version des recommandations est soumise à un groupe de lecture.

1.1.5 Groupe de lecture

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire et des recommandations, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité de ces dernières. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la commission spécialisée de la HAS en charge des recommandations professionnelles (commission *Evaluation des stratégies de santé*).

1.1.6 Version finale des recommandations

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse, au cours d'une réunion de travail.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation sont discutés par la commission *Evaluation des stratégies de santé*. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

1.1.7 Validation par le Collège de la HAS

Sur proposition de la commission *Evaluation des stratégies de santé*, le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

1.1.8 Diffusion

La HAS met en ligne gratuitement sur son site (www.has-sante.fr) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

1.1.9 Travail interne à la HAS

Un chef de projet de la HAS assure la conformité et la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

1.1.10 Gradation des recommandations

Chaque article sélectionné est analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui permet d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS.

En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel au sein des groupes de travail et de lecture.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique clinique, se référer au guide publiée par l'Anaes en 1999 : « Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France ». Ce guide est téléchargeable gratuitement sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

1.2 Recherche documentaire

1.2.1 Sources d'informations

Bases de données bibliographiques automatisées :

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- CINAHL ;
- Pascal (CNRS-INIST, France).

Autres sources :

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis) ;
- *HTA Database* (*International network of agencies for health technology assessment - INAHTA*) ;
- sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes) ;
- Internet : moteurs de recherche.

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis lors du comité d'organisation avec le chef de projet.

1.2.2 Stratégie de recherche

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations			
Étape 1	Arthritis, Rheumatoid OU Rheumatoid Arthritis OU Rheumatoid Arthritis [titre]	1999- avr 2007	M, E : 171
ET			
Étape 2	Guideline* OU Practice guideline OU Health planning guidelines OU Recommendation [titre] OU Consensus development conferences OU Consensus development conferences, NIH OU Consensus conference [titre, résumé] OU Consensus statement [titre, résumé]		
Méta-analyses, revues de littérature			
Étape 1		1999- avr 2007	M, E : 113
ET			
Étape 3	Meta analysis OU Meta analysis [titre] OU Review literature OU Systematic review OU Review effectiveness [titre]		
Thérapeutique : essais contrôlés			
Étape 4	Arthritis, Rheumatoid/Therapeutics OU Arthritis, Rheumatoid/Drug therapy OU Arthritis, Rheumatoid/Surgery OU Arthritis, Rheumatoid/Radiotherapy OU Rheumatoid Arthritis/ Drug therapy OU Rheumatoid Arthritis/Radiotherapy OU Rheumatoid Arthritis/Therapeutics OU Rheumatoid Arthritis/Surgery	1997- avr 2007	M, E : 625
OU			
Étape 5	(Arthritis, Rheumatoid OU Rheumatoid Arthritis OU Rheumatoid Arthritis [titre])		
ET			
	Therapeutics OU Drug Therapy OU Drug Therapy, Combination OU Drug Combination OU Therapy OU Antirheumatic Agent* OU Methotrexate OU Cyclosporins OU Penicillamine OU Auranofin OU Gold Sodium Thiomalate OU Aurothiomalate OU Azathioprine OU Leflunomide OU Sulfasalazine OU Corticosteroid OU Prednisolone OU Thiopronine OU Tiopronin OU Treatment [Titre] OU Corticosteroids [Titre,Resume] OU Disease(W)Modifying(W)Anti(W)Inflammatory(W)Drug [titre,résumé] OU Dmard [titre,résumé] OU Anti-Inflammatory Agent* OU Nonsteroid Antiinflammatory Agent OU Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal OU Cyclooxygenase 2 Inhibitors* OUCyclooxygenase Inhibitors OU Antibodies, Monoclonal(L)/Therapeutic Use OU Monoclonal Antibody OU Biological Response Modifiers OU Biological Response Modifier OU Tumor Necrosis Factor-Alpha(L)/Antagonists And Inhibitors OU Tumor Necrosis Factor Alpha Antibody OU Infliximab OU Adalimumab OU Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein OU Recombinant Interleukin 1 Receptor Blocking Agent OU Rituximab OU Abatacept OU Etanercept [titre,résumé] OU Infliximab [titre,résumé] OU Anti(W)Tumor(W)Necrosis(W)Factor [titre,résumé] OU Anti(W)Tnf(W)Alpha [titre,résumé] OU Anakinra [titre,résumé] OU Rituximab [titre,résumé] OU Abatacept [titre,résumé]		
ET			
Étape 6	Controlled clinical trial OU essai randomisé contrôlé* OU Single-blind method OU Single blind procedure OU Double-blind method OU Double blind procedure OU Random allocation OU Randomization OU Random* [titre] OU Controlled study OU Major clinical study OU Cross-over studies OU Crossover procedure		
Thérapeutique : études cas-témoins, études de cohorte			
Étape 4		1999- avr 2007	M, E : 44
OU			
Étape 5			
ET			
Étape 7	Cohort Studies OU Cohort Analysis OU Longitudinal Study(ies) OU Follow-Up Studies OU Follow Up OU Prospective Study(ies)		

Polyarthrite rhumatoïde : Prise en charge en phase d'état		
Thérapeutique : essais cliniques Étape 4 OU Étape 5 ET Étape 8 <i>Clinical trial</i> OU <i>case-control stud*</i> OU <i>retrospective stud*</i> OU <i>comparative study</i> OU <i>versus [titre] compar*[titre]</i>	1999- avr 2007	M, E : 39
Chirurgie : essais contrôlés Étape 1 ET Étape 9 <i>Injections, intra-Articular</i> OU <i>Intraarticular drug administration</i> OU <i>Synovitis</i> ET Étape 6	1997- avr 2007	M, E : 7
Chirurgie : études cas-témoins, études de cohorte Étape 1 ET Étape 9 ET Étape 7	1997- avr 2007	M, E : 76
Chirurgie : essais cliniques Étape 1 ET Étape 9 ET Étape 8	1997- avr 2007	M, E : 124
Qualité de vie : essais contrôlés Étape 1 ET Étape 10 <i>Disability Evaluation</i> OU <i>Disability</i> OU <i>Activities Of Daily Living</i> OU <i>Adl Disability</i> OU <i>Quality Of Life</i> OU <i>Sickness Impact Profile</i> OU <i>Questionnaires</i> OU <i>Questionnaire</i> OU <i>Arthritis Impact Measurement Scale*</i> [titre, résumé] OU <i>Health Assessment Questionnaire</i> [titre, résumé] OU <i>Haq</i> [titre, résumé] OU <i>Das 28</i> [titre, résumé] OU <i>Criteria</i> [titre, résumé] OU <i>Acr 20</i> [titre, résumé] ET Étape 6	1999- avr 2007	M, E : 79
Qualité de vie : études cas-témoins, études de cohorte Étape 1 ET Étape 10 ET Étape 7	1999- avr 2007	M, E : 108
Qualité de vie : essais cliniques Étape 1 ET Étape 10 ET Étape 8	1999- avr 2007	M, E : 40
Phytothérapie : essais contrôlés Étape 1 ET Étape 11 <i>Phytotherapy</i> OU <i>Drugs, Chinese Herbal</i> OU <i>Herbal Therapy</i> [titre, résumé] ET Étape 6	1985- avr 2007	M, E : 17
Phytothérapie : études cas-témoins, études de cohorte Étape 1 ET Étape 11 ET Étape 7	1985- avr 2007	M, E : 3
Phytothérapie : études sans niveau de preuve Étape 1	1985- avr 2007	M, E : 41

ET			
Étape 11			
ET			
Étape 8			
Données économiques	1999- avr 2007	M,E : 61	
Étape 1			
ET			
Étape 12	Cost OU Economics OU Economics, Medical OU Health Economics OU Cost Allocation OU Cost Benefit Analysis OU Cost Control OU Cost Of Illness OU Cost Saving* OU Costs And Cost Analysis OU Cost Effectiveness Analysis OU Pharmacoeconomics OU Health Care Cost* OU Health Economic* OU Health Care Financing OU Health Expenditures OU Economic Aspect OU Cost Sharing OU Models, Economic OU Financing, Government OU Cost of illness [titre, résumé] OU Societal Cost* [titre, résumé] OU Burden Of Disease [titre, résumé]		
Données d'épidémiologie	1999- avr 2007	M, E : 73	
Étape 1			
ET			
Étape 13	Prevalence OU Mortality OU Morbidity OU Epidemiology		
Nombres de références analysées	1 139		
Nombre de références citées	336		

1 Argumentaire

1.1 Introduction

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique caractérisé par des douleurs articulaires associées à un enraidissement matinal et un gonflement articulaire ou encore synovite.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, touchant 0,3 à 0,5 % de la population française, et le plus sévère. Elle atteint les deux sexes, peut survenir chez des patients de tout âge, avec cependant un pic de fréquence chez la femme entre 40 et 60 ans. Une polyarthrite séropositive est une PR chez qui il est retrouvé le facteur rhumatoïde.

Ce rhumatisme inflammatoire chronique est associé typiquement à un syndrome inflammatoire, une positivité du facteur rhumatoïde (FR) et/ou la présence d'anticorps anti-protéines/peptides citrullinés et à l'existence, parfois précoce, d'atteintes ostéocartilagineuses sous forme d'érosions et/ou de pincements articulaires sur les radiographies standard.

Il peut être associé à des manifestations extra-articulaires (nodules rhumatoïdes, autres).

L'évolution de cette affection se fait par poussées et est à l'origine de destructions articulaires, de déformations et d'un handicap fonctionnel.

Son évolution s'accompagne d'une augmentation de la mortalité avec un ratio standardisé de mortalité variant de 1,68 à 2,30 selon les études, mais aussi et surtout d'un pronostic fonctionnel sévère, essentiellement lié à la destruction articulaire.

En effet, les manifestations de la maladie sont à l'origine d'une limitation précoce des capacités fonctionnelles gênant la réalisation des activités de la vie quotidienne et entraînent souvent l'interruption définitive de l'activité professionnelle pour la majorité des patients. La polyarthrite rhumatoïde s'accompagne également d'une altération importante de la qualité de vie et d'une modification des rapports sociaux au quotidien.

Cette dimension psychologique s'avère aussi importante à prendre en compte que les plaintes fonctionnelles et les dégâts structuraux, d'autant qu'elle dépasse souvent le simple traitement médicamenteux.

Cette évolution peut être prévenue ou au moins améliorée par une prise en charge précoce et efficace.

L'objectif principal du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est de contrôler l'activité de la maladie, et si possible d'induire la rémission, de réduire la douleur, de prévenir et contrôler les destructions articulaires, de prévenir la perte de fonction dans les activités quotidiennes et au travail et d'optimiser la qualité de vie. Pour ce faire, une prise en charge globale est nécessaire. Elle comporte des approches pharmacologiques, physiques, psychologiques et chirurgicales qui sont proposées de manière complémentaire et sont associées aux mesures socioprofessionnelles.

Afin de couvrir ces différentes approches, trois recommandations pour la pratique clinique ont été élaborées autour de la polyarthrite rhumatoïde :

- polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale ;
- polyarthrite rhumatoïde : prise en charge en phase d'état ;
- polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie. Aspects médico-sociaux et organisationnels.

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) en phase d'état fait l'objet de ce travail.

La PR en phase d'état est définie par une maladie évoluant depuis plus d'un an ou de moins d'un an dès lors qu'il y a échec d'un premier traitement de fond et qu'un deuxième traitement de fond (en association ou substitution) s'avère nécessaire.

La prise en charge est multidisciplinaire et fait appel autour du médecin spécialiste (rhumatologue ou interniste) en fonction de chaque patient, du stade évolutif et de la sévérité de la maladie, à différents acteurs médicaux et paramédicaux : médecins traitants, médecins de rééducation fonctionnelle, chirurgiens orthopédistes, radiologues, psychiatres, pharmaciens, biologistes, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, podologues, infirmières, psychologues, assistantes sociales, autres spécialistes et autres professionnels encadrant le diagnostic, la prise en charge thérapeutique et les éventuelles complications des traitements utilisés dans la PR.

1.1.1 Objectifs de ce document

Les objectifs du traitement actuel de la PR sont le contrôle de la douleur et de l'inflammation articulaire, mais surtout la prévention ou la limitation des lésions structurales articulaires, facteur essentiel influant sur la qualité de vie, le maintien de la fonction et de l'insertion socioprofessionnelle.

Dès lors, la rémission clinique, ou au moins le plus petit niveau d'activité de la maladie, doit être un des objectifs prioritaires pour le clinicien, condition nécessaire mais non suffisante pour assurer une évolution favorable à long terme.

Les moyens thérapeutiques utilisés dans la PR comportent les traitements médicamenteux généraux et locaux, l'information du malade, la réadaptation fonctionnelle et les appareillages, l'approche médico-psychologique et la chirurgie.

Le traitement médicamenteux de la PR comporte d'une part des thérapeutiques à visée symptomatique (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes), d'autre part des traitements dits de fond susceptibles de freiner l'évolution de la maladie, notamment la progression des lésions articulaires.

Cet argumentaire a pour objectif de faire un inventaire des différents moyens thérapeutiques disponibles à partir d'une analyse systématique de la littérature. Les questions posées par le comité technique permanent en rhumatologie seront abordées successivement. Le traitement non médicamenteux est abordé dans une autre recommandation. Le traitement antalgique, de même que l'information et l'éducation du patient ne sont pas non plus traités dans cet argumentaire car jugés non spécifiques de la PR et déjà synthétisés dans d'autres recommandations.

Les données économiques : coût de la PR en phase d'état et coût-efficacité de ses traitements sont également présentées.

1.1.2 Champs de la recommandation

En termes de traitements, sont abordés les traitements de fond, la corticothérapie orale et locale, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les injections intra-articulaires et péri-articulaires, la phytothérapie, l'homéopathie. Sont abordés également dans ce document le suivi et les indications chirurgicales de la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état. La prise en charge du diagnostic et de la polyarthrite rhumatoïde initiale et les aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie, aspects médico-sociaux et organisationnels de la polyarthrite, sont abordés dans les 2 autres recommandations.

1.1.3 Patients concernés

Tout patient¹ adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis plus d'un an ou de moins d'un an en échec d'un premier traitement de fond.

1.1.4 Professionnels de santé concernés

Les recommandations sont destinées à tous les professionnels de santé amenés à suivre des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, notamment les rhumatologues, internistes, médecins généralistes, radiologues, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, médecins de médecine physique et de réadaptation, spécialistes de la douleur, chirurgiens orthopédistes. En second lieu ces recommandations s'adressent aux autres médecins spécialistes, podologues, biologistes, pharmaciens et spécialistes en éducation de la santé, associations de patients.

1.1.5 Le document s'articule autour des questions suivantes

Les questions posées ne sont pas limitatives, elles ont simplement pour objectif d'orienter le lecteur devant la quantité d'information qui lui est fournie.

Le groupe de travail chargé de la prise en charge de la PR au début a déjà répondu aux questions concernant l'intérêt de la mise en route d'un traitement de fond précoce, et le choix du premier traitement de fond.

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Choix et place des différents traitements de fond (stratégie thérapeutique) :
 - méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine, sels d'or, D-pénicillamine, hydroxy-chloroquine, etc. ?
 - biothérapies : anti-TNF α , anakinra, rituximab, abatacept ?
- Traitements symptomatiques par voie générale :
 - AINS ?
 - corticothérapie ?
 - injections intra- et périarticulaires (radio-isotopes, acide osmique, corticoïdes) ?
 - indications de la chirurgie ?
 - suivi du patient spécialiste, non-spécialiste, médecin traitant, etc. ?
 - clinique, qualité de vie, biologique et imagerie (dont diagnostic de synovite) ?
 - adaptation du traitement (dont observance, auto-évaluation, questionnaire de qualité de vie, etc.) ?

On attribue le terme de traitement de fond de la PR à un médicament ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique articulaire. Les Anglo-Saxons utilisent le terme de « DMARD » pour « *Disease Modifying Anti Rheumatic Drug* » pour qualifier un traitement de fond de la PR.

Les principaux traitements de fond utilisés dans la PR et disposant d'une indication dans la PR sont actuellement le méthotrexate (Novatrex[®]), le léflunomide (Arava[®]), la sulfasalazine (Salazopyrine[®]), les antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine, Plaquenil[®]), les sels d'or (Allochrysine[®]), des dérivés thiolés comme la D-pénicillamine (Trolovol[®]) ou la tiopronine (Acadione[®]), la ciclosporine (Néoral[®]) ou rarement des médicaments immunosuppresseurs tels que l'azathioprine (Imurel[®]), le cyclophosphamide à faibles doses (Endoxan[®]).

Certains traitements de fond sont parfois utilisés dans la PR par usage mais ne disposent pas d'une indication dans la PR tels que : minocycline voire très rarement le tacrolimus.

¹ Pour les patients dont la polyarthrite évolue depuis moins d'un an et ne recevant pas de traitement de fond se reporter aux recommandations « Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge au début » HAS 2007.

Ces traitements de fond sont appelés traitements de fond dits « classiques » par opposition aux biothérapies telles que les anti-TNF alfa qui sont également des traitements de fond de la PR mais apparus plus récemment et disposant également d'indications dans la PR.

Les biothérapies sont issues de l'évolution des connaissances immuno-pathologiques des 20 dernières années, ces molécules récentes ouvrent actuellement des perspectives thérapeutiques nouvelles et variées. Ces agents biologiques comprennent des récepteurs solubles du TNF (étanercept = Enbrel[®]), des anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF alpha (infliximab = Remicade[®] ou adalimumab = Humira[®]), ou le lymphocyte B (rituximab = Mabthera[®]), un inhibiteur du récepteur de l'IL1 (anakinra = Kineret[®]), un inhibiteur de la costimulation lymphocytaire (abatacept = Orencia[®]).

L'efficacité clinique des traitements de fond de la PR a été appréciée dans la plupart des cas dans des études contrôlées randomisées sur des périodes de 6 mois étant donné l'effet retardé de ces médicaments. Pour les plus anciens de ces traitements, les méthodologies utilisées sont souvent discutables ce qui fait qu'il est difficile d'affirmer que les posologies utilisées sont les plus adaptées. Actuellement, l'évaluation clinique des traitements de fond de la PR est parfaitement codifiée et repose soit sur les critères de *L'American College of Rheumatology* (ACR) et l'on parle de patients répondeurs ACR 20 %, ACR 50 %, ou ACR 70 %, en fonction de l'importance de cette réponse, soit sur les critères européens de l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) basés sur le score d'activité DAS (*Disease Activity Score*) (cf. annexe). L'incapacité fonctionnelle est également évaluée par l'indice HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), et la qualité de vie par le score SF-36 (cf. annexe).

L'efficacité à long terme des traitements de fond de la PR sera évaluée sur le long terme thérapeutique, sur la survenue de rémission (réponse ACR maintenue ou réponse ACR 90 %, DAS 28 $\leq$ 2,6) et sur l'effet structural (scores de Sharp modifié et de Larsen, cf. annexe).

1.1.6 Préambule

Quels sont les objectifs thérapeutiques à atteindre dans une polyarthrite rhumatoïde en phase d'état ?

► Définition de certains termes

Concernant la polyarthrite rhumatoïde (PR) à la phase d'état, certains qualificatifs sont communément utilisés, en particulier pour l'évaluation initiale et le suivi du patient. Ces qualificatifs sont d'ailleurs repris dans les libellés d'AMM, en particulier en ce qui concerne les traitements par anti-TNF alpha.

Actuellement, la définition de ces termes n'est pas consensuelle, mais il devient nécessaire de trouver un accord dès lors qu'on veut établir une stratégie thérapeutique pertinente.

Ces définitions ont fait l'objet d'une réflexion par le groupe de travail chargé d'établir des recommandations pour la « PR : diagnostic et prise en charge initiale ». Il faut noter que les notions d'activité et de sévérité de la PR définies dans les études pour les critères d'inclusion des patients sont souvent propres à chaque essai thérapeutique et ne correspondent pas forcément aux définitions présentées ci-dessous.

Définitions des termes : polyarthrite rhumatoïde active, polyarthrite rhumatoïde sévère, polyarthrite rhumatoïde évolutive, et polyarthrite rhumatoïde grave (accord professionnel). Proposées par le GT « PR : diagnostic et prise en charge initiale »

Polyarthrite rhumatoïde active

L'activité de la PR s'évalue habituellement en utilisant le DAS 28. Le DAS 28 est recommandé en pratique courante bien que certaines localisations, telles que les hanches, les avant-pieds et les chevilles ne soient pas prises en compte. Ces atteintes doivent être prises en compte lorsqu'elles sont exclusives ou prédominantes :

- une PR en rémission se définit par un score de DAS 28 < 2,6 ;
- une PR de faible niveau d'activité se définit par un score de DAS 28 ≤ 3,2 ;
- une PR « active » se définit par un score de DAS 28 > 3,2 ;
- une PR « modérément active » se définit par un score de DAS 28 > 3,2 et ≤ 5,1 ;
- une PR « très active » se définit par un score de DAS 28 > 5,1.

Polyarthrite rhumatoïde évolutive

Une polyarthrite rhumatoïde évolutive se définit comme une polyarthrite rhumatoïde active ou avec une progression structurale ou fonctionnelle dans le temps.

Polyarthrite rhumatoïde sévère

Une PR sévère se définit par l'existence d'un handicap fonctionnel mesuré par le HAQ (≥ 0,5), ou par l'existence ou la progression de lésions structurales en imagerie, ou par l'existence de manifestations systémiques. Un seul critère suffit.

Polyarthrite rhumatoïde grave

Une polyarthrite rhumatoïde grave est une polyarthrite rhumatoïde sévère ou justifiant pour son contrôle un traitement de fond continu.

► **Éléments pronostiques de sévérité de la polyarthrite rhumatoïde initiale définis par le GT de la « PR : diagnostic et prise en charge initiale »**

Au sein du faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie qui permet d'établir le diagnostic, la **présence précoce** de l'un des éléments suivants constitue un facteur de mauvais pronostic en cas de PR initiale :

- pour le pronostic structural :
 - un syndrome inflammatoire biologique intense et persistant,
 - la présence du FR IgM,
 - la présence d'anticorps antiprotéines/peptides citrullinés,
 - des érosions précoces en imagerie (grade C) ;
- pour le pronostic fonctionnel :
 - un score HAQ supérieur ou égal à 0,5,
 - une maladie active (grade C) définie par exemple par un score du DAS 28 supérieur à 3,2,
 - des érosions précoces en imagerie (grade C) ;
- pour le pronostic vital : les manifestations systémiques sont rares au début, mais sont de mauvais pronostic vital.

Les facteurs de mauvais pronostic sont un élément important dans le choix d'une stratégie thérapeutique de fond.

► Abréviations des différents traitements de fond évalués

méthotrexate	MTX
léflunomide	LEF
sulfasalazine	SSZ
hydroxychloroquine	HCQ
sels d'or	SdO
auranofine	AUR
D-pénicillamine	DP
tiopronine	TP
ciclosporine	CsA
azathioprine	AZA
cyclophosphamide	CYC
minocycline	MIN
infliximab	INF
étanercept	ETA
adalimumab	ADA
rituximab	RTX
anakinra	ANA
abatacept	ABT

► Critères d'évaluation des traitements utilisés dans les études présentées dans cet argumentaire

Critères de rémission clinique

Certaines études utilisent la rémission clinique comme critère d'évaluation. Deux approches pour la définir ont été décrites.

Critères américains : critères de l'ACR pour la rémission clinique (critères de l'American College of Rheumatology) :

- raideur matinale absente ou ≤ 15 min ;
- absence de fatigue ;
- absence de douleur articulaire (à l'anamnèse) ;
- absence d'articulation douloureuse ;
- absence d'articulation gonflée ;
- vitesse de sédimentation (VS) normale.

La rémission clinique est définie par la présence d'au moins 5 de ces critères.

Ce sont les mêmes critères que les critères de rémission de Pinals [incluant une VS à 1 heure < 30 mm (femmes) ou < 20 (hommes) et une notion de temps (critères présents pendant au moins 2 mois)].

Critères européens : critères de l'EULAR (European League against rheumatism) pour la rémission clinique :

- la rémission clinique correspond à une valeur de DAS 28 < 2.6 (ou de DAS 44 $< 1,6$) ;
- le DAS 28 (*Disease Activity Score* ou score de l'activité de la maladie) est un indice composite permettant de juger de l'activité de la PR et résultant d'un calcul mathématique prenant en compte :
 - le nombre d'articulations douloureuses (NAD) sur 28 articulations (toutes les métacarpophalangiennes (MCP) et les interphalangiennes proximales (IPP), les 2 poignets, les 2 coudes, les 2 épaules, les 2 genoux),
 - le nombre d'articulations gonflées (NAG) sur 28 articulations (toutes les métacarpophalangiennes (MCP) et les interphalangiennes proximales (IPP), les 2 poignets, les 2 coudes, les 2 épaules, les 2 genoux),
 - l'activité de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100 (0 = très bien, 100 = aussi mal que possible),
 - la vitesse de sédimentation (VS).

Critères d'efficacité clinique

Critères de réponse de l'OMERACT

Ils comprennent 8 items :

- le nombre d'articulations douloureuses (NAD) et gonflées (NAG) ;
- le niveau de douleur sur une EVA ;
- l'activité de la maladie évaluée sur une EVA par le patient et le médecin ;
- la capacité fonctionnelle (par exemple par l'indice HAQ ou SF-36) ;
- l'inflammation biologique (VS ou CRP) ;
- l'évolution radiographique.

Ce sont les précurseurs des critères ACR définis en 1995 qui s'en rapprochent beaucoup.

Critères de réponse de l'ACR (critères de l'American College of Rheumatology) :

Ils donnent un résultat à deux niveaux de réponse (répondeur ou non répondeur ACR 20).

Un patient est qualifié de « répondeur ACR 20 » s'il satisfait aux critères suivants :

- au moins 20 % d'amélioration du NAD et du NAG ;
- et au moins 20 % d'amélioration de au moins 3 des critères parmi les critères suivants :
 - VS ou CRP (C-réactive protéine),
 - l'activité de la maladie évaluée sur une EVA par le patient,
 - l'activité de la maladie évaluée sur une EVA par le médecin,
 - la douleur sur une EVA,
 - indice de handicap (sur le HAQ, cf. ci-dessous).

De la même façon sont définis des critères ACR 50 et 70. Un patient est qualifié de « répondeur ACR 50 » s'il satisfait aux critères suivants :

- au moins 50 % d'amélioration du NAD et du NAG ;
- et au moins 50 % d'amélioration de au moins 3 des critères parmi les critères suivants:
 - VS ou CRP (C-réactive protéine),
 - l'activité de la maladie évaluée sur une EVA par le patient,
 - l'activité de la maladie évaluée sur une EVA par le médecin,
 - la douleur sur une EVA,
 - indice de handicap (sur le HAQ, cf. ci-dessous).

Un patient est qualifié de « répondeur ACR 70 » s'il satisfait aux critères suivants :

- au moins 70 % d'amélioration du NAD et du NAG ;
- et au moins 70 % d'amélioration de au moins 3 des critères parmi les critères suivants :
 - VS ou CRP (C-réactive protéine),
 - l'activité de la maladie évaluée sur une EVA par le patient,
 - l'activité de la maladie évaluée sur une EVA par le médecin,
 - la douleur sur une EVA,
 - indice de handicap (sur le HAQ, cf. ci-dessous).

Une réponse ACR 20 soutenue correspond à une réponse ACR 20 obtenue au moins 4 mois durant les 6 mois précédents.

Critères de réponse à l'ACR-N

Le score ACR-N correspond à un pourcentage d'amélioration moyen à une date donnée (% de variation du NAD + NAG + médiane du pourcentage de variation de l'évaluation globale patient, médecin, douleur, incapacité, CRP).

L'aire sous la courbe de la réponse ACR introduit une notion de temps : il s'agit d'évaluer l'état du patient pendant un temps donné.

Critères de réponse de l'EULAR (European League against rheumatism) (DAS 28)

Le DAS (Disease Activity Score) est un indice composite avec calcul mathématique (cf. chapitre rémission). Il prend en compte :

- l'indice de Ritchie (douleur sur 53 sites articulaires avec cotations en 4 classes) ;
- la présence d'une synovite recherchée sur 44 articulations ;
- la vitesse de sédimentation (VS) ;
- l'appréciation globale de la maladie par le patient sur une EVA.

Le DAS 28 a été développé dans un second temps, il est plus pratique et ne prend en compte que 28 sites articulaires douloureux ou gonflés (présents ou absents) au lieu de 44. Le DAS (44) et le DAS 28 ne sont pas interchangeables, le DAS 28 peut cependant être calculé à partir du DAS 44.

Un DAS et un DAS 28 modifié et ayant la même valeur ont été définis en remplaçant la VS par la CRP.

Selon le résultat du calcul mathématique obtenu, l'activité de la PR est classée :

Activité de la PR	Score DAS 28	Score DAS
Rémission	DAS 28 < 2,6	DAS < 1,6
Faible	2,6 ≤ DAS 28 ≤ 3,2	1,6 ≤ DAS ≤ 2,4
Modérée	3,2 ≤ DAS 28 ≤ 5,1	2,4 ≤ DAS ≤ 3,7
Forte	DAS 28 > 5,1	DAS > 3,7

Selon l'évolution de ce score au cours d'une période, la réponse EULAR est qualifiée comme suit :

Activité de la PR (score actuel)	Diminution du score DAS 28		
	> 1,2	> 0,6 et ≤ 1,2	≤ 0,6
Faible	bonne	modérée	nulle
Modérée	modérée		
Forte		nulle	

Critères de Paulus (modifiés)

Ils donnent un résultat en 2 niveaux de réponse : (répondeur ou non répondeur aux critères de Paulus) et un patient est qualifié de « répondeur » s'il satisfait aux critères suivants :

- durée de la raideur matinale (RM) absente ou réduite de 50 % ;
- diminution du NAD de ≥ 50 % ;
- diminution du NAG de ≥ 50 % ;
- VS ≤ 30 mm à 1 heure pour les femmes et ≤ 20 mm à 1 heure pour les hommes (critères de Paulus : 20 % d'amélioration dans ≥ 4 des critères suivants : NAD, NAG, RM, VS, EVA activité maladie patient et médecin améliorés de 2 points sur une échelle de 5).

Autres outils d'évaluation clinique

Indice articulaire de Ritchie : il évalue le nombre d'articulations douloureuses (sur 26) en donnant un score à chacune (0 = pas de douleur, 1 = douleur à la pression, 2 = grimace du patient, 3 = mouvement de retrait du patient). Le score maximal est de 78.

Force de préhension

Elle est mesurée avec un sphingomanomètre.

Indices fonctionnels et de qualité de vie

Indice de handicap HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Autoquestionnaire où on demande au patient une cotation de 0 à 3 (0 = aucune difficulté, 1 = quelques difficultés, 2 = beaucoup de difficultés, 3 = impossible) de 8 domaines d'activités. L'indice global est compris entre 0 et 3 :

- indice HAQ > 2 = handicap sévère ;
- indice HAQ < 1 = handicap peu important ;
- réduction du HAQ $\geq 0,22$ = réponse cliniquement significative ;
- HAQ modifié : ce questionnaire est une version raccourcie du HAQ utilisée dans les publications, mais qui ne possède pas de traduction validée en français.

Indice de qualité de vie SF-36 (non spécifique des maladies rhumatismales)

36 questions sont posées dans 8 domaines de la santé : fonction physique, douleur, bien-être général et mental, vitalité, sociabilité, bien-être physique et émotionnel. En additionnant les scores de ces 8 domaines, on obtient un score résumant la composante physique, et mentale. Le score total varie de 0 à 100 (100 = état optimal).

Indice de qualité de vie AIMS 2 (Arthritis Impact Measurement scale, spécifique de la PR), validé en langue française sous le nom de Score EMIR (échelle de mesure de l'impact de la PR).

Autoquestionnaire comportant 72 questions (ou 26 questions pour l'EMIR court) à choix multiple sur les activités des 4 dernières semaines (choix entre « tous les jours », « presque tous les jours », « certains jours », « rarement », « jamais »).

Évaluation structurale

Deux scores radiologiques sont le plus souvent utilisés dans les études.

Score radiologique de Sharp modifié par van der Heijde

Associe un score d'érosions et un score de pincements articulaires :

- le score d'érosions : évalue 16 articulations pour chaque main (coté de 0 à 5) et 6 articulations pour chaque pied (coté de 0 à 10). Le score total est de 160 pour les mains et 120 pour les pieds, ce qui porte le score d'érosions de 0 à 280 ;
- le score de pincements : évalue 15 articulations pour chaque main (coté de 0 à 4) et 6 articulations pour chaque pied (coté de 0 à 4). Le score total est de 120 pour les mains et 48 pour les pieds, ce qui porte le score de pincements de 0 à 168 ;
- le score de Sharp modifié total varie donc de 0 à 448.

Le score de Sharp classique ne prend pas en compte les articulations des avant-pieds.

Score radiologique de Sharp modifié par Genant

Quatorze sites articulaires sont cotés pour les érosions au niveau des mains avec un score de 0 à 98. Treize sites articulaires sont cotés pour le pincement au niveau des mains avec un score de 0 à 104. Après avoir additionné ces 2 chiffres, chaque score est normalisé sur une échelle de 0 à 100. Pour les 2 mains, le score total varie de 0 à 200.

Score de Larsen

Évalue l'ostéopénie, les érosions et le pincement. Chaque articulation est cotée de 0 à 5 en fonction de la sévérité de l'atteinte radiologique (0 = pas de lésion, 5 = destruction articulaire très sévère). Aux mains, les métacarpophalangiennes (MCP) et les interphalangiennes proximales (IPP) des 2^e au 5^e rayons sont cotées. Les poignets sont divisés en 4 quadrants.

Aux pieds, les 4 dernières métatarsophalangiennes (MTP) sont cotées. Le score total est de 160.

Il existe un score de Larsen modifié par Scott (1994), afin de mieux évaluer les radiographies des PR modérées et/ou débutantes : le grade 1 du score de Larsen correspondant à une ostéoporose périarticulaire et à un gonflement des parties molles est jugé trop subjectif, et remplacé par 2 sous-stades : stade 1a (ostéoporose périarticulaire ou gonflement retenu seulement si majeurs) et stade 1b (érosion de moins de 1 mm présente à 2 sites de l'articulation).

Variantes de mesures de la progression radiologique

On peut donner les résultats structuraux en termes de :

- pourcentage de patients sans progression radiologique ;
- pourcentage de patients ayant au moins une nouvelle érosion.

1.1.7 Efficacité des différents traitements de fond classiques *versus* placebo ou autre DMARD

Le nombre d'articles lus concernant ces traitements a été de 158, seuls 50 d'entre eux ont été sélectionnés (recherche 1956-2006). Les autres articles ont été exclus pour les raisons suivantes : méthodologie inadaptée (= 36), article ne répondant pas à la question posée (= 29), revue générale (= 40), article avec étude redondante (= 3).

► Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un antimétabolite. C'est un analogue de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme, bloquant la synthèse de l'ADN. Son antidote est l'acide folinique (Lederfoline®). Il est utilisé en cancérologie depuis de nombreuses années à forte dose et a été employé plus récemment dans la PR à posologie beaucoup plus faible (7,5 à 25 mg par semaine *per os* (cp à 2,5 mg) ou IM (seringues à 5 ou 25 mg). Le dossier d'évaluation d'une nouvelle forme galénique du MTX en sous-cutané (MÉTOJECT®, seringues de 7,5 à 25 mg), qui a obtenu une AMM dans la PR, a été soumis à la commission de transparence. Le prix est en attente.

Dix-sept études sont détaillées ci-après (1-17).

Méta-analyses

Tableau 1. Méthotrexate <i>versus</i> placebo dans le traitement de la PR établie : méta-analyse Cochrane								
Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusion des articles/sélection	N articles N patients	Population/type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Résultats			
					Intervention	Population	Efficacité	Sorties d'essai OR intervention/témoin
Suarez-Almazor <i>et al.</i> , 1998 (2) Niveau de preuve 1	RCT et CCT 1966 à 07/1997 Échelle JADAD 1996 (cf. annexe) Essais publiés	5 301	PR établies Intervention : MTX (po ou IM) ≥ 7,5 mg/sem Témoin : placebo	I : efficacité sur les critères OMERACT 1993 après 12 à 18 semaines de traitement (cf. annexe) II : sorties d'essais	I : MTX po (4/5) ou IM (1/5) 7,5 à 25 mg/ sem T : placebo I = 161 T = 160	Âge = 47 - 60 ans Femmes = 71 - 89 % Durée d'évolution (4/5) = 8 - 14 ans FR + (4/5) = 87-97 % Échec d'autres traitements de fond = 100 % Prise de stéroïdes concomitante = 54 - 90 %	SMD NAD = -0,86 [IC-1.14, -0,58] p < 0,00001 SMD NAG = -0,65[IC 0,95, -0,36] p < 0,00001 SMD douleur = 1,02 [IC -1,33, -0,72] p < 0,00001 SMD EVA patient = 1,09 [IC -1,4, -0,78] p < 0,00001 SMD EVA médecin = 1,15 [IC -1,47, -0,84] p < 0,00001 SMD statut fonctionnel = 1,48 [IC -1,82, - 1,14] p < 0,00001 WMD VS = -9 [IC -18,2, 0,27] p = 0,06	OR sortie globale = 0,95 [IC 0,58, 1,58] p = 0,9 OR sortie pour inefficacité = 0,22 [IC 0,09, 0,52] p = 0005 OR sortie pour effet secondaire = 3,47 [IC1,82, 6,64] p = 0,0002

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, SLZ = sulfasalazine, po = *per os*, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, OR = *odds-ratio*, MTX = méthotrexate.

Commentaires

La qualité méthodologique des essais est satisfaisante avec un score de JADAD de 5 sur 5 pour 3 études et à 4 sur 5 pour les 2 autres présentées. Deux essais sont en cross-over. Il existe une hétérogénéité statistiquement significative parmi les essais pour tous les critères sauf pour le NAD, mais le MTX est efficace avec les modèles à effet randomisés (malgré l'élargissement des intervalles de confiance). Il n'existe pas de différence significative pour la VS.

La principale cause d'arrêt du MTX est l'élévation des transaminases (dans 1 étude seulement (17)). Il n'y a pas de données concernant l'évolution radiologique du fait de la trop courte durée des études.

Conclusion

L'efficacité clinique du MTX *versus* placebo dans le traitement de la PR établie est démontrée sur 6 des 7 critères OMERACT disponibles. Il n'y a pas d'efficacité démontrée sur la VS.

Dans cette méta-analyse, il n'y a pas de données disponibles sur l'évaluation structurale du MTX en monothérapie *versus* placebo du fait de la trop courte durée des études.

On ne peut conclure sur la tolérance et l'efficacité à long terme du fait de la durée trop courte des études.

RCT Comparaison MTX versus autres DMARDS en monothérapie

Tableau 2. Comparaison MTX versus autre DMARD en monothérapie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
				À 36 sem	MTX	AUR	≠ entre les 2
Weinblatt et al., 1990 (15) Niveau de preuve 1 Comparaison MTX po versus AUR	RCT multicentrique double aveugle PR critères ACR 1987 évoluant depuis 6 mois, active (3 des critères suivants : NAD ≥ 6, NAG ≥ 3, VS > 28 mm et RM > 45 mn) Échec de ≥ 2 AINS, HCQ ou SSZ antérieur autorisé Critères d'exclusion bien définis AINS et corticothérapie ≤ 10 mg/j autorisés N = 281 Calcul du NSN sur l'EVA activité maladie et le NAD Analyse en intention de traiter Durée : 36 semaines	A : MTX 7,5 à 15 mg/sem po selon la réponse clinique N = 138 B : AUR 6 à 9 mg/j po selon la réponse clinique N = 143 Pas de différence entre les groupes	I : EVA activité maladie médecin et patient (échelle 0-4), NAD (/68), NAG (/66)	Changement EVA activité médecin	1,01	0,55	p < 0,01
			II : index articulaire (NAD et NAG sur échelle 0-3) VS	Changement EVA activité patient	1,13	0,51	p < 0,01
			Durée de raideur matinale Temps de marche de 50 m	Changement NAD	14,4	7,7	p < 0,01
			Force de préhension EVA douleur HAQ	Changement NAG	11,5	6,2	p < 0,01
			Amélioration marquée : réduction > 50 % du NAD, NAG et changement de 2 points sur les échelles d'activité maladie	Réduction > 50 % du NAD	70 %	41 %	p < 0,01
				Réduction > 50 % du NAG	63 %	39 %	p < 0,01
				Effets secondaires	73 %	83 %	-

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, RM = raideur matinale, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, SLZ = sulfasalazine, HCQ = hydroxychloroquine, AUR = auranofine, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, EVA = échelle visuelle analogique, VS = vitesse de sédimentation, MTX = méthotrexate.

Tableau 2 (suite). Comparaison MTX <i>versus</i> autre DMARD en monothérapie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critères de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
				À 36 semaines	MTX	SdO	≠ entre les 2
Rau et al., 1997 (7) Niveau de preuve 4 Comparaison MTX IM <i>versus</i> SdO	RCT bicentrique double aveugle PR critères ACR 1987 évoluant depuis 4 mois, active (3 des critères suivants : NAD ≥ 9, NAG ≥ 9, VS > 20mm hommes et 30 mm femmes ou RM > 1h) et érosives Critères d'exclusion bien définis AINS et corticothérapie ≤ 10 mg/j autorisés N = 174 Calcul du NSN sur le critère principal Analyse en intention de traiter Durée 12 mois	A : MTX 15 mg/sem IM N = 87 B : SdO 50 mg/sem IM N = 87 Pas de différence entre les groupes	I : rémission clinique : pas d'articulation gonflée, VS < 20 mm, pas de corticoïdes II : amélioration marquée : réduction > 50 % du NAD, NAG et VS, prednisone ≤ 5mg/j Taux d'échec de traitement (inefficacité ou toxicité)	Rémission clinique à 1 an :	11,5 %	24,1 %	p < 0,05
				Amélioration marquée :	68 %	76 %	p > 0,05
				Échec de traitement :	14 %	19 %	p > 0,05
				Sortie pour toxicité :	6 pat.	32 pat.	-
				Événement indésirable :	67 %	84 %	-

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARDs = disease modifying anti-rheumatic drugs = traitement de fond, SDO = sels d'or, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, EVA = échelle visuelle analogique, VS = vitesse de sédimentation, MTX = méthotrexate, NSN = nombre de sujets nécessaires.

Tableau 2 (suite). Comparaison MTX <i>versus</i> autre DMARD en monothérapie : RCT							
Auteurs, année niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement Principal (I), Secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
				À 48 semaines	AZA	MTX	≠ entre les 2
Jeurissen <i>et al.</i>, 1991 (13) Niveau de preuve 3 Comparaison MTX versus AZA sur la progression radiographique	RCT multicentrique double aveugle PR critères ACR 1987, active (3 des critères suivants : NAD ≥ 6, NAG ≥ 3, VS > 28 mm ou RM > 45 mn) Échec ou toxicité des SdO, AUR, HCQ, SSZ ou DP Critères d'exclusion bien définis AINS et corticothérapie ≤ 10 mg/j autorisés N = 64 Calcul du NSN sur l'apparition d'érosions Analyse en intention de traiter Durée : 48 semaines	A : MTX 7,5 à 15mg/sem po N = 31 B : AZA 100 à 150 mg/j po N = 33 Pas de différence entre les groupes	I : changement du score radiographique (score de Sharp modifié pour les mains/160, autre score pour les pieds/120) (1 lecteur, lecture en aveugle, chronologique, corrélation inter- observateurs : R = 0,67 à 0,98 ; et intra- observateurs : R = 0,99) II : bonne amélioration globale : amélioration modérée ou partielle Taux d'échec de traitement (inefficacité ou toxicité)	Amélioration clinique globale bonne et modérée :	70 %	90 %	NS
				Nombre moyen de nouvelles érosion :	5,3	1,8	p = 0,01
				Changement du score total moyen :	8,6	4,7	3,9 [IC0,3, + 7,4]
				Changement score total > 10 :	11 %	43 %	p = nd
				Stabilisation radio :	10 %	29 %	p = nd
				Nombre de sorties pour toxicité :	13	2	p < 0,03

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, SLZ = sulfasalazine, SDO = sels d'or, AUR = auranofine, HCQ = hydroxychloroquine, Dp = D-pénicillamine, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, VS = vitesse de sédimentation, MTX = méthotrexate.

Commentaires

Étude Weinblatt *et al.* (15) (niveau de preuve 1)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : le FR est positif chez 64 à 70 % des patients, la durée moyenne d'évolution de la PR varie de 68 à 73 mois, les corticoïdes sont présents chez 22 à 27 % des patients. L'adaptation posologique est réalisée chez 43 % des patients sous MTX (et 41 % des patients sous placebo de MTX) et chez 22 % des patients sous AUR (et 18 % des patients sous placebo de AUR). Les sorties d'essai sont de 25 % pour le groupe placebo et 44 % pour le groupe AUR ($p < 0,01$). Les effets secondaires sont de 7 % pour le groupe MTX (stomatite et rash) et 22 % pour le groupe AUR (diarrhée surtout) ($p < 0,01$).

Étude Weinblatt *et al.* (16) (niveau de preuve 3)

Weinblatt *et al.* ont étudié l'efficacité structurale du MTX *versus* AUR à partir de la même population (15). Les radiographies sont disponibles chez 167 patients, lues par 4 radiologues, avec lecture en aveugle et non chronologique. Concernant l'évaluation de la reproductibilité de la mesure, les auteurs précisent juste que le coefficient de corrélation de Pearson parmi les lecteurs varie de 0,21 à 0,6 pour les érosions, et de 0,22 à 0,55 pour le pincement. Pour l'évaluation des érosions, les 4 lecteurs sont en accord dans 72 % des cas et 3 lecteurs sur 4 sont en accord dans 94 % des cas. Il n'y a pas de calcul du nombre de sujets nécessaire. À 9 mois, il existe une aggravation d'un score moyen d'érosion (Sharp modifié par Genant) significativement plus importante dans le groupe AUR que MTX (+ 1,67 *versus* + 0,6, $p = 0,04$). Les résultats sont similaires pour le score de pincement (+ 1,36 *versus* + 0,42, $p = 0,007$).

Étude Weinblatt *et al.* (5) (niveau de preuve 3)

Ces auteurs ont suivi prospectivement les mêmes patients sur 5 ans pour évaluer l'efficacité et la tolérance du MTX à long terme. 64 % poursuivent le MTX à 5 ans. Une amélioration significative de tous les paramètres cliniques, du statut fonctionnel et de la VS est notée à la fin de l'étude par rapport à l'état initial ($p = 0,0001$).

Conclusion sur la comparaison des traitements MTX-AUR

Le MTX est supérieur à l'AUR sur 4 critères cliniques à 9 mois (NAD, NAG, EVA activité maladie évaluée par le patient et le médecin) (15) (niveau de preuve 1) et sur la progression radiographique à 9 mois (16) (niveau de preuve 3).

Étude Rau *et al.* (7) (niveau de preuve 4)

Des faiblesses méthodologiques sont à noter : cette étude a pour vocation d'être une étude d'équivalence, mais se veut en ITT, ce qui est inadapté. La valeur précise du petit p n'est pas notée pour le résultat du critère d'évaluation principal (il est juste mentionné $p < 0,05$). Les auteurs utilisent un test du log-rank ce qui peut être critiquable dans la mesure où il n'y a que 5 temps de suivi. En outre la différence obtenue avec le test du log-rank est due à un effet un peu plus précoce dans un groupe, mais à 1 an, il n'y a pas de différence entre les groupes (si on recalcule le p , il est de 0,08) à 12 mois. Il n'y a pas de supplémentation par folates. Concernant les résultats de l'efficacité : en analysant les patients ayant complété l'étude à 1 an, tous les paramètres cliniques et biologiques sont significativement améliorés par rapport à l'inclusion, sans différence entre les 2 groupes.

Les données structurales de cette étude sont présentées par les mêmes auteurs dans un autre article (6) (niveau de preuve 4). Le calcul du nombre de sujets nécessaires est calculé sur des critères cliniques d'après l'étude (7) ci-dessus. Un score de 0 à 190 résultant d'une modification des scores de Larsen et Sharp est utilisé. En intention de traiter, à 12 mois, il n'existe pas de différence entre les 2 groupes de traitement (progression de + 6 pour le groupe MTX *versus* + 4,8 pour le groupe SdO, $p = 0,44$).

Conclusion sur la comparaison des traitements MTX-SdO

Les faiblesses méthodologiques des études présentées comparant l'efficacité du MTX avec les SdO nous obligent à les rétrograder en niveau de preuve 4. Ces données ne permettent pas de conclure sur la comparaison d'efficacité de ces 2 traitements.

Étude Jeurissen et al. (13) (niveau de preuve 3)

Les réserves méthodologiques sont les suivantes : on ne peut pas savoir si le critère principal est significatif car les auteurs ne donnent pas de petit « p » mais seulement un intervalle de confiance qui est à la limite de la significativité pour ce critère d'évaluation principal. Par ailleurs, l'effectif de cette étude est très faible.

Les caractéristiques des populations sont : l'âge moyen est de 56-57 ans, la durée moyenne d'évolution de la PR est de 9,4 à 12,8 ans, le NAD varie de 22 à 23, le NAG est 18, le score d'érosion moyen à la base est pour AZA = 37,5, pour MTX = 34,4 (ns).

Les critères de réponse clinique sont les suivantes :

- bonne amélioration globale : ≥ 50 % d'amélioration d'au moins 3 variables (parmi les 4 suivantes : RM, EVA douleur, indice de Ritchie, VS) ;
- amélioration modérée ou partielle : 30-50 % d'amélioration de 2 des 4 variables.

À 48 semaines, seulement 12 patients du groupe AZA restent dans ce groupe, et 24 du groupe MTX poursuivent le MTX. Le changement moyen du score d'érosion et du score total est meilleur dans les 24 premières semaines de l'étude quel que soit le traitement.

Conclusion comparaison MTX-AZA

Avec d'importantes réserves méthodologiques, une seule étude publiée incluant des PR anciennes et actives a démontré, à 1 an de traitement, une supériorité du MTX sur l'AZA pour la progression radiographique.

Autres études évaluant le MTX

Voie d'administration du MTX

Lambert et al. ont étudié dans une étude contrôlée randomisée l'efficacité liée à l'augmentation de la dose hebdomadaire de MTX au-delà de 15 mg au cours de la PR établie (8) (niveau de preuve 2). 64 patients insuffisamment répondeurs au MTX *per os* utilisé entre 15 et 20 mg/sem sont traités par MTX 15 mg/sem IM pendant les 6 semaines. Le DAS 28 moyen initial est de 5,6 +/- 0,88. Cette modification de la voie d'administration entraîne une diminution du DAS 28 de 0,42 [IC 0,15, 0,69]. La maladie devient faiblement active (DAS 28 < 3,2) chez 6,25 % des patients. Puis les 54 patients pour qui le DAS reste > 3,2 sont randomisés en 2 groupes de traitements : un groupe témoin recevant MTX 15 mg/semaine IM et un groupe pour lequel la dose hebdomadaire de MTX IM est augmentée toutes les 4 semaines en cas de réponse insuffisante (DAS 28 > 2,5) jusqu'à 45 mg. À 22 semaines, les 2 groupes ne présentaient pas de différence significative en termes d'activité de la maladie et le nombre de patients atteignant un DAS 28 $\leq 3,2$ (critère d'évaluation principal) est similaire (3,7 % [IC -15, 15 %]) dans chaque groupe (soit 1 patient). Un événement indésirable sévère est noté dans chaque groupe mais les réactions mineures sont plus fréquentes dans le groupe augmentant les doses de MTX. Ainsi, modifier la voie d'administration du MTX apporte un bénéfice mineur mais augmenter la posologie n'améliore pas le contrôle de la maladie.

Hoekstra et al. (10) (niveau de preuve 3) se sont intéressés à la biodisponibilité de hautes doses de MTX administré par oral et en sous-cutané chez 15 patients présentant une PR évoluant depuis 7 ans. La dose médiane de MTX est de 30 mg [15, 40] et tous reçoivent une supplémentation en acide folique à doses variable sauf le jour de la prise de MTX. La biodisponibilité moyenne de la forme orale est de 0,64 [0,21, 0,96] comparée à l'administration sous-cutanée. L'aire sous la courbe de la concentration sérique de MTX est plus basse chez les patients recevant la forme orale ($p < 0,001$). Les auteurs émettent

l'hypothèse que chez des patients nécessitant de fortes doses de MTX, le passage à une forme sous-cutanée peut améliorer l'efficacité.

Comparaison MTX *versus* autre DMARD

Les études comparant le MTX au LEF avec un éventuel troisième bras placebo incluses dans la méta-analyse **Osiri et al.** (1) (niveau de preuve 1) ne mettent pas en évidence de différence entre ces 2 traitements actifs sur 5 des 6 critères OMERACT disponibles à 6 mois (seule l'EVA activité maladie patient est meilleure dans le bras LEF). Le LEF s'avère être plus efficace que le MTX à 12 mois sur le critère ACR 70, et à 24 mois sur la fonction. Il n'est pas mis en évidence de différence de progression structurale entre les 2 traitements.

Efficacité structurale du MTX

Strand et al. rapportent les résultats d'une étude comparant LEF avec placebo et MTX dans la PR (14) (niveau de preuve 3). 482 patients sont randomisés en 3 bras pour une durée de 12 mois. Cette randomisation est correctement effectuée, puis elle est stratifiée selon la durée d'arrêt du dernier DMARD (< ou > 8 semaines). L'objectif principal est la comparaison LEF *versus* placebo, et les comparaisons MTX-PCB et MTX-LEF sont secondaires, ce qui justifie pour les auteurs de ne pas faire d'ajustement des « p » malgré les nombreux tests statistiques effectués. Le critère principal d'évaluation est le taux de répondeurs ACR 20 à 52 semaines. La reproductibilité de la mesure radiographique n'est pas précisée, ni dans cette étude, ni dans l'article de Sharp **et al.** (4) qui reprend ces résultats. Le nombre de sujets nécessaire est calculé sur le NAD, le NAG et l'EVA activité maladie mais pas sur le critère principal (calcul fait après le début de l'étude et correct pour le taux de réponse ACR), et n'est pas chiffré. Il n'est pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes de traitement actif sur le pourcentage de répondeurs ACR 20. Les résultats radiographiques sont disponibles pour 352 des 482 patients. En intention de traiter à 12 mois, la progression radiologique évaluée par le score de Sharp total est plus importante sous placebo que sous LEF et MTX : + 2,16 *versus* + 0,53 ($p \leq 0,01$) et + 0,88 ($p = 0,02$) respectivement). En comparant les 2 traitements actifs sur cette progression du score de Sharp, les résultats sont à la limite de la significativité ($p = 0,05$) en faveur du LEF.

Drosos et al. (11) (niveau de preuve 4) ont comparé le MTX avec la DP sur la progression structurale en reprenant les données d'un RCT antérieur. Il est à noter plusieurs biais et des faiblesses méthodologiques importantes : un petit effectif, seuls les répondeurs cliniques sont analysés, le score radiographique n'est pas conventionnel, il n'y a pas d'analyse en intention de traiter, ni de calcul du nombre de sujets nécessaire. Les radios des 30 patients de chaque groupe ayant eu un bénéfice clinique sont analysées selon un score similaire au score de Larsen. Il existe une progression significativement supérieure dans le bras DP *versus* MTX ($p = 0,025$). Sur le plan radiographique, dans le groupe DP, 22 patients sont stables, 8 sont aggravés et aucun n'est amélioré. Dans le groupe MTX, 15 sont stables, 9 sont aggravés et 6 sont améliorés.

Mortalité associée au MTX

Krause et al. (12) (niveau de preuve 3) ont étudié dans une étude observationnelle monocentrique si l'efficacité du MTX avait un impact sur la mortalité des patients présentant une PR sévère. Le ratio de mortalité standardisé (SMR) est calculé dans 4 groupes de patients selon leur réponse au traitement. 271 patients sont inclus et 88 décèdent (34,4 %). Dans le groupe ayant une amélioration clinique > 20 % à 1 an, le SMR = 1,64 [IC 1,11, 2,17], comparé à 4,11 [IC 2,56, 5,66] dans le groupe sans amélioration, et 5,56 [IC 3,29, 7,83] dans le groupe arrêtant le traitement dans la 1^{re} année. Les PR sévères ne répondant pas au MTX ont un pronostic péjoratif, alors que celles répondant bien ont un SMR se rapprochant de la population générale.

Données de tolérance de MTX

Remarque préliminaire

L'analyse de la littérature de la tolérance des DMARD présentés dans cet argumentaire ne peut pas être exhaustive. Nous nous limitons dans ce chapitre à l'étude des données de tolérance issues des essais présentés ci-dessus. Les données de tolérance à partir des fiches des RCP disponibles pour chaque DMARD sont présentées en annexe 11.

Pour de plus amples informations concernant la tolérance de ces produits, il est possible de se rendre sur le site de l'Afssaps². Sont présentées les études spécifiques de tolérance d'un produit et méta-analyses et les études de cohortes comportant des effectifs importants de patients.

Données de tolérance issues des essais présentés ci-dessus

Dans la méta-analyse **Cochrane** (2) (niveau de preuve 1), la principale cause d'arrêt du MTX est l'élévation des transaminases (dans 1 étude seulement) (17).

Dans la méta-analyse Cochrane comparant entre autres le LEF au MTX (1) (niveau de preuve 1), les arrêts de traitement pour effet secondaire sont plus fréquents dans le groupe LEF (RR 1,56 [IC 0,95, 2,55]). Les événements indésirables suivants sont significativement plus fréquents dans le groupe LEF : symptômes digestifs, réactions allergiques, alopecie, et HTA.

► Conclusion générale sur le MTX

L'efficacité clinique du MTX est prouvée *versus* placebo dans le traitement de la PR établie (2) (niveau de preuve 1).

En comparaison aux autres DMARD

L'efficacité clinique du MTX est supérieure à AUR dans une étude (15) (niveau de preuve 1).

On ne peut pas conclure sur la différence d'efficacité du MTX *versus* SdO (7) et (6) (niveau de preuve 4).

Il n'a pas été mis en évidence de différence sur l'efficacité clinique entre le MTX et le LEF (méta-analyse Cochrane (1) (niveau de preuve 1) sur 5 des 6 critères OMERACT disponibles à 6 mois.

L'efficacité structurale de MTX est prouvée *versus* placebo (14) (niveau de preuve 2).

Sur des études de faible qualité méthodologique, le MTX a démontré une efficacité structurale supérieure *versus* d'autres DMARD : AZA (13) (niveau de preuve 3), DP (11) (niveau de preuve 4), AUR (16) (niveau de preuve 3). On ne peut pas conclure sur la différence d'efficacité structurale du MTX *versus* SdO ((6) (niveau de preuve 4).

Les études n'ont pas mis en évidence de supériorité du MTX *versus* LEF sur la progression radiographique à 12 mois (1) (niveau de preuve 1).

Deux études récentes suggèrent un gain d'efficacité en passant à une forme parentérale en cas de réponse insuffisante à une forme orale (8) (niveau de preuve 2) et (10) (niveau de preuve 3).

MTX en association aux anti-TNF α

En se référant à la section 2-1-8 de l'argumentaire qui traite de l'efficacité des biothérapies *versus* placebo et *versus* autres DMARD, l'ensemble des études disponibles montre une supériorité de l'association MTX + anti-TNF α (adalimumab, étanercept, infliximab) par rapport à l'efficacité des anti-TNF α lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie.

Tolérance : le RCP ne hiérarchise pas les effets secondaires en termes de fréquence. L'élévation des transaminases est la principale cause d'arrêt de traitement dans 2 études (2) (niveau de preuve 1) (9) (niveau de preuve 1).

² Source Internet : <http://agmed.sante.gouv.fr>

Étude au long cours : dans une méta-analyse comparant sur un long terme les différents traitements de fond ((3) (niveau de preuve 3), cf. chapitre études au long cours, le risque relatif d'arrêt de traitement à 60 mois est meilleur comparé à la SSZ (RR arrêt global = 1,6 $p < 0,0001$) et aux SdO (RR arrêt global = 1,4 $p < 0,0001$).

Une seule étude suggère une diminution de la mortalité chez les patients répondeurs au MTX ((12) (niveau de preuve 3).

► **Acide folique et acide folinique**

Les données fournies par la méta-analyse Cochrane (2) et d'autres RCT (18) évaluant le MTX montrent que la toxicité de ce produit est un facteur limitant de son utilisation chez certains patients (une toxicité légère apparaîtrait chez 60 % des patients, et 7 % à 30 % arrêteraient le MTX dans la 1^{re} année de traitement du fait de la toxicité). Ce produit est un antimétabolite qui a des effets antagonistes sur le métabolisme des folates. Des effets secondaires sont rapportés à cet effet antagoniste. Il est donc justifié d'évaluer l'effet d'une supplémentation en folates sur l'efficacité et la tolérance du MTX dans la PR établie. Deux traitements sont disponibles : l'acide folique (*per os*) et l'acide folinique (IM ou *per os*).

Les posologies habituellement utilisées dans la PR sont :

- acide folique (Speciafoldine[®] cp de 0.4 et 5 mg) : 5 à 30 mg/sem ;
- acide folinique (Lederfoline[®] cp de 5mg ou Folate de Calcium[®] ampoules 5 mg) : 5 à 30 mg/sem.

Six études sont présentées dans l'argumentaire (2,9,18-21).

Tableau 3. Acide folique et acide folinique *versus* placebo dans le traitement de la PR établie traitée par méthotrexate : méta-analyse Cochrane

						Résultats	
Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusions des articles/sélection	N articles N patients	Population/ type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention Population	Effets secondaires digestifs	Efficacité du MTX
Ortiz et al., 1999 (19) Niveau de preuve 1	RCT 1966 à 06/1999 Échelle JADAD I = 147 1996 (cf. annexe) Essais publiés	7 307 (A. folinique = 80 ; A. folique = 67) T = 160	PR répondant aux critères ACR 1987 Âge > 18 ans Intervention : MTX (po ou IM) ≤ 20 mg/sem + suppl. en folates Témoin : MTX (po ou IM) ≤ 20 mg/semaine + placebo	I : efficacité sur la réduction des effets secondaires digestifs et hématologiques du MTX II : réduction de l'efficacité du MTX NAD EVA activité maladie patient	I : MTX (po ou IM) posologie moyenne = 7,9-18,5 mg/semaine + 1 A. folinique (5/7) 2 A. folinique (2/7) 7 à 27,5 mg/sem T : MTX (po ou IM) posologie moyenne = 7,9-18,5 mg/sem + placebo	1) A. folique OR effets secondaires digestifs = 0,21 [IC 0,10, 0,44] p < 0,0001 2) A. folinique OR effets secondaires digestifs = 0,57 [IC 0,28, 1,15] p = 0,12	1) A. folique Efficacité du MTX pour faibles doses d'a. folique : WMD NAD = 2,46 [IC -6,08, 11,0] p = 0,6 WMD NAG = - 1,65[IC - 7,96, 4,66] p = 0,6 WMD EVA patient = 0,01 [IC - 0,5, 0,52] p = 1 Efficacité du MTX pour fortes doses d'a. folique : pas d'études 2) A. folinique Efficacité du MTX pour faibles doses d'a. folinique : WMD NAD = 0,8 [IC - 6,54, 8,14] p = 0,8 WMD NAG = - 0,69 [IC -4,78, 6,17] p = 0,8 WMD EVA patient = 0,14 [IC - 0,24, 0,52] p = 0,5 Efficacité du MTX pour fortes doses d'a. folinique : WMD NAD = 6,27 [IC 1,64, 10,90] p = 0,008 WMD NAG = 5,3[IC 0,03, 10,58] p = 0,05 WMD EVA patient = 0,04 [IC -0,67, 0,75] p = 0,9

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, po = *per os*, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, MTX = méthotrexate.

Commentaires : méta-analyse Ortiz et al. (19)

La supplémentation en folates, acide folique ou folinique, est faite quels que soient la posologie et le rythme d'administration. Les effets secondaires digestifs notés sont : stomatite, douleurs abdominales, anorexie, nausées ou vomissements, dyspepsie, diarrhée et constipation.

Les effets secondaires hématologiques sont les suivants : cytopénie, macrocytose, pancytopenie. Les effectifs et moyennes concernant ces effets ne sont pas précisés dans 5 sur 7 des études et ne sont donc pas reportés dans cette méta-analyse. Ces essais ne rapportent pas de différence significative qu'il y ait supplémentation ou non en folates.

La dose de folates de 5 mg/semaine est considérée comme la valeur seuil pour comparer les résultats de fortes et faibles doses de folates. La qualité méthodologique des études est évaluée par le score JADAD : score médian = 3,5, score JADAD = 5 (2 sur 7), = 4 (1 sur 7), = 3 (3 sur 7), = 2 (1 sur 7). Il existe une hétérogénéité statistique significative entre les essais ($X^2 = 6,38$) concernant l'acide folinique. Un essai évalue 2 dosages différents d'acide folique et est considéré comme 2 essais séparés.

Efficacité : l'analyse en sous-groupes des effets secondaires digestifs indique :

- selon la qualité des études, que la réduction est non significative pour les essais de qualité Jadad < 3,5 ;
- selon la posologie de folates : que la réduction est non significative pour des posologies de folates > 5 mg/semaine.

Concernant la réduction d'efficacité du MTX l'analyse est séparée selon la posologie de folates à la recherche d'un effet dose. Il n'y a pas de différence significative d'efficacité quel que soit le folate à faible dose. Il existe une augmentation du NAD pour des fortes doses d'acide folinique (non confirmé pour le NAG et l'EVA patient).

Tolérance : il n'y a pas de données concernant l'élévation des transaminases mais la durée des études est courte.

Il y a des possibles biais de publications dans cette méta-analyse et une absence de comparaison directe de l'acide folique *versus* acide folinique donc il est impossible de recommander une des 2 formes de supplémentation. Il n'y a pas d'analyse en sous-groupe pour dégager des populations qui bénéficieraient davantage de la supplémentation.

Conclusion de cette méta-analyse : une supplémentation à faibles doses d'acide folique réduit les effets secondaires digestifs chez les patients traités par MTX dans la PR établie, sans diminuer l'efficacité de ce DMARD. Pour l'acide folinique, la différence n'est pas significative.

Autres études

van Ede et al. (9) (niveau de preuve 1) ont étudié les effets des folates sur l'arrêt d'un traitement par méthotrexate pour toxicité dans un RCT de 48 semaines en double aveugle contre placebo. 434 PR traitées par MTX (7,5 à 25 mg/semaine selon la réponse clinique) sont randomisées en trois groupes : placebo, acide folique (1 mg/j), acide folinique (2,5 mg/semaine). Le nombre de sujets nécessaire est calculé sur le critère d'évaluation principal (arrêt du MTX pour toxicité).

Efficacité : à 48 semaines, en intention de traiter, les arrêts de traitement pour toxicité surviennent chez 38 % des patients sous placebo, *versus* 17 % dans le groupe acide folique et 12 % dans le groupe acide folinique ($p < 0,001$ pour les 2 *versus* placebo).

Il n'y a pas de différence retrouvée entre les 2 folates ($p = 0,29$).

Ces arrêts sont principalement dus à une élévation des transaminases (53 % dans le groupe placebo *versus* 13 % et 17 % dans les groupes acide folique et acide folinique, $p < 0,001$ *versus* placebo). En analyse en régression logistique multiple, l'alcool n'interfère pas sur ces résultats. Les autres événements indésirables ne sont pas statistiquement différents entre les groupes de traitements (digestifs ou cutanéomuqueux). L'efficacité semble être similaire entre les groupes, sur le DAS 28 et sur le pourcentage de répondeurs ACR (sachant que l'étude n'était pas formatée pour cela). Les doses finales de MTX sont supérieures dans les 2 groupes folates (18 et 16 mg/sem *versus* 14,5 mg/sem dans le groupe placebo, $p < 0,001$ et $p = 0,017$ *versus* placebo respectivement).

Griffith et al. (20) (niveau de preuve 2) ont étudié l'effet de l'arrêt de la supplémentation en acide folique (5 mg/j) sur l'efficacité et la tolérance du MTX (< 20 mg/semaine) dans un essai prospectif randomisé double aveugle *versus* placebo chez 75 PR établies. Le nombre de sujets nécessaire est calculé d'après une autre étude, sur le nombre de patients qui rapportent une toxicité secondaire au MTX, mais pas sur le critère d'évaluation principal d'évaluation (nombre de sorties d'essai). Il s'agit de PR anciennes (15 ans d'évolution), traitées par MTX depuis plus de 2 ans 1/2, et supplémentées depuis 36 mois dans le groupe poursuivant le traitement par acide folique *versus* 14 mois dans le groupe placebo (ns).

À 1 an, 33 % de tous les patients sortent de l'essai, 21 % dans le groupe sous acide folique et 46 % dans le groupe placebo ($p = 0,02$). Il n'y a pas de sortie d'essai pour élévation des transaminases quel que soit le groupe de traitement. Il y a 2 sorties d'essai pour neutropénie dans le groupe placebo.

Il n'existe pas de différence entre les groupes pour la fréquence des effets secondaires mineurs à 1 an, mais les nausées sont plus souvent rapportées dans le groupe placebo à 9 mois (45 % *versus* 9 %, $p < 0,001$). L'efficacité est comparable entre les groupes, avec quelques différences significatives sur certains critères cliniques à certaines dates d'évaluation en faveur du groupe placebo, mais ces données ne permettent pas de conclure.

Kahan et al. (21) (niveau de preuve 3) ont étudié l'effet de l'acide folique sur l'efficacité du MTX en reprenant les résultats de 2 RCT de 12 mois comparant MTX et LEF. Les données de ces patients sont regroupées en raison de la similitude des critères d'inclusion. 668 PR sont donc prises en compte, dont 225 traitées par acide folique (1 à 2 mg/j) et 443 témoins. Les groupes ne sont pas comparables à la base sur le DAS, le poids, la durée de la maladie. Ils utilisent 4 méthodes de « mise en vis-à-vis » pour ajuster les différences à la base entre les groupes. Les conclusions divergent selon la méthode utilisée. Pour l'ACR 20, ils trouvent que l'efficacité du MTX seul *versus* MTX + folate diffère significativement avec les méthodes « radius » et la méthode d'analyse statistique « nearest neighbor », mais ne diffère pas significativement avec les méthodes d'analyses statistiques « stratification » et « kernel ». Cette étude ne permet pas de conclure.

► Conclusion générale sur les folates

L'efficacité d'une supplémentation en acide folique pour réduire les effets secondaires digestifs est démontrée (19) (niveau de preuve 1).

Il existe une efficacité d'une supplémentation en folates en général pour réduire l'élévation des transaminases, et les arrêts de traitement pour toxicité (9) (niveau de preuve 1), chez les patients traités par MTX dans la PR établie. L'efficacité du MTX n'est pas diminuée (19) (niveau de preuve 1).

Cette efficacité se poursuit au long cours et son arrêt semble entraîner une majoration des effets secondaires (20) (niveau de preuve 2). Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la supériorité d'une des 2 supplémentations, sur les posologies optimales, et sur les populations devant bénéficier préférentiellement de ce traitement.

► Léflunomide

Le LEF est un antimétabolite qui inhibe la synthèse de novo des pyrimidines de façon sélective en bloquant une enzyme (dihydro-orotate déshydrogénase). Il agit donc en inhibant la prolifération lymphocytaire T dans la PR active en bloquant la synthèse d'ADN et le cycle cellulaire. Les posologies utilisées dans la PR sont de 20 mg/j en une prise *per os*. Le RCP indique une posologie de 10 à 20 mg/j dans la PR et préconise une dose de charge de 100 mg/j pendant 3 jours pour accélérer l'efficacité du produit.

Un consensus international recommande de ne plus débiter le traitement par une dose de charge (22).

Huit études sont détaillées ci-dessous (1,4,14,22-26).

Cette méta-analyse compare le LEF *versus* placebo et *versus* autres DMARD (MTX et SSZ).

Tableau 4. Léflunomide <i>versus</i> placebo et <i>versus</i> autres DMARD dans le traitement de la PR établie : méta-analyse Cochrane.							
Auteurs, année	Critères d'inclusion des articles/ sélection	Population Type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention	Population	Résultats Efficacité	Sorties d'essai OR intervention/ témoin
Osiri et al., 2002 (1)	RCT et CCT de durée ≥ 6 mois 1966 à 12/2001 Échelle JADAD 1996 (cf. annexe) Essais publiés ou non : 6 LEF:1144 placebo : 312 MTX :680 SSZ : 132	PR répondant aux critères ACR 1987 et actives (≥ 2 critères parmi ces 4 : NAD, NAG, raideur matinale, élévation de la VS ou CRP) Âge > 18 ans Intervention : léflunomide 20-25 mg/j (après dose de charge) Témoin : placebo ou autre DMARD	I : efficacité sur les critères ACR et OMERACT à 6 mois (cf. annexe) NB : statut fonctionnel mesuré avec le score MHAQ (cf. annexe) ; dommages radiologiques évalués par le score de Sharp (score total, cf. annexe) II : indices de qualité de vie Sorties d'essai	I : LEF po 20 mg/j (5/6) ou 5 à 25 mg/j (1/6) T : placebo (3/6) ou MTX 10 à 15 mg/sem IM (2/6) ou SSZ 2 g/j po (1/6)	PR active Âge (4/6) = 51-59 ans Femmes (4/6) = 1029-83 % Durée d'évolution (4/6) = 3,7-8,3 ans Nombre DMARD antérieurs = 0,8-1,1 Corticothérapie associée (5/6) = autorisée	1) LEF <i>versus</i> placebo RR critères ACR 20 = 0,52 [IC 0,4, 0,66] SMD NAD = -0,57 [IC - 0,72, - 0,42] SMD NAG = -0,49[IC - 0,64, - 0,34] WMD douleur = -13,8 [IC - 15,9, - 11,7] SMD EVA patient = - 0,64 [IC - 0,79, - 0,49] SMD EVA médecin = - 0,67 [IC - 0,82, - 0,52] SMD statut fonctionnel = - 0,69 [IC - 0,85, - 0,54] WMD VS = -7,9 mm [IC -11, - 4,9] p < 0,00001 WMD dommages radio = - 4,65 points [IC - 7,2, - 2,1] p = 0,0004 2) LEF <i>versus</i> MTX OR critères ACR 20 = 0,84 [IC 0,56, 1,27] p = 0,4 WMD NAD = - 0,13 [IC - 1,74, 1,48] p = 0,9 WMD NAG = 0,32 [IC - 0,9, 1,54] p = 0,6 WMD douleur = - 4,98 [IC - 10,47, 0,51] p = 0,08 WMD EVA patient = - 0,74 [IC -1,3, - 0,18] p = 0,01 WMD EVA médecin = - 0,47 [IC - 1, 0,06] p = 0,08 WMD statut fonctionnel = donnée non disponible à 6 mois WMD VS = 0,04 mm [IC -4,13, 4,21] p = 1 WMD dommages radio = donnée non disponible	1) LEF <i>versus</i> placebo RR Sortie globale = 0,70 [IC 0,59, 0,83] OR sortie pour effet secondaire = 2,71 [IC 1,72, 4,28] p = 0,00002 2) LEF <i>versus</i> MTX RR Sortie globale = 1,24 [IC 1,02, 1,51] OR sortie pour inefficacité = nd OR sortie pour effet secondaire = nd

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, SSZ = sulfasalazine, MTX = méthotrexate, LEF = léflunomide, cyclo = cyclophosphamide, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, MHAQ = *Health Assessment Questionnaire* modifié, OR = *odds-ratio*, RR = risque relatif, NNT = nombre de patients à traiter pour éviter un événement, ns = non significatif, nd = donnée non disponible.

Tableau 4 (suite). Léflunomide *versus* placebo et *versus* autres DMARD dans le traitement de la PR établie : méta-analyse Cochrane.

Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusion des articles/ N articles N patients	Population/ type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Résultats			
Osiri et al., 2002 (1) Niveau de preuve 1	RCT et CCT de PR répondant aux critères ACR 1987 et actives (≥ 2 critères parmi ces 4 : NAD, NAG, raideur matinale, élévation de la VS ou CRP) LEF:1144 placebo : 312 MTX : 680 SSZ :132	Intervention : léflunomide 20 - 25 mg/j (après dose de charge) Témoin : placebo ou autre DMARD	I : efficacité sur les critères ACR et OMERACT à 6 mois (cf. annexe) NB : statut fonctionnel mesuré avec le score MHAQ (cf. annexe) ; dommages radiologiques évalués par le score de Sharp (score total, cf. annexe) II : indices de qualité de vie Sorties d'essai	I : LEF po 20 mg/j (5/6) ou 5 à 25 mg/j (1/6) T : placebo (3/6) ou MTX 10 à 15 mg/sem IM (2/6) ou SSZ 2 g/j po (1/6)	PR active Âge (4/6) = 51-59 ans Femmes (4/6) = 29-83 % Durée d'évolution (4/6) = 3,7-8,3 ans Nombre DMARD antérieurs = 0,8 – 1,1 Corticothérapie associée (5/6) = autorisée	3) LEF <i>versus</i> SSZ OR critères ACR 20 = 1,06 [IC 0,65, 1,72] p = 0,8 WMD NAD = -1,6 [IC -3,44, 0,24] p = 0,09 WMD NAG = -1 [IC -2,49, 0,49] p = 0,2 WMD douleur = -7,5 [IC - 14,2, - 0,8] p = 0,03 WMD EVA patient = -0,0 [IC -0,25, 0,25] p = 1 WMD EVA médecin = -0,1 [IC - 0,32, 0,12] p = 0,4 WMD statut fonctionnel = -0,25 point [IC - 0,42, - 0,08] p = 0,005 WMD VS = 9,2 mm [IC 3,5, 14,9] p = 0,002 WMD dommages radio = - 1,09 point [IC - 3,33, 1,15] p = 0,3	3) LEF <i>versus</i> SSZ RR sortie globale = 0,75 [IC 0,53, 1,07] ns OR sortie pour effet secondaire = 0,73 [IC 0,38,1,4] p = 0,4

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, SSZ = sulfasalazine, MTX = méthotrexate, LEF = léflunomide, cyclo = cyclophosphamide, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, HAQ = Health Assessment Questionnaire, MHAQ = Health Assessment Questionnaire modifié, OR = *odds-ratio*, RR = risque relatif, NNT = nombre de patients à traiter pour obtenir un événement, ns = non significatif, nd = donnée non disponible.

Commentaires : méta-analyse Osiri et al. (1)

La qualité des études selon le score de Jadad est : la médiane est de 3.5. Le score de Jadad est pour 3 études sur 6 égal à 3 ; pour 1 étude sur 6 le score est de 4 ; pour 2 études sur 6 il est de 5. Il existe une hétérogénéité statistique sur l'efficacité pour la comparaison au MTX et sur l'évaluation de certains effets secondaires (modèle d'effet aléatoire).

Comparaison versus placebo

Les valeurs de SMD (différence des moyennes standardisées) du compte articulaire à 6 mois correspondent à des réductions de 26 % du NAD et 13 % du NAG. La différence relative à 6 mois pour l'EVA activité maladie patient est de 21 %, pour l'EVA douleur de 23 %, pour le statut fonctionnel de 39 %. La diminution de la VS à 6 mois est de 15 %.

Tous les paramètres évalués à 6 mois sont confirmés à 12 mois, en particulier la réduction de la progression radiographique (WMD score de Sharp total = - 1,63 [IC - 2,78, - 0,48].

Les critères de réponses ACR :

- le RR de la réponse ACR 20 à 6 mois est égal à 0,52 [IC 0,40, 0,66] ;
- le RR de la réponse ACR 20 à 12 mois est égal à 0,50 [IC 0,36, 0,70] ;
- le nombre de patients à traiter pour obtenir un événement (NNT) pour qu'un patient supplémentaire réponde aux critères ACR 20 est 3,6 à 6 mois et 3,9 à 12 mois ;
- le nombre de patients à traiter pour obtenir un événement NNT pour qu'un patient supplémentaire réponde aux critères ACR 50 = 3,6 à 12 mois et réponde aux critères ACR 70 = 6,3 à 12 mois.

Les résultats de l'ensemble des scores de réponses ACR à 6 et 12 mois ne sont présentés qu'en termes d'OR et les RR ne sont donc pas présentés ici.

Comparaison versus SSZ

Seules les valeurs suivantes sont statistiquement en faveur du LEF à 6 mois : EVA douleur, l'indice fonctionnel HAQ. La VS à 6 mois est en faveur de la SSZ.

Seules les valeurs suivantes sont statistiquement en faveur du LEF à 24 mois : le NAD et le NAG ($\approx$ -3 articulations douloureuses et gonflées), l'EVA activité patient et médecin ($\approx$ -0,7 sur échelle de 10), l'EVA douleur, indice fonctionnel HAQ, les critères ACR 20 (RR = 0,73 [IC 0,57, 0,93]) et 50 (RR = 0,48 [IC 0,28, 0,80]).

Concernant la progression radiographique : aucune différence n'est mise en évidence à 6 et 12 mois quel que soit le score retenu (Sharp ou Larsen).

Concernant les critères de réponse ACR : il n'y a pas de différence mise en évidence à 6 et à 12 mois. À 24 mois le RR de la réponse ACR 20 sous LEF *versus* SSZ est de 0,73 [IC 0,57, 0,93]. Le RR de la réponse ACR 50 LEF *versus* SSZ est de 0,48 [IC 0,28, 0,80].

Comparaison versus MTX

Seule la valeur suivante est statistiquement en faveur du LEF à 6 mois : EVA activité maladie patient et MHAQ. Les données ne sont pas disponibles pour le HAQ et le score de Sharp.

Les valeurs suivantes sont statistiquement en faveur du LEF à 12 mois : critères ACR 70 (RR = 0,44 [IC 0,26, 0,77]).

Les valeurs suivantes sont statistiquement en faveur du LEF à 24 mois : amélioration du HAQ (- 0,6 *versus* - 0,37 pour le MTX, $p = 0,005$).

Il n'y a pas de différence mise en évidence concernant la progression radiographique à 12 et 24 mois (score de Sharp).

Les critères de réponse ACR : aucune différence n'est mise en évidence à 6, 12 et 24 mois, hormis le pourcentage de patients répondeurs ACR 70 à 12 mois (cf. plus haut).

Tolérance

Par rapport au placebo, sont observés des symptômes digestifs, une élévation des transaminases, des réactions allergiques, une alopécie, des infections (ns), un amaigrissement (ns) et une HTA (ns). Il n'y a pas d'effets indésirables statistiquement plus fréquents dans le bras LEF *versus* SSZ.

Dans le bras LEF *versus* MTX : les arrêts pour effets secondaires : RR 1,56 [IC 0,95, 2,55] sont en défaveur pour le LEF, et les événements indésirables les plus fréquents sont : des symptômes digestifs, des réactions allergiques, une alopécie, de l'HTA, et sont significatifs.

Conclusion

L'efficacité clinique du léflunomide *versus* placebo est démontrée sur tous les critères OMERACT (en particulier sur la progression radiographique) et sur les critères ACR 20 à 6 mois dans le traitement de la PR établie.

Cette efficacité se maintient à 1 an sur les mêmes critères, en particulier en ce qui concerne la progression radiographique.

Comparé aux autres DMARD, il n'est pas mis en évidence de différence :

- *versus* MTX sur 5 des 6 critères OMERACT disponibles à 6 mois. L'EVA activité maladie patient est en faveur du LEF ;
- *versus* SSZ sur 5 des 8 critères OMERACT. L'EVA douleur et le HAQ sont en faveur du LEF, tandis que la VS est en faveur de la SSZ.

Le LEF s'avère être plus efficace que le MTX :

- à 12 mois sur le critère ACR 70 ;
- à 24 mois sur le HAQ.

Le LEF est plus efficace que la SSZ à 2 ans, sur les critères ACR 20 et 50, sur le NAD, NAG, sur l'EVA activité maladie patient et médecin, le HAQ, démontrant son efficacité dans la PR à 2 ans.

RCT : autres études

Sharp et al. (4) (niveau de preuve 3) présentent les résultats structuraux de 3 RCT ayant évalué le LEF, le MTX et la SSZ :

- Emery **et al.** (23) : comparaison MTX-LEF ;
- Smolen **et al.** (24) : comparaison SSZ-LEF-PCB ;
- Strand **et al.** (14) comparaison MTX-LEF-PCB.

Ces 3 essais sont également inclus dans la méta-analyse de Osiri **et al.** (1) (niveau de preuve 1).

À 1 an, il existe un ralentissement de la progression radiographique avec ces 3 traitements *versus* placebo. Par contre, il n'est pas mis en évidence de différence d'efficacité structurale entre ces 3 DMARD à 1 an. Ces résultats sont donc concordants avec ceux de la méta-analyse Osiri.

Kalden et al. (25) (niveau de preuve 3) ont suivi pendant 5 ans en ouvert les patients qui avaient bénéficié du léflunomide dans 2 RCT présentés dans la méta-analyse ci-dessus et qui souhaitent poursuivre le traitement jusqu'à commercialisation du produit. 214 patients sont inclus, présentant des PR récentes (durée d'évolution moyenne = 4,1 ans [0,1, 26,6], 32 % sans autre DMARD antérieur. La durée moyenne de suivi est de 4,6 ans [2,8, 5,8]. Le pourcentage de répondeurs ACR 20, 50, 70 est respectivement de 69 %, 43 %, 19,6 % et l'amélioration du score HAQ (0,5) est maintenue à 5 ans. Les données structurales ne sont pas disponibles. Aucun nouvel événement indésirable n'est répertorié (élévation ponctuelle de la TA chez 5,1 % des patients et une bonne tolérance hépatique selon les auteurs avec seulement 2,2 % d'arrêt pour élévation des transaminases durant la phase d'extension).

Larsen et al. (26) (niveau de preuve 3) ont étudié la progression radiographique à 24 mois des patients inclus dans un essai comparant LEF à SSZ et placebo inclus dans la méta-analyse Cochrane (1). Les patients du groupe placebo changent de traitement pour la SSZ. Les données de 65 patients sont disponibles à 24 mois (sur 228 patients à 6 mois). En intention de traiter, les bénéfices de la SSZ et du LEF sur le placebo obtenus à 6 mois seraient maintenus à 24 mois (variation du score de Larsen LEF = - 0,07, SSZ = - 0,03, pas de différence significative entre les 2 groupes).

Un groupe d'experts internationaux et multidisciplinaire s'est réuni pour préciser les modalités optimales d'utilisation du LEF dans la PR (22) (niveau de preuve 4). Les recommandations rédigées se basent sur les données de la littérature, les données individuelles des patients prenant part aux essais cliniques de phase II et III fournies par la firme, et les données de pharmacovigilance américaine (AETNA). Concernant la dose de

charge, les auteurs notent qu'elle entraîne une réponse thérapeutique plus rapide, mais qu'elle s'accompagne d'une plus grande incidence des nausées, des diarrhées et des arrêts de traitement. Ils recommandent de ne plus la faire, sauf pour les patients chez qui une réponse clinique rapide est nécessaire.

Données de tolérance

Les données de tolérance à partir de la fiche RCP disponible pour le léflunomide sont présentées en annexe 11. Pour de plus amples informations concernant la tolérance de ce produit, il est possible de se rendre sur le site de l'Afssaps³.

Données de tolérance issues des essais présentés ci-dessus

Dans la méta-analyse Cochrane (1) (niveau de preuve 1) : par rapport au placebo, les événements indésirables suivants sont plus fréquents dans le bras LEF : symptômes digestifs, élévation des transaminases, réactions allergiques, alopecie, infections (ns), amaigrissement (ns) et HTA (ns).

Par rapport à SSZ, il n'existe pas de différence en termes d'événements indésirables par rapport au MTX : les arrêts pour effets secondaires sont plus fréquents dans le groupe LEF (RR 1,56 [IC 0,95, 2,55]) et les événements indésirables suivants sont significativement plus fréquents dans le groupe LEF : symptômes digestifs, réactions allergiques, alopecie, et HTA.

► Conclusion générale sur le léflunomide

Efficacité

L'efficacité clinique du LEF est démontrée :

- *versus* placebo dans la PR établie (1) (niveau de preuve 1) ;
- comparé aux autres DMARD (1) (niveau de preuve 1).

Versus MTX, l'efficacité du LEF n'est pas différente sur 5 des 6 critères OMERACT disponibles à 6 mois (EVA activité maladie patient est en faveur du LEF). À 24 mois, le LEF est supérieur au MTX sur le HAQ.

Versus SSZ, l'efficacité du LEF n'est pas différente sur 5 des 8 critères OMERACT à 6 mois. L'EVA douleur et le HAQ sont en faveur du LEF, tandis que la VS est en faveur de la SSZ. Une supériorité du LEF sur la SSZ apparaît à 2 ans sur les critères ACR 20 et 50, sur le NAD, NAG, EVA activité maladie patient et médecin, le HAQ.

L'efficacité structurale du LEF :

- est démontrée à 1 an *versus* placebo (1) (niveau de preuve 1) ;
- il n'est pas mis en évidence de différence significative :
 - par rapport au MTX jusqu'à 2 ans (1) (niveau de preuve 1),
 - par rapport à la SSZ à 1 an (1) (niveau de preuve 1) et à 2 ans (26) (niveau de preuve 3).

Tolérance

Les effets indésirables suivants sont considérés comme fréquents dans la RCP : leucopénie, réactions allergiques modérées, anorexie, amaigrissement (généralement non significatif), augmentation modérée de la pression artérielle, diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale, douleurs abdominales, élévation des transaminases, asthénie, alopecie. Par rapport aux autres DMARD, il n'existe pas de différence de tolérance *versus* SSZ (1) (niveau de preuve 1). La fréquence d'arrêt pour effets secondaires est plus élevée dans le bras LEF *versus* MTX (1) (niveau de preuve 1).

Étude à long terme

Une seule étude a démontré que l'efficacité clinique du LEF est maintenue à long terme (5 ans) (25) (niveau de preuve 3).

³ Source Internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/>

► Sulfasalazine

La sulfasalazine ou salazosulfapyridine est constituée de la conjugaison d'un salicylé, l'acide 5-aminosalicylique, et d'un sulfamide, la sulfapyridine (molécule active), reliés entre eux par un pont azoïque. Le mécanisme d'action de cette molécule est mal connu. La sulfasalazine pourrait agir localement sur le tube digestif car elle induit notamment une diminution des IgA sécrétoires. De plus cette molécule inhibe *in vitro* l'activité *natural killer* et diminue le chimiotactisme des polynucléaires.

La posologie recommandée par le RCP et celle habituellement utilisée dans la PR est de 2 g/j. Elle est atteinte progressivement par paliers réguliers d'1 cp (cp 500 mg).

Dix études sont détaillées ci-après (1,3,24,26-32).

recommandation suspendue

Tableau 5. Sulfasalazine <i>versus</i> placebo dans le traitement de la PR établie : méta-analyses								
Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusions des articles/sélection	N articles N patients	Population Type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention	Population	Résultats Efficacité	Sorties d'essai OR intervention témoin
Suarez-Almazor <i>et al.</i> , 1998 (27) Niveau de preuve 1 Méta-analyse Cochrane	RCT et CCT 1966 à 07/1997 Échelle JADAD 1996 (cf. annexe) Essais publiés	6 (4 pour le critère d'efficacité, 6 pour juger des sorties d'essai) - 468	PR établies Intervention : SSZ po ≥ 1,5 g/j Témoin : placebo	I : efficacité sur les critères OMERACT 1993 à 6 mois (cf. annexe) II : sorties d'essai	I : SSZ po 2 g/j (5/6) ou 3 g/j (1/6) T : placebo	Durée d'évolution : 3/6 : PR < 5 ans dont 1/6 : PR < 12 mois Âge = 42-57 ans Femmes 60-73 % Absence de DMARD antérieur = 4/6 Corticoïdes concomitants (2/6) = 0-28 % FR+ (3/6) = 0-67 %	SMD NAD = -0,49 [IC-0,75, -0,36] p = 0,0005 SMD NAG = -0,49 [IC -0,79, -0,12] p = 0006 SMD douleur = -0,42 [IC -0,72, -0,12] p = 0,005 WMD EVA patient = -0,23 [IC -0,46, 0,00] p = 0,05 WMD EVA médecin = -0,16 [IC -0,37, -0,06] p = 0.1 WMD statut fonctionnel = nd WMD VS = -17,6 mm [IC -22, -13] p < 0,00001	OR sortie globale = 0,70 [IC 0,48, 1,01] OR sortie pour inefficacité = 0,23 [IC 0,14, 0,37] OR sortie pour effet secondaire = 3 [IC 1,82, 4,99]

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, SSZ = sulfasalazine, po = *per os*, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, OR = *odds-ratio*, nd = non disponible.

Tableau 5 (suite). Sulfasalazine <i>versus</i> placebo dans le traitement de la PR établie : méta-analyses								
Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusions des articles/ sélection	N articles N patients	Population Type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Résultats			
					Intervention	Population	Efficacité	Sorties d'essai OR intervention/ témoin
Weinblatt et al., 1999 (28) Niveau de preuve 3	RCT 1966 à 1998 Critère de qualité des essais non évalué Essais publiés	15 Nombre de sujets non précisé	PR établies Intervention : SSZ (posologie non précisée) Témoin : placebo ou autre DMARD	I : efficacité sur NAD, NAG EVA activité maladie patient et médecin II : RM, EVA douleur, VS Sorties d'essai	I : SSZ po 2 g/j en moyenne T : placebo (8/15) HCQ (2/15) 350 mg/j DP (3/15) 667 mg/j SdO (4/15) 25 mg/sem Durée moyenne des études : 36 semaines	Durée d'évolution (13/15) = 38 - 97 mois Âge = 51-56 ans Femmes 65-77 % % patients avec DMARD antérieur (6/15) = 17-33 % Corticoïdes concomitants (10/15) = 0-20 % FR + (6/15) = 62-87 %	1) Amélioration SSZ vs PCB NAD = 59 % vs 33 % p = 0,004 NAG = 51 % vs 26 % p < 0,001 RM = 61 % vs 33 % p = 0,008 EVA douleur = 42 % vs 15 % p < 0,0001 EVA activité patient = 26 % vs 14 % p = 0,02 EVA activité médecin = 23 % vs 15 % p = 0,17 VS = 37 % vs 14 % p < 0,0001 2) Amélioration SSZ vs HCQ NAG = 37 % vs 28 % p = 0,38 RM = 59 % vs 40 % p = 0,09 EVA douleur = 34 % vs 21 % p = 0,18 VS = 43 % vs 26 % p = 0,1 3) Amélioration SSZ vs DP = ns 4) Amélioration SSZ vs SdO = ns	1) SSZ vs PCB Sortie pour inefficacité = 8 % vs 21 % p < 0,0001 Sortie pour effet secondaire = 24 % vs 7 % p < 0,0001 2) SSZ vs HCQ Sortie pour inefficacité = 5 % vs 15 % p = 0,055 Sortie pour effet secondaire = 19 % vs 13 % p = 0,28 3) SSZ vs DP = ns 4) SSZ vs SdO Sortie pour inefficacité = 13 % vs 4 % p = 0,006 Sortie pour effet secondaire = 12 % vs 29 % p < 0,0001

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, SSZ = sulfasalazine, po = *per os*, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, OR = odds-ratio, nd = non disponible.

Commentaires

Méta-analyse Suarez-Almazor *et al.* (27)

Les PR incluses ne répondent pas aux critères ACR dans toutes les études car les études sont parfois antérieures à l'élaboration de ces critères (le nombre d'études concernées n'est pas précisé).

Une étude (29) représente un poids important (50 – 80 %) pour tous les paramètres cliniques dans cette méta-analyse. Une étude n'inclut que des PR avec un FR négatif. Le critère principal évaluable est disponible seulement pour 4 études sur 6 (2 autres études ne sont pas retenues en raison du nombre de sorties/perdus de vue).

Efficacité

Les valeurs de SMD (différences des moyennes standardisées) concernant l'efficacité sont considérées comme cliniquement pertinentes selon les auteurs. Il n'y a pas de différence significative pour l'activité globale de la maladie jugée par le patient et le médecin (données disponibles seulement pour 2 études sur 6).

Il n'est pas possible de conclure sur la progression radiographique dans cette méta-analyse du fait de la durée des études (inférieure à 6 mois) et du peu d'études qui s'y sont intéressées (seulement 2 études (29,30) comparent la SSZ avec le placebo chez des PR récentes (< 1 an). L'étude Hannonen (29) ne retrouve pas de différence significative sur la progression des érosions à 48 semaines. L'étude de Ebringer (30) ne retrouve pas non plus de différence significative sur la progression des érosions à 6 mois et 1 an).

Conclusion de la méta-analyse Cochrane (27)

Dans cette méta-analyse, la sulfasalazine est efficace comparée au placebo sur 4 des 6 critères OMERACT disponibles dans le traitement de la PR établie (NAD, NAG, douleur, VS) (niveau de preuve 1). Mais nous ne disposons pas de données à long terme (supérieures à 6 mois). Les résultats concernant l'évaluation de l'activité de maladie par le patient ou le médecin sur une EVA ne sont pas significatifs, les données concernant la fonction (HAQ) ne sont pas évaluées, et les données concernant la progression radiographique ne permettent pas de conclure.

Méta-analyse Weinblatt *et al.* (28) (niveau de preuve 3)

Quand il existe différentes posologies d'un même traitement dans une étude, les différentes posologies sont regroupées dans l'analyse.

Efficacité

Comparée au placebo, il existe une amélioration significative de tous les paramètres clinico-biologiques sauf l'EVA de la maladie jugée par le médecin. On ne peut pas conclure sur la différence d'efficacité *versus* les autres DMARD (HCQ, DP, SdO) en raison d'un manque de puissance des études. Il n'y a pas d'analyses radiographiques car trop peu de données sont présentes.

Conclusion de la méta-analyse Weinblatt

Dans cette méta-analyse, la sulfasalazine est efficace comparée au placebo sur 3 des 4 critères principaux (NAD, NAG, EVA activité patient mais pas sur l'EVA activité médecin) et sur la VS. Les données structurales disponibles sont absentes de l'étude.

Il n'est pas possible de conclure sur la différence d'efficacité *versus* les autres DMARD (HCQ, DP, SdO) en raison d'un manque de puissance des études.

Autres études

L'étude de **Smolen *et al.*** (24) (niveau de preuve 1) (incluse dans la méta-analyse Cochrane évaluant le LEF (1)) compare le LEF avec la SSZ et le placebo. 358 patients sont randomisés et reçoivent LEF 20 mg/j, SSZ 2 g/j ou un placebo. Les critères principaux d'évaluation sont cliniques (NAD, NAG, EVA maladie patient et médecin). Ils sortent tous significatifs comparé au placebo, mais aucune différence entre SSZ et LEF n'est mise en évidence à 6 mois. On ne dispose de données radiographiques que pour seulement 65 % de la population disponible pour les résultats cliniques (radios perdues ou de mauvaise qualité).

À 6 mois, la progression évaluée par un score de Larsen adapté est moindre dans les bras LEF et SSZ que dans le bras placebo (- 0,42 et - 0,41 pour les 2 groupes de traitement actif *versus* - 1,4 pour le groupe placebo, $p < 0,001$).

Cette étude est poursuivie sur 2 ans par celle de **Scott et al.** (31) (niveau de preuve 3). 230 patients sont randomisés en 2 bras : LEF et SSZ. L'étude n'est pas construite pour montrer une différence entre les 2 traitements actifs (pas de nombre de sujets nécessaire). À 2 ans, le ralentissement de la progression structurale se poursuit dans les 2 groupes, sans différence significative entre les 2 groupes. Ces résultats sont également inclus dans la méta-analyse Cochrane évaluant le LEF (1).

Larsen et al. (26) (niveau de preuve 3) ont étudié la progression radiographique à 24 mois des patients inclus dans un essai comparant LEF à SSZ et placebo inclus dans la méta-analyse Cochrane (1). Les patients du groupe placebo changent de traitement pour la SSZ. Les données de 65 patients sont disponibles à 24 mois (sur 228 patients à 6 mois). En intention de traiter, les bénéfices de la SSZ et du LEF sur le placebo obtenus à 6 mois seraient maintenus à 24 mois (variation du score de Larsen LEF = - 0,07, SSZ = - 0,03, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes).

Van der Heijde et al. (32) (niveau de preuve 3) comparent l'efficacité structurale de la SSZ *versus* HCQ chez 60 patients présentant une PR naïve de DMARD antérieur. Il faut noter plusieurs faiblesses méthodologiques : absence de calcul du nombre de sujets nécessaire, absence de définition claire du critère principal, absence de test correcteur alors que de nombreux tests sont effectués. La lecture des radios se fait de manière chronologique par un observateur en aveugle avec la méthode de Sharp modifiée, avec une bonne corrélation inter et intra-observateur. 50 patients complètent l'étude. En intention de traiter, à 48 semaines, le nombre médian d'érosions est inférieur dans le groupe SSZ (5 *versus* 16, $p < 0,02$), de même que la différence du score de Sharp médian (8 *versus* 33, $p < 0,02$).

Données de tolérance

Les données de tolérance à partir de la fiche RCP disponible pour la SSZ sont présentées en annexe 11. Pour de plus amples informations concernant la tolérance de ce produit, il est possible de se rendre sur le site de l'Afssaps⁴.

Données de tolérance issues des essais présentés ci-dessus

Dans la méta-analyse Cochrane (1) (niveau de preuve 1) comparant entre autre le LEF à la SSZ, il n'existe pas de différence en termes d'événements indésirables à 6 mois.

Dans la méta-analyse Weinblatt **et al.** (28) (durée moyenne des études = 36 semaines) :

- il n'est pas mis en évidence de différence en termes de sortie pour effet secondaire *versus* HCQ et DP ;
- les sorties pour effet secondaire sont plus fréquentes dans le groupe SdO *versus* SSZ (12 % *versus* 29 % $p < 0,0001$).

► Conclusion générale sur la SSZ

L'efficacité clinique de la SSZ dans le traitement de la PR établie est démontrée à 6 mois *versus* placebo (27) (niveau de preuve 1).

En comparaison avec d'autres DMARD : comparée au LEF (1) (niveau de preuve 1) :

- l'efficacité du LEF n'est pas différente sur 5 des 8 critères OMERACT à 6 mois. L'EVA douleur et le HAQ sont en faveur du LEF, tandis que la VS est en faveur de la SSZ ;
- une supériorité du LEF sur la SSZ apparaît à 2 ans sur les critères ACR 20 et 50, sur le NAD, le NAG, sur l'EVA activité maladie patient et médecin et le HAQ.

On ne peut pas conclure sur l'efficacité clinique *versus* HCQ, SdO et DP (28) (niveau de preuve 3).

⁴ Source Internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/>

Il n'existe pas de comparaison directe SSZ-MTX disponible dans la littérature dans le traitement de la PR établie.

L'efficacité structurale de la SSZ est prouvée à 6 mois *versus* placebo (24) (niveau de preuve 1).

En comparaison avec le LEF, il n'y a pas de différence mise en évidence à 6 mois, à 1 an (1) (niveau de preuve 1) et à 2 ans (31) (niveau de preuve 3) et (26) (niveau de preuve 3).

En comparaison avec HCQ : la SSZ est supérieure à 1 an dans une étude avec des réserves méthodologiques (32) (niveau de preuve 3).

Il n'existe pas de comparaison directe SSZ-MTX dans le traitement de la PR établie.

Tolérance : le RCP du produit ne hiérarchise pas les effets secondaires en termes de fréquence. Comparée aux autres DMARD, il n'est pas mis en évidence de différence *versus* LEF à 6 mois (1) (niveau de preuve 1), DP et HCQ à 36 semaines (28) (niveau de preuve 3). La SSZ est mieux tolérée que les SdO à 36 semaines (28) (niveau de preuve 3).

Étude à long terme : dans une méta-analyse comparant le risque relatif d'arrêt de différents traitements de fond (3) de niveau de preuve 3, (cf. chapitre études à long terme), le risque relatif d'arrêt de traitement global (RR) à 60 mois est moins bon comparé au MTX (RR arrêt global = 1,6 $p < 0,0001$) et aux SdO (RR arrêt global = 1,14 $p = 0,008$).

► Antipaludéens

Les anti-paludéens de synthèse, dérivés 4-aminoquinoléines, sont des bases faibles qui altéreraient les fonctions physiologiques à pH acide et qui inhiberaient divers processus intracellulaires (intralysosomal en particulier). De plus, ils inhibent le chimiotactisme et la phagocytose des polynucléaires et des monocytes et ont un effet immunosuppresseur (inhibition sélective de la libération d'IL 1 par les monocytes). La posologie recommandée par le RCP dans la PR est de 2 à 3 cp /j en traitement d'attaque en 2 ou 3 prises puis 1 à 2 cp/j en traitement d'entretien en 1 ou 2 prises (cp à 200 mg). La posologie habituellement utilisée dans la PR est de 400 mg/j.

Quatre études sont détaillées ci-après (28,32-34).

Tableau 6. Antipaludéens <i>versus</i> placebo dans le traitement de la PR établie : méta-analyse Cochrane								
Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusion des articles/sélection	N articles N patients	Population/type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention	Population	Résultats Efficacité	Sorties d'essai OR intervention témoin
Suarez-Almazor <i>et al.</i> , 2000 (33) Niveau de preuve 1	RCT et CCT 1966 à 08/2000 Échelle JADAD 1996 (cf. annexe) Essais publiés	4 592 I = 300 T = 292	PR établies Intervention : chloroquine ≥ 250 mg/j ou hydroxychloroquine ≥ 400 mg/j Témoin : placebo	I : efficacité sur les critères OMERACT 1993 à 6 mois (cf. annexe) II : sorties d'essais	I : hydroxychloroquine po à 400 mg/j T : placebo Durée des études : 12-36 semaines	Durée de la maladie < 2 ans (2/4) et > 2 ans (2/4) Femmes = 64-92 % Âge moyen = 38-53 ans FR (3/4) = 47-59 % Pas d'utilisation antérieure d'autre traitement de fond Pas de corticoïdes (3/4) et 25 % de patients sous corticoïdes dans une étude	SMD NAD = -0,33 [IC - 0,5, - 0,17] p = 0,00003 SMD NAG = -0,52 [IC -0,69, -0,36] p < 0,00001 SMD douleur = - 0,45 [IC - 0,63, -0,27] p = 0,001 SMD EVA activité médecin = -0,45 [IC - 0,66, - 0,24] p = 0,00003 SMD EVA activité patient = - 0,39 [IC - 0,59, - 0,18] p = 0,00005 WMD statut fonctionnel = - 0,06 [IC - 0,29, 0,17] p = 0,6 WMD VS = - 6,38 mm [IC - 8,51, - 4,24] p < 0,00001 WMD progression radio = 0,4 [IC -1,21, 2,01] p = 0,6	OR sortie globale = 0,59 [IC 0,41, 0,86] p = 0,006 OR sortie pour inefficacité = inestimable OR sortie pour effet secondaire = 0,83 [IC 0,40,1,75] p = 0,6

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, SSZ = sulfasalazine, po = *per os*, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, OR = *odds-ratio*.

Commentaires

La qualité méthodologique des études est évaluée selon le score de JADAD : 5 (2 études sur 4) et 4 (2 sur 4). Les essais concernant la chloroquine sont trop anciens et de qualité méthodologique trop faible pour pouvoir être inclus. Il n'y a pas d'hétérogénéité statistique significative (hypothèse d'homogénéité respectée). Les différences des moyennes standardisées (SMD) indiquées pour le NAD et le NAG concernant ce traitement correspondent à un effet de faible amplitude. Pour le compte articulaire, cela correspond à une amélioration d'environ 3 articulations douloureuses et gonflées. Il n'y a pas de différence significative concernant le statut fonctionnel et la progression radiologique (données disponibles pour une étude respectivement).

Conclusion

L'hydroxychloroquine *versus* placebo dans le traitement de la PR établie montre une efficacité clinique de faible amplitude concernant 6 des 8 critères OMERACT. L'amélioration fonctionnelle et l'efficacité structurale ne sont pas démontrées. Aucune toxicité oculaire n'est répertoriée dans cette méta-analyse.

Autres études

Tsakonas et al. ont suivi de façon prospective sur 3 ans les patients de l'étude HERA incluse dans cette méta-analyse (34) (niveau de preuve 3). 104 patients (87 % de l'effectif initial) ont été revus à 3 ans. De nombreux patients changent de traitement, d'où la difficulté de tirer des conclusions précises. Il existe une amélioration significative des paramètres douleur et handicap dans le groupe qui a été traité initialement par HCQ, mais pas de l'activité maladie évaluée par le patient et par le médecin. Cette différence persiste, quel que soit le type de traitement de fond utilisé secondairement : la prescription associée ou non de corticoïdes ou la dose cumulée.

van der Heijde et al. (32) (niveau de preuve 3) comparent l'efficacité structurale de la SSZ *versus* HCQ chez 60 patients présentant une PR naïve de DMARD antérieur. Il faut noter plusieurs faiblesses méthodologiques : absence de calcul du nombre de sujets nécessaire, absence de définition claire du critère principal, absence de test correcteur alors que de nombreux tests sont effectués. La lecture des radios se fait de manière chronologique par un observateur en aveugle avec la méthode de Sharp modifiée, avec bonne corrélation inter et intra-observateur. 50 patients complètent l'étude. En intention de traiter, à 48 semaines, le nombre médian d'érosions est inférieur dans le groupe SSZ (5 *versus* 16, $p < 0,02$), de même que la différence du score de Sharp médian (8 *versus* 33, $p < 0,02$).

La méta-analyse **Weinblatt et al.** (28) (niveau de preuve 3) décrite dans le chapitre SSZ ne permet pas conclure sur la différence d'efficacité clinique entre HCQ et SSZ en raison d'un manque de puissance des études.

Données de tolérance

Les données de tolérance à partir de la fiche RCP disponible pour le l'HCQ sont présentées en annexe 11. Pour de plus amples informations concernant la tolérance de ce produit, il est possible de se rendre sur le site de l'Afssaps⁵.

Données de tolérance issues des essais présentés ci-dessus :

Dans la méta-analyse Cochrane comparant HCQ au placebo (33) (niveau de preuve 1), l'OR de sortie pour effet secondaire n'est pas significatif comparé au placebo (OR = 0,83 [IC 0,40, 1,75] $p = 0,6$), attestant d'une bonne tolérance du produit à 6 mois.

Dans la méta-analyse de Weinblatt **et al.** (28) (niveau de preuve 3) décrite dans le chapitre SSZ et comparant entre autres SSZ et HCQ, le taux de sorties pour effet secondaire est similaire dans les 2 groupes (19 % *versus* 13 % $p = 0,28$) à 36 semaines.

⁵ Source Internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/>

► Conclusion générale de l'HCQ

Efficacité clinique de l'hydroxychloroquine dans la PR établie : *versus* placebo, l'HCQ montre une efficacité clinique de faible amplitude concernant 6 des 8 critères OMERACT. L'amélioration fonctionnelle n'est pas démontrée (33) (niveau de preuve 1).

Il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité de l'hydroxychloroquine *versus* les autres DMARD car il n'y a pas d'étude de qualité méthodologique suffisante disponible.

L'efficacité structurale de l'hydroxychloroquine n'est pas démontrée *versus* placebo (33) (niveau de preuve 1).

Tolérance

Le RCP du produit ne hiérarchise pas les effets secondaires en termes de fréquence.

Comparée au placebo, la tolérance est bonne à 6 mois (33) (niveau de preuve 1). Comparée aux autres DMARD, il n'est pas mis en évidence de différence de tolérance *versus* SSZ à 36 semaines (28) (niveau de preuve 3).

Études à long terme : les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure.

► Sels d'or injectables

D'utilisation empirique, le mécanisme d'action des sels d'or n'a jamais été clairement montré. Les sels d'or étudiés dans les études ci-dessous ne sont pas ceux utilisés en France en pratique courante. La posologie recommandée par le RCP dans la PR est pour le traitement d'attaque : injections hebdomadaires IM de 25 à 50 mg jusqu'à une dose totale de 700 à 1 000 mg (ampoules de 25, 50 et 100 mg). En traitement d'entretien : injections IM de 50 mg tous les 15 à 21 jours. La posologie utilisée habituellement dans la PR est de 50 à 100 mg/semaine en traitement d'attaque jusqu'à une dose totale de 1 à 2 g en fonction du poids, et de 50 à 100 mg toutes les 2 à 4 semaines en traitement d'entretien.

Six études sont détaillées ci-après (3,6,7,28,35,36).

Tableau 7. Sels d'or injectables <i>versus</i> placebo dans le traitement de la PR établie : méta-analyse Cochrane								
Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusion des articles/sélection	N articles N patients	Population Type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention	Population	Résultats Efficacité	Sorties d'essai OR intervention témoin
Suarez-Almazor <i>et al.</i> , 1997 (35) Niveau de preuve 1	RCT 1966 à 07/1997 Langue anglaise Échelle JADAD 1996 (cf. annexe) Essais publiés	4 (3/4 pour le critère efficacité, 3/4 pour les sorties d'essai) I : 223 T : 192	PR établies Pas d'autre DMARD autorisé Intervention : sels d'or injectables (sodium aurothiomalate) ≥ 20 semaines Témoin : placebo	I : efficacité sur les critères OMERACT 1993 à 6 mois (cf. annexe) II : sorties d'essai	I : sodium Aurothiomalate IM 50 mg/sem avec augmentation progressive (4/4) T : placebo Durée des études : 17 à 22 semaines	PR active Âge (3/4) = 45-49 ans Durée d'évolution < 3 ans (3/4) = 66 % Pas de traitement antérieur par sels d'or = 100 % Corticothérapie associée = non précisée	WMD NAG = -4,58 [IC -6,5, -2,65] p < 0,00001 WMD EVA médecin = -0,34 [IC -0,48, -0,20] p < 0,00001 WMD EVA patient = -0,48 [IC -0,77, -0,19] p = 0,001 WMD VS = -13,2 mm [IC -18,1, -8,1] p < 0,00001 Les autres critères n'ont pas pu être évalués	OR sortie globale = 2,2 [IC 1,4, 3,6] p = 0,001 OR sortie pour inefficacité = 0,28 [IC 0,10, 0,75] p = 0,001 OR sortie pour effet secondaire = 3,9 [IC 2,1, 7,2] p = 0,00001

RCT= essai randomisé contrôlé, CCT= essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, po = *per os*, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, OR = *odds-ratio*, IC = intervalle de confiance.

Commentaires méta-analyse Suarez-Almazor *et al.* (35)

Les essais sélectionnés sont anciens (1960 à 1983) et utilisent des échelles de mesure désuètes. Aucune précision n'est apportée sur les études exclues. Seuls les critères OMERACT suivants sont rapportés dans les études : le NAG (2 sur 4), EVA médecin (2 sur 4), patient (2 sur 4), VS (2 sur 4). Il n'y a pas d'hétérogénéité statistique. La qualité méthodologique des études évaluée selon le score de JADAD est de : 5 (2 études sur 4) et 4 (2 études sur 4). La traduction des résultats en termes d'estimation de l'effet de taille (*effect size* = ES) est de ES = 0,5 pour la diminution du NAG, ES = 0,6 pour la diminution de l'EVA médecin, ES = 0,4 pour la diminution de l'EVA patient. Concernant l'évolution radiographique, les résultats sont contradictoires entre les essais et les problèmes méthodologiques, ne permettant pas de conclure. Les arrêts de traitement sont de 30 % dans le groupe sels d'or *versus* 15 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents sont : toxicité cutanéomuqueuse, protéinurie (fréquence similaire dans le groupe traité et contrôle) et des effets secondaires hématologiques.

Conclusion : les sels d'or injectables sont efficaces *versus* placebo à court terme (6 mois) dans le traitement de la PR établie sur 4 des 4 critères OMERACT retenus dans cette méta-analyse. Il n'y a pas de données concernant la fonction. Les données sont contradictoires pour l'évolution radiologique. Les effets secondaires sont à l'origine de 30 % des sorties d'essais.

RCT

Pour la comparaison MTX IM *versus* SdO (6,7) (niveau de preuve 4) (cf. chapitre MTX), les faiblesses méthodologiques de ces études ne permettent pas de conclure sur la comparaison d'efficacité de ces 2 traitements.

Concernant la méta-analyse de Weinblatt *et al.* (28) (niveau de preuve 3) comparant entre autres la SSZ aux SdO : on ne peut pas conclure sur la différence d'efficacité entre les 2 produits en raison d'un manque de puissance des études.

Autres études

Munro *et al.* (36) (niveau de preuve 3) ont cherché s'il existait une relation entre la durée d'évolution de la maladie et l'amélioration de l'incapacité fonctionnelle chez des PR traitées par SdO dans une étude prospective de 5 ans. 440 patients sont inclus et stratifiés selon la durée d'évolution de la maladie : 0-2 ans, 2-5 ans et supérieure à 5 ans. 160 patients complètent l'étude. Les PR d'une durée inférieure à 2 ans améliorent significativement de 30 % leur score HAQ à 5 ans ($p < 0,001$) alors que les PR d'une durée supérieure à 2 ans ne modifient pas leur score HAQ. Il n'existe pas d'*odds-ratio* disponible.

Données de tolérance

Les données de tolérance à partir de la fiche RCP disponible pour les sels d'or injectables sont présentées en annexe 11.

Pour de plus amples informations concernant la tolérance de ce produit, il est possible de se rendre sur le site de l'Afssaps⁶.

Données de tolérance issues des essais présentés ci-dessus

Dans la méta-analyse Cochrane (35) (niveau de preuve 1), les arrêts de traitement sont de 30 % dans le groupe sels d'or *versus* 15 % placebo. Les effets indésirables les plus fréquents sont : toxicité cutanéomuqueuse, protéinurie (fréquence similaire dans le groupe traité et contrôle), effets secondaires hématologiques. Dans la méta-analyse de Weinblatt *et al.* comparant entre autres la SSZ à l'HCQ (28) (niveau de preuve 3), les sorties pour effet secondaire sont plus fréquentes avec les SdO (29 % *versus* 12 % $p < 0,0001$).

⁶ Source Internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/>

► Conclusion générale sur les sels d'or

L'efficacité clinique des sels d'or est prouvée *versus* placebo sur des critères cliniques (NAG, EVA activité maladie évaluée par le patient et le médecin) et sur un critère biologique (VS) (35) (niveau de preuve 1).

Comparés au MTX et à la SSZ, les données disponibles ne permettent pas de conclure (7) (niveau de preuve 4) (28) (niveau de preuve 3).

Les données structurales contradictoires et les faiblesses méthodologiques de ces études ne permettent pas de conclure.

Tolérance : le RCP du produit ne hiérarchise pas les effets secondaires en termes de fréquence. La tolérance est moins bonne comparée à l'HCQ (28) (niveau de preuve 3).

Étude à long terme : le maintien thérapeutique est médiocre. Les arrêts de traitement sont de 30 % à 6 mois (35) (niveau de preuve 1). Dans la méta-analyse comparant le maintien de différents traitements de fond ((3) (niveau de preuve 3), cf chapitre études à long terme), le risque relatif d'arrêt global de traitement à 60 mois est moins bon comparé au MTX (RR arrêt global = 1,4 p < 0,0001) mais est meilleur comparé à la SSZ (RR arrêt global = 1,14 p = 0,008).

► Auranofin (sels d'or oraux)

La posologie recommandée par le RCP dans la PR est de 6 mg/j en 2 prises (cp 3 mg).

Trois études sont détaillées ci-après (15,16,37).

Tableau 8. Auranofin <i>versus</i> placebo dans le traitement de la PR établie : méta-analyse Cochrane								
Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusion des articles/sélection	N articles N patients	Population Type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention	Population	Résultats Efficacité	Sorties d'essai OR intervention témoin
Suarez-Almazor <i>et al.</i> , 2000 (37) Niveau de preuve 1	RCT et CCT 1966 à 12/1998 Échelle JADAD 1996 (cf. annexe) Essais publiés	9 I : 539 T : 510	PR établies Âge > 16 ans Pas d'autre DMARD autorisé Intervention : auranofin po ≥ 6 mg/j Témoin : placebo	I : efficacité sur les critères OMERACT 1993 à 6 mois (cf. annexe) II : sorties d'essais Effets secondaires n'entraînant pas l'arrêt du traitement	I : auranofin po 6 mg/j (9/9) T : placebo Durée des études = 21 semaines-2 ans	6PR active Âge = 51-71 ans Femmes = 68-85 % FR + (5/9) = 32-89 % Durée d'évolution = 4 mois-8,6 ans Prise de stéroïdes = oui 6/9 Pas d'autre DMARD associé = 9/9 DMARD antérieur (8/9) = 5/8	SMD NAD = -0,39 [IC-0,54, -0,25] p < 0,00001 WMD NAG = -0,29 [IC -1,49, 0,9] p = 0,6 WMD douleur = -4,68 [IC -6,59, -2,77] p < 0,00001 SMD EVA médecin = -0,38 [IC -0,73, -0,02] p < 0,00001 SMD EVA patient = -0,20 [IC -0,38, -0,03] p = 0,00007 WMD HAQ = -0,13 [IC -0,27, 0,01] p = 0,09 WMD VS = -9,9 mm [IC -16,5, -3,3] p < 0,00001	OR sortie globale = 0,62 [IC 0,46, 0,83] p = 0,001 OR sortie pour inefficacité = 0,31 [IC 0,21, 0,44] p < 0,00001 OR sortie pour effet secondaire = 1,52 [IC 0,94, 2,46] p = 0,09

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, po = *per os*, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, OR = *odds-ratio*, IC = intervalle de confiance.

Commentaires sur la méta-analyse Cochrane (37) (niveau de preuve 1)

Les données concernant les capacités fonctionnelles sont analysées séparément dans des analyses en sous-groupe. L'EVA est réalisée sur une échelle de 100. Certains critères OMERACT ne sont pas présents dans toutes les études : EVA patient (4 sur 9 des études), EVA médecin (3 sur 9), progression radiographique (3 sur 9). Une étude inclut seulement des PR à début tardif (PR supérieures à 60 ans) et 2 études seulement des arthrites récentes (inférieures à 3 et 2 ans). La qualité méthodologique des études est évaluée selon le score de JADAD 5 (2 sur 9), 4 (5 sur 9) et 3 (2 sur 9). Il existe une hétérogénéité statistique concernant les critères EVA médecin et VS.

Efficacité : il existe une amélioration statistiquement significative dans le groupe auranofin pour le NAD, l'EVA douleur, l'EVA patient et médecin et la VS. Il n'y a pas de résultats significatifs pour le NAG ni le HAQ. Les auteurs reportent une efficacité clinique d'amplitude faible. L'estimation de la taille de l'effet (ET) pour le NAD et l'EVA patient est respectivement de : ET = - 0,39 et - 0,2 (un ET > 0,3 est considéré comme cliniquement pertinent par les auteurs). Concernant l'évolution radiographique, les résultats sont contradictoires entre les essais et ne permettent pas de conclure.

Deux études font un suivi à 2 ans qui montre que 54 % des patients poursuivent le traitement *versus* 18 % et 37 % dans le groupe contrôle. Il est noté une amélioration du NAG, de l'indice de Ritchie, de la VS et une diminution de la prise d'AINS. Les effets indésirables les plus fréquents sont : symptômes gastro-intestinaux (diarrhée), et les manifestations cutanéomuqueuses. Sont notés de rares effets secondaires hématologiques et rénaux (1 %).

Conclusion : dans cette méta-analyse, l'efficacité de l'auranofin *versus* placebo est de faible amplitude dans le traitement de la PR établie sur 5 des 7 critères OMERACT retenus à 6 mois. Il n'y a pas d'amélioration significative du HAQ ni du NAG. On ne peut pas conclure en termes d'efficacité sur la progression radiologique.

Autres études

Weinblatt et al. (15) (niveau de preuve 1) ont comparé le MTX à l'AUR chez 281 patients présentant une PR. À 9 mois, les résultats montrent que le MTX est plus efficace pour réduire le NAD et le NAG. L'amélioration de l'EVA médecin et patient est meilleure sous MTX que sous AUR.

Étude de Weinblatt et al. (16) (niveau de preuve 3)

Weinblatt a étudié l'efficacité structurale du MTX *versus* AUR à partir de la même population (15). Les radiographies sont disponibles chez 167 patients, lues par 4 radiologues, avec lecture en aveugle et non chronologique. Concernant l'évaluation de la reproductibilité de la mesure, les auteurs précisent juste que le coefficient de corrélation de Pearson parmi les lecteurs varie de 0,21 à 0,6 pour les érosions, et de 0,22 à 0,55 pour le pincement. Pour l'évaluation des érosions, les 4 lecteurs sont en accord dans 72 % des cas et 3 lecteurs sur 4 sont en accord dans 94 % des cas. Il n'y a pas de calcul du nombre de sujets nécessaire. À 9 mois, il existe une aggravation d'un score moyen d'érosion original significativement plus importante dans le groupe AUR que MTX (+ 1,67 *versus* + 0,6, $p = 0,04$). Les résultats sont similaires pour le score de pincement (+ 1,36 *versus* + 0,42, $p = 0,007$).

Données de tolérance issues des essais présentés ci-dessus

Les données de tolérance à partir de la fiche RCP disponible pour les sels d'or oraux sont présentées en annexe 11. Pour de plus amples informations concernant la tolérance de ce produit, il est possible de se rendre sur le site de l'Afssaps⁷.

Dans la méta-analyse Cochrane (37) (niveau de preuve 1), les effets secondaires hématologiques et rénaux sont rares (1 %).

⁷ Source Internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/>

► Conclusion générale de l'auranofin

Efficacité clinique de l'auranofin

Versus placebo, l'efficacité de l'auranofin est de faible amplitude dans le traitement de la PR établie sur 5 des 7 critères OMERACT retenus à 6 mois. Il n'y a pas d'amélioration significative des indices fonctionnels (HAQ) (37) (niveau de preuve 1).

Il existe une moindre efficacité que le MTX (15) (niveau de preuve 1) sur le NAD, le NAG, l'EVA activité maladie patient et médecin. Les études ne permettent pas de conclure *versus* les autres DMARD.

Efficacité structurale de l'auranofin : les résultats des études sont discordants et donc non interprétables concernant la progression radiologique *versus* placebo (37) (niveau de preuve 1).

Une seule étude montre une moindre efficacité structurale que le MTX à 9 mois (16) (niveau de preuve 3).

Tolérance : le RCP du produit ne hiérarchise pas les effets secondaires en termes de fréquence.

Études à long terme : dans 2 études sur 9 issues de la méta-analyse Cochrane faisant un suivi à 2 ans, 54 % des patients poursuivent le traitement (37) (niveau de preuve 1).

► D-pénicillamine

La D-pénicillamine est un composé dérivé de la pénicilline qui pourrait dissocier les macroglobulines comme le facteur rhumatoïde *in vitro*.

La posologie recommandée par le RCP, et celle habituellement utilisée dans la PR, est de 600 à 900 mg/j. Elle est obtenue progressivement sur quelques mois (cp 300 mg).

Quatre études sont détaillées ci-après (11,28,38,39).

Tableau 9. D-pénicillamine <i>versus</i> placebo dans le traitement de la PR établie : méta-analyse Cochrane								
Auteurs, année	Critères d'inclusion des articles/sélection	Population/type d'intervention	N articles N patients	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention	Population	Résultats Efficacité	Sorties d'essai OR intervention témoin
Suarez Almazor et al., 2000 (38)	RCT et CCT 1966 à 08/2000 Échelle JADAD 1996 (cf. annexe) Essais publiés	PR établies Intervention : D-pénicillamine po ≥ 125 mg/j Témoin : placebo	6 (5 pour évaluer l'efficacité) 5 RCT et 1 CCT I : 425 T : 258	I : efficacité sur les critères OMERACT 1993 à 6 mois (cf. annexe) II : sorties d'essai Effets secondaires n'entraînant pas de sortie d'essai	I : DP < 500 mg/j (21/6), 500-1 000 mg/j (4/6) et po ≥ 1000 mg/j (4/6) T : placebo Durée des études : 4 mois à 1 an (1 étude de durée 4 mois est incluse)	PR active Données disponibles pour 5/6 essais : Âge moyen : 49-57 ans Femmes : 71-84 % FR + : 65 - 100 % Durée d'évolution de la maladie : 13 mois-11,2 ans Prise de stéroïdes : 0-77 %	1) DP 500-1 000 mg/j SMD NAD = -0,51 [IC -0,88, -0,14] p = 0,007 WMD NAG = -5 [IC -9,1, -0,89] p = 0,02 SMD douleur = -0,56 [IC -0,87, -0,26] p = 0,0008 WMD EVA médecin = -0,77 [IC -0,98, -0,56] p < 0,00001 WMD EVA patient = -0,56 [IC -0,86, 0,26] p = 0,0002 WMD statut fonctionnel = nd WMD VS = -10,7 mm [IC -20,9, -0,4] p = 0,04 2) DP ≥ 1 000 mg/j SMD NAD = -0,51 [IC -0,93, -0,08] p = 0,00004 WMD NAG = nd SMD douleur = -0,65 [IC -0,97, -0,32] p = 0,00007 WMD EVA médecin = -1,07 [IC -1,36, - 0,78] p < 0,00001 WMD EVA patient = nd WMD statut fonctionnel = nd WMD VS = -14,4 mm [IC -23,2, - 5,6] p = 0,001	1) DP 500-1 000 mg/j OR sortie globale = 1,63 [IC 1,05, 2,53] p = 0,03 OR sortie pour inefficacité = 0,41 [IC 0,13, 1,29] p = 0,1 OR sortie pour effet secondaire = 2,6 [IC 1,51, 4,47] p = 0,0006 2) DP ≥ 1 000 mg/j OR sortie globale = 2,13 [IC 1,12, 4,06] p = 0,02 OR sortie pour inefficacité = 0,12 [IC 0,03, 0,56] p = 0,007 OR sortie pour effet secondaire = 4,95 [IC 2,38, 10,3] p = 0,00002

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, DP = D-pénicillamine, po = *per os*, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, OR = *odds-ratio*, nd = non disponibles, IC = intervalle confiance.

Commentaires méta-analyse (38)

Les résultats sont séparés en 3 groupes selon la posologie de DP à la recherche d'un effet dose (125-500 mg/j, 500-1 000 mg/j et $\geq 1\ 000$ mg/j). Les résultats du groupe 125-500 mg sont non significatifs et ne sont pas rapportés. Une étude inclut des PR récentes (13 mois d'évolution) et naïves de DMARD et de corticoïdes. La qualité méthodologique des études est évaluée par le score de JADAD : 5 (1 sur 6), 4 (3 sur 6), 3 (1 sur 6) et 2 (1 sur 6). Il n'y a pas d'hétérogénéité statistique. Les études ont été publiées avant la parution des critères d'évaluation standardisés, d'où la difficulté à extraire et à homogénéiser les données. En particulier, il n'y a pas d'analyse adéquate des capacités fonctionnelles. Il y a une analyse en intention de traiter pour 2 études seulement. Il n'existe pas de différence significative entre les différents dosages en termes « d'estimation de l'effet de taille ». L'évaluation radiographique est réalisée sur 3 des 6 études. L'effet structural n'est pas retrouvé mais la comparaison est impossible car la population des patients et les critères d'évolution sont différents.

Tolérance : les sorties pour effets secondaires augmentent avec la dose de DP sans que la différence soit significative. Les effets indésirables les plus fréquents sont : hématologiques, cutanéomuqueux, rénaux, digestifs, perte de goût.

Conclusion : la D-pénicillamine *versus* placebo est efficace à 6 mois sur 6 sur 7 critères OMERACT retenus chez des patients présentant une PR établie. Les effets sur le statut fonctionnel à long terme sont inconnus et aucun effet n'est démontré sur la progression radiologique. On note une absence de différence significative entre les différentes posologies utilisées. Il n'y a pas de bénéfice clinique à utiliser des posologies supérieures à 1000 mg/j, pour une augmentation de toxicité. Il existe un nombre important de sorties pour effets secondaires (niveau de preuve 2).

Autres RCT

Drosos et al. (11) (niveau de preuve 4) ont comparé le MTX avec la DP sur la progression structurale en reprenant les données d'un RCT antérieur. Il est à noter plusieurs biais et des faiblesses méthodologiques importantes : petit effectif, seuls les répondeurs cliniques sont analysés, le score radiographique est non conventionnel, il n'y a pas d'analyse en intention de traiter, de calcul du nombre de sujets nécessaire. Les radios de 30 patients de chaque groupe ayant eu un bénéfice clinique sont analysées selon un score similaire au score de Larsen. Il existe une progression significativement supérieure dans le bras DP *versus* MTX ($p = 0,025$). Sur le plan radiographique, dans le groupe DP, 22 patients sont stables, 8 aggravés et aucun amélioré. Dans le groupe MTX, 15 sont stables, 9 aggravés et 6 améliorés.

La méta-analyse de **Weinblatt et al.** (28) (niveau de preuve 3) décrite dans le chapitre SSZ ne permet pas conclure sur la différence d'efficacité clinique entre DP et SSZ en raison d'un manque de puissance des études.

Données de tolérance

Les données de tolérance à partir de la fiche RCP disponible pour la D-pénicillamine sont présentées en annexe 11. Pour de plus amples informations concernant la tolérance de ce produit, il est possible de se rendre sur le site de l'Afssaps⁸.

Données de tolérance issues des essais présentés ci-dessus

Dans la méta-analyse Weinblatt **et al.** (28) (niveau de preuve 3) décrite dans le chapitre SSZ et comparant entre autres SSZ et DP, les taux de sorties pour effets secondaires sont similaires dans les 2 groupes (différence non significative).

⁸ Source Internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/>

► Conclusion générale sur la DP

L'efficacité clinique de la DP est démontrée *versus* placebo (38) (niveau de preuve 2). Il n'existe pas de différence démontrée en comparant DP et tiopronine (39) (niveau de preuve 3) (cf. chapitre tiopronine). On ne peut pas conclure sur la différence d'efficacité clinique entre DP et SSZ (28) (niveau de preuve 3). L'efficacité structurale n'est pas démontrée *versus* placebo. (38) (niveau de preuve 2). Une seule étude comportant de nombreuses faiblesses méthodologiques comparant la DP avec le MTX montre une supériorité du MTX sur la DP sur le plan structural; (11) (niveau de preuve 4). Il n'y a pas de bénéfice clinique à utiliser des posologies > 1 000 mg/j, pour une augmentation de toxicité. (38) (niveau de preuve 2).

Tolérance : le RCP du produit ne hiérarchise pas les effets secondaires en termes de fréquence. Comparée à la SSZ, la tolérance n'est pas différente (28) (niveau de preuve 3). Études à long terme : les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure.

► Tiopronine

La tiopronine (alfa-mercapto-propionyl-glycine), ou acadione, est un dérivé thiolé, au même titre que la D-pénicillamine, et agit *via* cette fonction sur l'inflammation à médiation immune. La posologie recommandée par le RCP, et celle habituellement utilisée dans la PR, est de 750 à 1 000 mg/j en 2 à 3 prises, puis si besoin après 2-3 mois jusqu'à 1 500mg/j (cp 250 mg).

Deux études sont détaillées ci-après (39,40).

Tableau 10. Acadione dans le traitement de la PR établie : RCT							
Auteurs, année	Type de l'étude	Type d'intervention	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Niveau de preuve	Population incluse	Nombre de sujets					
Méthodologie	Durée de l'étude						
Pasero et al., 1982 (39) Niveau de preuve 3 Comparaison tiopronine/ D-pénicillamine	RCT double aveugle	T : tiopronine 1 g/j	I : à 1 an :	Meilleures valeurs :	Tiopronine	DP	≠ entre les 2 groupes
	PR critères ACR 1958	po à doses progressives	indice de Ritchie (/69)				
	Active (classe fonctionnelle II et III de Steinbrocker, Ritchie ≥ 10, VS > 20 mm, prise permanente d'AINS ou de corticoïdes)	N = 28	Indice de Lee	Indice de Ritchie	6,6 +/- 1,3 (à 1 an)	11.2 +/- 8,3 (à 8 mois)	p > 0,05
	Corticoïdes ≤ 8 mg/j ou AINS : critères d'inclusion	I : D-Penicillamine 600 mg/j po à doses progressives	VS	Variation Ritchie	- 66 %	-47 %	p > 0,05
	Critères d'exclusion bien définis	N = 29	II : consommation d'AINS et de corticoïdes	Indice de Lee	4,9+/- 1,1 (à 10 mois)	6+/-1,3 (à 6 mois)	p > 0,05
	Pas de calcul du NSN	Pas de différence entre groupes au début	Effets secondaires	Variation Lee	-57 %	-40 %	
	N = 57 (39 patients ayant complété l'étude)			VS	24+/-4,3 (à 1 an)	28+/-6,8 (à 6 mois)	
	Analyse en intention de traiter			Variation de la VS	-47 %	-27 %	
	Durée 1 an			Effets secondaires p = comparaison entre les 2 groupes quelle que soit la date d'évaluation, à la même date	32,1 %	30,6 %	

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, DP = D-pénicillamine, po = *per os*, IPP = interphalangiennes distales, VS = vitesse de sédimentation, NSN = nombre de sujets nécessaires.

Tableau 10 (suite). Acadione dans le traitement de la PR établie : RCT

Auteurs, année niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Amor et al., 1982 (40) Niveau de preuve 4 Comparaison tiopronine/ placebo	2 essais contrôlés double aveugle PR critères ARA Active (Ritchie ≥ 10, VS ≥ 30 mm, RM ≥ 1 h, indice de Lee ≥ 5 et ≥ 3 synovites) DMARD depuis ≤ 3 mois : critères d'exclusion Antalgiques, corticoïdes ou AINS stables autorisés Critères d'exclusion bien définis. Pas de calcul du NSN. N = 62 Analyse en intention de traiter « modifiée » (exclusion de 5 patients dans l'étude 1 et 2 patients pour sortie précoce) Durée 4 mois pour les 2 essais	Essai 1 :	Pas de critère principal	À 4 mois :	Placebo	Tiopronine	≠ entre les 2 groupes
		I : Tiopronine 1 g/j po	Raideur matinale	Essai 1 :			
		N = 20	Force de préhension	Raideur matinale	+ 3,3 (71)	- 33 (129)	ns
		T : placebo	Circonférence des IPP				
		N = 10	Indice de Ritchie (/69)	Douleur	- 0,7 (32)	- 15 (30,4)	ns
			Indice de Lee				
			Douleur sur EVA (mm/10)	Indice de Ritchie	- 3,5 (5,5)	- 4,6 (6,4)	ns
		Essai 2 :	Évaluation globale par le patient et le médecin	Indice de Lee	- 2,1 (4,2)	- 2,8 (4,1)	ns
		I : tiopronine 1,5 g/j po	Consommation de	VS	+ 5,2 (17,3)	- 7,2 (13)	ns
		N = 16	corticoïdes et d'AINS				
		T : placebo	VS, FR	À 4 mois :			
		N = 16	Effets secondaires	ESSAI 2 :			
Pas de différence entre groupes au début dans les 2 études				Raideur matinale	- 27 (164)	- 122 (119)	p < 0,1
				Douleur	+ 5,3 (25)	- 37 (32)	p < 0,05
				Indice de Ritchie	- 1,4 (4,8)	- 9,6 (5,8)	p < 0,001
				Indice de Lee	+ 2,2 (3,8)	- 4,6 (4,4)	p < 0,001
				VS	- 1,9 (15)	- 18 (14)	p < 0,05

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic* = traitement de fond, IPP = interphalangiennes distales, VS = vitesse de sédimentation, FR = facteur rhumatoïde, ns = non significatif, NSN = nombre de sujets nécessaires, RM = raideur matinale.

Commentaires : Étude Pasero et al. (39)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : la durée de la maladie est de 7 ans, le FR est positif chez 42 sur 59 patients, l'indice de Ritchie varie de 20 à 23, l'indice de Lee est de 10,1 - 10,5, la VS est de 43-47 mm. 12 sorties d'essai sont rapportées (6 dans chaque groupe) pour effets secondaires et 2 arrêts sont rapportés pour inefficacité.

Efficacité : les résultats concernant les indices de Ritchie et de Lee et la VS sont significatifs ($p < 0,01$) dans le groupe tiopronine comparé à l'état initial dès 2 mois et durant toute l'étude. Les résultats dans le groupe DP sont non significatifs à partir du 10^e mois pour l'indice de Lee et à partir du 8^{ème} mois pour la VS. On note une réduction des AINS ou des corticoïdes chez 85 % des patients sous tiopronine et 59 % des patients sous DP.

La progression radiographique (score de Kellgren) donne les résultats suivants : à 1 an, 20 patients ont le même score, 12 patients sont aggravés (en proportion équivalente dans les 2 groupes).

Tolérance : les effets secondaires observés dans le groupe tiopronine sont : protéinurie, stomatite, prurit, et dans le groupe DP : stomatite, ulcère peptique.

Étude Amor et al. (40)

Dans l'essai n°2, l'amélioration globale évaluée par le patient survient au 3^e mois. 56 patients de ces 2 études et 24 autres patients (soit 80 PR en tout) sont suivis en ouvert pendant 36 mois. À 3 ans, 60 % des patients sortent des essais pour inefficacité ou intolérance (17 patients dont 8 patients pour protéinurie, 2 pour toxidermie, 1 pour thrombopénie, 4 pour agueusie).

Conclusion : avec de nombreuses faiblesses méthodologiques, et des effectifs réduits, on ne peut pas conclure sur l'efficacité clinique de la tiopronine dans le traitement de la PR établie (résultats statistiquement significatifs dans une étude et non significatifs dans l'autre). La dose de 1,5 g/j semble plus efficace. Les effets secondaires sont similaires à ceux obtenus sous DP.

Données de tolérance

Les données de tolérance à partir de la fiche RCP disponible pour la tiopronine sont présentées en annexe 11. Pour de plus amples informations concernant la tolérance de ce produit, il est possible de se rendre sur le site de l'Afssaps⁹.

► Conclusion générale sur la tiopronine

Nous ne disposons que de peu d'informations concernant ce produit, et les études sélectionnées par défaut posent des problèmes d'ordre méthodologique, empêchant de tirer des conclusions claires.

Efficacité clinique : *versus* placebo, les résultats des études sont discordants et ne permettent pas de conclure (40) (niveau de preuve 4). Comparée à la DP il n'a pas été retrouvé de différence (39) (niveau de preuve 3). L'efficacité structurale n'est pas démontrée.

Tolérance : le RCP du produit ne hiérarchise pas les effets secondaires en termes de fréquence.

Études à long terme : les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure.

► Minocycline

La minocycline est un dérivé semi-synthétique de la tétracycline, de plus longue demi-vie. Elle diminue l'activité de collagénase dans le tissu synovial des patients atteints de PR. Ce produit n'a pas l'AMM en France dans la PR.

Deux études sont détaillées ci-après (41,42).

⁹ Source Internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/>

Tableau 11. Minocycline dans le traitement de la PR établie : RCT				
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)
Tilley et al., 1995 (41) Niveau de preuve 1 Étude MIRA	RCT double aveugle PR critères ACR 1987 > 18 ans Active (NAG ≥ 9, NAG ≥ 6) Corticoïdes ≤ 10 mg/j et AINS à doses stables autorisés Autres DMARDs et infiltrations non autorisés Critères d'exclusion bien définis Calcul du NSN sur le compte artriculaire N = 219 Analyse en intention de traiter 48 semaines	I : minocycline po 100 mg x 2/j N = 109 (79 % patients ayant complété l'étude) T : placebo N = 110 (78 % patients ayant complété l'étude) Pas de différence entre groupes au début	I : amélioration à 48 semaines - NAD/60 - NAG/58 II : - raideur matinale - force de préhension - HAQ modifié - EVA activité maladie patient et médecin (sur échelle de 5 points) - VS - score d'érosions radiographique (méthodologie non précisée) - FR IgM - tolérance	I : - amélioration du NAD : 56 % vs 41 % PCB p = 0,021 - amélioration du NAG : 54 % vs 39 % PCB p = 0,023 II : - VS améliorée significativement vs PCB (p < 0,001) - 54 % vs 39 % des patients ont une VS normale à 48 semaines - tous les autres critères secondaires ne sont pas significativement différents entre eux, mais significativement améliorés par rapport à l'inclusion dans le groupe MIN

MIN = minocycline, RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, NSN = nombre de sujets nécessaire.

Commentaires Étude Tilley et al. (41)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : l'âge moyen est de 54 ans, la durée moyenne d'évolution de la PR est de 8,6 ans, un traitement par DMARD antérieur est présent chez 46 % des patients, les corticoïdes concomitants sont utilisés chez 31 % des patients, le FR est positif chez 56 % des patients, le NAD est de 28 sur 60, le NAG est de 20 sur 58, le HAQ est de 0,88. Les érosions sont présentes chez 68 % des patients. Aucun patient n'a une sérologie de Lyme positive.

Efficacité : les résultats du critère principal sont traduits en termes cliniques. Il existe une diminution médiane entre les groupes MIN et placebo du NAD de 14 *versus* 8,5, et du NAG de 9 *versus* 6 ($p < 0,001$). Aucun patient ne répond aux critères ARA pour la rémission.

Tolérance : les causes d'arrêts sont dues principalement à une inefficacité dans le groupe placebo, et dues à des effets secondaires dans le groupe MIN. La fréquence des effets secondaires est similaire dans les 2 groupes. Il y a davantage de vertiges dans le groupe MIN (39 *versus* 34 %), moins d'infections urinaires et d'infections respiratoires hautes (ns) mais plus d'infections génitales dans le groupe MIN.

Autres études

Bluhm et al. (42) (niveau de preuve 3) ont évalué l'efficacité structurale de la MIN d'après l'essai MIRA (RCT de 48 semaines comparant MIN 200 mg/j au placebo). 219 PR actives sont incluses. Le nombre de sujets nécessaire n'est pas calculé pour cette évaluation structurale mais est calculé d'après des critères cliniques. La lecture (score de Sharp) est faite par 2 observateurs, non chronologiques, en aveugle. En analyse en intention de traiter, on ne retrouve pas de différence entre les groupes pour ce qui est du taux de progression des érosions (0,11 MIN *versus* 0,17 placebo, $p = 0,47$), du pincement (0,16 *versus* 0,23, $p = 0,14$) et du taux de nouvelles érosions (44 *versus* 32 %, $p = 0,08$). Il n'y a pas d'efficacité structurale de la MIN démontrée dans cette étude.

Données de tolérance

Les données de tolérance à partir de la fiche RCP disponible pour la minocycline sont présentées en annexe 11. Pour de plus amples informations concernant la tolérance de ce produit, il est possible de se rendre sur le site de l'Afssaps¹⁰.

► **Conclusion générale sur la minocycline**

Efficacité clinique : l'efficacité est de faible amplitude *versus* placebo chez des patients présentant des PR anciennes sur les critères cliniques à 6 mois (41) (niveau de preuve 1). L'efficacité structurale est non démontrée (42) (niveau de preuve 3). Ces études de courte durée ne permettent pas de conclure sur la tolérance et l'effet à long terme.

► **Ciclosporine**

La ciclosporine est un décapeptide cyclique extrait de la culture d'un champignon. Elle exerce un effet immunosuppresseur sur la population lymphocytaire CD4 *via* l'inhibition de la transcription de cytokines comme l'IL2.

La posologie recommandée par le RCP dans la PR est de 3 mg/kg/j à doses progressives en 2 prises (gélule à 25, 50 ou 100 mg). La posologie habituellement utilisée dans la PR est de 2,5 à 5 mg/kg/j à doses progressives en 2 prises.

Deux études sont détaillées ci-après (43,44).

¹⁰ Source Internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/>

Tableau 12. Ciclosporine <i>versus</i> placebo dans le traitement de la PR établie : méta-analyse Cochrane							
Auteurs, année	Critères d'inclusion des articles/sélection	N articles	Population/ Type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention	Population	Résultats Efficacité
Wells <i>et al.</i> , 1998 (43)	RCT et CCT 1966 à 12/1998 Échelle JADAD 1996 (cf. annexe) Essais publiés Langue anglaise Durée minimale de l'étude : 16 sem	3 RCT 318 I T :	PR répondant aux critères ACR 1987 Intervention : Ciclosporine A po Témoin : placebo	I : efficacité sur les critères OMERACT 1993 (cf. annexe)	I : CsA 5 mg/kg/j (2/3) ou 2,5/mg/j (1/3) T : placebo Durée des études : 16 à 48 semaines	PR active Âge moyen : 50-58 ans Femmes : 67-92 % Durée d'évolution de la maladie : 8-15 ans	SMD NAD = -0,6 [IC - 0,93, - 0;27] p = 0,0003 SMD NAG = -0,62 [IC-0,85, -0,40] p < 0,00001 WMD douleur = -1,45[IC - 2,32, - 0,57] p = 0,001 WMD EVA médecin = 0,34 [IC - 0,02, 0,69] p = 0,06 WMD EVA patient = 0,08 [IC - 0,25, 0,41] p = 0,6 WMD statut fonctionnel = -3,74 [IC - 5,16, -2,33] p < 0,00001 WMD VS = -0,16 mm [IC - 5,17, 4,85] p = 0,3 WMD larsen = - 0,18 [IC - 0,30, - 0,06] p = 0,005

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, CsA = ciclosporine, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, VS = vitesse de sédimentation, OR = *odds-ratio*, nd = non disponibles, IC = intervalle de confiance.

Commentaires étude Wells et al. (43)

Les posologies de CsA sont divisées par 2 en cas d'apparition d'une toxicité rénale. L'EVA est mesurée sur une échelle de 10 cm. La qualité méthodologique des études est évaluée par le score de JADAD : 5 (1 sur 3) et 4 (2 sur 3). Il n'y a pas d'hétérogénéité statistique.

Les résultats sont statistiquement significatifs *versus* placebo pour le NAD, le NAG, l'EVA douleur, et pour l'indice fonctionnel de Lee. Concernant l'évaluation radiographique, les données sont disponibles seulement pour une étude sur les 3 études de cette méta-analyse (44) (niveau de preuve 3).

Efficacité : cette étude comporte de nombreuses faiblesses méthodologiques. Elle n'est pas construite pour l'évaluation structurale. Cette évaluation ne se fait pas en intention de traiter car, selon les auteurs, les changements radiographiques sont longs à analyser. À 48 semaines, 23 patients sur les 61 n'ont pas terminé l'étude, dont 13 patients en raison d'une inefficacité thérapeutique. Il y a donc un biais de sélection majeur sur l'analyse des données radiologiques, et les « p » obtenus ne peuvent pas être considérés comme fiables. Néanmoins, les résultats sont significatifs pour l'évolution du score de Larsen (cf. résultats dans le tableau avec $p = 0,005$), et l'évolution du score d'érosions WMD = - 0,97 [IC - 1,87, - 0,07] $p = 0,04$ (ce qui est un « p » de faible puissance pour un critère secondaire).

Tolérance : les effets indésirables les plus fréquents sont : céphalées, tremblements, dyspepsie, nausées, paresthésies, hyperplasie gingivale (tous ces effets indésirables présentant des OR entre 2 et 8).

Conclusion : l'efficacité de la CsA dans la PR établie est démontrée sur 5 des 8 critères OMERACT à 6 mois. L'EVA patient et l'EVA médecin, la VS ne sont pas significativement améliorées par rapport au placebo. Les données disponibles dans une seule étude ne permettent pas d'apporter de conclusion quant à l'efficacité structurale de la CsA *versus* placebo.

Données de tolérance

Les données de tolérance à partir de la fiche RCP disponible pour la ciclosporine sont présentées en annexe 11. Pour de plus amples informations concernant la tolérance de ce produit, il est possible de se rendre sur le site de l'Afssaps¹¹.

Données de tolérance issues des essais présentés ci-dessus

Dans la méta-analyse Cochrane (43) (niveau de preuve 3), les effets indésirables les plus fréquents sont : céphalées, tremblement, dyspepsie, nausées, paresthésies, hyperplasie gingivale (tous les effets indésirables présentent des OR entre 2 et 8).

► Conclusion générale sur la ciclosporine

L'efficacité clinique de la ciclosporine est démontrée *versus* placebo à 6 mois chez des patients présentant une PR établie sur 5 des 8 critères OMERACT (43) (niveau de preuve 1). On ne dispose pas d'étude *versus* autre DMARD de qualité méthodologique suffisante pour pouvoir être retenue. Les données disponibles dans la littérature ne permettent pas d'apporter de conclusion quant à l'efficacité structurale de la CsA.

Tolérance : les effets secondaires suivants sont considérés comme fréquents par le RCP : insuffisance rénale, hypertension artérielle, perturbation du bilan hépatique et lipidique, hypomagnésémie, élévation de l'uricémie, tremblements des extrémités, hypertrichose, œdème du visage, hypertrophie gingivale, troubles gastro-intestinaux.

Études à long terme : les données disponibles dans la littérature ne permettent pas de conclure.

¹¹ Source Internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/>

► **Azathioprine**

L'azathioprine est un analogue des purines avec des propriétés immunosuppressives. La posologie recommandée par le RCP, et celle habituellement utilisée dans la PR, est de 2 à 3 mg/kg/j en 2 à 3 prises (cp 50 mg).

Trois études sont détaillées ci-après (13,45,46).

Méta-analyse

Tableau 13. Azathioprine versus placebo dans le traitement de la PR établie : méta-analyse Cochrane								
Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusion des articles/sélection	N articles N patients	Population / Type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Résultats			
					Intervention	Population	Efficacité	Sorties d'essai OR intervention / témoin
Suarez- Almazor et al., 2000 (45) Niveau de preuve 2	RCT et CCT Échelle JADAD 1996 (cf. annexe) Essais publiés	3 81 I = 40 T = 41	PR actives Intervention : AZA po ≥ 2 mg/kg/j Témoin : placebo	I : efficacité sur les critères OMERACT 1993 (cf. annexe) après 6 mois de traitement (2/3) et 16 semaines (1/3)	I : AZA po 2-2,5 mg/kg/j (2/3) ou 3 mg/kg/j (1/3) Témoin : placebo	Âge (1/3) = 54 ans Femmes (2/3) = 67-74 % Évolution = 13,6 ans (1/3) Utilisation antérieure d'autres traitements de fond : variable Stéroïdes associés = nd	SMD NAD = -0,98 [IC -1,45, -0,5] p = 0,005 SMD NAG = -2,4 [IC -3,79, -1,1] p < 0,00001 SMD douleur = -1,05 [IC -1,85, -0,25] p = 0,004 WMD évaluation fonctionnelle = -0,24 [IC -0,79, 0,31] p = 0,4 WMD VS = - 12,9 [IC -33,9, 8] p = 0,2	OR sortie = 4, [IC 1,6, 17,5] p = 0,03 OR sortie pour inefficacité non interprétable OR sortie pour effet secondaire = 4,6 [IC 1,16, 17,86] p = 0,03
				II : sorties d'essai	Durée des études : 16 semaines - 6 mois			

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, AZT = azathioprine, po = *per os*, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, OR = *odds-ratio*, IC = intervalle de confiance.

Commentaires étude Suarez-Almazor et al. (45)

Les PR ne répondent pas aux critères ACR car les études ont été réalisées antérieurement à l'élaboration de ces critères. La qualité méthodologique des essais est évaluée selon le score de JADAD : 2 études sur 3 = 3 et 1 étude sur 3 = 2. Seul un essai est randomisé et il est à noter la faible taille des effectifs. Il n'y a pas d'hétérogénéité statistique significative.

Efficacité : les résultats du NAG, de la douleur, de l'indice fonctionnel sont rapportés seulement dans une étude (ou individuellement dans une étude). Les résultats d'activité maladie patient et médecin et la progression radiologique ne sont pas rapportés dans ces 3 études. Les valeurs des différences des moyennes standardisées (SMD) concernant le compte articulaire sont considérées selon le point de vue des auteurs comme cliniquement pertinentes et même importantes par rapport à d'autres traitements de fond. Les résultats d'efficacité sur la fonction et la VS ne sont pas significatifs.

Tolérance : les événements indésirables les plus fréquents sont des événements indésirables gastro-intestinaux (15 %), cutanéomuqueux (26 %) et des anomalies hématologiques (leucopénies ++) (9 %). Les analyses des sorties d'essai sont disponibles pour 2 études sur 3. L'analyse des effets secondaires ne conduit pas à une sortie d'essai sauf pour une étude.

Conclusion : l'efficacité de l'AZA dans la PR établie est démontrée sur 3 des 5 critères OMERACT disponibles dans cette méta-analyse. L'efficacité sur la fonction et l'efficacité biologique ne sont pas démontrées. Il est à noter une absence de données structurales disponibles.

Autre études

L'extension en ouvert (46) (niveau de preuve 4) d'une des études de cette méta-analyse montre qu'à 40 mois, sur les 17 patients du départ, 11 des 12 patients toujours sous traitement vont aussi bien ou mieux qu'à la fin des 6 mois de l'étude contre placebo (passage du NAD de 32 à 19 puis 11).

Étude Jeurissen et al. (13) (niveau de preuve 3) (cf. chapitre MTX) : avec d'importantes réserves méthodologiques, à 1 an de traitement, il existe une supériorité du MTX sur l'AZA pour la progression radiographique dans cette étude incluant des PR anciennes et actives.

Données de tolérance

Les données de tolérance à partir de la fiche RCP disponible pour l'azathioprine sont présentées en annexe 11. Pour de plus amples informations concernant la tolérance de ce produit, il est possible de se rendre sur le site de l'AFSSAPS¹².

► Conclusion générale sur l'AZA

L'efficacité clinique (mais non biologique) de l'azathioprine *versus* placebo est démontrée dans le traitement de la PR établie (45) (niveau de preuve 2). L'effectif des études prises isolément est trop restreint pour pouvoir conclure. Les données de la littérature ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité *versus* d'autres DMARDs. L'efficacité structurale n'est pas démontrée dans cette méta-analyse ni dans le reste de la littérature.

Tolérance : les effets indésirables les plus fréquents indiqués dans la RCP sont de nature hématologique.

Études à long terme : les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure.

► Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un agent alkylant avec effet cytotoxique marqué sur les monocytes macrophages et autres leucocytes. Ce produit est exceptionnellement utilisé et il n'existe pas de posologie habituelle. 1 étude est détaillée ci-après (47).

¹² Source Internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/>

Tableau 14. Cyclophosphamide <i>versus</i> placebo dans le traitement de la PR établie : méta-analyse Cochrane								
Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusion des articles/ sélection	Population/ type d'intervention	N articles N patients	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Résultats			
					Intervention	Population	Efficacité	Sorties d'essai OR intervention / témoin
Suarez-Almazor et al., 2000 (47) Niveau de preuve 3	RCT et CCT de durée ≥ 6 mois	PR établies	2	I : efficacité sur les critères OMERACT 1993 à 6 mois (cf. annexe)	I : CYC 75 à 150 mg/j (1/2) ou 2 à 3,5 mg/kg/j (1/2)	PR sévères	SMD NAD = - 0,57 [IC -1,05, -0,09]	OR sortie globale = 0,79 [IC 0,27, 2,26] p = 0,7
	1966 à 08/2000 Échelle JADAD 1996 (cf. annexe) Essais publiés	Intervention : cyclophosphamide po > 75 mg/j ou > 1 mg/kg/j Témoin : placebo ou cyclophosphamide à une posologie considérée inefficace	70 (31 dans le bras CYC)	II : sorties d'essai	T : CYC 5 à 15 mg/j (1/2) ou placebo (1/2) Durée des études : 8 et 9 mois	Âge moyen : 48-55 ans Femmes (1/2) : 63 % FR + (1/2) = 92 % Durée d'évolution de la maladie : 6-13 ans Prise de stéroïdes : autorisée Échec des DMARD antérieurs : 100 %	SMD NAG = - 0,59 [IC -1,08, - 0,10] WMD VS = - 11,6 mm [IC - 25,7, 2,5] ns	OR sortie pour inefficacité = 0,17 [IC 0,02, 1,72] p = 0,1 OR sortie pour effet secondaire = 2,9 [IC 0,54,10] p = 0,1

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, po = *per os*, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, WMD = *weighted mean difference*, VS = vitesse de sédimentation, OR = *odds-ratio*, CYC = cyclophosphamide, IC = intervalle de confiance, ns = non significatif.

Commentaires méta-analyse Suarez-Almazor et al. (47)

Quatre essais sélectionnés sont exclus (2 pour posologie inadaptée, 1 pour absence de placebo, 1 pour population inadaptée (connectivite). Une étude est restée sélectionnée et est réalisée en *cross-over*. La qualité méthodologique des études est évaluée par le score de JADAD = 3 (1 étude sur 2) et 4 (1 étude sur 2). On note que de nombreux patients sont exclus ou perdus de vue : la taille de l'échantillon à l'entrée est de 40 dans le bras CYC, et de 48 dans le bras placebo. La taille de l'échantillon qui est analysé est de 31 dans le bras CYC, et de 39 dans le bras placebo.

Efficacité : l'EVA globale patient et médecin n'est pas évaluable car les données rapportées sont inadéquates pour la méta-analyse. L'EVA douleur et l'indice fonctionnel ne sont pas rapportés dans les études. La taille de l'effet sur les critères cliniques (NAD, NAG) est considérée comme modérée selon le jugement des auteurs (la taille de l'effet = 0,5 à 0,6 globalement). Il n'y a pas de différence significative pour la VS. Seule une étude s'est intéressée à l'évaluation radiologique (nombre de patients avec de nouvelles ou avec des aggravations des érosions : OR = 0,17 [IC 0,05, 0,57] p = 0,004).

Tolérance : 90 % des patients sous cyclophosphamide ont eu au moins un événement indésirable : nausées ou vomissements, alopecie, dysurie, cystite hémorragique (14 %).

Données de tolérance

Les données de tolérance à partir de la fiche RCP disponible pour le cyclophosphamide sont présentées en annexe 11. Pour de plus amples informations concernant la tolérance de ce produit, il est possible de se rendre sur le site de l'Afssaps¹³.

► Conclusion générale sur le cyclophosphamide

Les études sont anciennes (1970 et 1976), hétérogènes, avec effectifs réduits et nombreux perdus de vue, ce qui ne permet pas d'apporter de conclusion quant à l'efficacité de ce produit dans la PR.

► Efficacité structurale de différents DMARD

Une méta-analyse récente (48) a repris et comparé l'efficacité structurale de différents traitements utilisés dans la PR. Dans cette méta-analyse, la plupart des traitements de fond classiques ont été évalués, ainsi que 2 biothérapies (INF et ANA), les corticoïdes et le pamidronate (bisphosphonate). Compte tenu des problèmes méthodologiques majeurs (absence de reproductibilité de la mesure radiographique, hétérogénéité des études présentées), cette méta-analyse n'est pas retenue dans cet argumentaire.

► Études de l'effet thérapeutique à long terme et sur la rechute à l'arrêt des DMARDs traditionnels**Méta-analyse**

La littérature n'apporte pas de réponse claire quant à l'effet thérapeutique à long terme des DMARD traditionnels. En effet, l'effet à long terme est fonction de nombreux paramètres, dont la qualité des études et du suivi réalisé, l'arsenal thérapeutique disponible au moment de la réalisation de l'étude. Les extensions d'études en ouvert à 3 ou 5 ans rapportent souvent des taux de maintiens artificiel du traitement princeps du fait du suivi rapproché qui ne correspondent pas aux situations rencontrées en pratique courante. C'est pourquoi nous nous limiterons dans ce chapitre à l'étude d'une méta-analyse ayant étudié spécifiquement les études à long terme des DMARD traditionnels. Secondairement sont résumées les études spécifiques à long terme déjà indiquées dans les chapitres correspondant à chaque DMARD pris individuellement.

Une méta-analyse a évalué l'effet à long terme des traitements de fond dans la PR établie. Elle ne prend pas en compte le LEF qui n'était pas encore largement utilisé en 2000 (3).

¹³ Source Internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/>

Tableau 15. Études à long terme des traitements de fond dans la PR établie : méta-analyse					
Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusion des articles/ sélection N articles N patients	Population/ type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Résultats	
				Arrêts de traitements	Comparaison des arrêts selon le traitement de fond
Maetzel et al., 2000 (3) Niveau de preuve 3	RCT et études observationnelles 1966 à 08/1997 Données semi-brutes 159 études retenues (71 RCT et 88 EO) 110 fournissent des données suffisantes 142 groupes de traitements MTX : 2 875 SdO : 3 155 SSZ : 1 418	PR répondant aux critères ACR 1987 et actives Intervention : pourcentage d'arrêt de traitement de fond : MTX, HCQ, SSZ, SdO	I : pourcentage d'arrêt de traitement à 60 mois : - global - pour toxicité - pour inefficacité II : - comparaison des arrêts de traitement entre les études observationnelles et les RCT	Arrêts globaux : courbes de survies à 60 mois - MTX = 36 % - SdO = 23 % - SSZ = 22 % Médiane de survie - MTX = 41 mois - SdO = 24 mois - SSZ = 18 mois Arrêt pour inefficacité : poursuite du traitement à 60 mois - MTX = 75 % - SdO = 73 % - SSZ = 53 % Arrêt pour toxicité : poursuite du traitement à 60 mois - MTX = 65 % - SdO = 36 % - SSZ = 48 %	Comparaison SdO vs MTX - RR arrêt global = 1,4 p < 0,0001 - RR arrêt pour inefficacité = 0,73 p < 0,0001 - RR arrêt pour toxicité = 2,28 p < 0,0001 Comparaison SSZ vs MTX - RR arrêt global = 1,6 p < 0,0001 - RR arrêt pour inefficacité = 1,89 p < 0,0001 - RR arrêt pour toxicité = 1,68 p < 0,0001 Comparaison SSZ vs SdO - RR arrêt global = 1,14 p = 0,008 - RR arrêt pour inefficacité = 2,57 p < 0,0001 - RR arrêt pour toxicité = 0,74 p < 0,0001

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, EO = étude observationnelle, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, MTX = méthotrexate, SSZ = sulfasalazine, HCQ = hydroxychloroquine, SdO = sels d'or, po = *per os*, OR = *odds-ratio*, RR = risque relatif, ns = non significatif, nd = donnée non disponible.

Commentaires méta-analyse Maetzel et al. (3) (niveau de preuve 3)

Cette méta-analyse comprend des études observationnelles, des séries de cas, des études cas-témoins, des études de cohorte et des cas cliniques. Elles ne sont pas adaptées à cette méta-analyse car elles comportent des biais mais ces études sont conduites sur de plus longues périodes et reflètent la pratique quotidienne. Aucune donnée n'est disponible sur les populations des études sélectionnées. Les raisons d'exclusions des études sont : absence d'évaluation de la cohorte initiale, absence d'information sur les arrêts de traitements, études portant sur d'autres traitements ou sur d'autres pathologies que la PR.

Le produit HCQ est exclu de la comparaison des traitements de fond car peu de données sont disponibles (3 études observationnelles). L'observation est réalisée seulement jusqu'à 24 mois et le HCQ est prescrit dans les PR modérées. Alors que pour les autres traitements, le suivi est supérieur à 72 mois.

Efficacité : le taux des arrêts des traitements constitue l'objectif principal dans 48 % des études. Le résultat est prospectif dans 70 % des études. Les succès ou les échecs des traitements sont clairement définis dans 24 % des cas. Il n'y a pas de différence pour les sorties d'essai à 24 mois notée entre les études observationnelles et les RCT. Pour le MTX et la SSZ, les résultats sont variables selon l'année des essais (il existe une meilleure prise en charge des effets secondaires dans les essais plus tardifs). Il n'y a pas d'ajustement sur les covariables dans les comparaisons (par exemple sévérité de la maladie).

Conclusion : l'effet thérapeutique à long terme est de 22 % à 36 % à 5 ans pour ces 3 DMARD (MTX, SSZ, SdO), et apparaît meilleur pour le MTX (médiane de survie doublée par rapport aux 2 autres DMARD : 41 mois *versus* 18 et 24 mois).

Comparaison des arrêts de traitements : les arrêts globaux sont plus fréquents avec la SSZ ou les SdO qu'avec le MTX. Les arrêts pour inefficacité sont plus fréquents avec le MTX qu'avec les sels d'or (significatif seulement après ajustement au type d'étude et à l'année de publication). Les arrêts pour inefficacité sont deux fois plus fréquents avec la SSZ qu'avec les sels d'or, mais les arrêts pour toxicité sont moins fréquents. Les arrêts pour inefficacité et pour toxicité sont plus fréquents avec la SSZ qu'avec le MTX.

► **Étude de l'effet thérapeutique à long terme selon le DMARD utilisé****Méthotrexate**

Weinblatt et al. (49) (niveau de preuve 3) suivent 26 patients traités par MTX jusqu'à 15 mg/sem à partir d'une extension en ouvert d'un RCT pendant 132 mois. Chez les 10 patients qui complètent l'étude, on note une amélioration significative du NAD, du NAG, de l'EVA activité maladie patient et médecin ($p < 0,001$). Trois sorties d'essai sont reportées en raison d'une toxicité. Cette étude montre un possible maintien de la réponse thérapeutique au long cours.

Léflunomide

Kalden et al. (25) (niveau de preuve 3) ont suivi pendant 5 ans en ouvert les patients qui avaient bénéficié du léflunomide dans 2 RCT présentés dans la méta-analyse (1) évaluant le LEF *versus* placebo ou MTX ou SSZ, et qui souhaitent poursuivre le traitement jusqu'à commercialisation du produit. 214 patients sont inclus, présentant des PR récentes (de durée d'évolution moyenne = 4,1 ans [0,1, 26,6], 32 % n'ayant reçu aucun autre DMARD antérieur). La durée moyenne de suivi est de 4,6 ans [2,8, 5,8]. Le pourcentage de répondeurs ACR 20, 50 70 qui est de 69 %, 43 %, et 19,6 % respectivement, et l'amélioration du score HAQ (0,5) sont maintenus à 5 ans. Les données structurales ne sont pas disponibles. Aucun nouvel événement indésirable n'est répertorié (élévation ponctuelle de la TA chez 5,1 % des patients, et 2,2 % d'arrêt d'étude pour élévation des transaminases durant la phase d'extension).

Bettembourg-Brault et al. (50) (niveau de preuve 3) ont évalué l'effet thérapeutique à long terme du LEF dans une étude de cohorte, et l'ont comparé notamment à celui de l'hydroxychloroquine, des sels d'or et du méthotrexate. Les auteurs ont retenu les malades

pour lesquels un traitement par LEF a été initié entre septembre 1998 et juin 2001. Cette étude rétrospective a ainsi inclus 285 patients, soit 515 initiations de traitements de fond sur la période des 3 ans d'étude. 161 ont reçu du LEF (en monothérapie dans 109 cas), 114 ont reçu du MTX, 83 de l'HCQ et 65 des SdO. Les sujets traités par léflunomide sont plus âgés (59 ± 13 ans *versus* 54 ± 15 ans) et surtout font l'objet d'une maladie plus ancienne (14 ± 9 ans *versus* 11 ± 10 ans). À 1 an, le pourcentage d'arrêts toutes causes confondues est de 56,7 % sous léflunomide *versus* 31,6 % sous MTX, 45,9 % sous hydroxychloroquine et 53,3 % sous sels d'or. La différence est significative comparativement au MTX ($p < 0,0001$) et reste significative *versus* les autres traitements de fond ($p = 0,005$).

En ce qui concerne les arrêts pour inefficacité, le pourcentage est de 33,3 % sous léflunomide et de 18,2 % sous MTX ($p = 0,008$). Il n'y a pas de différence significative comparativement aux autres traitements de fond. La différence est aussi significative en ce qui concerne les arrêts pour effets indésirables : 41,6 % sous léflunomide *versus* 10,4 % sous MTX ($p < 0,0001$).

► Conclusion générale sur l'effet thérapeutique à long terme

En tentant de regrouper les informations apportées par ces études hétérogènes, le pourcentage de patients poursuivant le traitement à 5 ans varie entre 36 et 64 % pour le MTX (médiane de survie de 3,5 ans) (3,5) (niveau de preuve 3). Le pourcentage de patients poursuivant le traitement à 5 ans est inférieur pour l'ensemble des autres DMARD : SSZ : 22 % (3) (niveau de preuve 3) et SdO : 23 à 34 % (3) (niveau de preuve 3). Deux études évaluant le LEF montrent que l'efficacité clinique est maintenue à 5 ans (25) (niveau de preuve 3) mais que la maintenance à 1 an est moindre qu'avec le MTX (50) (niveau de preuve 3).

► Conclusion générale sur les DMARD traditionnels

Après synthèse de l'ensemble des données concernant les DMARD traditionnels, il apparaît globalement que Le **MTX**, la **SSZ** et le **LEF** sont actuellement les 3 DMARD qui ont démontré une efficacité clinique et structurale (niveau de preuve 1).

Dans une méta-analyse (niveau de preuve 1) la tolérance est meilleure avec le MTX qu'avec le LEF (avec dose de charge), et il n'est pas mis en évidence de différence entre la SSZ et le LEF. Il n'existe pas de comparaison directe MTX *versus* SSZ disponible dans la littérature concernant la tolérance dans le traitement de la PR établie. L'effet à long terme semble meilleur avec le MTX qu'avec le SSZ (niveau de preuve 3). Le LEF a également montré un maintien de l'efficacité clinique à 5 ans dans une étude (niveau de preuve 3).

Les **SdO** ont également démontré une efficacité clinique (niveau de preuve 1) mais l'efficacité structurale est difficile à évaluer en raison de la présence de résultats disponibles dans des études de faible qualité méthodologique. La tolérance est moins bonne que le MTX ou la SSZ (niveau de preuve 3).

L'HCQ et **l'AUR** sont des DMARD ayant démontré une efficacité de faible amplitude (niveau de preuve 1). L'HCQ ne pose pas de problèmes de tolérance (niveau de preuve 1). L'AUR est moins bien toléré que le MTX (niveau de preuve 1).

La DP, la tiopronine (TP), la minocycline (MIN) ont démontré une efficacité clinique mais pas d'efficacité structurale (niveau de preuve 1 pour la MIN, niveau de preuve 2 pour la DP, niveau de preuve 3 pour la TP).

Les immunosuppresseurs (CsA, AZA) ont démontré une efficacité clinique (niveau de preuve 1 pour la CsA, et niveau de preuve 2 pour l'AZA). L'AZA n'a pas démontré d'efficacité structurale. Les données disponibles dans la littérature ne permettent pas d'apporter de conclusion quant à l'efficacité structurale de la CsA. Leurs effets secondaires potentiellement graves sont rapportés comme fréquents par le RCP de ces produits.

Les données disponibles dans la littérature ne permettent pas d'apporter de conclusion quant à l'efficacité du **CYC** (autre immunosuppresseur) dans la PR.

1.1.8 Efficacité des biothérapies anti-TNF α *versus* Placebo ou DMARD

Quels sont les critères d'initiation d'un traitement par anti-TNF α ?

Sur quels critères peut-on choisir le médicament anti-TNF α à proposer ?

Quel traitement de fond associer ?

Quels sont les critères d'initiation d'un traitement par rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde ?

Quel bilan effectuer avant la mise en route d'un traitement anti-TNF α ? En cas d'instauration d'un traitement par anti-TNF α ?

Quel délai se donne-t-on pour juger de son inefficacité clinique et structurale ?

Qui évalue l'efficacité et la tolérance du traitement ?

Avant de juger un anti-TNF α inefficace, peut-on optimiser son utilisation ?

Augmentation de posologie ? Rapprochement des injections ? Association avec DMARD précis ? Adaptation d'un traitement symptomatique pour passer un cap ?

Quelle stratégie adopter en cas d'intolérance ou d'inefficacité d'un anti-TNF α ?

Le nombre d'articles lus concernant ces traitements a été de 148 ; seuls 93 d'entre eux ont été sélectionnés (recherche 1995-2006). Les autres articles ont été exclus pour les raisons suivantes : méthodologie inadaptée (= 8), articles ne répondant pas à la question posée (= 13), revues générales (= 31), cas rapportés (= 1), article avec étude redondante (= 2).

► Infliximab

L'infliximab est un anticorps chimérique anti-TNF α , IgG1 qui a une forte affinité pour le TNF α trimérique.

Le RCP recommande pour la PR d'utiliser l'INF à la posologie de 3 mg/kg/8 sem IV, en association au MTX. En pratique, en cas d'inefficacité, les perfusions peuvent être rapprochées toutes les 6 semaines, et/ou la posologie peut être augmentée à 5 mg/kg.

Les études présentées ci-dessous ont testé des posologies différentes variant de 3 mg/kg/8 sem à 10 mg/kg/4 sem.

Méta-analyse

Pour des raisons de clarté, seuls les résultats concernant la posologie d'INF indiquée dans les RCP (résumé des caractéristiques du produit) et utilisée en pratique courante (3 mg/kg/8 sem) et ceux concernant la posologie maximale autorisée (10 mg/kg/8 sem), sont rapportés ici.

Quatre études sont détaillées ci-après (51-54).

Tableau 16. Infliximab (+/- MTX) versus placebo ou MTX dans le traitement de la PR établie : méta-analyse Cochrane							
Auteurs, année	Critères d'inclusion des articles/ sélection	Population/ type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention	Population	Résultats	Sorties d'essai OR intervention/témoin
Niveau de preuve	N articles	N patients				Efficacité	
Blumenauer et al., 2002 (51)	RCT et CCT de PR répondant durée ≥ 6 mois 1966 à 03/2002	aux critères ACR 1987 et actives (définies par ≥ 2 critères parmi ces 4 : NAD, NAG, raideur matinale, élévation de la VS ou CRP)	I : efficacité sur les critères ACR à 6 mois (cf. annexe) II :	I : INF iv (3 ou 10 mg/kg)/ 4 à 8 sem. avec ou sans MTX (7,5 mg/sem) T : placebo +/- MTX	Âge = 47-56 ans Durée d'évolution = 7,2-14,3 ans FR + = 67-99 % DMARD antérieur = 2-3 Corticoïdes concomitants = 26-67 %	1) INF 3 mg/kg/8 sem Réponse ACR 20 = 53 % vs 20 % pcb NNT = 3,03 patients RR critères ACR 20 = 2,61 [IC 1,66, 4,13] p = 0,00004 Réponse ACR 50 = 26 % vs 5 % pcb NNT = 4,76 patients RR critères ACR 50 = 5,63 [IC 2,02, 15,66] p = 0.0009 Réponse ACR 70 = 8 % vs 0 % pcb NNT = 12,5 patients RR critères ACR 70 = 15,34 [IC 0,89, 264,59] p = 0,06 WMD NAD = -4 [IC -7,32, 0,68] p = 0,02 WMD NAG = -4 [IC -6,39, -1,61] p = 0,01 WMD douleur = -2,1 [IC -2,75, -1,45] p < 0,00001 WMD EVA patient = -1,9 [IC -2,59, 1,21] p < 0,00001 WMD EVA médecin = -2,4 [IC -2,97, -1,83] p < 0,00001 WMD statut fonctionnel = 0 points [IC -0,21, 0,21] p = 1 WMD CRP = -1,5 mg/l [IC -2,05, -0,95] p < 0,00001	1) INF 3 mg/kg/8 sem Sorties globales : 17 % vs 36 % RR = 0,48 [IC 0,28, 0,82] p = 0.007 Sortie pour inefficacité : 13 % vs 25 % RR = 0,51 [IC 0,26, 0,99] p = 0,05 Sortie pour effet secondaire : RR = 0,44 [IC 0,12, 1,64] p = 0,2
Niveau de preuve 1	Échelle JADAD 1996 (cf. annexe) Essais publiés 3 études (3 RCT) 529 patients	Âge > 16 ans Réponse inadaptée au MTX > 3 à 6 mois Possibilité de prise d'autres DMARDs ou de corticoïdes à dose stable (max. 7,5 à 10 mg/j	- indices de qualité de vie - sorties d'essai				

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, MTX = méthotrexate, INF = infliximab, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = protéine C réactive, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, OR = *odds-ratio*, RR = risque relatif, ns = non significatif, nd = donnée non disponible, IC = intervalle de confiance.

Tableau 16 (suite). Infliximab (+/- MTX) <i>versus</i> placebo ou MTX dans le traitement de la PR établie : méta-analyse Cochrane							
Auteurs, année	Critères d'inclusion des articles/ sélection/ N articles	Population Type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention	Population	Résultats Efficacité	Sorties d'essai OR intervention/témoin
Blumenauer et al., 2002 (51)	RCT et CCT de PR répondant durée ≥ 6 mois 1966 à 03/2002 Échelle JADAD 1996 (cf annexe) Essais publiés 3 études (3 RCT) 529 patients	aux critères ACR 1987 et actives (définies par ≥ 2 critères parmi ces 4 : NAD, NAG, raideur matinale, élévation de la VS ou CRP) Âge > 16 ans Réponse inadaptée au MTX > 3 à 6 mois Possibilité de prise d'autres DMARD ou de corticoïdes à dose stable (max 7,5 à 10 mg/j.	I : efficacité sur les critères ACR à 6 mois (cf. annexe) II : - indices de qualité de vie - sorties d'essai	I : INF iv (3 ou 10 mg/kg)/4 à 8 sem. avec ou sans MTX (7,5 mg/sem) T : placebo +/- MTX	Âge = 47-56 ans Durée d'évolution = 7,2-14,3 ans FR + = 67-99 % DMARD antérieur = 2-3 Corticoïdes concomitants = 26-67 %	2) INF 10 mg/kg/8 sem Réponse ACR 20 = 53 % vs 20 % pcb NNT = 3,13 patients RR critères ACR 20 = 2,58 [IC 1,64, 4,08] p = 0,00005 Réponse ACR 50 = 30 % vs 5 % pcb NNT = 4 patients RR critères ACR 50 = 6,57 [IC 2,39, 18,05] p = 0,0003 Réponse ACR 70 = 17 % vs 0 % pcb NNT = 5,88 patients RR critères ACR 70 = 31,35 [IC 1,91, 515,94] p = 0,02 3) INF quelle que soit la dose Réponse ACR 20 = 54 % vs 20 % pcb NNT = 2,94 patients RR critères ACR 20 = 2,65 [IC 1,73, 4,04] p < 0,00001 Réponse ACR 50 = 28 % vs 5 % pcb NNT = 4,35 patients RR critères ACR 50 = 6,08 [IC 2,30, 16,09] p = 0,0003 Réponse ACR 70 = 12 % vs 0 % pcb NNT = 8,33 patients RR critères ACR 70 = 21,14 [IC 1,31, 340,46] p = 0,03	2) INF 10 mg/kg/8 sem Sorties globales : 9 % vs 36 % RR = 0,25 [IC 0,12, 0,52] p = 0,0002 Sortie pour inefficacité : 6 % vs 25 % RR = 0,23 [IC 0,09, 0,58] p = 0,002 Sortie pour effet secondaire : RR = 0,43 [IC 0,12, 1,62] p = 0,2 3) INF quelle que soit la dose Sorties globales : 13 % vs 36 % RR = 0,36 [IC 0,25, 0,54] p < 0,00001 Sortie pour inefficacité : 8 % vs 25 % RR = 0,32 [IC 0,19, 0,53] p = 0,00001

RCT = essai randomisé contrôlé, CCT = essai clinique contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, MTX = méthotrexate, INF = infliximab, po = *per os*, iv = intraveineux, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, NNT = nombre de patients à traiter pour éviter un événement, VS = vitesse de sédimentation, CRP = protéine C réactive, OR = *odds-ratio*, RR = risque relatif, ns = non significatif, nd = donnée non disponible.

Commentaires sur la méta-analyse (51)

La qualité des études évaluée selon le score de Jadad est de 4 pour Maini *et al.* en 1998 (53), de 5 pour Maini *et al.* en 1999 (52) (= essai ATTRACT), de 5 pour Lipsky *et al.* en 2000 (54) (= prolongement d'ATTRACT à 1 an). Certaines données ne sont disponibles que pour une étude (52) : l'EVA patient et médecin, l'EVA douleur, le HAQ et les critères ACR 70. Il existe une hétérogénéité statistique significative pour le NAD et le NAG empêchant le regroupement des données entre les différentes posologies d'infliximab. Les résultats présentés regroupent les patients prenant du MTX avec l'INF et ceux utilisant l'INF en monothérapie (cas de l'étude (53)). L'étude ATTRACT a inclus 428 des 529 patients présentés dans cette méta-analyse.

Efficacité : il existe une amélioration statistiquement significative des réponses ACR 20, 50, 70 quelle que soit la posologie d'infliximab comparée au contrôle à 6 mois. Concernant les critères OMERACT 1993 à 6 mois dans le groupe INF 3 mg/kg/8 sem., il existe une amélioration statistiquement significative de tous les paramètres (sauf le HAQ) dans le groupe infliximab comparé au groupe contrôle.

Tolérance : les sorties d'essais considérées en totalité et pour manque d'efficacité sont statistiquement moindres dans tous les groupes infliximab quelle que soit la posologie. Par contre, il n'y a pas de différence significative concernant les sorties pour effets secondaires. La toxicité à 6 mois quelle que soit la posologie d'infliximab est la suivante : le RR d'infection nécessitant des antibiotiques est de 1,48 [IC 0,99, 2,23] $p = 0,06$. Le RR d'infection sévère est de 0,72 [IC 0,28, 1,84] $p = 0,5$. Le RR pour les néoplasies est de 1,78 [IC 0,09, 34,05] $p = 0,7$ et le RR de décès est de 0,22 [IC 0,05, 0,99] $p = 0,05$.

Les résultats à 12 mois

L'efficacité sur les réponses ACR 20, 50, 70 est maintenue à 12 mois quelle que soit la posologie d'infliximab par rapport au groupe contrôle.

Les sorties d'essais à 12 mois sont comparables aux résultats obtenus à 6 mois.

La toxicité est comparable à 12 mois (résultats non significatifs) sauf pour le développement d'ANA (RR = 2,36 [IC 1,57, 3,55] quelle que soit la posologie) et pour la présence d'Ac anti-ADN double brin (RR = 16,65 [IC 1,63, 269,05] quelle que soit la posologie), sans symptomatologie clinique notée par les auteurs.

L'évolution radiographique est évaluée dans une étude (54) et présentée avec un score de 0 à 440 (ce score est une adaptation du score de Sharp modifié dans la méta-analyse qui est normalement sur 448). Les résultats radiographiques ne sont pas disponibles à 6 mois. Les résultats à 12 mois sont les suivants : la progression radiographique est réduite dans tous les groupes INF *versus* le groupe contrôle (par exemple à 3 mg/kg/8 sem, la progression est de 8 % *versus* 31 %, NNT = 4,35, RR = 0,27 [IC 0,12, 0,63] $p = 0,002$). Le score radiographique total est réduit dans tous les groupes INF *versus* le groupe contrôle (par exemple à 3 mg/kg/8 sem, le WMD = - 8,7 [IC - 11,58, - 5,82] $p < 0,00001$).

Tolérance : il n'est pas mis en évidence de différence *versus* le groupe contrôle concernant les sorties pour toxicité et les effets secondaires graves (infections sévères et néoplasies) sur ce recul de 6 mois. Les résultats de cette méta-analyse sont à pondérer par le faible nombre d'études et le poids important (en termes de nombre de patients recrutés) représenté par l'étude ATTRACT.

Conclusion : l'infliximab plus ou moins associé au MTX est efficace *versus* placebo ou *versus* MTX dans le traitement de la PR établie sur tous les critères ACR et sur l'évolution radiographique, à 6 et 12 mois. Il n'y a pas de gain significatif d'efficacité en augmentant la posologie de 3 à 10 mg/kg.

RCT

L'étude présentée ci-dessous concerne les PR récentes, mais nous l'intégrons dans cet argumentaire puisque certains patients peuvent être pris en charge après la première année d'évolution, alors que la PR est déjà établie (55).

Tableau 17. Infliximab dans le traitement de la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
St Clair <i>et al.</i> , 2004 (55) Niveau de preuve 2 Étude ASPIRE	RCT multicentrique double aveugle PR critères ACR 1987 18- 75 ans, évoluant depuis < 3 ans Synovite persistante ≥ 3 mois ≤ 3 ans Active (NAD ≥ 12, NAG ≥ 10) FR + ou érosion main ou pied ou CRP ≥ 20 mg/l Traitement de fond antérieur exclu AINS et corticoïdes ≤ 10 mg/j Critères d'exclusion bien définis Calcul du NSN sur le score ACR-N et la variation du score de Sharp Test global effectué N = 1 049 Analyse en intention de traiter 54 semaines	A : MTX + placebo N = 298 B : MTX + INF (3 mg/kg) N = 373 C : MTX + INF (6 mg/kg) N = 378 Perfusion S0, S2, S6 puis toutes les 6 semaines MTX 7,5/sem PO puis augmentation à 15 puis 20 mg/sem à S8 Pas de différence entre groupes au début Augmentation dose MTX protocolée	I :	À 1 an	MTX	MTX + INF 3 mg/kg	MTX + INF 6 mg/kg
			- ACR-N = pourcentage d'amélioration à 1 an (% de variation du NAD + NAG + médiane du pourcentage de variation de l'évaluation globale patient, médecin, douleur, incapacité, CRP)	ACR-N	26,4 %	38,9 % P < 0,001	46,7 % p < 0,001
			- variation moyenne du score de Sharp modifié à 1 an (progression radio au-delà de l'erreur de mesure = 9,03 pour l'étude, 2 lecteurs, non chronologique, aveugle, score moyen des 2)	ACR 20	53,6 %	62,4 % P = 0,028	66,2 % p = 0,001
			- amélioration du score HAQ entre la période S30-S54	ACR 50	32,1 %	45,6 % p < 0,001	50,4 % p < 0,001
			II :	ACR 70	21,2 %	32,5 % P = 0,002	37,2 % p < 0,001
			- réponse clinique aux critères ACR20, ACR50 ; ACR 70, ACR 90, DAS 28 à 1 an	DAS 28 moyen	4,6 +/- 1,8	4+/- 1,8 p = 0,001	3,7+/- 1,8 p < 0,001
				DAS 28 < 2,6	15 %	21,2 % p = 0,065	31 % p < 0,001
				Variation moyenne du TSS	3,7 +/- 9,6	0,4 +/- 5,8 p < 0,001	0,5 +/- 5,6 p < 0,001
				Amélioration HAQ	0,68 +/-0,63	0,8 +/-0,65	0,88 +/-0,65
				% amélioration HAQ > 0,22	65,2 %	76 % p = 0,003	75 % p = 0,004

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = *disease modifying anti-rheumatic drugs* = traitement de fond, MTX = méthotrexate, INF = infliximab, po = *per os*, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, HAQ = Health Assessment Questionnaire, DAS = *Disease Activity Score*, TSS = score de Sharp total, OR = *odds-ratio*, RR = risque relatif, NSN= nombre de sujets nécessaire.

Commentaires sur cette étude (55)

Les patients ont eu un dépistage de la tuberculose en cours d'étude, avec un traitement éventuel d'une tuberculose latente (les recommandations pour la prise en charge de la tuberculose sous anti-TNF sont survenues en cours d'étude). Les faiblesses méthodologiques sont les suivantes : le calcul du NSN n'est pas fait sur tous les critères principaux. Il y a une définition différente du critère d'évaluation principal entre le chapitre de la méthode et le chapitre des résultats. Il y a une absence de correction de Bonferroni ou de toute autre méthode statistique devant la multitude des tests effectués.

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : la durée moyenne d'évolution de la PR varie de 0,8 à 0,9 ans (57 % < 6 mois) ; le MTX est augmenté à 20 mg/sem chez 67 à 73 % des patients, la posologie moyenne est de 15 mg/sem. Le pourcentage de patients recevant des corticoïdes concomitants est de 37-39 %, pour les AINS, le pourcentage de patients varie de 82 à 85 %, le DAS 28 moyen est de 6,6-6,7 +/-1 %, le HAQ est de 1,5 %, les érosions sont présentes chez 80 à 84 %, le score de Sharp moyen varie de 11,2 à 11,6.

Les motifs des sorties d'essai sont les suivants : la présence d'événements indésirables : pour le groupe MTX = 3,2 %, pour le groupe INF3 = 9,5 %, et pour le groupe INF6 = 9,6 % ; l'inefficacité : pour le groupe MTX = 9,6 %, pour le groupe, INF3 = 1,9 %, pour le groupe INF6 = 3,3 %.

Efficacité : il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes d'infliximab à 1 an pour le critère ACR-N ; la réponse ACR 70 est maintenue supérieure à 6 mois : MTX = 7,7 %, INF3 = 12,4 %, INF6 = 17,3 % ($p = 0,06$ *versus* MTX). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes INF en termes de progression radiologique du score de Sharp modifié total. Les résultats pour le score d'érosions et le score de pincements sont comparables au score de Sharp total.

Tolérance : les réactions à la perfusion sont pour le groupe MTX de 7 %, pour le groupe INF3 de 21 %, et pour le groupe INF6 de 15 %. Il y a 3 réactions anaphylactiques dans le groupe INF 6. Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable grave est : pour le groupe MTX de 11 %, pour les groupes INF de 14 % quel que soit le groupe. Le pourcentage de patients avec une infection sévère est : pour le groupe MTX de 2,1 %, pour le groupe INF3 de 5,6 % ($p = 0,02$ vs MTX), pour le groupe INF6 de 5 % ($p = 0,04$), avec une incidence particulière des pneumopathies « communautaires ». Quatre cas de tuberculoses pulmonaires sont rapportés dont deux non préalablement dépistés à l'inclusion). Quatre néoplasies sont rapportées, toutes dans le groupe INF6. Concernant l'auto-immunité : le pourcentage de patients présentant des Ac anti-ADN est pour le groupe MTX de 0,4 %, pour le groupe INF3 de 23,8 %, et pour le groupe INF6 de 20,7 % ($p < 0,001$). Un cas de lupus induit est reporté dans les groupes INF.

Conclusion : l'association MTX + INF est supérieure au MTX seul à 1 an sur des critères clinico-biologiques et radiologiques chez des patients présentant une PR récente (< 3 ans) et sévère avec des facteurs de mauvais pronostic. Il n'y a pas de différence significative retrouvée entre les 2 posologies d'infliximab. Les résultats sur le score ACR-N sont faibles car il y a une possibilité d'avoir des valeurs négatives en cas d'aggravation des paramètres cliniques.

Il existe une majoration du risque d'infection sévère dans les 2 bras INF par rapport au MTX.

Autres études*Suivis d'études et analyses en sous-groupes*

Les résultats de l'étude ATTRACT (52) (niveau de preuve 1) incluse dans la méta-analyse ci-dessus (INF 3 ou 10 mg/kg + MTX *versus* placebo + MTX sur 1 an chez des patients présentant une PR ancienne insuffisamment répondeurs au MTX seul) ont été étudiés à 2 ans par Maini et al. (56).

Maini et al. (56) (niveau de preuve 3). Sur les 428 patients initialement randomisés, 259 entrent dans cette 2^e partie d'essai, en majorité dans le groupe INF + MTX. Il faut noter que l'aveugle a été transitoirement levé à 1 an. Ils peuvent toujours recevoir 3 ou 10 mg/kg/4 ou 8 semaines après le traitement d'induction. Les résultats sont regroupés à 102 semaines, quelle que soit la fréquence d'administration de l'INF. L'amélioration de l'indice HAQ (critère de jugement principal) est de 0,4 sur 3 dans le groupe INF quelle que soit la dose reçue, *versus* 0,1 sur 3 dans le groupe MTX ($p < 0,006$) (HAQ à la base = 1,8). La variation médiane du score de Sharp est de 0,5 dans le groupe INF + MTX, sans effet dose, *versus* 4,25 dans le groupe MTX ($p < 0,001$) (score de Sharp à la base = 51,3). Le taux de répondeurs ACR 20 varie de 40 à 48 % dans le groupe biothérapie *versus* 16 % dans le groupe MTX ($p < 0,001$). En ce qui concerne la tolérance, le nombre d'effets indésirables graves est similaire entre les groupes. Les résultats sont maintenus à 2 ans.

Smolen et al. (57) (niveau de preuve 3). Cette étude rétrospective a repris les résultats de l'étude ATTRACT à 1 an et évalué la relation entre l'inflammation et la destruction articulaire chez les patients non répondeurs cliniquement (sur des critères ACR 20) au traitement par INF + MTX. Dans ce groupe de patients, tous les composants individuels du score ACR ($p \leq 0,036$, sauf le HAQ) et le DAS 28 ($p < 0,001$) sont significativement améliorés comparé aux patients du groupe MTX seul et non-répondeurs ACR 20. Ces résultats sont cependant modérés et diminués de 60 à 80 % par rapport à ceux obtenus chez les répondeurs ACR 20. Quant à la progression radiographique, elle est davantage ralentie chez les non répondeurs ACR 20 au traitement par INF + MTX que chez les non répondeurs ACR 20 au MTX seul ($p < 0,001$). Le score de Sharp modifié initial est comparable entre les groupes (70-88 U). Le changement moyen du score de Sharp modifié est indépendant de la réponse aux critères ACR et est plus important dans le groupe sous MTX seul (= 6 chez les répondeurs et = 7,2 chez les non-répondeurs) que dans la groupe recevant la combinaison (de 0,1 chez les répondeurs et de 1,2 chez les non-répondeurs). L'INF est donc bénéfique sur le plan structural même chez les patients qui ne s'améliorent pas cliniquement, selon les auteurs.

Smolen et al. (58) (niveau de preuve 3) ont repris rétrospectivement les résultats de l'étude ASPIRE pour identifier les caractéristiques de la maladie (à la 14^e semaine) qui conduisent à une progression structurale (score de Sharp modifié à 1 an) chez les patients présentant une PR précoce traités par MTX ou INF + MTX. Après analyse en régression logistique, le taux de CRP (> 3 mg/dl), la VS (> 52 mm) et le NAG sont prédictifs de dommages structuraux futurs dans le groupe MTX. Le score de Sharp initial n'est pas prédictif de dommages structuraux futurs dans ce groupe. Aucun paramètre n'est retrouvé prédictif d'une atteinte structurale dans le groupe INF + MTX, si ce n'est l'atteinte structurale à la base.

Tolérance de l'INF

Westhovens et al. (59) (niveau de preuve 2) ont étudié la tolérance de l'INF à différentes posologies, associé au MTX dans un RCT. 1 084 PR, majoritairement d'Europe et d'Amérique du Nord, actives malgré le MTX reçu, sont incluses et réparties en 3 groupes : placebo (groupe 1), INF 3 mg/kg (groupe 2), et INF 10 mg/kg (groupe 3) selon le schéma d'administration habituel. Il existe un protocole d'adaptation des posologies à 22 semaines : les patients du groupe 1 reçoivent INF 3 mg/kg et les patients du groupe 2 non améliorés reçoivent une augmentation de posologie d'INF par paliers de 1,5 mg/kg. Le calcul du NSN est fait sur le critère principal d'évaluation (proportion de patients présentant une infection sévère dans les 22 premières semaines de traitement). Il n'y a pas de test global.

Efficacité :

En intention de traiter à la 22^e semaine, le RR de développer une infection sévère est de 1 [0,3, 3,1] $p = 0,995$ dans le groupe 2 et de 3,1 [1,2, 7,9] $p = 0,013$ dans le groupe 3 comparé au placebo. Ces chiffres sont stratifiés sur l'utilisation de corticoïdes.

Tolérance : l'incidence des infections sévères est de 1,7, 1,7 et 5 % respectivement dans les groupes 1, 2 et 3. L'incidence des effets secondaires graves est similaire dans les 3 groupes (7,5 à 7,8 %). Concernant l'efficacité, le pourcentage de répondeurs ACR 20 est de 26, 58 et 61 % dans les groupes 1, 2 et 3 respectivement ($p < 0,0001$ *versus* placebo). Les résultats sont significatifs pour le pourcentage de répondeurs ACR 50 et 70, pour l'amélioration du DAS 28 et le pourcentage de patients en rémission dans les 2 groupes INF *versus* placebo, mais aucun résultat n'est significatif quand on compare les 2 groupes INF entre eux. Sur les 334 patients augmentant leur posologie d'INF, 110 le font pour inefficacité. Chez ces patients, l'efficacité est améliorée (données non disponibles) pour un taux similaire d'infections et d'infections graves, d'effets secondaires et d'effets secondaires graves par rapport aux patients du groupe 2 n'ayant pas modifié leur posologie. À la 54^e semaine, 1, 2 et 4 cas de tuberculoses sont diagnostiqués respectivement dans les groupes 1, 2 et 3. Trente néoplasies sont répertoriées (19 cancers cutanés et 11 autres cancers, dont 8 chez des patients ayant reçu INF). Cinq décès sont constatés : 2 chocs septiques (un dans le groupe placebo, et un dans le groupe INF 10), un cas de tuberculose, un AVC et une luxation cervicale. Le taux global d'infections sévères (2,6 à 3,1 %) et d'effets secondaires graves (9,9 à 11,8 %) est similaire entre les 3 groupes à 52 semaines.

Efficacité de l'INF en monothérapie

Dans une étude de phase 2 issue de la méta-analyse Cochrane, **Maini** et al. (53) (niveau de preuve 3) ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'INF seul ou en association au MTX chez des patients présentant une PR active malgré le MTX. 101 patients sont inclus pendant 26 semaines et répartis en 7 groupes : placebo, INF 1,3, 10 mg/kg/8 sem avec ou sans MTX. Le calcul du nombre de sujet nécessaire n'est pas précisé. Le critère d'évaluation principal est la durée médiane pendant laquelle les patients obtiennent une réponse au traitement, définie selon les critères de Paulus 20 %. L'analyse est faite en intention de traiter à 26 semaines.

Tableau 18. Efficacité de INF en monothérapie

	PCB + MTX 7,5 mg/ sem.	INF 1 mg/kg + PCB	INF 1 mg/kg + MTX 7,5 mg/ sem.	INF 3 mg/kg + PCB	INF 3 mg/kg + MTX 7,5 mg/ sem	INF 10 mg/kg + PCB	INF 10 mg/kg +MTX 7,5 mg/ sem
Durée médiane de réponse clinique Paulus 20 % (sem)	0 [0]	2,6 sem. [2-8] p = 0,126 vs PCB	16,5 [6,2-22,5] p < 0,001 vs PCB p < 0,006 vs INF	17,2 [4,0 -24,9] p < 0,001 vs PCB	16,5 [7,0-20,1] p < 0,001 vs PCB p = 0,744 vs INF	10,4 [6,9-23,1] p < 0,001 vs PCB	18.1 [2,6-24,6] p < 0,001 vs PCB p = 0,427 vs INF
Arrêt pour inefficacité	57 %	33 %	0 %	7 %	0 %	13 %	7 %
Ac anti-INF		53 %	15 %	21 %	7 %	7 %	0 %

Les résultats sont similaires pour les critères de Paulus 50 %. Les auteurs concluent à une meilleure efficacité des posologies 3 et 10 mg/kg, avec ou sans MTX, comparé au MTX seul + placebo. À la posologie de 1 mg/kg, il existe une synergie d'action avec le MTX. L'apparition d'Ac anti-INF est nettement diminuée par l'association au MTX, quelle que soit la posologie.

Bendtzen et al. (60) (niveau de preuve 3) s'intéressent au taux d'anticorps anti-INF dans une population de PR initialement naïve de tout anti-TNF alpha. À 6 mois, 44 % des patients ont des anticorps anti-INF. La biodisponibilité d'INF avant la 3^e injection varie extrêmement d'un patient à l'autre et les patients avec des concentrations basses d'INF sont en général en

échec thérapeutique. Les patients ayant un taux d'anticorps indétectable à 3 mois ont tous une bonne réponse au traitement. Les facteurs influençant le développement d'anticorps sont une basse concentration d'INF après 2 injections, un DAS 28 élevé. Le MTX ne prévient pas l'apparition d'anticorps, le taux d'anticorps est cependant inférieur dans le groupe traité également par MTX ($p = 0,037$).

Stern et Wolfe (61) (niveau de preuve 3) s'intéressent aux doses d'INF employées en pratique courante à partir des données de 2 études : une cohorte de 394 PR ayant reçu au moins 4 injections d'INF et une banque de données nationales de 1 324 PR sous INF. Dans la première étude, 95 % des patients gardent le même intervalle de 8 semaines entre chaque injection. Les doses d'INF passent en moyenne de 3,6 mg/kg à 4,9 mg/kg à 1 an et 5,1 mg/kg à 2 ans. L'escalade des doses avait lieu en médiane à 7 mois. 239 sur 394 patients soit près de 60 % ont une augmentation de la posologie d'INF au cours du suivi (qui s'étend de 3 mois à 3 ans selon les malades). Dans la 2^e étude, 45 % des patients reçoivent des doses de 3 mg/kg, 55 % ont des doses supérieures après une durée moyenne de suivi d'un an et demi. Les signes d'activité à l'état initial ($p < 0,001$) et le score HAQ initial ($p = 0,002$) sont associés au groupe de patients recevant des doses supérieures à 3 mg/kg.

► Conclusion générale pour infliximab

Efficacité clinique

L'efficacité clinique de l'infliximab associé au MTX *versus* placebo ou MTX est démontrée dans le traitement de la PR établie sur tous les critères ACR, à 6 et 12 mois, qu'elle soit récente ou non, naïve ou non de MTX (51) (niveau de preuve 1) et (55) (niveau de preuve 2). Dans une étude comparant différentes doses, l'INF est également efficace en monothérapie chez des PR actives malgré le MTX sur des critères cliniques comparée au MTX. Mais l'utilisation de l'INF en monothérapie s'accompagne d'une apparition d'Ac anti-INF très augmentée (53) (niveau de preuve 3). Il n'est pas mis en évidence de différence significative d'efficacité entre les posologies de 3 mg/kg/8 sem et 10 mg/kg /4 sem à 6 mois et 1 an (51) (niveau de preuve 1). La littérature ne fournit pas de données comparant l'efficacité de différentes posologies sur le long terme.

En pratique, dans une étude, plus de la moitié des patients nécessitent une adaptation posologique à 1 an^{1/2} (61) (niveau de preuve 3).

Dans une étude, près de la moitié des patients ont des anticorps anti-INF. Cette apparition d'anticorps pourrait être liée à une baisse d'efficacité.

Efficacité structurale

L'efficacité structurale de l'infliximab associé au MTX est démontrée *versus* placebo ou MTX quelle que soit la durée d'évolution de la PR (51) (niveau de preuve 1) (55) (niveau de preuve 2).

Le ralentissement de la destruction articulaire est démontré même chez les patients non répondeurs cliniquement (57) (niveau de preuve 3).

L'efficacité clinique est maintenue à 2 ans (56) (niveau de preuve 3) pour les PR établies.

Tolérance dans les essais retenus

Il existe une majoration du risque d'infection sévère incluant les infections opportunistes et la tuberculose dans une étude (55) (niveau de preuve 2).

► Étanercept

L'étanercept est une biothérapie, molécule recombinante fusionnant 2 récepteurs p75 du TNF humain, avec un fragment Fc d'une IgG1 humaine. Elle imite l'action des récepteurs solubles du TNF et inhibe l'activité du TNF alpha et de la lymphotoxine a, bloquant la cascade inflammatoire.

La posologie recommandée par le RCP pour la PR est de 25 mg x 2/sem en sous-cutané ou de 50 mg x 1/sem. en sous-cutané. Dans les essais présentés ci-dessous, les posologies varient de 10 à 25 mg x 2/sem.

► Méta-analyse

Une méta-analyse Cochrane (62) concernant l'efficacité de l'ETA dans la PR établie est disponible mais reprend les données de 3 études effectuant des comparaisons différentes.

ETA *versus* placebo : **Moreland et al.** (63) (niveau de preuve 2) comparent ETA 25 mg x 2/sem sous-cutané *versus* ETA 10 mg x 2/sem sous-cutané *versus* placebo chez des patients présentant une PR définie et active, avec réponse inadéquate à plus de 4 DMARD. Tout DMARD doit être arrêté.

ETA en association au MTX *versus* MTX : **Weinblatt et al.** (64) (niveau de preuve 2) : comparent ETA 25 mg x 2/sem en sous-cutané + MTX 15 à 25 mg/sem *per os* *versus* placebo + MTX chez des patients présentant une PR définie et active, avec réponse incomplète à plus de 6 mois de MTX.

ETA *versus* MTX : **Bathon et al.** = étude ERA (65) (niveau de preuve 2) comparent ETA 10 ou 25 mg x 2/sem en sous-cutané *versus* MTX 7,5 à 20 mg/sem *per os* chez des patients présentant une PR inférieure à 3 ans, sévère (avec FR ou érosions) et active, et naïfs de MTX. Il s'agit de la seule étude dont les résultats sont disponibles à 12 mois.

La présentation de cette méta-analyse manquant de clarté, et les comparaisons de traitements étant différentes, nous préférons ne pas étudier cette méta-analyse, mais plutôt étudier les 5 RCT présentés individuellement (63-67).

.

RCT

Tableau 19. Étanercept dans le traitement de la PR établie : RCT				
Auteurs, année	Type de l'étude	Type d'intervention	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)
Niveau de preuve	Population incluse	Nombre de sujets		
Méthodologie	Durée de l'étude			
Klareskog et al., 2004 (66)	RCT multicentrique double aveugle	I : combi : ETA 25 mg x 2/sem sc + MTX (≤ 20 mg/sem) N = 231	I : - aire sous la courbe de l'index numérique de la réponse ACR pendant les 6 mois (cf. annexe) - changement du score de Sharp modifié à 1 an (2 lecteurs, non chronologique, aveugle, corrélation inter-observateurs évaluée)	Aire sous la courbe de l'index numérique de la réponse ACR pendant les 6 mois : - ETA + MTX = 18,3 % - années [IC 17,1, 19,6] - ETA = 14,7 % - années [IC 13,5, 16] p < 0,0001 - MTX = 12,2 % - années [IC 11, 13,4] p < 0,00001
Niveau de preuve 1	PR critères ACR 1987 évoluant depuis 6 mois à 20 ans, âge > 18 ans, en échec de ≥ 1 DMARD hors MTX et active (NAD ≥ 12, NAG ≥ 10, et 1 des critères parmi CRP ≥ 20 mg/l ou VS > 28 mm ou RM > 45 min)	ETA 25 mg x 2/sem sc N = 223		Différence moyenne de l'aire sous la courbe de l'index numérique de la réponse ACR pendant les 6 mois : - Combi – MTX = 6,1 [IC 4,5, 7,8] p < 0,00001 - ETA – MTX = 2,5 [IC 0,8, 4,2] p = 0,0034 - Combi – ETA : p < 0,0001
Étude TEMPO à 1 an	Critères d'exclusion bien définis AINS et corticothérapie ≤ 10 mg/j stable depuis 4 sem autorisés Pas de MTX depuis ≥ 6 mois N = 682 Calcul du NSN sur l'aire sous la courbe de la réponse ACR-N Pas de test global ni de correction de Bonferroni ou autre Analyse en intention de traiter	T : MTX (≤ 20 mg/sem) N = 228 Pas de différence entre les groupes		Score de Sharp modifié total moyen à 1 an : - Combi = -0,54 [IC -1, -0,07] p < 0,0001 vs MTX et p = 0,0006 vs ETA - ETA = 0,52 [IC -0,1, 1,15] p = 0,0469 ETA vs MTX - MTX = 2,8 [IC 1,08, 4,51] Différence moyenne score de Sharp modifié total à 1 an : - Combi – MTX = -3,34 [IC -4,86, -1,81] p < 0,00001 - ETA – MTX = -2,27 [IC -3,81, -0,74] p = 0,0469 - Combi – ETA = p = 0,0006 (IC non disponibles)

RCT= essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, MTX = méthotrexate, ETA = étanercept, Combi = combinaison de MTX + ETA, po = *per os*, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, RM = raideur matinale, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, TSS = score de Sharp total, OR = *odds-ratio*, RR = risque relatif, NSN = nombre de sujets nécessaire, IC = intervalle de confiance.

Tableau 19 (suite). Étanercept dans le traitement de la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
				2 ans	Combinaison ETA + MTX	MTX	ETA
van der Heijde et al., 2006 (67) Niveau de preuve 2 Étude TEMPO à 2 ans	RCT multicentrique double aveugle PR critères ACR 1987 évoluant depuis 6 mois à 20 ans, en échec de ≥ 1 DMARD hors MTX, âge > 18 ans, et active (NAD ≥ 12, NAG ≥ 10, et 1 des critères parmi CRP ≥ 20 mg/l ou VS > 28 m ou RM > 45 min) Critères d'exclusion bien définis Pas de MTX depuis ≥ 6 mois N = 503 Analyse en intention de traiter modifiée	I : - ETA 25 mg x 2/sem sc + MTX (≤ 20 mg/sem) N = 188 - ETA 25 mg x 2/sem sc N = 163 T : MTX (≤ 20 mg/sem) N = 152 Pas de différence entre les groupes	I : - réponse clinique aux critères ACR 20 et EULAR 1996 à 2 ans (cf. annexe) - score de Sharp modifié à 2 ans (cf. annexe) (2 lecteurs, non chronologique, aveugle, corrélation interobservateurs évaluée, relecture des radios précédentes à 2 ans)	ACR 20	86 % p < 0,01 vs ETA et MTX	71 %	75 %
				ACR 50	71 % p < 0,01 vs ETA et MTX	42 %	54 %
				ACR 70	49 % p < 0,01 vs ETA et MTX	21 %	27 %
				DAS moyen	2,2 p < 0,01 vs ETA et MTX	3	2,9
				DAS 28 < 2,6	42,4 % p < 0,01 vs MTX et ETA	18,9 %	22,4 %
				HAQ initial	1,8	1,7	1,7
				HAQ moy. à 2 ans	0,7 p < 0,05 vs ETA et < 0,01 vs MTX	1,1	1
				Amélioration sur 2 ans	55,8 % p < 0,05 vs ETA et MTX	35,8 %	38,8 %
				Amélioration HAQ > 0,22	87 % p < 0,01 vs ETA et MTX	74 %	76 %
				Changement moyen TSS	-0,56 [IC -1,05, -0,06] P < 0,05 vs MTX et ETA	3,34 [IC 1,18, 5,50]	1,1 [IC 0,13, 2,07] p < 0,05 vs MTX
				TSS ≤ 0,5	78 % p < 0,05 vs ETA et MTX	60 %	66 %
				Érosion ≤ 0,5	86 % p < 0,05 vs ETA et MTX	66 %	75 % p < 0,05 vs MTX

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, MTX = méthotrexate, ETA = étanercept, Combi = combinaison de MTX + ETA, po = *per os*, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, RM = raideur matinale, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, TSS = score de Sharp total, HAQ = Health Assessment Questionnaire, DAS = Disease Activity Score, OR = *odds-ratio*, RR = risque relatif, NSN= nombre de sujets nécessaire, IC = intervalle de confiance.

Tableau 19 (suite). Étanercept dans le traitement de la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Bathon et al., 2000 (65) Niveau de preuve 2	RCT multicentrique double aveugle PR critères ACR 1987 > 3 ans, naïve de MTX, âge > 18 ans, active (NAD ≥ 12, NAG ≥ 10, et 1 des critères parmi CRP ≥ 20 mg/l ou VS > 28 mm ou RM > 45 min) et sévère (présence de FR ou de 3 érosions radiographiques) Corticoïdes ≤ 10 mg/j et AINS stables depuis ≥ 4 sem autorisés DMARDs interdit depuis ≥ 4 sem Critères d'exclusion bien définis N = 632 Analyse en intention de traiter Pas de calcul du NSN Pratique d'un test global Pas de correction de Bonferroni	I : - ETA 25 mg x 2/sem sc N = - ETA 10 mg x 2/sem sc N = T : MTX 7,5 à 20 mg/sem. PO N = Doses de MTX adaptées à la réponse thérapeutique à 4 sem et à la tolérance Pas de différence entre les groupes	I : - aire sous la courbe de la réponse ACR-N à 6 mois (cf. annexe)	Aire sous la courbe de ACR-N à 6 mois	Données chiffrées non disponibles, p < 0,05 vs MTX	Données chiffrées non disponibles, p ns vs MTX	Données chiffrées non disponibles
			II : - réponse clinique aux critères ACR 20, 50 et 70 à 6 mois - progression structurale (score de Sharp modifié) à 12 mois (2 lecteurs, non chronologique, aveugle, corrélation interobservateurs évaluée, relecture des radios précédentes à 2 ans)	ACR 20 à 12 mois	72 % p = 0,16 vs MTX	nd	65 %
			Augmentation moyenne du score d'érosion à 1 an	0,47 p = 0,002 vs MTX	nd	1,03	
			Augmentation moyenne du TSS à 1 an	1,0 p = 0,11 vs MTX	nd	1,59	
			Augmentation moyenne du TSS à 6 mois	0,57 p = 0,001 vs MTX	nd	1,06	

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, MTX = méthotrexate, ETA = étanercept, po = *per os*, sc = sous-cutané, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, RM = raideur matinale, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, TSS = score de Sharp total, NSN = nombre de sujets nécessaire, IC = intervalle de confiance, nd = non disponibles.

Tableau 19 (suite). Étanercept dans le traitement de la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Moreland et al., 1999 (63) Niveau de preuve 2	RCT multicentrique double aveugle PR critères ACR 1987 avec réponse inadéquate à 1 à 4 DMARD, âge > 18 ans, et active (NAD ≥ 12, NAG ≥ 10, et 1 des critères parmi CRP ≥ 20 mg/l ou VS > 28 mm ou RM > 45 min) Corticoïdes ≤ 10 mg/j et AINS stables depuis ≥ 4 sem, injections intra-articulaires autorisés DMARD interdit depuis ≥ 4 sem Critères d'exclusion bien définis N = 234 Analyse en intention de traiter Pas de calcul du NSN Pratique d'un test global Pas de correction de Bonferroni	I : - ETA 25 mg x 2/sem sc N = 78 - ETA 10 mg x 2/sem sc N = 76 T : PCB N = 80 Pas de différence entre les groupes sauf plus grande fréquence de patients sous corticoïdes dans le groupe ETA 25 et plus grande fréquence de patients sous AINS dans le groupe PCB	I :	À 6 mois	ETA 25	ETA 10	PCB
			- réponse clinique aux critères ACR 20 et 50 à 3 et 6 mois (cf. annexe)	ACR 20	59 % p < 0,001 vs PCB	51 % p < 0,001 vs PCB	11 %
			II : - réponse clinique aux critères ACR 70 à 3 et 6 mois	ACR 50	40 % p < 0,01 vs PCB	24 % p < 0,01 vs PCB	5 %
			- composants individuels du score ACR à 3 et 6 mois - critères de Paulus	ACR 70	15 % p < 0,031	9 % p < 0,031	1 %

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, ETA = étanercept, sc = sous-cutané, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, RM = raideur matinale, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, NSN = nombre de sujets nécessaire.

Tableau 19 (suite). Étanercept dans le traitement de la PR établie : RCT.							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Weinblatt et al., 1999 (64) Niveau de preuve 2	RCT multicentrique double aveugle PR critères ACR 1987 en échec du MTX ≥ 6 mois de 15 à 25 mg, âge > 18 ans, et active (NAD ≥ 6, NAG ≥ 6) Corticoïdes ≤ 10 mg/j et AINS stables depuis ≥ 4 sem autorisés Autres DMARD que le MTX interdits Critères d'exclusion bien définis N = 89 Analyse en intention de traiter Calcul du NSN inadapté (calculé sur le pourcentage d'effets secondaires)	I : - ETA 25 mg x 2/sem sc + MTX N = 59 T : MTX N = 30 Pas de différence entre les groupes	I : - réponse clinique aux critères ACR 20 à 24 sem. (cf. annexe)	À 24 sem	ETA + MTX	PCB + MTX	≠ entre les groupes
				ACR 20	71 %	27 %	p < 0,001
			II : - réponse clinique aux critères ACR 20 à 12 sem	ACR 50	39 %	3 %	p < 0,001
			- réponse clinique aux critères ACR 50 et 70 à 12 et 24 sem - composants individuels du score ACR à 12 et 24 sem	ACR 70	15 %	0 %	p = 0,03
				Amélioration HAQ	47 %	27 %	-

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, MTX = méthotrexate, ETA = étanercept, po = *per os*, sc = sous-cutané, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, NSN = nombre de sujets nécessaire.

Commentaires

Étude Klareskog et al. (66)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : la durée moyenne de la maladie varie de 6,3 à 6,8 ans, le pourcentage de patients présentant un FR+ est de 71 à 76 %. Le nombre moyen de DMARD antérieurs est de 2,3. Le pourcentage de patients ayant déjà pris du MTX varie de 42 à 44 % selon les groupes. La durée médiane écoulée depuis la dernière prise de MTX varie de 343 à 414 jours. Les corticoïdes sont pris par 57 à 64 % des patients. Le DAS moyen est de 5,5-5,7, le score de Sharp médian est de 21,8-26,8.

Pour les résultats cliniques et radiographiques, une approche de Hochberg est effectuée pour les comparaisons multiples. Il n'y a pas d'influence de la prise antérieure de MTX sur les résultats des 2 critères principaux.

Étude van der Heijde et al. (67)

Les sorties d'essai observées sur les 2 ans sont : pour le groupe Combi = 29 %, pour le groupe ETA = 39 % ($p < 0,05$ *versus* Combi), pour le groupe MTX = 48 % ($p < 0,01$ *versus* Combi).

L'analyse des résultats est réalisée en intention de traiter et est modifiée avec la LOCF (analyse qui prend en compte tous les patients randomisés), et avec l'analyse des patients complétant l'étude. Les caractéristiques des populations sont les suivantes : le DAS moyen varie de 5,5 à 5,7, la posologie moyenne de MTX durant les 2 ans est de 16,5 mg/sem pour le groupe MTX et de 16,4 mg/sem pour le groupe Combi.

Efficacité : les résultats sont significatifs en comparant le groupe Combi avec les 2 groupes monothérapie pour tous les composants du score de réponse ACR ($p < 0,001$), par contre, seul le NAD est significatif entre le groupe ETA et MTX ($p < 0,05$).

La progression radiologique est évaluée avec le score de Sharp modifié réparti en 4 degrés : score inférieur ou égal à 0, score inférieur ou égal à 0,5 (considéré comme l'absence de progression radiographique), score inférieur ou égal à 3, et score inférieur ou égal à la plus petite différence détectable (= SDC = 5,72 U pour le score total, 3,98 pour le score d'érosions).

Les scores de Sharp total (TSS) moyens à l'état initial sont pour le groupe Combi = 34,7, pour le groupe ETA = 28,8 et pour le groupe MTX = 35,5 (ns).

À 2 ans, les changements moyens du TSS et du score d'érosions sont significativement inférieurs dans le groupe Combi *versus* les groupes en monothérapie ($p < 0,05$), et entre les groupes ETA et MTX ($p < 0,05$). Les différences moyennes entre les groupes concernant le score de Sharp modifié total à 2 ans ne sont pas disponibles (alors qu'elles sont présentées dans l'étude (66) à 1 an).

Tolérance : les effets secondaires fréquents sont : des réactions au site d'injection et une HTA dans le groupe ETA ($p < 0,01$ *versus* les 2 autres groupes), des nausées dans le groupe MTX ($p < 0,05$ *versus* les 2 autres groupes). Il n'y a pas de différence dans l'incidence des effets secondaires graves (y compris infectieux). Sont rapportés un cas d'aspergillose (groupe Combi), 3 décès en 2 ans (1 dans chaque groupe), 12 néoplasies (2 MTX, 5 ETA et 5 Combi), aucun cas de tuberculose.

Conclusion : chez des patients présentant une PR établie, active et en échec de DMARD traditionnel mais n'ayant pas eu de MTX depuis au moins 6 mois :

- l'efficacité clinique (critères ACR, DAS et HAQ) de l'association ETA + MTX *versus* chaque traitement en monothérapie est démontrée à 2 ans ;
- la rémission clinique est obtenue chez près de la moitié des patients du groupe Combi à 2 ans, et le pourcentage de patients en rémission clinique est significativement supérieur dans le groupe Combi *versus* chaque monothérapie ;
- l'efficacité structurale de l'association ETA + MTX *versus* chaque traitement en monothérapie est démontrée à 2 ans. On note l'absence de progression radio pour les 3/4 des patients (voire même une réparation structurale suggérée par le TSS moyen négatif) dans le groupe Combi à 2 ans ;
- le pourcentage de patients sans progression radiographique est significativement supérieur dans le groupe Combi *versus* chaque groupe de monothérapie ;

- la progression structurale est ralentie par l'utilisation de l'ETA en monothérapie *versus* MTX à 2 ans ;
- les résultats obtenus à 2 ans sur les critères secondaires (pourcentage de patients en rémission, pourcentage de patients sans progression structurale) doivent être considérés avec prudence.

Étude Moreland *et al.* (63)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : la durée moyenne d'évolution de la maladie est de 12 ans, le FR est positif chez 79 à 82 % des patients, le nombre de DMARD antérieurs est de 3 à 3,4, le NAD varie de 33 à 35, le NAG est de 25, le HAQ varie de 1,6 à 1,7.

Efficacité : on observe une apparition de l'efficacité en 2 semaines dans les 2 groupes ETA. La comparaison ETA 25 mg *versus* ETA 10 mg démontre la supériorité de ETA 25 mg sur la réponse ACR 20 à 2 semaines et 3 mois, et sur la réponse ACR 50 à 3 et 6 mois.

Les résultats sont comparables dans les sous-groupes avec et sans AINS, et dans les sous-groupes avec et sans corticoïdes. Mis à part les réactions au point d'injection plus fréquentes avec ETA, la tolérance est similaire entre les groupes de traitement, en particulier en ce qui concerne les infections.

Conclusion : l'efficacité clinique de ETA 25 mg et 10 mg en monothérapie chez des PR anciennes et actives en échec de DMARD antérieurs est démontrée *versus* placebo.

Étude Weinblatt *et al.* (64)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : la durée moyenne d'évolution de la maladie est de 13 ans, le FR est positif chez 84 à 90 % des patients, le nombre de DMARD antérieurs varie de 2,7 à 2,8.

Tolérance : les réactions au point d'injection sont plus fréquentes dans le groupe ETA + MTX que dans le groupe MTX seul (42 % *versus* 7 %, $p < 0,001$). Les autres effets secondaires ne sont pas significativement différents entre les groupes de traitement, en particulier concernant les infections.

Conclusion: l'efficacité clinique de ETA 25 est démontrée chez des PR anciennes et actives malgré un traitement par MTX.

Étude Bathon *et al.* (65) (niveau de preuve 2)

Cette étude compare ETA 10 ou 25 mg x 2/sem en sous-cutané *versus* MTX 7,5 à 20 mg/sem *per os* chez des patients présentant une PR inférieure à 3 ans, sévère (la sévérité se définit soit par un FR positif ou par la présence d'érosions), et active. 632 patients sont naïfs de MTX. Les caractéristiques des populations sont les suivantes : la durée d'évolution de la PR varie de 11 à 12 mois, le nombre de DMARD antérieurs moyen est de 0,5-0,6, le pourcentage de patients présentant des érosions est de 87 %, et le pourcentage de patients présentant un pincement articulaire est de 79 %.

Il n'y a pas de calcul du nombre de sujets nécessaire, de test global, ni de correction de Bonferroni ou de toute autre méthode statistique utilisée malgré la multiplicité des tests effectués.

Le critère d'évaluation principal (l'aire sous la courbe de la réponse ACR-N à 6 mois) est significatif à 6 mois et à 12 mois. Ce critère introduit une notion temporelle (état du patient pendant la durée de l'étude).

Efficacité : les résultats des critères secondaires d'évaluation clinique : ACR 20, 50 et 70 en comparant ETA 25 mg x 2/sem et MTX sont significatifs avant 6 mois, mais sont non significatifs à 6 mois et à 12 mois.

Évolution radiologique : à 1 an l'augmentation moyenne du score d'érosions est démontrée et est égale à 0,47 pour le groupe ETA 25 *versus* 1,03 pour le groupe MTX ($p = 0,002$). Ce critère est significatif aussi à 6 mois.

À 6 mois la différence est significative pour l'augmentation moyenne du score de Sharp total qui est égale à 0,57 pour le groupe ETA *versus* 1,06 pour le groupe MTX ($p = 0,001$).

Il n'y a pas de mise en évidence de différence sur l'augmentation moyenne du score de pincement à 1 an, ni sur l'augmentation moyenne du score de Sharp total à 1 an = 1 pour le groupe ETA 25 *versus* 1,59 pour le groupe MTX ($p = 0,11$) ni sur le pourcentage de patients sans progression radiologique durant les 12 mois de l'étude pour le groupe étanercept 72 % *versus* le groupe MTX 60 % ($p = 0,07$).

Tolérance : on note une plus grande fréquence des effets secondaires dans le groupe MTX *versus* ETA 10 ($p = 0,04$) et ETA 25 ($p = 0,02$). Le taux d'infections global est similaire entre les groupes, mais les taux d'infections autres que les infections respiratoires sont plus élevés dans le groupe MTX (1,3 *versus* 1 événements par patient-année, $p = 0,0006$). Il n'est pas rapporté d'infection opportuniste, de décès dû aux infections, ni d'augmentation du taux de néoplasies (7 cas de néoplasies), le nombre de cas de néoplasies est équilibré entre les groupes de traitements).

Conclusion : cette étude comparant ETA monothérapie *versus* MTX chez des PR récentes naïves de MTX ne met pas en évidence de différence entre les 2 groupes, à 6 et à 12 mois en analysant les taux de réponse ACR 20, 50 et 70. Concernant l'évolution radiographique, il existe une progression significativement moindre du score d'érosions entre les groupes ETA 25 et MTX à 1 an.

Autres études

PR avec réponse insuffisante au MTX

van Riel et al. (68) (étude ADORE, niveau de preuve 3) ont étudié l'efficacité et la tolérance de ETA associé au MTX *versus* ETA seul chez des patients présentant une PR active (DAS 28 $\geq 3,2$ ou l'association d'au moins 5 articulations gonflées et douloureuses, et une VS d'au moins 10 mm/h), malgré un traitement par MTX utilisé à la posologie d'au moins 12,5 mg/sem. depuis au moins 3 mois. 315 patients sont inclus dans cet essai ouvert prospectif de 16 semaines, 160 reçoivent ETA et 155 ETA + MTX. Le critère d'évaluation principal est le pourcentage de patients ayant une amélioration du DAS 28 de plus de 1,2 unité. Le nombre de sujets nécessaire n'est pas calculé pour prouver une supériorité d'un des 2 groupes, mais pour montrer l'efficacité relative de ces 2 stratégies thérapeutiques. À 16 semaines, en intention de traiter, une amélioration du DAS 28 de plus de 1,2 unité est obtenue par 73 % des patients du groupe ETA et par 75 % des patients du groupe ETA + MTX, sans différence significative entre les 2 ($p = 0,658$). Le pourcentage de répondeurs ACR 20, 50 et 70 est également similaire et respectivement de 71, 42 et 17 % dans le groupe ETA *versus* 67, 40 et 18 % dans le groupe ETA + MTX. Il n'est pas mis en évidence de différence de tolérance entre les 2 groupes. Huit effets secondaires graves sont rapportés dans le groupe ETA, et 7 dans le groupe ETA + MTX, 2 infections sévères sont rapportées dans le groupe ETA, et 1 dans le groupe ETA + MTX (leur nature n'est pas précisée). Trois décès sont signalés dans le groupe ETA + MTX, considérés comme indépendante du traitement par les auteurs (une arythmie, un arrêt cardiaque et une hémorragie cérébrale massive). Donc dans cette étude réalisée en ouvert de niveau de preuve 3, ajouter ou substituer ETA au MTX améliore la réponse clinique chez des patients non répondeurs au MTX à 4 mois, sans qu'il soit mis en évidence de différence entre les 2 stratégies.

Personnes âgées

L'efficacité et la tolérance de l'étanercept ont été étudiées chez la personne âgée présentant une PR. **Bathon et al.** (69) (niveau de preuve 3) ont repris les résultats de 4 études randomisées ($n = 1\,353$) et de 2 extensions à long terme ($n = 1\,049$) en s'intéressant au sous-groupe de patients dont l'âge est supérieur à 65 ans présentant une PR récente ou établie et traitée par ETA 25 mg x 2/sem. Il n'y a pas de comparaison directe entre les études.

Le taux d'effets secondaires graves est plus élevé dans le sous-groupe « âge supérieur à 65 ans » (0,116 à 0,36 événement par patient/année selon les études) traité par ETA par rapport au groupe 18-65 ans (0,046 à 0,147 événement par patient/année), sans que ce taux

soit supérieur à celui retrouvé dans la population du même âge recevant du MTX ou un placebo (0,24 à 0,51 événement par patient/année). La tendance est similaire pour les infections sévères et pour les néoplasies à l'exception des lymphomes dont le nombre est plus élevé dans le sous-groupe « âge supérieur à 65 ans » et plus élevé que le nombre attendu dans la population générale (2 à 4 *versus* 0,37 à 0,7 attendu dans la population générale).

Efficacité : le taux de répondeurs ACR 20 à 6 mois est légèrement plus faible dans le groupe ETA « âgé » *versus* « jeune » (54 % à 70 % et 65 à 77 % respectivement), mais ce traitement reste efficace *versus* placebo ou MTX avec un bénéfice du traitement maintenu à 6 ans (les résultats disponibles pour une extension d'étude en ouvert montrent que le taux de réponse pour ACR 20 est de 70 % dans le groupe ETA « âgé » *versus* 73 % dans le groupe ETA « jeune »). L'évolution radiologique est identique quel que soit le sous-groupe. Ces résultats sont néanmoins à modérer par le fait qu'ils sont issus d'études randomisées avec des patients sélectionnés.

Fleischmann *et al.* (70) (niveau de preuve 3) retrouvent sensiblement les mêmes résultats sur un effectif plus réduit.

Adaptations posologiques

Une comparaison de 2 doses d'étanercept en monothérapie (25 et 50 mg x 2/sem en sous-cutané) a été effectuée par **Johnsen *et al.*** dans une étude randomisée en double aveugle chez 77 patients présentant une PR active naïve d'anti-TNFalpha (71) (niveau de preuve 2). Le nombre de sujets nécessaire est calculé d'après une autre étude. À la 24^e semaine, il n'est pas retrouvé de différence entre les 2 groupes sur le critère de jugement principal (aire sous la courbe de l'index numérique de la réponse ACR moyen = 9,5 (groupe 50 mg) *versus* 11,6 (groupe 100 mg), ($p = 0,744$), ni sur le pourcentage de répondeurs ACR 20, 50 et 70 ni sur les critères de réponse EULAR (réponse bonne ou modérée = 88 *versus* 84 % groupe 100 mg, $p = 0,741$).

Il existe uniquement une différence significative dans le groupe 100 mg/sem sur les résultats en termes de réponse ACR 20, de NAD et de CRP (critères secondaires). Le taux d'événements indésirables non infectieux est identique dans les 2 groupes. Seule la proportion de patients présentant une infection respiratoire haute est supérieure dans le groupe 100 mg/sem (26 % *versus* 4 %, $p = 0,027$).

Conclusion : cette étude ne permet pas de conclure sur l'intérêt de l'utilisation de doses d'étanercept supérieures à celles recommandées par l'AMM et citées dans le RCP du produit.

Keystone *et al.* (72) (niveau de preuve 1) ont comparé l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de l'ETA administré de façon classique (25 mg x 2/sem) ou 50 mg une fois par semaine chez 214 patients sur 16 semaines. Le pourcentage de répondeurs ACR 20 à 8 semaines (critère d'évaluation principal) est équivalent dans les 2 groupes de traitement (50 % dans le groupe ETA 50 *versus* 49 % dans placebo, le groupe ETA 25 x 2 *versus* 19 % dans le groupe placebo, $p < 0,001$ *versus* placebo). Les réponses ACR 50 sont également similaires dans les 2 groupes ETA (18 %) et significatives *versus* placebo ($p < 0,03$). La pharmacocinétique et l'évaluation de la tolérance ne révèlent pas de différences entre les 2 groupes de traitement.

Suivis d'étude

L'étude de **Bathon *et al.*** ((65), essai ERA) comparant ETA 10 et 25 mg x 2/sem *versus* MTX sur des critères cliniques et radiologiques est poursuivie en ouvert sur 24 mois par **Genovese *et al.*** (73) (niveau de preuve 3). 512 patients sont inclus. La reproductibilité de la mesure radiographique n'est pas précisée. Les résultats deviennent significatifs avec un pourcentage de répondeurs ACR 20 qui est de 72 % dans le groupe ETA 25 *versus* 59 % dans le groupe MTX ($p = 0,005$). 55 % des patients du groupe ETA 25 *versus* 37 % dans le

groupe MTX améliorent leur indice HAQ d'au moins 0,5 unité. La progression structurale évaluée par l'évolution moyenne du score de Sharp est de 1,3 dans le groupe ETA 25 *versus* 3,2 dans le groupe MTX ($p = 0,001$). Les sorties d'essai et les événements indésirables ne sont pas majorés.

Les patients de cette même étude sont finalement suivis 5 ans par **Genovese et al.** (74) (niveau de preuve 3) dans une extension où tous les groupes reçoivent ETA 25 mg x 2/sem. Les taux d'événements indésirables, d'infections sévères et de néoplasies n'augmentent pas avec la durée d'exposition sous ETA 25 mg (20,6 %, 6,8 % et 2,9 % respectivement). Ces taux sont superposables aux taux présentés dans l'étude initiale de Bathon et al. Pour les 201 patients initialement randomisés dans le bras ETA 10 ou 25 mg qui complètent l'étude, l'efficacité est maintenue à 5 ans (74 et 68 % de répondeurs ACR 20). L'absence de progression radiographique (score de Sharp total inférieur ou égal à 0) est retrouvée chez 55 % des patients, quel que soit leur groupe de traitement initial.

Moreland et al. ont repris les résultats de 7 études incluant 714 PR réfractaires au MTX et traitées par ETA et les ont suivis sur 7 ans (75) (niveau de preuve 3). 581 suivent l'extension de l'étude (388 reçoivent ETA). Le taux d'événements indésirables graves est de 14,8 événements/100 patients/année. Le taux des infections sévères de 4,2 événements/100 patients/année. Le taux de néoplasies est de 1 événement/100 patients/année. Le taux de décès est de 0,7 événements/100 patients/année. Ces taux sont stables durant les 7 ans. L'efficacité est maintenue tout au long de l'étude (répondeurs ACR 20 = 67 % à 7 ans), mais les résultats ne sont disponibles que pour 167 patients.

Tolérance

La méta-analyse Cochrane (62) (niveau de preuve 2) qui n'a pas été retenue pour évaluer l'efficacité de l'ETA dans la PR établie apporte des données de tolérance. Les sorties pour effets secondaires sont de 4 % dans le groupe ETA *versus* 8 % dans le groupe témoin (MTX ou placebo). Le risque relatif de sortie pour effet secondaire est donc de 0,5 [IC 0,27, 0,94] $p = 0,03$ en faveur de ETA. Les réactions au point d'injection sont plus fréquentes dans le groupe ETA (41 % *versus* 9 %). Les nausées et les ulcérations buccales sont plus fréquentes dans le groupe témoin (28 % et 13 % *versus* 15 % et 5 % respectivement). Il n'est pas mis en évidence de différence entre les groupes concernant les rhinites, les sinusites et les infections des voies aéro-digestives supérieures.

► Conclusion générale sur l'étanercept

Efficacité clinique : l'efficacité clinique de l'étanercept en monothérapie ou associé au MTX est démontrée dans le traitement de la PR établie en échec de DMARD traditionnels (dont le MTX) *versus* placebo ou MTX sur la réponse ACR, à 6 mois (64) et (63) (niveau de preuve 2).

L'efficacité clinique supérieure de l'association ETA + MTX par rapport au MTX seul et à l'ETA seul est démontrée à 6 mois (66) (niveau de preuve 1) et à 2 ans (67) (niveau de preuve 2).

Il n'est pas mis en évidence de supériorité clinique de ETA en monothérapie *versus* MTX à 6 et 12 mois, que la PR soit récente (65) (niveau de preuve 2) ou non (66) (niveau de preuve 1).

Dans une étude réalisée en ouvert chez des PR avec une réponse inadéquate au MTX, ETA apporte un bénéfice clinique (en termes de réponse EULAR et ACR), mais il n'est pas mis en évidence de différence entre les 2 stratégies thérapeutiques consistant à ajouter ou à substituer ETA à 3 mois (68) (niveau de preuve 3).

Efficacité structurale : l'efficacité structurale est ralentie par l'association ETA + MTX *versus* MTX, avec même une possibilité de réparation articulaire en cas d'association, à 1 an (66) (niveau de preuve 1) et à 2 ans (67) (niveau de preuve 2), et par l'utilisation de l'ETA en monothérapie *versus* MTX à 2 ans (67) (niveau de preuve 2).

Il n'existe pas de gain d'efficacité démontrée, en augmentant la posologie de 25 à 50 mg x 2/sem (71) (niveau de preuve 2).

L'efficacité clinique est maintenue à 5 ans (74) (niveau de preuve 3) et 7 ans (75) (niveau de preuve 3).

Tolérance : dans les essais retenus il n'est pas mis en évidence de différence dans l'incidence des effets secondaires graves (y compris infectieux) en comparant ETA et ETA +/- MTX à 1 an (62) (niveau de preuve 2) et à 2 ans (67) (niveau de preuve 2). Il est observé une stabilité de survenue des événements indésirables jusqu'à 5 ans (74) (niveau de preuve 3). Il n'est pas mis en évidence de différence de tolérance chez la personne âgée par rapport à une population du même âge non traitée par anti-TNF-alpha (69) (niveau de preuve 3).

► Adalimumab

L'adalimumab est un anticorps IgG1 monoclonal entièrement humain recombinant qui inhibe de façon spécifique le TNFalpha, en bloquant l'interaction entre le TNFalpha et ses récepteurs, et donc la cascade inflammatoire qui en découle.

La posologie recommandée par le RCP pour la PR est de 40 mg/15 j en sous-cutané, en association au MTX. Il est précisé que si l'ADA est utilisé en monothérapie et en cas de diminution de la réponse thérapeutique, la posologie peut être augmentée à 40 mg/sem en sous-cutané. Dans les essais présentés ci-dessous, les posologies varient de 20 à 80 mg/15 j.

Méta-analyse

Pour des raisons de clarté, seuls les résultats concernant la posologie d'ADA indiquée dans les RCP et utilisée en pratique courante (40 mg/2 sem ou 40 mg/sem) sont rapportés ici dans une étude (76).

Tableau 20. Adalimumab (+/- MTX ou autre DMARD) *versus* placebo ou MTX (ou autre DMARD) dans le traitement de la PR établie : méta-analyse Cochrane

Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusion des articles/sélection Population/type d'intervention N articles N patients	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention Population	Résultats Efficacité	Tolérance RR intervention/témoin
Navarro-Sarabia et al., 2005 (76) Niveau de preuve 1	RCT et CCT de durée ≥ 6 mois 1966 à 08/2004 Sélection sur les recommandations Cochrane et l'échelle JADAD 1996 (cf. annexe) PR répondant aux critères ACR 1987 et actives patients naïfs ou non d'autres DMARD 2 comparaisons : A) Intervention : adalimumab sc (20,40,80 mg/2 sem ou /sem) + MTX (ou autre DMARD) Témoin : placebo + MTX (ou autre DMARD) B) Intervention : adalimumab sc - témoin : placebo - 6 essais - 2 381 patients - essais publiés : 6/6	I : - réponse clinique aux critères ACR 1995 et EULAR 1996 à 6 mois (cf. annexe) - progression radiologique (score de Sharp, Sharp modifié et Larsen) II : - indices de qualité de vie - sorties d'essai, fréquence des effets secondaires	Comparaison A : 4/6 - ADA 20 mg/sem (1/6) - ADA 20 mg/15 j (1/6) - ADA 40 mg/15 j (3/6) - ADA 80 mg/15 j (1/6) Comparaison B : 2/6 - ADA 20 mg/sem (1/6) - ADA 20 mg/15 j (1/6) - ADA 40 mg/sem (1/6) - ADA 40 mg/15 j (2/6) Durée des études = 12-52 sem	COMPARAISON A ADA 40 mg/15 j Réponse ACR 20 et NNT = données non disponibles (hétérogénéité statistique) RR critères ACR 20 = 2,24 [IC 1,43, 3,52] p = 0,0004 Réponse ACR 50 = 36 % vs 11 % PCB NNT = 4 patients RR critères ACR 50 = 3,73 [IC 2,21, 6,29] p < 0,00001 Réponse ACR 70 = 18 % vs 3 % PCB NNT = 7 patients RR critères ACR 70 = 5,14 [IC 3,14, 8,41] p < 0,00001 WMD NAD = -6,68 [IC -9,02, -4,34] p < 0,00001 WMD NAG = -5,86 [IC -7,9, -3,82] p < 0,00001 WMD douleur = -15,8 [IC -20,3, -11,3] p < 0,00001 WMD EVA patient = -17,01 [IC -21,71, -12,31] p < 0,00001 WMD EVA médecin = -19,42 [IC -27,19, -11,65] p < 0,00001 WMD HAQ = -0,33 [IC -0,42, -0,23] p < 0,00001 WMD CRP = -1,21 mg/l [IC -2,09, -0,33] p = 0,007	COMPARAISON A quelle que soit la posologie : - effets secondaires : 91 % vs 87 % RR = 1,04 [IC 0,99, 1,08] p = 0,1 - effets secondaires graves : 5,4 % vs 7,3 % RR = 0,74 [IC 0,39, 1,40] p = 0,4 - sorties pour effets secondaires : 6 % vs 3,9 % RR = 1,37 [IC 0,83, 2,25] p = 0,2 - infections : 53 % vs 52 % RR = 1,02 [IC 0,87, 1,20] p = 0,8 - apparition d'ANA : 16,1 % vs 11,8 % RR = 1,6 [IC 1,2, 2,13] p = 0,001 NNH = 15 [IC 8, 43] - apparitions d'Ac anti-ADN : 9,5 % vs 0,7 % RR = 11,07 [IC 4,05, 30,31] p < 0,00001 NNH = 14 [IC 5, 45] RR sorties globales : 0,94 [IC 0,74, 1,19] p = 0,6

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite, DMARD = traitement de fond, MTX = méthotrexate, ADA = adalimumab, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses NAG = nombre d'articulations gonflées, SMD = différences des moyennes standardisées, WMD = différences des moyennes pondérées, CRP = C-réactive protéine, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, OR = odds-ratio, RR = risque relatif, NNH = nombre de patients à traiter pour obtenir un événement, ANA = anticorps antinucléaires, Ac anti-ADN = anticorps anti-ADN, DAS = *Disease Activity Score*.

Tableau 20 (suite). Adalimumab (+/- MTX ou autre DMARD) *versus* placebo ou MTX (ou autre DMARD) dans la PR établie :
méta-analyse Cochrane

Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusion des articles/sélection Population/type d'intervention N articles N patients	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention et Population	Résultats	
				Efficacité	Tolérance RR intervention/témoin
Navarro-Sarabia et al., 2005 (76) Niveau de preuve 1	RCT et CCT de durée ≥ I : 6 mois 1966 à 08/2004 Sélection sur les recommandations Cochrane et l'échelle JADAD 1996 (cf. annexe) PR répondant aux critères ACR 1987 et actives patients naïfs ou non d'autres DMARD 2 comparaisons : A) Intervention : - adalimumab sc (20,40,80 mg/2 sem ou /sem) + MTX (ou autre DMARD) - témoin : placebo + MTX (ou autre DMARD) B) Intervention : - adalimumab sc - témoin : placebo - 6 essais - 2 381 patients - essais publiés : 6/6	I : - réponse clinique aux critères ACR 1995 et EULAR 1996 à 6 mois (cf. annexe) - progression radiologique (score de Sharp, Sharp modifié et Larsen) II : - indices de qualité de vie - sorties d'essai, fréquence des effets secondaires	PR anciennes et actives : - durée d'évolution 9,3-13,1 ans NAD = 16-36 NAG = 17-21 HAQ = 1,33-1,88 DAS 28(2/6) >7 - nombre de DMARD antérieurs = 0-4 - MTX autorisé (4/6)	COMPARAISON B ADA 40 mg/sem Réponse ACR 20 = 53 % vs 19 % PCB NNT = 2,9 patients RR critères ACR 20 = 2,8 [IC 1,83, 4,28] p < 0,00001 Réponse ACR 50 = 35 % vs 8 % PCB NNT = 3,7 patients RR critères ACR 50 = 4,27 [IC 2,17, 8,43] p = 0,00003 Réponse ACR 70 = 18 % vs 2 % PCB NNT = 6 patients RR critères ACR 70 = 10,15 [IC 2,42, 42,18] p = 0,002 Évolution DAS 28 : -2 vs -0,7 WMD DAS 28 = -1,3 [IC -1,69, -0,91] p < 0,00001 WMD NAD = -7 [IC -11,64, -2,36] p = 0,003 WMD NAG = -6,1 [IC -8,74, -3,46] p < 0,00001 WMD douleur = -16,6 [IC -24,2, -9] p = 0,0002 WMD EVA patient = -17,3 [IC -24,96, -9,64] p < 0,00001 WMD EVA médecin = -16,4 [IC -23,52, -9,28] p < 0,00001 WMD HAQ = -0,31 [IC -0,45, -0,17] p = 0,00002 WMD CRP = données non disponibles	COMPARAISON B quelle que soit la posologie : - effets secondaires : données non disponibles (hétérogénéité statistique) RR = 1,31 [IC 0,65, 2,65] p = 0,5 - effets secondaires graves : 10,2 % vs 11 % RR = 0,84 [IC 0,54, 1,28] p = 0,4 - sorties pour effets secondaires : 3,2 % vs 1,3 % RR = 2,34 [IC 0,67, 8,10] p = 0,2 - infections : 49 % vs 35 % RR = 1,39 [IC 0,87, 2,21] p = 0,2 - infections sévères : 2 % vs 0 % RR = 4,02 [IC 0,53, 30,59] p = 0,2 - apparition d'ANA : 23,6 % vs 17,8 % RR = 1,5 [IC 0,88, 2,55] p = 0,1 NNH = 11 [IC 6, 87] - apparition d'Ac anti-ADN : 3 % vs 0 % RR = 1,87 [IC 0,1, 35,14] p = 0,7 - sorties globales : RR = 0,47 [IC 0,38, 0,57] p < 0,00001

RCT = essai randomisé contrôlé, DMARD = traitement de fond, MTX = méthotrexate, ADA = adalimumab NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, CRP = C-Réactive Protéine, SMD = différences des moyennes standardisées, WMD = différences des moyennes pondérées, RR = risque relatif, NNH = nombre de patients à traiter pour obtenir un événement, NNT = nombre de patients pour éviter un événement, ANA = anticorps antinucléaires, Ac anti-ADN = anticorps anti-ADN, DAS = Disease Activity Score.

Commentaires sur la méta-analyse Navarro-Sarabia et al. (76) :

Le critère de qualité des études est évalué selon le score de JADAD qui est de 3 (4 études sur 6), de 4 pour 1 étude sur 6 et de 5 pour 1 étude sur 6. L'analyse en intention de traiter est réalisée pour les 6 essais. Les EVA sont mesurées dans cette méta-analyse sur une échelle de 0 à 100.

Essai Furst 2003 (77) = essai STAR (ADA + DMARDs standard *versus* DMARD), essai Weinblatt 2003 (78) = étude ARMADA (ADA + MTX *versus* MTX).

La comparaison A (ADA en association) donne les résultats suivants :

Efficacité : l'efficacité clinique à 24 semaines est comparable quelle que soit la posologie. À 52 semaines (les données sont disponibles dans les groupes ADA 20 mg/sem et ADA 40 mg/15 j), l'efficacité est maintenue pour tous les critères cliniques.

Les données radiographiques à 52 semaines sont disponibles seulement pour une étude (79). Dans le bras ADA 20 mg/sem, la différence des moyennes standardisées (WMD) pour le score de Sharp modifié est égale à -1,9 [IC -3,13, -0,67] ($p = 0,002$). Dans bras ADA 40 mg/15j, le WMD pour le score de Sharp modifié est égal à -2,6 [IC -3,83, -1,37] ($p = 0,00003$).

Tolérance : les effets secondaires sont regroupés quelles que soient les posologies d'ADA et la durée de l'étude. Les effets secondaires les plus fréquents sont les infections des voies respiratoires hautes et les céphalées.

Les effets secondaires graves sont ceux qui nécessitent une hospitalisation ou qui laissent des séquelles. Pour les infections sévères, les données ne sont pas mises en commun car il existe une hétérogénéité statistique.

Comparaison B (ADA en monothérapie) :

Efficacité : les résultats des paramètres cliniques de même que le résultat des sorties globales pour la posologie ADA 40 mg/15 j sont disponibles seulement pour une étude. Les résultats des paramètres cliniques pour la posologie ADA 40 mg/sem sont disponibles pour 2 études.

L'efficacité clinique à 24 semaines sur les critères ACR est supérieure avec la posologie ADA 40 mg/15 j ou /sem par rapport à la posologie de 20 mg/15 j ou /sem (non présentée ici).

Le profil de tolérance est acceptable, sans différence significative avec le groupe contrôle. Mais il est à noter une fréquence d'apparition des anticorps antinucléaires dans le groupe ADA, sans traduction clinique. La fréquence des infections sévères est similaire à court terme. Mais à 1 an, dans une étude (79), la différence pour la fréquence des infections sévères devient significative dans le groupe ADA + MTX *versus* MTX (3,81 % *versus* 0,5 %) avec un RR de 7,64 [IC 1,02, 57,18] et un NNH de 30,2.

Conclusion sur la méta-analyse (76) :

L'efficacité clinique (critères ACR, critères EULAR) de l'adalimumab est démontrée dans le traitement de la PR établie, qu'il soit utilisé en monothérapie ou associé au MTX, à la posologie de 40 mg/2 sem ou de 20 mg/sem. Il n'y a pas de gain d'efficacité en rapprochant les injections de 40 mg/15 j à 40 mg/sem en monothérapie dans cette méta-analyse.

Dans une étude de cette méta-analyse, le ralentissement de la progression radiologique à 1 an est démontré en association au MTX à la posologie de 40 mg/2 sem ou de 20 mg/sem.

Tolérance : il n'est pas mis en évidence d'augmentation significative des effets secondaires graves, des sorties pour effets secondaires et des infections par rapport au comparateur à 6 mois. À 1 an, une étude (79) montre qu'il existe une différence significative sur la fréquence des infections sévères dans le groupe ADA + MTX *versus* le groupe MTX.

Tableau 21. Adalimumab dans le traitement de la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
				Réponse ACR et EULAR à 1 an			
Breedveld et al., 2005 (80) Niveau de preuve 2 Étude PREMIER à 2 ans	RCT multicentrique double aveugle PR critères ACR 1987 >18 ans, évoluant depuis < 3 ans, naïve de certains DMARD dont le MTX (pas SSZ ou HCQ), FR + ou au moins 1 érosion PR active (NAG ≥ 8, NAD ≥ 10, vs ≥ 28 ou CRP ≥ 1,5 mg/dl Calcul du NSN (à 1 ou 2 ans ?) N = 799 Analyse en intention de traiter Durée de l'étude : 2 ans	A : combi : ADA (40 mg SC/15 j) + MTX (7,5 PO puis 15 puis 20 mg/sem) N = 268 PR, 0,7 ± 0,8 ans B : ADA (40 mg SC/15 j) + placebo N = 274 PR, 0,7 ± 0,8 an C : MTX (7,5 puis 15 puis 20 mg/sem) + SC placebo N = 257 PR, 0,8 ± 0,9 ans Pas de différence entre les groupes Adaptation dose fonction critère ACR 20 à S 16	I : - réponse clinique aux critères ACR 50 à 1 an (cf. annexe) - changement du score de Sharp modifié moyen à 1 an (2 lecteurs, lecture en aveugle, non chronologique, corrélation intra et inter-observateurs ?) Entre A vs C II : DAS 28 < 2,6 (rémission), amélioration du score HAQ, ACR 20, 50, 70, 90 à 2 ans Score de Sharp à 2 ans ACR 70 pendant ≥ 6 mois continus, tolérance				
				ACR 20	Combi 73 %	MTX 63 % p < 0,001	ADA 54 % p = 0,002
				ACR 50	62 %	46 % p < 0,001	41 % p < 0,001
				ACR 70	46 %	28 % p < 0,001	26 % p < 0,001
				DAS moyen	2,2	3 p < 0,01	2,9 p < 0,01
	DAS 28 < 2,6	43 %	21 % p < 0,001	23 % p < 0,001			

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, FR = facteur rhumatoïde, MTX = méthotrexate, ADA = adalimumab, po = per os, sc = sous-cutané, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, HAQ = Health Assessment Questionnaire, DAS = Disease Activity Score, NSN = nombre de sujets nécessaire.

Tableau 21 (suite). Adalimumab dans le traitement de la PR établie : RCT							
Auteurs, année	Type de l'étude	Type d'intervention	Critère de jugement	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Niveau de preuve	Population incluse	Nombre de sujets	principal (I), secondaire (II)				
Méthodologie	Durée de l'étude						
Breedveld et al., 2006 (80)	RCT multicentrique double aveugle	A : combi : ADA (40 mg sc/15 j) + MTX (7,5 PO puis 15 puis 20 mg/sem) N = 268 PR, 0,7 ± 0,8 an	I : - réponse clinique aux critères ACR 50 à 1 an (cf. annexe) - changement du score de Sharp modifié moyen à 1 an (2 lecteurs, lecture en aveugle, non chronologique, corrélation intra et inter-observateurs ?) Entre A vs C	Indice HAQ % d'amélioration sur 1 an	COMBI 55,8 %	MTX 35,8 % p < 0,05	ADA 38,8 % p < 0,05
Niveau de preuve 2	PR critères ACR 1987 > 18 ans, évoluant depuis < 3 ans, naïve de certains DMARDs dont le MTX (pas SSZ ou HCQ), FR + ou au moins 1 érosion	B : ADA (40 mg sc/15 j) + Placebo N = 274 PR, 0,7 ± 0,8 an	II : DAS 28 < 2,6 (rémission), amélioration du score HAQ, ACR 20, 50, 70 ,90 à 2 ans	Amélioration HAQ < 0,22 (à 2 ans)	72 %	58 % p < 0,05	63 % p < 0,05
Étude Premier à 2 ans	PR active (NAG ≥ 8, NAD ≥ 10, vs ≥ 28 ou CRP ≥ 1,5 mg/dl)	C : MTX (7,5 puis 15 puis 20 mg/sem) + SC placebo N = 257 PR, 0,8 ± 0,9 an	Score de Sharp à 2 ans ACR 70 pendant ≥ 6 mois continus, tolérance	Score de Sharp à 1 an	1,3	5,7 p < 0,001	3 p < 0,002
Durée de l'étude : 2 ans	Calcul du NSN (à 1 ou 2 ans, non précisé)	Pas de différence entre les groupes	Score de Sharp à 1 an	Variation moyenne du TSS	64 %	37 % p < 0,01	51 % p < 0,002
Analyse en intention de traiter	N = 799	Adaptation dose fonction critère ACR 20 à S 16	Les p sont indiqués vs Combi				
Durée de l'étude : 2 ans	Analyse en intention de traiter						

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, FR = facteur rhumatoïde, MTX = méthotrexate, A = adalimumab, po = *per os*, sc = sous-cutané, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, TSS = score de Sharp total, DAS = disease activity score.

Commentaires sur l'étude Breedveld *et al.* (80) :

Il est possible dans cette étude d'adapter les posologies de MTX dès la 4^e semaine en cas de toxicité et d'adapter les posologies d'ADA à la 16^e semaine, en cas de réponse insuffisante évaluée par le score ACR 20. Les faiblesses méthodologiques sont les suivantes : le calcul du nombre de sujets nécessaire est réalisé mais on ne sait pas s'il est fait sur le critère d'évaluation principal à 1 an ou 2 ans. Il y a une absence de la réalisation d'un test global ainsi qu'une absence de correction de Bonferroni ou d'autre technique statistique, malgré la multiplicité des tests effectués.

Les caractéristiques des populations sont : la durée moyenne d'évolution de la PR est inférieure à 1 an (57 % inférieure à 6 mois), le DAS moyen varie de 5,5 à 5,7, les DMARDs antérieurs reçus par les patients sont : HCQ (41 %) et SSZ (39 %), les corticoïdes concomitants sont pris par 1/3 des patients (6,4-6,7 mg/j). Le score d'érosion est plus important dans le groupe MTX que dans le groupe Combi = 13,6 *versus* 11 ($p = 0,03$). Les scores d'EVA douleur et d'EVA maladie évalués par le patient sont plus importants dans le groupe ADA *versus* le groupe MTX ($p = 0,041$ et $p = 0,048$). Les patients ont eu un dépistage de la tuberculose.

Les sorties d'essai dues à un événement indésirable sont pour le groupe Combi de 11,9 %, pour le groupe ADA de 9,5 %, et pour le groupe MTX de 7,4 % ($p = 0,21$). Les sorties d'essai dues à une inefficacité sont pour le groupe Combi de 4,9 %, pour le groupe ADA de 19 %, et pour le groupe MTX de 17,9 %.

Efficacité : à 1 an, il n'y a pas de différence significative entre ADA et MTX pour la réponse ACR 50, mais il existe une différence significative pour la réponse ACR 20 en faveur du MTX ($p = 0,043$). À 2 ans, la réponse est maintenue dans les 3 groupes et la différence est significative entre le groupe Combi et les 2 groupes « monothérapie » pour tous les scores ACR, pour la rémission clinique (DAS 28 < 2,6) et pour le HAQ.

Progression radiologique : 2 ans, il existe une augmentation significative du score de Sharp moyen pour le groupe Combi = 1,9 U, pour le groupe MTX = 10,4 U ($p < 0,001$ *versus* Combi), pour le groupe ADA = 5,5 U ($p < 0,001$ *versus* groupe Combi).

Il existe une différence significative en termes de progression du score de Sharp et du pourcentage de patients sans progression radiographique entre les groupes ADA monothérapie et MTX monothérapie à 1 an et 2 ans ($p < 0,001$).

Les résultats pour le score d'érosions et le score de pincements sont comparables au score de Sharp total.

Adaptation posologique : à 1 an, 11 % des patients du groupe Combi, 25 % du groupe ADA et 20 % du groupe MTX ont rapproché leur fréquence d'injections, sans effet majeur sur l'amélioration des scores ACR.

Tolérance : les événements indésirables pris dans leur totalité sont comparables pour les groupes de traitements : groupe Combi = 97,8 % *versus* groupe ADA = 95,6 % et groupe MTX = 95,3 % ($p = 0,192$).

Le nombre d'infections sévères est pour le groupe Combi de 9 (dont 1 cas de tuberculose pleurale), *versus* 3 pour le groupe ADA et 7 pour le groupe MTX. Le nombre de néoplasies dans le groupe Combi est de 2 *versus* 4 pour le groupe ADA et pour le groupe MTX qui est égal à 4. Le ratio de mortalité standardisé dans cette étude est de 0.463 [IC 0,169, 1,007].

Conclusion : pour des PR récentes actives et sévères (avec érosions radiologiques) naïves de MTX, la combinaison (MTX+ ADA) est plus efficace à 1 an et à 2 ans que la monothérapie (MTX et ADA seuls) en termes cliniques et biologiques (réponse ACR, DAS et HAQ) (niveau de preuve 2). Concernant la progression radiographique (score de Sharp), la combinaison (MTX + ADA) est également plus efficace à 1 an et à 2 ans que la monothérapie (MTX et ADA seuls).

L'ADA en monothérapie est plus efficace que le MTX en monothérapie pour ralentir la progression radiographique, même si il n'est pas mis en évidence de supériorité sur le plan clinique. Il n'y a pas de bénéfice démontré à rapprocher les injections d'ADA en cas de réponse clinique inefficace à 16 semaines dans cette étude.

Autres études

Dans la méta-analyse Cochrane (76) (niveau de preuve 1) sont incluses 2 études qui évaluent l'efficacité et la tolérance de 2 dosages d'ADA : ADA 40 mg/15 j (ou 20 mg/sem) et ADA 40 mg/sem en sous-cutané.

van de Putte et al. (81) (niveau de preuve 1) ont conduit une étude de 26 semaines comparant différents dosages d'ADA (20 mg/15 j et 20 mg /sem et 40 mg/15 j et 40 mg /sem) *versus* le placebo chez 544 PR en échec des DMARD traditionnels. Le nombre de sujets nécessaire est calculé sur le critère d'évaluation principal (pourcentage de répondeurs ACR 20 à 6 mois). Une correction de Bonferroni est réalisée pour prendre en compte la multiplicité des tests effectués. L'étude n'est pas construite pour démontrer une différence d'efficacité entre les différents groupes de traitements ADA.

À 26 semaines, le taux de répondeurs ACR 20 est de 46 % et 53 % dans les groupes ADA 40/15 j et 40/sem *versus* 19 % dans le groupe placebo ($p \leq 0,01$ *versus* placebo). Le taux de répondeurs ACR 50 est de 22 % et 35 % pour les 2 groupes ADA *versus* 8 % pour le placebo ($p \leq 0,05$ *versus* placebo). Le taux de répondeurs ACR 70 est de 12 et de 18 % pour les 2 groupes ADA *versus* 2 % pour le placebo ($p \leq 0,05$ *versus* placebo). Seul le pourcentage de patients ayant une « bonne réponse EULAR » est significatif entre les groupes ADA 40/sem et le placebo, alors qu'il ne l'est pas pour les autres groupes ADA (13,6 % *versus* 3,6 %, $p \leq 0,01$ *versus* placebo). Il n'y a pas de différence d'effets secondaires graves, d'infections sévères et de néoplasies entre les groupes de traitements incluant le placebo.

van de Putte et al. (82) (niveau de preuve 1) ont conduit une étude de 12 semaines comparant différents dosages d'ADA (20, 40 et 80 mg/sem) *versus* le placebo chez 284 PR en échec des DMARD traditionnels. Le nombre de sujets nécessaire est calculé sur le critère d'évaluation principal (pourcentage de répondeurs ACR 20 à 12 sem). L'étude n'est pas construite pour démontrer une différence d'efficacité entre les différents groupes de traitements ADA. À 12 semaines, le taux de répondeurs ACR 20 est de respectivement 51 %, 57 % et 54 % dans les groupes ADA 20, 40 et 80 mg/sem *versus* 10 % dans le groupe placebo ($p \leq 0,001$ *versus* placebo). Les auteurs évoquent une réponse ACR (20, 50 et 70) plus rapide dans le groupe de traitement bénéficiant du plus fort dosage sans donner de chiffres précis. La tolérance est comparable entre les différents groupes de traitement.

Les patients de l'étude ARMADA (78) comparant ADA + MTX *versus* MTX qui était incluse dans la méta-analyse Cochrane (76) ont été suivis en ouvert par **Weinblatt et al.** (83) (niveau de preuve 3) sur 4 ans. Sur les 262 patients qui avaient reçu au moins une dose d'ADA, 162 complètent l'étude (62 %). 8 % des patients sont sortis pour inefficacité et 12 % pour effets secondaires.

Chez les patients ayant terminé l'étude, le pourcentage de répondeurs ACR 20, 50 et 70 est de respectivement : 78 %, 57 % et 31 %. 43 % des patients sont en rémission clinique (DAS 28 inférieur à 2,6). Le taux d'infections sévères survenant durant cette période d'extension est similaire à celui de l'étude initiale (2,03 *versus* 2,30 événements pour 100 patients/année, respectivement).

Données de tolérance

Schiff et al. (84) (niveau de preuve 3) :

Étude sur la tolérance post-marketing d'ADA à partir des RCT et des essais d'extension en ouvert. Le taux d'événements indésirables sévères est exprimé en nombre d'événements pour 100 patients/année (PA). Au 15 avril 2005, 10 050 patients soit 12 506 PA ont reçu ADA dont 300 patients l'ont reçu pendant au moins 5 ans. Le taux d'infections sévères est de 5,1/100 PA, taux proche de celui de la population générale de PR. Le taux de tuberculoses est de 0,33/100 PA en Europe et de 0,08/100 PA en Amérique du Nord. Le taux de lymphomes est de 0,12/100 PA avec un nombre de cas observés de cancers/nombre de cas attendus (SIR) de 3,19 [1,78-5,26] par rapport à la population générale. Des cas de

démyélinisation centrale ou périphérique ont été rapportés avec un taux de 0,08/100 PA. Le taux de manifestations lupiques est de 0,1/100 PA et 0,3 % des patients ont souffert d'insuffisance cardiaque durant leur traitement, insuffisance cardiaque jusqu'alors méconnue.

► Conclusion générale sur l'ADA

Efficacité clinique

L'efficacité clinique de l'adalimumab est démontrée dans le traitement de la PR établie, seul ou associé au MTX sur des critères clinico-biologiques, à 6 et à 12 mois (76) (niveau de preuve 1).

L'efficacité clinique de l'adalimumab est démontrée dans les PR récentes et sévères, naïves de MTX, en association au MTX, par rapport à la monothérapie (ADA ou MTX) à 1 an et 2 ans (80) (niveau de preuve 2).

Dans les PR récentes et sévères, l'ADA en monothérapie n'a pas démontré de supériorité sur les critères cliniques (critères ACR) par rapport au MTX (80) (niveau de preuve 2).

Efficacité structurale

L'efficacité structurale est démontrée associée au MTX *versus* MTX à 1 an quelle que soit sa durée d'évolution (76) (niveau de preuve 1).

L'efficacité structurale de l'ADA associée au MTX est démontrée comparée au MTX seul ou comparée à l'ADA en monothérapie à 1 an, et à 2 ans, dans la PR de moins de 3 ans d'évolution (80) (niveau de preuve 2).

L'efficacité structurale de l'ADA est démontrée en monothérapie *versus* MTX à 1 an et 2 ans dans la PR sévère et naïve de MTX de moins de 3 ans d'évolution (80) (niveau de preuve 2). Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur un gain d'efficacité clinique obtenu avec l'augmentation de la posologie de 40 mg/15 j à 40 mg/sem.

Tolérance

La tolérance de l'ADA dans les essais présentés montre qu'il n'est pas mis en évidence d'augmentation des effets secondaires graves, ni des sorties pour effets secondaires ni des infections par rapport au comparateur à 6 mois (76) (niveau de preuve 1), sauf dans une étude où le risque d'infections sévères est supérieur dans le groupe ADA + MTX *versus* MTX (79).

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure à propos de l'effet thérapeutique au long cours.

► Données résumées d'efficacité disponibles dans l'argumentaire de traitements de fond dans la PR pour les DMARD et abatacept, infliximab et étanercept

Encadré 1. Données d'efficacité clinique en monothérapie et en association à 6 mois									
Encadré résumant les données d'efficacité clinique statistiquement significatives et non significatives disponibles ¹⁴ des traitements en monothérapie et en association jusqu'à 6 mois dans la PR									
	LEF	SLZ	MTX	Étanercept	Étanercept + MTX	Adalimumab	ADA + MTX	Infliximab (+/- MTX)	INF + MTX
Critères OMERACT à 12-18) semaines			versus placebo (2)						
Critères OMERACT	versus placebo (1)	versus placebo Suarez-Almodovar 1998 49}	versus placebo (1)					versus placebo +/- MTX (51)	
Critères ACR 20				versus placebo (63) pas de différence significative versus MTX (65)	versus MTX (64)	versus placebo (76)	versus MTX ou autre DMARD (76)	versus placebo +/- MTX (51)	versus MTX (55)
Critères ACR 50				versus placebo (63) pas de différence significative versus MTX (65)	versus MTX (64)	versus placebo (76)	versus MTX ou autre DMARD (76)	versus placebo +/- MTX (51)	versus MTX (55)

¹⁴ Pour certains critères retrouvés en commun, dans les études publiées disponibles dans l'argumentaire.

Encadré 1 (suite). Données d'efficacité clinique en monothérapie et en association à 6 mois									
	LEF	SLZ	MTX	Étanercept	Étanercept + MTX	Adalimumab	ADA + MTX	Infliximab (+/- MTX)	INF + MTX
Critères ACR 70				versus placebo Moreland et al. (63) pas de différence significative versus MTX Bathon et al. (65)	versus MTX Weinblatt et al. (64)	versus placebo Navarro- Sarabia et al. (76)	versus MTX ou autre DMARD Navarro- Sarabia et al. (76)	versus placebo +/- MTX Blumenauer et al. (51)	versus MTX St Clair et al. (55)
Aire sur la courbe de la réponse ACR-N				versus MTX Bathon et al. (65)					
Aire sur la courbe de l'index numérique de la réponse ACRN				versus MTX Klareskog et al. (66)	versus ETA et versus MTX Klareskog et al. (66)				
DAS 28									versus MTX St Clair et al. (55)
HAQ					versus placebo données non disponibles Weinblatt et al. (64)	versus placebo Navarro- Sarabia et al. (76)	versus MTX ou autre DMARD Navarro Sarabia et al. (76)		

Encadré 2. Données d'efficacité clinique monothérapie et en association à 1 an								
Encadré résumant les données d'efficacité clinique statistiquement significatives et non significatives disponibles ¹⁵ des traitements en monothérapie et en association à 1 an .								
	LEF	MTX	ETA	ETA + MTX	Adalimumab	ADA + MTX	Infliximab +/- MTX	INF + MTX
Critères Omeract	<i>versus</i> placebo Osiri et al. (1)							
Critères ACR 20		<i>versus</i> ADA Breedveld et al. (80)	<i>versus</i> MTX pas de différence significative Bathon et al. (65)	<i>versus</i> ETA et <i>versus</i> MTX Klareskog et al. (66)	<i>versus</i> MTX pas de différence significative Breedveld et al. (80)	<i>versus</i> MTX ou autre DMARD Navarro-Sarabia et al. (76) <i>versus</i> ADA et <i>versus</i> MTX Breedveld et al. (80)	<i>versus</i> placebo +/- MTX Blumenauer et al. (51)	<i>versus</i> MTX St Clair et al. (55)
Critères ACR 50				<i>versus</i> ETA et <i>versus</i> MTX Klareskog et al. (66)	<i>versus</i> MTX pas de différence significative Breedveld et al. (80)	<i>versus</i> MTX ou autre DMARD Navarro-Sarabia et al. (76) <i>versus</i> ADA et <i>versus</i> MTX Breedveld et al. (80)	<i>versus</i> placebo +/- MTX Blumenauer et al. (51)	<i>versus</i> MTX St Clair et al. (55)
Critères ACR 70	<i>versus</i> MTX Osiri et al. (1)			<i>versus</i> ETA et <i>versus</i> MTX Klareskog et al. (66)	<i>versus</i> MTX pas de différence significative Breedveld et al. (80)	<i>versus</i> MTX ou autre DMARD Navarro-Sarabia et al. (76) <i>versus</i> ADA et <i>versus</i> MTX Breedveld et al. (80)	<i>versus</i> placebo +/- MTX Blumenauer et al. (51)	<i>versus</i> MTX St Clair et al. (55)
DAS 28				<i>versus</i> ETA et <i>versus</i> MTX Klareskog et al. (66)	<i>versus</i> MTX pas de différence significative Breedveld et al. (80)	<i>versus</i> ADA et <i>versus</i> MTX Breedveld et al. (80)		<i>versus</i> MTX St Clair et al. (55)
HAQ				<i>versus</i> ETA et <i>versus</i> MTX Klareskog et al. (66)	<i>versus</i> MTX pas de différence significative Breedveld et al. (80)	<i>versus</i> MTX ou autre DMARD Navarro-Sarabia et al. (76) <i>versus</i> ADA et <i>versus</i> MTX Breedveld et al. (80)		<i>versus</i> MTX St Clair et al. (55)

¹⁵ Pour certains critères retrouvés en commun, dans les études publiées disponibles dans l'argumentaire.

Encadré 3. Données d'efficacité clinique en monothérapie et en association à 2 ans						
Encadré résumant les données d'efficacité clinique statistiquement significatives et non significatives disponibles ¹⁶ des traitements en monothérapie et en association à 2 ans dans la PR						
	LEF	MTX	ETA + MTX	ADA	ADA + MTX	INF + MTX
Critères ACR 20	versus SZL Méta-analyse Osiri <i>et al.</i> (1)		versus ETA et versus MTX van der Heijde <i>et al.</i> (67)	versus MTX pas de différence significative Breedveld <i>et al.</i> (80)	versus ADA et versus MTX Breedveld <i>et al.</i> (80)	versus MTX Maini <i>et al.</i> (56) NP3
Critères ACR 50	versus SZL Méta-analyse Osiri <i>et al.</i> (1)		versus ETA et versus MTX van der Heijde <i>et al.</i> (67)	versus MTX pas de différence significative Breedveld <i>et al.</i> (80)	versus ADA et versus MTX Breedveld <i>et al.</i> (80)	
Critères ACR 70			versus ETA et MTX van der Heijde <i>et al.</i> (67)	versus MTX pas de différence significative Breedveld <i>et al.</i> (80)	versus ADA et versus MTX Breedveld <i>et al.</i> (80)	
DAS 28			versus ETA et versus MTX van der Heijde <i>et al.</i> (67)	versus MTX pas de différence significative Breedveld <i>et al.</i> (80)	versus MTX pas de différence versus ADA Breedveld <i>et al.</i> (80)	
HAQ			versus ETA et versus MTX van der Heijde <i>et al.</i> (67)	versus MTX pas de différence significative Breedveld <i>et al.</i> (80)	versus MTX pas de différence versus ADA Breedveld <i>et al.</i> (80)	versus MTX Maini <i>et al.</i> (56) NP3

¹⁶ Pour certains critères retrouvés en commun, dans les études publiées disponibles dans l'argumentaire.

► Données d'efficacité structurale

Encadré 4. Données d'efficacité structurale en monothérapie à 6 mois
Encadré résumant certaines données d'efficacité structurale statistiquement significatives disponibles et non significatives disponibles¹⁷ dans des traitements en **monothérapie et en association** à 6 mois dans la PR

	LEF	SLZ	MTX	ETA	ETA + MTX	ADA	ADA + MTX	INF
Score de larsen adapté	<i>versus</i> placebo Larsen <i>et al.</i> (26) NP3	<i>versus</i> placebo Larsen <i>et al.</i> (26) NP3						
Critère Omeract : progression radiographique								
Score de Sharp			<i>versus</i> MTX Bathon <i>et al.</i> (65) Klareskog <i>et al.</i> (66)		<i>versus</i> MTX Klareskog <i>et al.</i> (66) <i>versus</i> ETA pas de différence significative Klareskog <i>et al.</i> (66)		<i>versus</i> ADA et <i>versus</i> MTX Breedveld <i>et al.</i> (80)	
Érosions			<i>versus</i> MTX Bathon <i>et al.</i> (65)		<i>versus</i> MTX pas de différence significative Klareskog <i>et al.</i> (66)		<i>versus</i> ADA et <i>versus</i> MTX Breedveld <i>et al.</i> (80)	
Pincement interligne articulaire			<i>versus</i> MTX pas de différence significative Bathon <i>et al.</i> (65)				<i>versus</i> ADA et <i>versus</i> MTX Breedveld <i>et al.</i> (80)	
Progression radiographique								

¹⁷ Pour certains critères retrouvés en commun, dans les études publiées disponibles dans l'argumentaire.

Encadré 5. Données d'efficacité structurale en monothérapie et en association à 1 an
 Encadré résumant les données d'efficacité structurale statistiquement significatives et non significatives disponibles¹⁸ des traitements **en monothérapie et en association à 1 an** dans la PR.

	LEF	SLZ	MTX	Étanercept	ETA + MTX	Adalimumab	ADA + MTX	Infliximab +/- MTX	INF+MTX
Critère OMERACT : progression radiographique	<i>versus</i> placebo Osiri et al. (1)	<i>versus</i> placebo Osiri et al. (1)	<i>versus</i> placebo Osiri et al. (1)						
Score de Sharp	<i>versus</i> placebo Strand et al. (14) NP3		<i>versus</i> placebo Strand et al. (14) NP3	<i>versus</i> MTX Klareskog et al. (66) <i>versus</i> MTX pas de différence significative Bathon et al. (65)	<i>versus</i> ETA et <i>versus</i> MTX Klareskog et al. (66)	<i>versus</i> placebo Navarro- Sarabia et al. (76)	<i>versus</i> ADA et <i>versus</i> MTX Breedveld et al. (80) <i>versus</i> MTX ou autre DMARD Navarro- Sarabia et al. (76)	<i>versus</i> placebo +/- MTX Blumenauer et al. (51)	<i>versus</i> MTX St Clair et al. (55)
Érosions				<i>versus</i> MTX Bathon et al. (65)			<i>versus</i> ADA et <i>versus</i> MTX Breedveld et al. (80)		<i>versus</i> MTX St Clair et al. (55)
Pincement interligne articulaire				<i>versus</i> MTX pas de différence significative Bathon et al. (65) Klareskog et al. (66)	<i>versus</i> ETA et <i>versus</i> MTX Klareskog et al. (66)		<i>versus</i> ADA et <i>versus</i> MTX Breedveld et al. (80)		<i>versus</i> MTX St Clair et al. (55)
Progression radiographique				<i>versus</i> MTX pas de différence significative Bathon et al. (65)				<i>versus</i> placebo +/- MTX Blumenauer et al. (51)	<i>versus</i> MTX St Clair et al. (55)

¹⁸ Pour certains critères retrouvés en commun, dans les études publiées disponibles dans l'argumentaire.

Encadré 6. Données d'efficacité structurale en monothérapie et en association à 2 ans
 Encadré résumant certaines données d'efficacité structurale statistiquement significatives disponibles¹⁹ des traitements en monothérapie et en association à 2 ans dans la PR

		LEF	SLZ	MTX	ETA	ETA + MTX	ADA	ADA + MTX	INF	INF+MTX
Critère	Omeract :	<i>versus</i>	<i>versus</i>	<i>versus</i>						
progression		placebo	placebo	placebo						
radiographique		Osiri <i>et al.</i> (1)	Osiri <i>et al.</i> (1)	Osiri <i>et al.</i> (1)						
Score de Sharp					<i>versus</i> MTX van der Heijde <i>et al.</i> (67)	<i>versus</i> ETA et <i>versus</i> MTX van der Heijde <i>et al.</i> (67)		<i>versus</i> ADA et <i>versus</i> MTX Breedveld <i>et al.</i> (80)		<i>versus</i> MTX Maini <i>et al.</i> (56) NP3
Érosions						<i>versus</i> ETA et <i>versus</i> MTX van der Heijde <i>et al.</i> (67)		<i>versus</i> ADA et <i>versus</i> MTX Breedveld <i>et al.</i> (80)		
Pincement	interligne							<i>versus</i> ADA et <i>versus</i> MTX Breedveld <i>et al.</i> (80)		
articulaire										
Progression								<i>versus</i> ADA et <i>versus</i> MTX Breedveld <i>et al.</i> (80)		
radiographique										

¹⁹ Pour certains critères retrouvés en commun, dans les études publiées disponibles dans l'argumentaire.

► Association des anti-TNF alpha avec d'autres DMARD que le MTX

La supériorité de l'association anti-TNF alpha + MTX sur chaque monothérapie est démontrée pour les 3 anti-TNF alpha.

Chez certains patients, le MTX est contre-indiqué, ou peut avoir été antérieurement arrêté en raison de la survenue d'un effet secondaire. Des études utilisant d'autres DMARD que le MTX sont rapportées ici (85-87).

► Études de cohorte et RCT

Tableau 22. Association des anti-TNF avec d’autres DMARD que le MTX : études de cohorte				
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l’étude Population incluse Durée de l’étude Méthodologie	Type d’intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)
Hyrich <i>et al.</i>, 2006 (85) Niveau de preuve 3 Comparaison INF et ETA en monothérapie ou associés au MTX ou à d’autres DMARD	Suivi prospectif observationnel du BSRBR (<i>British Society for Rheumatology Biologics Register</i>) PR critères ACR 1987 > 16 ans N = 2 711	A : INF 3 mg/kg/8 sem iv N = 1 453 Monothérapie = 9 % + MTX = 83 % + autre DMARD = 8 % B : ETA 25 mg x 2/sem sc N = 1 258 Monothérapie = 61 % + MTX = 20 % + autre DMARD = 19 % Pas de différence entres les groupes ETA et INF mais différence dans les sous-groupes INF et ETA	I : - bonne réponse EULAR à 6 mois (amélioration du DAS 28 > 1,2 et DAS 28 ≤ 3,2) II : - rémission (DAS 28 < 2,6)	1) INF : OR bonne réponse EULAR INF assoc vs INF monothérapie : INF + MTX = 1,4 [IC 0,9, 2] INF + autres DMARD = 1,3 [IC 0,8, 2,1] OR bonne réponse EULAR INF + MTX vs INF + autres DMARD = 1 [IC 0,7, 1,5] Taux de rémission INF + MTX = 8 % INF + autres DMARD = 5 % INF seul = 7 % 2) ETA OR bonne réponse EULAR ETA assoc vs ETA monothérapie : ETA + MTX= 2 [IC 1,5, 2,7] ETA + autres DMARD = 1,2 [IC 0,9, 1,6] OR bonne réponse EULAR ETA + MTX vs ETA + autres DMARD = 1,7 [IC 1,1, 2,4] Taux de rémission ETA + MTX = 12 % ETA + autres DMARDs = 11 % ETA seul = 5 %

PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, INF = infliximab, MTX = méthotrexate, ETA = étanercept, po = *per os*, sc = sous-cutané, DAS = Disease Activity Score.

Tableau 22 (suite). Association des anti-TNF avec d'autres DMARD que le MTX : études de cohorte				
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)
Flendrie <i>et al.</i> , 2005 (86) Niveau de preuve 3 Comparaison INF + LEF vs INF + autre DMARD	Suivi prospectif observationnel monocentrique PR critères ACR 1987 répondant aux recommandations allemandes de mise sous biothérapie : (DAS 28 ≥ 3,2 et échec de ≥ 2 DMARD dont le MTX) Suivi 01/00 à 01/04 N = 162	A : INF 3 mg/kg/8 sem iv + LEF 1 ^{re} étude : - inclusion de tous les patients ayant reçu LEF dans les 6 derniers mois N = 24 +33 = 57 2 ^e étude : - inclusion des patients initiant LEF avec INF N = 33 B : INF + autre DMARD N = 105 Adaptation des doses selon la réponse thérapeutique Pas de différence entre les groupes A et B et entre les groupes des études 1 et 2 à la base	Non précisé	1) 2 ^e étude : - 36 % d'arrêt du LEF sous INF (5 patients pour inefficacité et 7 pour effet secondaire) et 9 % d'arrêt du LEF après arrêt de INF 2) Pas de différence entre les groupes A et B pour : - posologie finale d'INF - effet thérapeutique à long terme - efficacité sur le DAS - motifs d'arrêt (effets secondaires surtout) - effets secondaires - induction d'ANA (conversion pour 70 % dans le groupe LEF vs 65 %, p = 0,18)

PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, MTX = méthotrexate, INF = infliximab, LEF = léflunomide, po = *per os*, iv = intraveineux, DAS = *Disease Activity Score*, ANA = anticorps antinucléaire.

Tableau 22 (suite). Association des anti-TNF avec d'autres DMARD que le MTX : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Combe et al., 2006 (87) Niveau de preuve 2 Comparaison ETA ou SSZ en monothérapie vs l'association des 2	RCT double aveugle multicentrique PR > 18 ans active malgré SSZ (NAD ≥ 10, NAG ≥ 6 et ≥ 1 des critères parmi VS ≥ 28, CRP ≥ 20 mg/l, RM ≥ 45 min SSZ à dose stable (2 à 3 g/j) ≥ 4 mois Critères d'exclusion bien définis DMARD autre que SSZ ≤ 3 mois, anti-TNF alpha non autorisés Corticoïdes ≤ 10 mg/j, AINS et antalgiques autorisés Pas de NSN Pas de réalisation d'un test global Analyse en IDT modifiée (patients inclus si présence d'au moins une évaluation après randomisation) N = 260 (221 complétant l'étude)	A : SSZ (2 à 3 g/j) N = 50 B : ETA 25 mg x 2/sem sc N = 103 C : combinaison SSZ (2 à 3 g/j) + ETA 25 mg x 2/sem sc N = 101 Pas de différence entre les groupes à la base	I :	A 24 sem	SSZ	ETA	Combi
			- pourcentage de répondeurs ACR 20 à 24 semaines	ACR 20	28 %	74 % p < 0,01	74 % p < 0,01
			II :				
			- pourcentage de répondeurs ACR 50 et 70	ACR 50	14 %	47 % p < 0,01	52 % p < 0,01
			- DAS 44				
			- NAD, NAG	ACR 70	2 %	21 % p < 0,01	25 % p < 0,01
			- RM				
			- EVA activité maladie patient et médecin	Pourcentage amélioration du DAS	20 %	48 % p < 0,01	50 % p < 0,01
			- HAQ				
			- EVA douleur, état général, qualité de vie (euroQOL) VS, CRP	Pourcentage amélioration du HAQ	9 %	35 % p < 0,01	42 % p < 0,01

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, ETA = étanercept, SSZ = sulfasalazine, po = *per os*, sc = sous-cutané, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, RM = raideur matinale, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, NSN = nombre de sujets nécessaire, ns = non significatif, DAS = *Disease Activity Score*.

Commentaires

Étude Hyrich *et al.* (85)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : la durée d'évolution de la maladie est de 15 +/-9 ans (77 % < 5 ans). Le DAS 28 est de 6,7 +/-1. Le HAQ est de 2,2 +/-0,5. 51 % des patients reçoivent des corticoïdes, 64 % reçoivent des AINS. Les sorties d'essai sont de 21 % dans le groupe INF (majoritairement dans le sous-groupe en monothérapie) et les sorties d'essai sont de 20 % dans le groupe ETA (sans différence entre les sous-groupes).

Conclusion : dans cette étude observationnelle de prescription, l'association ETA + MTX est supérieure à l'association ETA + autre DMARD et à ETA en monothérapie (niveau de preuve 3). On ne peut conclure sur l'association INF (+ MTX ou autre DMARD) par rapport à la monothérapie, sachant que seulement 9 % des patients recevaient INF en monothérapie versus 61 % des patients qui étaient traités par ETA en monothérapie.

Étude Flendrie *et al.* (86) :

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : la durée d'évolution de la maladie est 9 à 11 ans, le FR est positif chez 82 à 91 % des patients, l'ANA (anticorps antinucléaires) est positif chez 38 % des patients (groupe DMARD) et chez 47 % des patients (groupe LEF). Le DAS 28 moyen = 5,8, le nombre de DMARD antérieurs = 3-4, les patients recevant des corticoïdes varient de 26 à 32 %. Sur les 24 patients ayant utilisé le LEF avant le traitement par INF, et l'ayant arrêté, 11 patients débutent un traitement par INF en monothérapie. Ces patients ne présentent pas plus d'événements secondaires ni ne développent pas plus d'anticorps antinucléaires que les patients traités par LEF + INF. Les autres DMARD utilisés sont : MTX, SSZ, AZA, HCQ, SdO. Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les patients anticorps antinucléaires positifs et anticorps antinucléaires négatifs à l'état initial. Il n'y a pas de risque majoré de développer un événement secondaire chez les patients anticorps antinucléaires positifs.

Conclusion : dans cette étude, il n'est pas mis en évidence de différence entre l'utilisation du LEF associé à l'INF et l'utilisation d'autres DMARD (dont le MTX) en termes d'efficacité (sur le DAS), et de tolérance (fréquence des arrêts pour effets secondaires) (niveau de preuve 3).

Étude Combe *et al.* (87)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : la durée de la maladie est de 6,6 ans, 63 % des patients reçoivent des DMARD antérieurs autres que SSZ, 50 % des patients reçoivent des corticoïdes. Le HAQ est 1,7 et le DAS moyen est de 5,1.

Efficacité

Comparaison ETA versus Combinaison : le taux de réponse ACR et l'ensemble des critères secondaires sont non significativement différents entre le groupe ETA et le groupe Combinaison à 24 semaines.

Seule la VS est plus basse dans le groupe Combinaison *versus* ETA monothérapie entre les semaines 4 et 20. De même, l'ETA entraîne parfois au cours des 24 semaines une réponse plus rapide en termes de NAD, de NAG et de réponse ACR 50.

Comparaison Combinaison et ETA versus SSZ : tous les critères secondaires sont significativement améliorés à 24 semaines pour les groupes ETA et Combinaison *versus* le groupe placebo ($p < 0,01$).

Tolérance

Les infections sont plus fréquentes dans le groupe ETA que dans les groupes SSZ et Combi, mais la différence n'est pas retrouvée quand on regarde chaque site infectieux pris séparément. L'incidence des épisodes d'infections sévères n'est pas différente entre les groupes 3 épisodes infectieux sévères (1 sinusite, 1 pharyngite, 1 arthrite septique) chez 2 patients du groupe ETA. Sont observés 2 néoplasies dans le groupe ETA (1 cancer cutané et un syndrome myélodysplasique). Il n'y a pas d'épisode d'agranulocytose, de cas de tuberculose, ni de décès répertorié.

Conclusion : pour des PR avec réponse inadéquate à la SSZ, il existe un bénéfice clinique (en termes de réponse ACR 20) à modifier le traitement, mais il n'est pas mis en évidence de différence entre les 2 stratégies thérapeutiques consistant à ajouter ou à substituer l'ETA à 6 mois. Aucune donnée structurale n'est disponible.

Autres études

L'étude **STAR** (77) (niveau de preuve 2) incluse dans la méta-analyse Cochrane (76) évalue l'association de l'ADA chez des patients non répondeurs à leur traitement conventionnel, quel qu'il soit. 636 patients sont inclus, et randomisés en un bras ADA associé à leur DMARD antérieur(s) et un bras DMARD antérieur(s). 56 % des patients sont traités par 1 DMARD, 24 % par 2 DMARD et 4 % par plus de 3 DMARD. Les DMARD utilisés sont le MTX (54 %), l'HCQ (25 %), le LEF (14 %), la SSZ (10 %) et les SdO (6 %). Les auteurs ne retrouvent pas de différence entre les 2 groupes pour la tolérance (y compris pour les événements indésirables conduisant à l'arrêt et pour les infections). La tolérance est le critère principal de cette étude. À 24 semaines, l'efficacité clinique sur les critères ACR est supérieure dans le groupe ADA associé à des DMARD par rapport au groupe DMARD ($p < 0,001$).

Étude de Kalden et al. (88) (niveau de preuve 4)

Cette revue a analysé au sein de la population de l'étude STAR le sous-groupe LEF + ADA. Il n'est pas mis en évidence de différence d'efficacité entre cette association et le LEF en monothérapie, et le taux d'effets secondaires est plus important en cas d'association (données de la FDA, essai 123102).

Un essai en ouvert a été mené par **Kiely et Johnson** (89) (niveau de preuve 3) chez 20 patients pour étudier l'efficacité et la tolérance de l'association LEF + INF. Il n'y a pas de groupe contrôle. Des événements indésirables conduisent à 11 arrêts de traitements (essentiellement un prurit associé à un rash eczématiforme). Chez les 9 patients ayant terminé cette étude non comparative, l'association semble efficace sur la diminution du DAS 28 (passant de 7,18 à l'inclusion à des valeurs entre 3,85 et 4,85 ($p < 0,0001$) à la 32^e semaine) et sur le pourcentage de répondeurs ACR 20 (> 80 % à la 28^e semaine).

Un autre essai en ouvert a été mené par **Bingham et al.** (90) (niveau de preuve 3) chez 40 PR pour étudier l'efficacité et la tolérance de l'association LEF + INF. Dix patients arrêtent le traitement pour inefficacité et 17 pour événements secondaires. Pour les 13 patients terminant l'étude, 42 % sont répondeurs ACR 20 à 48 semaines. Il apparaît des anticorps antinucléaires (ANA) chez 75 % des patients, et 83 % des patients ANA + ont aussi des Ac anti-ADN. Parmi les patients sortis d'essai pour toxicité, il faut noter 2 cas de syndrome « *lupus-like* ». Cet essai montre donc aussi une mauvaise tolérance de l'association LEF + INF.

Hansen et al. (91) (niveau de preuve 3) ont étudié l'efficacité et la tolérance de l'association LEF + INF dans une étude ouverte rétrospective multicentrique ayant inclus 88 patients sur une moyenne de 6,6 mois. 34 % des patients présentent un effet secondaire, dont 6,8 % un effet secondaire grave. Dix infections sévères sont répertoriées dont un décès (pneumonie bactérienne). Deux néoplasies surviennent durant l'étude (1 cancer du côlon et un cancer bronchique). La combinaison de LEF + INF entraîne une amélioration de 67 % du NAD, et de 64 % du NAG, une diminution de 41 % de la corticothérapie.

Perdriger et al. (92) (niveau de preuve 3) ont évalué la tolérance de la combinaison INF + LEF ou AZA au cours d'une étude rétrospective multicentrique à partir de questionnaires envoyés aux praticiens sur une période de 2 mois. Les données de 225 PR sont collectées. L'INF est associé au LEF chez 171 patients, et à l'AZA chez 54 patients. La durée d'exposition à l'INF est similaire dans les 2 groupes (8,8 mois en moyenne). Des effets secondaires sont répertoriés chez 33 % des patients (35 % sous LEF et 28 % sous AZA). Il

n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes. Tous les effets secondaires sont ceux attendus sous ces traitements (infection, cytopénie, hépatotoxicité, réactions à la perfusion, réactions cutanées). Il n'est pas observé de différence entre les 2 groupes de traitement concernant l'efficacité (l'efficacité globale pour les 2 groupes est considérée comme très bonne et bonne par 30 % et 39 % des médecins).

O'Dell et al. (93) (niveau de preuve 3) ont étudié dans un essai ouvert l'efficacité et la tolérance de l'association ETA + un DMARD classique [SSZ (N = 50), HCQ (N = 50) et SdO (N = 19)] chez 119 PR actives sous ce DMARD. Le critère d'évaluation principal est la tolérance de ces associations. Le taux de réponse ACR à 24 et à 48 semaines est un critère secondaire. 25 patients sortent de l'étude à 1 an. Sur le plan de la tolérance, respectivement 10 %, 10 % et 5 % des patients dans les groupes SSZ, HCQ et SdO arrêtent le traitement pour événement secondaire. Aucun décès, tuberculose ou infection fongique n'est survenu. On ne met pas en évidence de différence entre les 3 groupes en termes de réponse ACR 20 à 24 et 48 semaines. La réponse ACR 20 moyenne est de 67 % à 24 semaines et de 54 % à 48 semaines.

► **Conclusion générale sur l'association des anti-TNF alpha avec d'autres DMARD que le MTX**

Il semble possible, compte tenu des données de tolérance disponibles, d'utiliser d'autres DMARD que le MTX en association avec les anti-TNF alpha. Néanmoins, les études disponibles ne comprennent que des effectifs réduits et ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de ces associations.

► **Substitutions entre anti-TNF alpha**

Les essais cliniques et les études épidémiologiques montrent qu'environ 30 % des patients sous anti-TNF alpha sont non-répondeurs aux anti-TNF alpha. L'objectif des études résumées ci-dessous (94-100) est de voir si ces patients sont non-répondeurs à une molécule particulière ou à l'ensemble de la classe thérapeutique. Les raisons rapportées de la substitution pour un autre anti-TNF alpha sont variées : échec primaire, échappement secondaire, effet indésirable, répondeur partiel.

Tableau 23. Substitutions entre anti-TNF alpha : essais cliniques								
Auteurs, année	Type de l'étude	Type d'intervention	Critère de jugement	Résultats et signification				
Niveau de preuve	Population incluse	Nombre de sujets	principal (I), secondaire (II)	(IC à 95 %)				
	Durée de l'étude			À 12 mois	Groupe "change de traitement global"	Sous-groupe inefficacité	Sous-groupe effet secondaire	Groupe Contrôle
	Méthodologie							
Nikas et al., 2006 (94) Niveau de preuve 3	Essai comparatif ouvert 24 patients sous INF et changeant de traitements appariés à 25 patients traités par ADA naïfs de MTX PR ACR 1987, active (NAD ≥ 6, NAG ≥ 6, VS ≥ 40) Traitement récent par INF (4-10 sem) Pas d'infection DMARDs et corticoïdes ≤ 7,5 mg/j autorisés Âge = 57-57 ans Durée de la maladie = 16 ans DAS 28 = 5,6-5,9 Corticoïdes associés = 100 %	I : - rotation INF→ ADA 40 mg/2 sem sc N = 24 T : - patients naïfs d'anti-TNF alpha ADA 40 mg/2 sem sc N = 25 Sur 28 patients échappant à INF : - inefficacité = 9 - toxicité = 16 - perdus de vue = 3 Pas de différence entre les groupes	I : à 12 mois - DAS 28 - Réponse ACR 20 II : - sorties d'essai	ACR 20	75 %	89 %	67 %	76 %
				ACR 50	50 %	56 %	47%	56 %
				ACR 70	33 %	33 %	33%	36 %
				DAS 28 moyen base	5,6	5,4	5,7	5,9
				DAS 28 moyen à 12 mois	3,2	3,3	3,2	3,2
				Effet secondaire	46 %			44 %
				Sorties d'essai	4			3

Rotation INF→ ADA = changement d'un TT par INF pour un TT par ADA, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, INF = infliximab, ADA = adalimumab, MTX = méthotrexate, po = *per os*, sc = sous-cutané, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, DAS = *Disease Activity Score*.

Tableau 23 (suite). Substitutions entre anti-TNF alpha : essais cliniques					
Auteurs, année	Type de l'étude	Type d'Intervention	Critère de jugement		Résultats et signification
Niveau de preuve	Population incluse	Nombre de sujets	principal (I), secondaire (II)		(IC à 95 %)
Méthodologie	Durée de l'étude				
Haraoui et al., 2004 (95)	Essai prospectif ouvert	I :	I : à 12 sem :	À 12 sem :	Groupe ayant changé de traitement
	simple bras multicentrique	- rotation INF→ ADA	- réponse ACR	- ACR 20	64 %
	PR ACR 1987, active	40 mg/2 sem sc	- composants individuels	- ACR 50	25 %
	(NAD ≥ 3, NAG ≥ 3)	N = 25 (22 patients	du score de réponse ACR	- ACR 70	13 %
	Traitement récent par INF	ayant complété	II :	- HAQ > 0,22	59 %
Niveau de preuve 4	(4-10 sem)	l'étude)	- sorties d'essai		
	Pas d'infection	Arrêt de INF :			
	DMARD, AINS et	à 15,7 mois			
	corticoïdes autorisés	dose moyenne de			
	12 semaines	4,4 mg/kg/7 sem			
	FR + = 70 %	pour :			
	Durée de la maladie =	inefficacité = 18 (76 %)			
	10,8 ans	intolérance = 3 (12 %)			
	Nombre de DMARD				
	antérieurs = 4,8				
	Corticoïdes associés =				
	48 %				
	MTX associé = 88 %				
	NAD = 10, NAG = 8,6				

Rotation INF→ ADA = changement d'un TT par INF pour un TT par ADA, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, INF = infliximab, ADA = adalimumab, MTX = méthotrexate, po = *per os*, sc = sous-cutané, FR = facteur rhumatoïde, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*.

Commentaires

Étude Nikas *et al.* (94) : 84 patients sont initialement traités par INF. 28 patients arrêtent le traitement, mais seulement 24 patients sont inclus dans l'étude. La durée du traitement par INF est de 18.5 mois.

Étude Haraoui *et al.* (95) : 48 % des patients ont des Ac anti-INF à la base. Il n'y a pas d'effet secondaire grave, ni de sortie d'essai pour événement indésirable.

recommandation suspendue

Tableau 24. Substitutions entre anti-TNF alpha : études de cohorte					
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type de stratégie Nombre de sujets et causes d'arrêt	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Traitement initial	2 ^e traitement
van Vollenhoven et al., 2003 (96) Niveau de preuve 3	Cohorte STUR de patients sous anti-TNF (N = 370) Patients utilisant INF et ETA : N = 31 PR = 14 (ETA) + 11 (INF) Âge = 48-53 ans Durée de la maladie = 15 ans Nombre DMARD antérieurs moyen = 4,5-5,8	ETA→ INF N = 18 Inefficacité = 14 EI = 2 Inconnu = 2 Durée de tt = 6,8 mois INF→ ETA N = 13 Toxicité = 11 Divers = 2 Durée de tt = 5,5 mois	I : - meilleur résultat obtenu avec chaque traitement pour chaque patient (DAS 28, NAG) II : - ACR-N - ACR 20	ETA	INF
				- DAS 28 = 4,8 [0,6] - ACR-N= 17,2 [6,65] - ACR 20 = 33 % 2) INF: - DAS 28 = 4,1 [0,4] - ACR-N = nd - ACR 20 = nd [] = écart autour de la moyenne	- DAS 28 = 3,6 [0,6] p < 0,05 vs tt initial - ACR-N = 40,4 [10,6] p = 0,08 vs tat initial - ACR 20 = 67 % 2) ETA - DAS 28 = 3,6 [0,4] p < 0,05 - ACR-N = nd - ACR 20 = nd

PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, ETA = étanercept, INF = infliximab, nd = non disponible, DAS 28 = *Disease Activity Score* 28.

Tableau 24 (suite). Substitutions entre anti-TNF alpha : études de cohorte					
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type de stratégie Nombre de sujets et causes d'arrêt	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Traitement initial	2 ^e traitement
Cohen et al., 2005 (97) Niveau de preuve 4	Cohorte monocentrique de PR critères ACR	ETA→ INF N = 14	I :	DAS 28 = nd	Succès de la rotation = 12/14 (85,7 %)
	N = 282 Patients utilisant les 2 tt : N = 38 Âge = 54,4 ans Durée de la maladie = 13,5 ans Nombre DMARD antérieurs moyen = 4,3 DAS 28 = 5,7 FR = 97 % Érosions = 100 %	EI = 1 Inefficacité = 13 INF→ ETA N = 24 EI = 8 Inefficacité=16 Global : N = 38 EI = 9 Inefficacité = 29	- activité maladie médecin à 3 mois séparant les patients en 2 groupes : succès ou échec de la rotation II : DAS 28 (à l'arrêt du 1 ^{er} anti-TNF et 3 mois après le 2 ^e) CRP (à l'arrêt du 1 ^{er} anti-TNF et 3 mois après le 2 ^e)	CRP = nd 2) INF DAS 28 = nd CRP = nd 3)Global -DAS 28 = 5,45 -CRP = 44,8	Variation DAS 28 : p = 0,001 Variation DAS 28 > 1,2 = 4/14 2) ETA Succès de la rotation = 18/24 (75 %) Variation DAS 28 : p = 0,0029 Variation DAS 28 > 1,2 = 11/24 3) Global Succès = 29/38 (= 76 %) DAS 28 = 3,87 p = 0,0001 Variation DAS 28 > 1,2 = 15/38 CRP = 26,8 p = 0097

PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, ETA = étanercept, INF = infliximab, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, CRP = C-réactive protéine, FR = facteur rhumatoïde, nd = non disponible, DAS = *Disease Activity Score*, EI = événement indésirable.

Tableau 24 (suite). Substitutions entre anti-TNF alpha : études de cohorte					
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type de stratégie Nombre de sujets et causes d'arrêt	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Traitement initial	2 ^e traitement
Gomez-Reino et Carmona, 2006 (98) Niveau de preuve 3	Registre national espagnol BIOBADASER (N = 4 076) Patients utilisant > 1 anti-TNF alpha : N = 488 (2 = 441 ;3 = 47)	ETA→ INF N = 52 Durée de ttt = 0,51 ans INF→ ETA N = 356 Durée de ttt = 0,56 ans INF→ ADA : N = 33 Durée de ttt = 0,73 ans ETA→ ADA : N = 14 Durée de ttt = 0,55 ans Effet secondaire = 46 % Inefficacité = 38 % Décision patient = 7 % Décision médecin = 3 % Autre = 6 %	I : - Courbe de survie à 1 an de ttt		1) Taux du maintien global à 1 an : - 1 ^{er} ttt : INF = 0,81 < ETA = 0,88 et ADA = 0,87 p significatif - 2 ^e ttt : INF = 0,34 < ETA = 0,76 et ADA = 0,67 p significatif 2) INF→ ETA : - Taux du maintien thérapeutique à 1 an = 0,78 - Durée de ttt ETA = 0,24 an 3) ETA→ INF : - taux du maintien thérapeutique à 1 an = 0,28 - durée de ttt INF = 0,51 an 4) INF→ ADA : - taux du maintien thérapeutique à 1 an = 0,69 - durée de ttt ADA = 0,18 an 5) ETA→ ADA : - taux du maintien thérapeutique à 1 an = 0,75 - durée de ttt ADA = 0,06 an

ETA→ INF = changement d'un TT par ETA pour un TT par INF, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, ETA = étanercept, ADA = adalimumab, ttt = traitement

Tableau 24 (suite). Substitutions entre anti-TNF alpha : études de cohorte					
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type de stratégie Nombre de sujets et causes d'arrêt	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Traitement initial	2 ^e traitement
Wick <i>et al.</i> , 2005 (99) Niveau de preuve 3	Registre national suédois STURE N = 62 Patients utilisant l'ADA en 2 ^e ligne après échec de INF ou ETA, ou en 1 ^{re} ligne	Groupe A : INF → ADA N = 27 Durée de ttt par INF = 1,3 +/- 0,2 an DMARD associé : 27/27 avec INF et 23/27 avec ADA Groupe B : ETA → ADA N = 9 Durée de ttt par ETA = 2,1 +/- 0,6 an DMARD associé : 6/9 avec ETA et ADA Groupe C : ADA en 1 ^{re} ligne : N = 26 DMARD associé : 15/26 avec ADA	I : - DAS 28 moyen à 3 et 6 mois	1) Substitution INF → ADA : DAS 28 à la base : 5,5 +/- 0,2 DAS 28 à l'arrêt de INF : 5,2 +/- 0,3 DAS 28 à 6 mois d'ADA : 4,2 +/- 0,2 (p < 0,001) 2) Substitution ETA → ADA : DAS 28 à la base : 6,6 +/- 0,5 DAS 28 à l'arrêt de INF : 5,7 +/- 0,4 DAS 28 à 6 mois d'ADA : 4,1 +/- 0,2 (p < 0,001) 3) Traitement par ADA en 1 ^{re} ligne : DAS 28 à la base : 5,6 +/- 0,3 DAS 28 à 6 mois d'ADA : 3,5 +/- 0,4 (p < 0,001)	

DMARD = traitement de fond, ETA = étanercept, ADA = adalimumab, Nc = non chiffré, p = comparaison après rotation vs à l'arrêt du 1^{er} traitement, ttt = traitement, DAS = *Disease Activity Score*.

Commentaires

Étude van Vollenhoven *et al.* (96)

L'étude STUR évalue l'efficacité et la tolérance chez des patients ayant différentes pathologies rhumatismales inflammatoires initiant un traitement biologique en Suède. Le DAS est utilisé pour évaluer l'efficacité dans les différentes pathologies.

Dans le groupe des patients ayant changé de traitement pour INF, le meilleur résultat de DAS est obtenu après 6 mois de traitement par INF.

Dans le groupe de patients ayant changé de traitement pour ETA, le meilleur résultat de DAS est obtenu après 7 mois de traitement par ETA.

Chez les patients ayant reçu de l'ETA après INF, il n'y a pas de récurrence des effets secondaires rencontrés avec INF après le changement de traitement. La réponse ACR-N et ACR 20 est similaire dans les 2 groupes, mais les données chiffrées ne sont pas disponibles. Les résultats sont similaires quand on s'intéresse seulement aux PR. Les résultats obtenus sont maintenus à 24 mois pour toutes les pathologies.

Étude Cohen *et al.* (97)

Parmi les 29 patients ayant changé de traitement pour inefficacité, 19 répondent au deuxième anti-TNF alpha et seuls 6 ne répondent pas au deuxième anti-TNF alpha.

Parmi les 9 patients ayant changé de traitement pour effets secondaires, 6 répondent au deuxième traitement anti-TNF alpha et un seul de ces patients rapporte un effet secondaire avec le deuxième anti-TNF alpha.

Il est à noter la difficulté d'interprétation et la part subjective du critère principal retenu qui ne permet pas de se faire une idée précise de l'efficacité de la substitution des anti-TNF alpha.

Les données du DAS ne sont pas disponibles pour tous les patients (nombre précis non précisé). Une variation du DAS supérieure à 1,2 correspond à « une bonne réponse EULAR ». Le suivi moyen après le deuxième anti-TNF alpha (globalement) est de 11,5 mois. 15 arrêts du second anti-TNF alpha sont rapportés : (8 pour inefficacité, 6 pour effets secondaires, 1 pour grossesse).

Étude Gomez-Reino et Carmona (98)

Le registre BIOBADASER représente 60 % de la population totale traitée par anti-TNF alpha en Espagne. Les caractéristiques des populations ne sont pas décrites. Les critères d'inclusion et d'exclusion ne sont pas disponibles. Le taux de survie du deuxième anti-TNF alpha est meilleur si le premier anti-TNF alpha est arrêté pour un effet secondaire ($p = 0,007$).

Les facteurs de risque d'arrêt du deuxième traitement (analyse en régression logistique) sont respectivement : la pathologie présentée (risque d'arrêt supérieur si il s'agit d'une PR et d'une arthrite juvénile) ; en cas de traitement par INF ; en cas d'arrêt du premier traitement pour inefficacité. Les facteurs de risque d'arrêt du premier traitement (analyse en régression logistique) sont : le traitement par INF, la pathologie présentée par le patient (PR).

Étude Wick *et al.* (99)

Le registre STURE représente 95 % de PR (dont 43 % sont FR positives). Les autres caractéristiques des populations sont les suivantes : le HAQ moyen initial est de 1,27-1,68. La durée entre l'arrêt du 1^{er} anti-TNF et l'instauration du second est de 0,5 +/- 0,1 an pour le groupe A et de 0,7 +/- 0,4 an pour le groupe B.

Un rapport de la revue HTA (**Health Technology Assessment**) de mars 2007 (100) a étudié les données disponibles d'efficacité de INF et ETX pour évaluer si le moment de l'instauration d'un anti-TNF alpha avait une influence sur l'efficacité des biothérapies. Ce rapport a évalué la substitution d'un anti-TNF alpha par un autre, l'augmentation des doses de chaque anti-TNF alpha et le rapport coût/efficacité d'infliximab et d'étaanercept à long terme dans la PR. Ce rapport n'est pas retenu pour l'argumentaire en raison d'un biais méthodologique car certaines des comparaisons indirectes ajustées réalisées portent sur

des études de niveaux de preuve très hétérogènes (RCT de 1 049 patients, RCT de 20 patients, étude de cohorte).

Efficacité, tolérance et maintien thérapeutique de 2 substitutions successives

Concernant l'efficacité après utilisation d'un 3^e anti-TNF alpha nous ne disposons que de très rares données.

Le registre espagnol BIOBADASER présenté ci-dessus (98) apporte quelques données sur un graphe (courbe de Kaplan et Meier) concernant l'efficacité et la tolérance d'un 3^e anti-TNF alpha après arrêt des 2 premiers pour inefficacité ou intolérance. Il faut noter que les effectifs rapportés dans ce graphe ne sont pas strictement superposables à ceux présentés dans le texte. Sur 4 707 patients débutant un traitement par anti-TNF alpha (quelle que soit la pathologie de fond), 495 en débutent un 2^e et 49 un 3^e. Sur ces 49 patients, 26 patients poursuivent le traitement à 6 mois, 7 patients à 1 an et 2 patients à 2 ans.

Solan-Gervais et al. (101) (niveau de preuve 3) étudient la réponse aux 3 anti-TNF alpha dans une cohorte de 364 PR traitées par biothérapie. L'évaluation se fait à 3 mois sur le DAS ou avant si le traitement est arrêté pour événement indésirable. La non-réponse EULAR est définie par une variation du DAS 28 < 1,2 ou un DAS 28 final > 5,1. 284 patients sont traités par 1 anti-TNF alpha, 70 en ont reçu au moins 2, et 20 ont reçu les 3 anti-TNF alpha. Sur les 70 patients, 32 sont passés d'un anticorps monoclonal (INF ou ADA) à un récepteur soluble (ETA) et 45 % ont une réponse EULAR. 30 sont passés d'un récepteur soluble (ETA) à un anticorps monoclonal (INF ou ADA) et 45 % ont également une réponse EULAR. Seulement 8 patients sont passés d'un anticorps à un autre anticorps (INF ou ADA) avec une réponse EULAR pour 33 %. Sur les 20 patients ayant reçu les 3 anti-TNF alpha, 13 arrêtent le 3^e anti-TNF alpha. Sur les 13 non-répondeurs, 11 avaient arrêté les 2 premiers anti-TNF alpha pour inefficacité. Sur les 7 répondeurs, 6 avaient eu des événements indésirables avec les 2 premiers anti-TNF alpha.

Hyrich et al. (102) (niveau de preuve 3) étudient le taux de maintien thérapeutique d'un 2^e anti-TNF alpha à partir des données d'une cohorte de 6 739 PR britanniques. Après l'instauration d'un premier anti-TNF alpha, les PR sont incluses dans la cohorte et sont évaluées tous les 6 mois par leur rhumatologue. À 6 mois environ un tiers des patients ont arrêté le premier anti-TNF alpha avec 15 % d'arrêt pour inefficacité et 12 % d'arrêt pour intolérance. 856 patients (46 %) ont changé pour un 2^e anti-TNF alpha. 60 % des changements sont réalisés après inefficacité du premier anti-TNF alpha contre 35 % après effet indésirable. À la fin de l'étude, 73 % des PR sont encore sous leur 2^e anti-TNF alpha, 13 % ont arrêté pour inefficacité, 14 % pour effet indésirable. Après ajustement sur les facteurs confondants (âge, sexe, durée de la maladie, DMARD corticothérapie), le risque d'arrêter un 2^e anti-TNF alpha pour inefficacité si la cause d'arrêt du 1^{er} anti-TNF alpha était déjà une inefficacité est multiplié par 2,7 [2,1-3,4] contre 1,2 [0,8-1,6] si la cause d'arrêt du 1^{er} anti-TNF alpha était l'intolérance. À l'opposé, le risque d'arrêt d'un 2^e anti-TNF alpha pour effet indésirable est multiplié par 2,3 [1,9-2,9] si la cause d'arrêt du 1^{er} traitement était déjà un effet indésirable contre 1,1 [0,9-1,5] si la cause était l'inefficacité.

► Conclusion générale sur la substitution entre les anti-TNF alpha

Ces études présentent une faiblesse méthodologique (études observationnelles et de cohortes). Aucun essai contrôlé n'est disponible.

La substitution par un deuxième anti-TNF alpha (INF, ETA, ADA) semble globalement efficace, sous couvert du niveau de preuve des études présentées, chez les patients ayant arrêté un premier anti-TNF alpha (INF ou ETA), avec des résultats concernant l'efficacité similaires aux patients naïfs d'autres anti-TNF alpha (niveau de preuve 3).

Il n'est pas mis en évidence de substitution d'anti-TNF alpha particulière à privilégier d'après les données disponibles.

Les données disponibles dans la littérature sont insuffisantes pour conclure sur l'efficacité et la tolérance d'un 3^e anti-TNF alpha après arrêt des 2 premiers anti-TNF alpha.

► Maintien thérapeutique avec les anti-TNF alpha

Les 2 premières références concernant le maintien thérapeutique avec les anti-TNF alpha en pratique courante nous sont données par la cohorte espagnole BIOBADASER.

Gomez-Reino et Carmona (98) (niveau de preuve 3) en étudiant l'efficacité de la substitution des anti-TNF alpha reportent des chiffres du maintien thérapeutique selon le premier anti-TNF alpha utilisé (cf. chapitre correspondant). Le maintien thérapeutique est, à 1 an, de 81 % pour l'INF, de 88 % pour ETA et de 87 % pour ADA.

Carmona et al. (103) (niveau de preuve 3) ont comparé le maintien thérapeutique des patients traités par anti-TNF alpha pour spondylarthropathie et PR entre 2000 et 2005. 4 006 PR sont incluses. Le maintien thérapeutique pour tous les anti-TNF alpha selon cette publication est de 0,83 [IC 0,81, 0,84] à 1 an, de 0,72 [IC 0,71, 0,74] à 2 ans et de 0,65 [IC 0,63, 0,67] à 3 ans. Il semble globalement meilleur pour les spondylarthropathies, même après ajustement sur les facteurs confondants. Les causes d'arrêt sont les effets secondaires (49 %, conduisant à une hospitalisation dans 26,4 % des cas et entraînant le décès dans 3,9 % des cas), et l'inefficacité (36 %). Concernant la PR, pour l'INF, le nombre de patients-année est de 5 521 et le nombre d'arrêts de traitement de 840 ; pour l'ETA, le nombre de patients-année est de 1 724 et le nombre d'arrêts de traitement de 188 ; pour l'ADA, le nombre de patients-année est de 526 et le nombre d'arrêts de traitement de 67.

L'étude d' Hyrich et al. (104) (niveau de preuve 3) est une étude multicentrique prospective à partir d'une cohorte de PR sous ETA ou INF dont le but est d'identifier les facteurs démographiques, cliniques et biologiques à l'état initial prédictifs d'efficacité. Le critère de jugement est l'efficacité selon les critères EULAR à 6 mois. Les facteurs prédictifs de réponse sont identifiés par régression logistique. 3 643 PR sont incluses venant de 196 centres, et 3 223 (88,5 %) patients sont analysables. À 6 mois, 81 % des patients sont toujours sous anti-TNF alpha, 8 % ont arrêté pour inefficacité, 9 % pour effet indésirable. 68 % des patients sont classés répondeurs, 9 % sont en rémission. Les facteurs prédictifs de mauvaise réponse EULAR à l'état initial sont : le score HAQ (OR = 0,59 [0,5-0,69], le tabagisme (OR = 0,77 [0,6-0,99]), la VS (OR = 0,86 [0,79-0,93]). Une meilleure réponse EULAR est observée chez les patients consommant des AINS, et lors de la coprescription de MTX dans le groupe ETA (OR = 1,92 [1,38-2,42]).

Kristensen et al. (105) (niveau de preuve 3) étudient les facteurs prédictifs de maintien thérapeutique d'INF et ETA et notamment l'effet des coprescriptions de DMARD. 1 161 PR sous anti-TNF alpha sont suivies tous les 3 à 6 mois. Le critère de jugement principal est l'arrêt de l'anti-TNF alpha décidé par le clinicien, quelle qu'en soit la cause. Les facteurs prédictifs de maintien thérapeutique sont identifiés par un modèle de Cox. Les patients sous INF ont un moins bon maintien thérapeutique ($p < 0,001$) que ceux sous ETA dont l'explication est en grande partie liée à un nombre plus élevé d'événements indésirables. Les patients ayant une coprescription de MTX ont un meilleur maintien thérapeutique ($p < 0,001$) que ceux en monothérapie. Dans le groupe INF, le maintien thérapeutique est meilleur avec MTX qu'un autre DMARD ($p = 0,002$) ; dans le groupe ETA, le maintien thérapeutique est identique entre les groupes MTX et autre DMARD. Un patient sous INF a 3 fois plus de chance ($p < 0,001$) d'interrompre son traitement par rapport à un patient sous ETA, après ajustement par modèle de Cox. Les autres facteurs prédictifs d'arrêt des anti-TNF alpha sont l'âge (HR = 1,11 [1,01-1,22]), le score HAQ (HR = 1,17 [1,06-1,3]), le nombre de DMARD antérieurs (HR = 1,13 [1,02-1,25]). La CRP est un facteur prédictif de maintien thérapeutique (HR = 0,9 [0,81-0,98]).

Finckh et al. (106) (niveau de preuve 3) s'intéressent à la résistance acquise aux anti-TNF alpha à travers une cohorte de 1 198 PR. La résistance est définie comme la nécessité de renforcer le traitement par DMARD associé, la nécessité d'augmenter les doses ou de raccourcir les intervalles d'administration de l'anti-TNF alpha et l'arrêt de l'anti-TNF alpha. Le

risque d'avoir à renforcer le traitement par DMARD au cours du suivi est plus important avec INF qu'avec ETA ou ADA (HR = 1,73 [1,19-2,51]). Les facteurs prédictifs de renforcement par DMARD sont l'échec antérieur à un autre anti-TNF alpha (HR = 2,14 [1,42-3,23]), un facteur rhumatoïde positif (HR = 1,64 [1,07-2,51]) et la durée de la maladie (HR = 0,98 [0,96-0,99]). INF est associé à un plus grand risque d'augmentation des doses ($p < 0,001$) avec une augmentation moyenne de 12 % des doses. Il n'y a pas de différence en terme d'arrêt entre INF, ETA et ADA sauf dans le sous-groupe de patients traités par DMARD concomitant où le risque d'arrêt est inférieur sous ETA (HR 0,66 [0,45-0,98]).

Geborek et al. (107) (niveau de preuve 3) comparent l'efficacité de ETA, INF et LEF dans la PR établie en utilisant un programme suédois de suivi basé sur la pratique clinique. Les PR en échec de 2 DMARD dont le MTX sont incluses. 166 patients sont traités par ETA, 135 par INF et 103 par LEF. Après 20 mois, les taux de « survie » sont de 79 % pour ETA, 75 % pour INF et 22 % pour LEF. Le profil de tolérance est similaire à celui rencontré dans les essais cliniques pour les auteurs.

Zink et al. (108) (niveau de preuve 3) ont étudié le maintien thérapeutique chez des patients recevant une biothérapie ou un DMARD traditionnel à partir d'un registre allemand entre 2001 et 2003. 511 patients sont traités par ETA, 343 par INF, 70 par ADA et 599 sont dans le groupe « contrôle ». À 12 mois, la « survie » moyenne est de 68,8 % [IC 62-75] avec ETA (64 % si ETA en monothérapie et 72 % si ETA associé au MTX), 65,4 % [IC 58-73] avec INF (44 % si INF utilisé seul et 66 % si INF associé au MTX) et 59 % [IC 41-77] avec ANA. Après ajustement sur les facteurs de sévérité, les taux de survie sont plus élevés avec les agents biologiques qu'avec les DMARD traditionnels.

► Tolérance générale des anti-TNF alpha

Les données de tolérance à partir des études publiées sont présentées ci-dessous. Pour de plus amples informations concernant la tolérance de ces produits, il est recommandé de se rendre sur le site de l'Afssaps²⁰.

Méta-analyse

Une méta-analyse récente a regroupé les résultats de tolérance d'essais cliniques randomisés évaluant l'INF et l'ADA. Ne sont donc présentées que des données à court terme. Les patients sous ETA ne sont pas inclus (109).

²⁰ Source internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/>

Tableau 25.Traitement par anti-TNF alpha et risque d'infection sévère et de néoplasie dans la PR établie : méta-analyse							
Auteurs, année	Critères d'inclusion des articles/sélection	Critères d'inclusion Population et intervention	N articles N patients	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats OR intervention/témoin
Bongartz et al. 2006 (109) Niveau de preuve 2	RCT 1966 à 12/2005 Données publiées et semi-brutes Qualité des essais évaluée (randomisation, double aveugle, intention de traiter, suivi complet)	Intervention : PR définie par les critères ACR 1987 traités par infliximab ou adalimumab +/- DMARD ≥ 12 sem Témoin : PR définie par les critères ACR 1987 traités par placebo +/- DMARD ≥ 12 sem	9 5 014 I : 3 493 T : 1 512	Risque de développer une néoplasie ou une infection sévère chez les patients traités par INF ou ADA ≥ 12 sem	I : - INF (4/9) 1 à 10 mg/kg/4 à 8 sem - ou ADA (5/9) 20 à 80 mg/sem à 15 j - +/- DMARD associé T : - placebo - +/- DMARD associé Durée des études : 12-54 sem	PR active avec réponse insuffisante au MTX : 5/9 ou autre DMARD : 2/9 PR débutante et active : 2/9	1) Néoplasie : 24/3 493 (= 0,8 %) vs 2/1 512 (= 0,2 %) OR global = 3,3 [IC 1,2, 9,1] OR anti-TNFα forte dose = 4,3 [IC 1,6, 11,8] OR anti-TNFα faible dose = 1,4 [IC 0,3, 5,7] NNH sur 6-12 mois = 154 [IC 91, 500] 1) Infection sévère : 126/3 493 vs 26/1 512 OR global = 2 [IC 1,3, 3,1] OR anti-TNFα forte dose = 2,3 [IC 1,5, 3,6] OR anti-TNFα faible dose = 1,8 [IC 1,1, 3,1] NNH sur 3-12 mois = 59 [IC 39, 125]

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, INF = infliximab, ADA = adalimumab, MTX = méthotrexate, OR = *odds-ratio*, EI = effet secondaire, NNH = nombre de patients à traiter pour obtenir un événement C = cas, T = témoins.

Commentaires : étude Bongartz *et al.* (109)

Cette méta-analyse se justifie selon les auteurs par la difficulté dans les RCT pris individuellement à être suffisamment puissants pour détecter des événements rares. De plus, dans les études observationnelles après levée de l'aveugle, il manque souvent un groupe contrôle, ce qui met en doute la responsabilité de la maladie lors de la survenue d'un événement indésirable. Les données concernant les néoplasies et les infections sévères sont collectées en intention de traiter. Les patients traités par étanercept ne sont pas inclus car selon les auteurs, les modes d'action d'ETA sont différents de ceux de ADA et de INF. Une correction de continuité est utilisée quand aucun événement n'est observé dans un bras d'une étude. Il n'y a pas d'hétérogénéité statistique.

La définition des termes utilisés pour les événements est la suivante : une infection sévère est définie par une infection nécessitant le recours à une antibiothérapie, ou à une hospitalisation. Les néoplasies dans cette méta-analyse incluent tous les types de cancer y compris les lymphomes, et les cancers cutanés. Les résultats sont présentés par les auteurs selon deux sous-groupes de patients : un groupe de patients recevant une faible dose d'anti-TNF alpha qui est définie par une posologie de INF ≤ 3 mg/kg/4 sem ou de ADA ≤ 20 mg/sem ; un groupe de patients qui reçoivent une forte dose d'anti-TNF alpha définie par une posologie de INF ≥ 6 mg/kg/8 sem ou de ADA ≥ 40 mg/15 j.

Cette publication présente différents biais méthodologiques: 4 études rapportent un nombre de perdus de vue important dans le groupe témoin. Des sorties d'essai pour réactions allergiques sont rapportées en proportion plus importante dans le groupe traité. Il existe une hétérogénéité des études concernant les patients inclus (PR débutante ou ancienne, activité de la maladie et traitements concomitants utilisés).

Les événements considérés sont des événements rares, donc, un événement peut entraîner une variation importante.

On peut s'interroger sur la pertinence de séparer en 2 groupes les patients : faibles doses/fortes doses. Ces groupes sont par ailleurs utilisés pour la présentation des résultats. Concernant les néoplasies, les auteurs de cette méta-analyse expliquent qu'il existe une discordance entre les données publiées par les auteurs des études et les données rapportées par la FDA. Par exemple il existe dans le groupe traité 24 néoplasies rapportées dans les publications par anti-TNF alpha *versus* 37 par la FDA (*Food and Drug Administration*), dues à 5 cancers cutanés, 6 lymphomes malins et 2 récives de néoplasies qui apparaissent au cours du suivi. Ces données ne sont disponibles que sur le site de la FDA, mais ne sont pas publiées.

Après exclusion des néoplasies apparaissant à moins de 6 semaines de traitement, le OR pour les néoplasies devient 4,5 [IC 1,3, 15,8] pour le groupe des patients sous anti-TNF alpha.

Après exclusion des cancers cutanés non mélaniques, le OR des néoplasies devient 3,7 [IC 1, 13,2] pour le groupe des patients sous anti-TNF alpha.

Les infections sévères représentent seulement 12 cas sur 126 granulomatoses.

Conclusion : une augmentation du risque d'infection sévère et de néoplasie dans la PR établie traitée par INF et ADA est mise en évidence, mais cette méta-analyse, bien que n'ayant inclus que des RCT, comporte de nombreux biais et sépare la population de patients en sous-groupes non pertinents. Elle s'intéresse à la tolérance dans les essais randomisés qui suivent les patients sur de courtes périodes et ne permet pas de répondre à la question qui est de connaître cette tolérance sur le long terme. Une absence de données concernant l'ETA est à noter.

Cette méta-analyse a entraîné de nombreuses lettres à l'éditeur dans les mois qui ont suivi sa parution.

Costenbader *et al.* (110) précisent que Bongartz *et al.* n'ont pas pris en compte les résultats de l'étude PREMIER (80), en cours de publication au moment de cette méta-analyse. En les intégrant, le risque d'infection sévère diminue de 15 % mais reste significatif (chiffres non disponibles), tandis que le risque de néoplasie diminue de 3,29 [IC 1,2, 9,1] à 2,02 [IC 0,95, 4,29] et n'est donc plus significatif. Bongartz répond qu'en rajoutant aussi les résultats d'une

autre étude d'augmentation de dose de l'INF (59), les résultats restent significatifs concernant le risque infectieux (OR = 1,8 [IC 1,2, 2,6]), et redeviennent significatifs concernant le risque de néoplasie (OR = 2,4 [IC 1,2, 4,8] quelle que soit la dose d'anti-TNF alpha, mais OR = 4,5 [IC 1,6, 12,8] pour les « fortes doses » et OR = 2,3 [IC 0,6, 8,4] pour les « faibles doses »).

Okada et Siegel (111) précisent que la FDA a réalisé de son côté des méta-analyses évaluant chaque anti-TNF alpha disponible, mais avec une méthodologie différente de l'étude de Bongartz : la durée d'exposition à l'anti-TNF alpha et l'anti-TNF alpha utilisé sont pris en compte, et les résultats sont comparés à un autre dénominateur (patients/année d'exposition). Le taux de néoplasies devient de 0,65/100 patients/année avec l'INF comparé à 0,13/100 patients/année avec le groupe contrôle. Le taux de néoplasies devient de 0,7/100 patients/année avec l'ADA comparé à 0,4/100 patients/année avec le groupe contrôle.

Études de cohortes

Il existe des registres nationaux qui suivent les patients sur des durées plus longues. Le niveau de preuve de ces registres est faible (niveau de preuve 3 et 4).

Neuf études sont présentées ci-après (112-120).

Tableau 26. Études de cohorte et registres nationaux étudiant le risque infectieux chez les sujets présentant une PR et traités par anti-TNF alpha				
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse N	Définition des cas et des témoins	Caractéristiques des cas	Résultats Incidences et OR ou RR avec IC ajusté ou non sur les éventuels facteurs de confusion
Keane et al., 2001 (112) Risque de tuberculose Niveau de preuve 3	-Série de cas -Cas rapportés par la FDA -suivi 1998 à 05/01 -N = 147 000 -Pas de donnée disponible sur la population traitée par anti-TNF	Cas : tuberculose (diagnostic clinique, radiologique ou biologique) sous INF Témoin : population PR aux USA Tuberculose diagnostiquée sur des critères cliniques, radio et biologiques	-70 cas de tuberculose -Âge 18-83 ans -indication = PR (67 %), Crohn (26 %) -durée médiane après tt = 12 sem [1, 52] -autre tt immunosuppresseur = 55/70 (dont stéroïdes=45/70, MTX=35/70) -ATCD de tuberculose= 8/70 -forme extrapulmonaire = 40/70 -confirmation diagnostique par biopsie = 33/70 -décès= 12/70	-incidence tuberculose des PR aux USA ayant reçu de l'INF l'année précédente = 24,4 cas/100 000/an -incidence tuberculose des PR aux USA = 6,2 cas/100 000/an
Gómez-Reino et al., 2003 (114) Risque de tuberculose Niveau de preuve 3	-Étude cas-témoins -Cas rapportés par le groupe BIOBADASER (cohorte de patients traités par biothérapie pour rhumatisme inflammatoire en Espagne) -suivi 01/99 à 02/02 -N = 1 540 Nbre de traitements = 1 578 -Suivi = 1,1 +/-0,6 an -Âge = 51 +/- 15 ans -PR = 1 265 patients -Maintien de la biothérapie = 85 % à 1 an et 81 % à 2 ans	Cas : incidence de la tuberculose chez les patients sous anti-TNF [(INF (86 %) et ETA (14%)] Témoins : -incidence de la tuberculose dans le population espagnole -incidence de la tuberculose dans une cohorte de PR avant l'ère des biothérapies (cohorte EMECAR) Tuberculose diagnostiquée l'isolement de <i>M.tuberculosis</i> chez patient avec tableau clinique évocateur	-infections = 118 dont Tuberculose = 17 -traitement = INF (100 %) -durée médiane après tt = 3 mois -forme extra pulmonaire = 65 % -décès = 2/17	-incidence BK sous INF = 1 893/100 000/an -Incidence BK population générale = 21/100 000/an -Incidence BK cohorte PR = 95/100 000/an -OR BK INF/pop générale = 90,1 [IC 58.8, 146] -OR BK cohorte PR/pop générale = 4,13 [IC 2,59, 6,83] -OR BK INF/cohorte PR = 19,9 [IC 16.2, 24,8]

EI = événements indésirables, tt = TTT, PR = polyarthrite rhumatoïde, OR = odds-ratio, DAS = Disease Activity Score, BK = tuberculose, INF = infliximab.

Tableau 26 (suite). Études de cohorte et registres nationaux étudiant le risque infectieux chez les sujets présentant une PR et traités par anti-TNF alpha

Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse N	Définition des cas et des témoins	Caractéristiques des cas	Résultats Incidences et OR ou RR avec IC ajusté ou non sur les éventuels facteurs de confusion
Listing et al., 2005 (113) Risque d'infections modérées et sévères Niveau de preuve 3	-étude de Cohorte -cohorte RABBIT (cohorte de PR critères ACR suivies en Allemagne) -inclusion 05/01 à 09/03 -N = 1 529 (74 % de patients ayant complété l'étude à 1 an) -suivi =1 an -analyse en intention de traiter -calcul du nombre d'événement nécessaire (pour les EI)	Cas : incidence des infections sévères ou non à 1 an chez les PR sous biothérapie [(INF (N = 346), ETA (N = 512), ADA (N = 70)] Médiane durée de la maladie = 8-13 ans FR+ = 77-81 % DAS 28 = 6-6,1 Nbre de DMARD antérieur = 3,6-4,2 Stéroïdes = 85-87 % Témoins : -incidence des infections sévères ou non à 1 an chez les PR traités par DMARDs classiques N = 601 Médiane durée de la maladie = 6 ans FR+ = 75 % DAS 28 = 5,4 Nbre de DMARD antérieur = 2 Stéroïdes = 77 % Lors de la randomisation, pas de différence entre les groupes pour la fréquence des comorbidités prédisposant aux infections	-infections = 204/1 529 = 13 % (dont 29 % modérées et 26 % sévères) -groupe ETA = 15 % -groupe INF = 21 % -groupe ADA = 13 % -groupe contrôle = 6 %	-nombre d'EI/100 patients- année ETA = 22,6 [IC 18,7, 27,2] INF = 28,3 [IC 23,1, 34,7] Témoins = 6,8 [IC 5-9,4] (p < 0,0001 anti-TNF <i>versus</i> témoin) -nombre d'EI sévères/100 patients-année ETA = 6,4 [IC 4,5, 9,1] INF = 6,2 [IC 4, 9,5] Témoins = 2,3 [IC 1,3, 3,9] (p = 0,0016 anti-TNF <i>versus</i> témoin) -RR EI sévère sous ETA = 2,2 [IC 0,9, 5,4] -RR EI sévère sous INF = 2,1 [IC 0,8 , 5,5] -RR EI total sous ETA = 2,3 [IC 1,4 , 3,9] -RR EI total sous INF = 3,0 [IC 1,8, 5,1] -RR EI modéré sous ETA = 2,0 [IC 1,1, 3,6] -RR EI modéré sous INF = 2,9 [IC 1,6, 5,3]

EI = événements indésirables, FR = facteur rhumatoïde, RR = risque relatif, DMARD = traitement de fond, DAS = *Disease Activity Score*, ETA = étanercept, INF = infliximab, ADA = adalimumab.

Tableau 26 suite. Études de cohorte et registres nationaux étudiant le risque infectieux chez les sujets présentant une PR traités par anti-TNF alpha				
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse N	Définition des cas et des témoins	Caractéristiques des cas	Résultats Incidences et OR ou RR avec IC Ajusté ou non sur les éventuels facteurs de confusion
Dixon <i>et al.</i> , 2006 (115) Risque d'infections sévères Niveau de preuve 3	-étude de cohorte -registre des biothérapies de la Société britannique de rhumatologie -inclusion 12/01 à 09/05 -N = 8 973 -PR -critère d'inclusion = 1 ^{er} anti-TNF alpha	Cas : incidence des infections sévères chez les PR sous biothérapie N = 7 664 (INF [(N = 2 878) , ETA (N = 3 596), ADA (N = 1 190)] Médiane durée de la maladie = 12 ans DAS 28 = 6 - 6,6 HAQ = 2,1 Manifestations extra-articulaires = 30 % Stéroïdes = 47 % Durée de suivi = 1,26 ans Témoins : -incidence des infections sévères chez les PR traités par DMARD classiques N = 1 354 Médiane durée de la maladie = 6 ans DAS 28 = 5,1 HAQ = 1,5 Manifestations extra-articulaires = 21 % Stéroïdes = 22 % -durée de suivi = 0,94 ans	Groupe anti-TNF = 525 infections Groupe témoin = 56 infections Site infectieux prédominant : tractus respiratoire bas > peau et tissus mous > os et articulations > tractus urinaire	Taux d'infections/1 000pers = 53,2 [49, 58] sous anti-TNF <i>versus</i> 41,4 [31, 54] témoin IRR Infections sévère anti-TNF/témoin = 1,28 [IC 0,94, 1,76] IRR ajusté infections sévères anti-TNF/témoin = 1,03 [IC 0,68, 1,57] IRR infections respiratoires basses sévère anti-TNF/témoin = 0,77 [IC 0,46, 1,31] IRR infections cutanées et des parties molles sévères anti-TNF/témoin = 4,28 [IC 1,06, 17,17]

FDA = Food and Drug Administration, BK = tuberculose, EI = événements indésirables, ETA = étanercept, INF = infliximab, ADA = adalimumab, OR = odds-ratio, RR = risque relatif, IRR = risque relatif d'incidence, DMARD = traitement de fond, DAS = Disease Activity Score, HAQ = Health Assessment Questionnaire.

Commentaires

Étude Keane *et al.* (112)

Cet article présente une série de cas reportés à la FDA. Il faut noter qu'il n'y a pas d'appariement sur le sexe ni sur l'âge ici, pour les comparaisons des incidences. Les infections opportunistes répertoriées sont : listériose, pneumonie à pneumocystose Cardini, histoplasmoses, aspergillose, candidose systémique.

Étude Gómez-Reino *et al.* (114)

Pour la comparaison de l'incidence de la tuberculose chez les patients atteints de PR, traités ou non par anti-TNF, seuls les patients de la cohorte BIOBADASER présentant une PR sont inclus. Les données concernant l'incidence des tuberculoses sous ETA ne sont pas disponibles dans cette publication. Il n'y a pas de différence de maintien thérapeutique entre les groupes traités par INF et ETA dans la cohorte BIOBADASER, mais le groupe de patients traités par ETA est plus faible dans cette cohorte. Le site des tuberculoses est : pulmonaire (21 %), cutané (13 %), urinaire (11 %), voie respiratoire haute (9 %). Les chiffres d'incidence de la tuberculose sont donnés pour l'année 2000. En 2001, l'incidence de la tuberculose sous INF est divisée par 2 (1 113/100 000), probablement en raison de l'élaboration de recommandations par la Société espagnole de rhumatologie sur le dépistage et le traitement des tuberculoses latentes chez les patients candidats à un traitement par anti-TNF. L'incidence de la tuberculose en France est 3 à 5 fois plus élevée que dans les autres pays européens et les Etats-Unis.

Étude Listing *et al.* (113)

Les événements indésirables ne concernent que les infections dans cette étude. Un événement indésirable sévère se définit par un événement qui entraîne le décès, menace la vie, nécessite une hospitalisation, et/ou conduit à une incapacité.

Les risques relatifs donnés par les auteurs sont ajustés pour éliminer les caractéristiques individuelles des patients autres que le traitement étudié, et qui peuvent influencer sur le risque infectieux (âge, CRP, FR, DAS, comorbidités, nombre d'échecs de DMARD). On peut s'interroger sur la pertinence de ces facteurs confondants qui interviennent dans l'ajustement du calcul du risque relatif. Les résultats rapportés sont des décès dus à des chocs septiques dans le groupe traité par anti-TNF alpha.

Un cas de tuberculose pulmonaire est répertorié dans le groupe INF, un cas d'abcès pulmonaire est rapporté dans le groupe ETA. Il n'y a pas d'autres infections opportunistes décrites.

Le risque d'infection est significativement augmenté dans les sites anatomiques suivants : les voies respiratoires et la peau. Le risque n'est pas significatif pour les infections ostéo-articulaires et le choc septique en raison du trop faible nombre de cas. Pour les infections sévères, tous les risques ne sont pas significatifs en dehors des infections respiratoires (en raison du trop faible nombre de cas) .

Le risque d'infection tout venant est également augmenté chez les PR sous INF et ETA. Mais la majoration du risque d'infection sévère n'est pas significative après correction des facteurs confondants. Selon les auteurs, les résultats ne sont pas significatifs dans le groupe ADA en raison, d'un trop faible effectif.

Étude Dixon *et al.* (115)

Dans cette étude sont évaluées les infections sévères qui conduisent à une hospitalisation ou au décès, ou qui nécessitent un traitement antibiotique par voie IV. 45 patients changent de groupe en raison d'une forte activité de leur maladie et sont pris en compte dans les 2 groupes de traitements. Le risque relatif d'incidence (IRR) présenté est ajusté sur l'âge, le sexe, l'activité de la maladie, la prise de stéroïdes et les comorbidités associées.

Aucune différence n'est retrouvée entre les différents anti-TNF alpha concernant le risque d'infections sévères. Aucune différence n'est retrouvée dans la proportion d'infections survenues dans les 30 jours suivant une chirurgie.

Dix-neuf infections bactériennes intracellulaires sont répertoriées : 10 cas de tuberculoses dont 7 infections non pulmonaires, 1 infection à mycobactérie atypique, 2 légionelloses, 3 listérioses et 3 salmonelloses. Toutes ces infections sont rapportées dans le groupe sous anti-TNF alpha.

Tableau 27. Études de cohorte et registres nationaux étudiant le risque de néoplasie chez les sujets présentant une PR et traités par anti-TNF alpha				
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse n	Définition des cas et des témoins	Caractéristiques des cas	Résultats Incidences et OR ou RR avec IC Ajusté ou non sur les éventuels facteurs de confusion
Brown et al., 2002 (116) Risque de lymphome Niveau de preuve 3	-série de cas -cas rapportés par la FDA -suivi 05/99 à 12/00 -N = 95 500 (ETA) et 121 000 (INF) -pas de donnée disponible sur la population traitée par anti-TNF	Cas : lymphome sous INF et ETA Lymphome diagnostiqué sur l'histologie	-26 cas de lymphome dont ETA = 18 et INF = 8 -lymphome non Hodgkinien = 81 % -âge 64 ans (ETA) et 62 ans (INF) -femmes = 61 % (ETA) et 37,5 % (INF) -indication = PR (83 % pour ETA et 37,5 % pour INF), Crohn (62,5 % pour ETA) -durée médiane après tt =8 sem [2, 52] (ETA) et 6 sem [2, 44] (INF) -régression du lymphome à l'arrêt du tt anti-TNF dans 2 cas -autre tt immunosuppresseur = MTX = 9/18 pour ETA et 2/8 pour INF -décès = 4 (ETA) et 1 (INF)	-prévalence lymphome des patients sous ETA = 19/100 000 -prévalence lymphome des patients sous INF= 6,6/100 000

Nd = non documenté, ns =non significatif, FDA = *Food and Drug Administration*, EI = événements indésirables, ETA = étanercept, INF = infliximab, MTX = méthotrexate.

Tableau 27. Études de cohorte et registres nationaux étudiant le risque de néoplasie chez les sujets présentant une PR et traités par anti-TNF alpha

Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse n	Définition des cas et des témoins	Caractéristiques des cas	Résultats Incidences et OR ou RR avec IC Ajusté ou non sur les éventuels facteurs de confusion
Wolfe et Michaud, 2004 (117) Risque de Lymphome Niveau de preuve 3	-étude cas-témoins -cas rapportés par la NDB (banque de données nationale américaine des rhumatismes inflammatoires) -suivi 01/99 à 06/02 -N = 18 572	Cas : Incidence du lymphome chez les PR sous anti-TNF Témoins : -Incidence du lymphome d'après les données de cancérologie du SEER Lymphome dépisté par questionnaire et diagnostiqué sur l'histologie	-lymphomes = 29 dont INF = 9, ETA = 8, MTX = 10 -âge = 68,4 ans -52 % d'hommes -durée de la maladie = 15 ans -lymphome non Hodgkinien = 22/29 -décès = 17 %	-incidence lymphome dans cette cohorte = 99/100 000/an [IC 69, 142] -SIR lymphome PR/population générale = 1,9 [IC 1,3, 2,7] -SIR lymphome anti-TNF/population générale = 2,9 [IC 1,7, 4,9] -SIR lymphome INF/population générale = 2,6 [IC 1,4, 4,5] -SIR lymphome ETA/population générale = 3,8 [IC 1,9, 7,5] -SIR lymphome MTX/population générale = 1,7 [IC 0,9, 3,2] -SIR lymphome (PR sans MTX ni anti TNF)/population générale = 1,0 [IC 0,4, 2,5]

Nd = non documenté, ns = non significatif, FDA = *Food and Drug Administration*, EI = événements indésirables, ETA = étanercept, INF = infliximab, MTX= méthotrexate, SIR = *Standardized incidence ratio* (nombre de cas observés de cancers/nombre de cas attendus).

Tableau 27 (suite). Études de cohorte et registres nationaux étudiant le risque de néoplasie chez les sujets présentant une PR et traités par anti-TNF alpha

Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse N	Définition des cas et des témoins	Caractéristiques des cas	Résultats Incidences et OR ou RR avec IC ajusté ou non sur les éventuels facteurs de confusion
Geborek et al., 2005 (118) Risque de tumeur solide et de lymphome Niveau de preuve 3	-étude cas-témoins -cohorte SSATG (cohorte de PR suédoises traitées par anti-TNF) -suivi 02/99 à 12/02 -femmes = 76 % -durée de la maladie = 12 ans -nombre de DMARD antérieur = 3 Critères d'exclusion : -patients ayant une néoplasie à l'inclusion -cancers cutanés	Cas : incidence des néoplasies chez les PR sous anti-TNF N = 757 (INF = 531 et ETA = 226) Témoins : -incidence des néoplasies dans une cohorte de PR traités par DMARD traditionnel N = 800 -incidence des néoplasies d'après le registre suédois de cancérologie	-tumeurs = 16 dont 5 lymphomes -durée d'apparition du lymphome après tt = 129-1 081 jours -3 décès sur les 5 lymphomes	-incidence lymphome cohorte PR sous anti-TNF = 16/1 603 patients année -incidence lymphome cohorte PR sous tt classique = 69/3 948 patients année -SIR néoplasie anti-TNF /pop générale = 1.1 [IC 0.6, 1.8] -SIR néoplasie TTT classique /pop générale = 1,4 [IC 1,1, 1,8] -RR lymphome anti-TNF/pop générale = 11,5 [IC 3,7, 26,9] -RR lymphome TTT classique/pop générale = 1,3 [IC 0,2, 4,5] -RR tumeur solide anti-TNF/pop générale = 0.79 [IC 0.4, 1.42] -RR tumeur solide TTT classique/pop générale = 1,39 [IC 1,08, 1,76] -RR lymphome anti-TNF/TTT classique = 4,9 [IC 0,9, 26,2]

EI = événements indésirables, ETA = étanercept, INF = infliximab, MTX = méthotrexate, DMARD = traitement de fond, SIR = *Standardized incidence ratio* (nombre de cas observés de cancers/nombre de cas attendus), RR = risque relatif.

Tableau 27 (suite). Études de cohorte et registres nationaux étudiant le risque de néoplasie chez les sujets présentant une PR et traités par anti-TNF alpha				
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse N	Définition des cas et des témoins	Caractéristiques des cas	Résultats Incidences et OR ou RR avec IC Ajusté ou non sur les éventuels facteurs de confusion
Askling et al., 2005 (119) Risque d'hémopathie maligne dont le lymphome Niveau de preuve 3	Étude cas-témoins Cohorte prévalente de PR suédoise de 1964 à 2003 N = 53 067 DAS 28 et HAQ= nd Cohorte incidente de PR suédoise de 1990 à 2003 N = 3 703 DAS 28 moyen = 3,5, HAQ moyen = 0,6 Cohorte de PR traitée par anti-TNF en suède de 1999 à 2003 N = 4 160 DAS 28 moyen = 5,5, HAQ moyen = 1,4	Cas : incidence des hémopathies chez les PR sous anti-TNF N = 4 160 (INF =, ETA = et ADA =) Témoins : population générale Lymphome diagnostiqué sur l'histologie (classification OMS)	Hémopathies malignes sous anti-TNF = 11 dont 9 lymphomes et 2 leucémies Type histologique identique à celui retrouvé dans les population de PR, sauf moins de lymphomes EBV +	Comparaison cohorte prévalente/population générale : - SIR lymphome = 1,9 [IC 1,7, 2,1] - SIR leucémie = 2,1 [IC 1,7, 2,5] - SIR myélome = ns 2) Comparaison cohorte incidente/population générale : - SIR lymphome cohorte incidente/population générale = 2,0 [IC 1,0, 3,5] - SIR leucémie Cohorte incidente /population générale = 2,2 [IC 0,6, 5,7] 3) Comparaison PR sous anti-TNF/population : - SIR lymphoma = 2,9 [IC 1,3, 5,6] - SIR leucémie = 2,0 [IC 0,2, 7,3] 4) Comparaison PR sous anti-TNF/cohortes incidentes et prévalentes : - SIR lymphome = 1,1 [IC 0,6, 2,1]

EI = événements indésirables, ETA = étanercept, INF = infliximab, MTX = méthotrexate, DMARD = traitement de fond, SIR = *Standardized incidence ratio* (nombre de cas observés de cancers / nombre de cas attendus), RR = risque relatif.

Tableau 27 suite. Études de cohorte et registres nationaux étudiant le risque de néoplasie chez les sujets présentant une PR et traités par anti-TNF alpha

Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse n	Définition des cas et des témoins	Caractéristiques des cas	Résultats Incidences et OR ou RR avec IC Ajusté ou non sur les éventuels facteurs de confusion
Askling et al., 2005 (120) Risque de cancer solide niveau de preuve 3	Étude cas témoins Cohorte prévalente de PR suédoise de 1964 à 2003 N = 53067 DAS 28 et HAQ= nd Cohorte incidente de PR suédoise de 1990 à 2003 N = 3 703 DAS 28 moyen = 3,5, HAQ moyen = 0,6 Cohorte de PR traitée par anti- TNF en suède de 1999 à 2003 N = 4 160 DAS 28 moyen = 5,5, HAQ moyen = 1,4	Cas : Incidence des néoplasies solides chez les PR tout venantes et sous anti-TNF Témoins : population générale Cancer = seulement les lésions malignes diagnostiqué sur l'histologie Les cancers cutanés non mélaniques excluent les Carcinomes baso-cellulaires	Nombre de Cancers dans la cohorte prévalente = 3 379 Nombre de Cancers dans la cohorte incidente = 138 Nombre de Cancers dans la cohorte sous anti-TNF = 67	Comparaison Cohorte prévalente/population générale : -SIR = 1,05 [IC 1,01, 1,08] -SIR cancer bronchique = 1,48 [IC 1,33, 1,65] -SIR cancer cutané (mélanome exclu) = 1,66 [IC 1,50, 1,84] -SIR cancer du sein = 0,83 [IC 0,76, 0,91] -SIR cancer colorectal = 0,74 [IC 0,66, 0,82] 2) Comparaison Cohorte incidente/population générale : -SIR = 1,1 [IC 0,9, 1,3] Même profil que la cohorte prévalente sauf le risque de cancer colorectal non diminué et risque de cancer bronchique augmenté : -SIR cancer bronchique = 2,4 [IC 1,5, 3,6] -SIR cancer colorectal = 1,1 [IC 0,7, 1,8] 3) Comparaison PR sous anti-TNF/population -SIR = 0,9 [IC 0,7, 1,2] Même profil que les autres cohortes de PR sauf le risque de cancer colorectal non diminué, risque de cancer bronchique et cutané augmenté, et risque de cancer du sein diminué -SIR cancer bronchique = 1,8 [IC 0,9, 3,3] -SIR cancer colorecta = 1,2 [IC 0,6, 2,3] -SIR cancer cutané (mélanome exclu) = 3,6 [IC 1,8, 6,5] -SIR cancer du sein = 0,4 [IC 0,2, 0,9]

DMARD = traitement de fond, DAS = *Disease Activity Score*, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, SIR = *Standardized incidence ratio* (nombre de cas observés de cancers/nombre de cas attendus), nd = non disponible, IC = intervalle de confiance.

Commentaires

Étude Brown *et al.* (116)

La fréquence des cas de lymphome est probablement sous-estimée du fait du manque de données rapportées à la FDA.

Étude Wolfe et Michaud (117)

Les facteurs de risque de développer un lymphome sont selon les auteurs dans cette publication : l'âge, le sexe masculin, l'éducation. 233 patients reçoivent de l'ADA. Il n'y a pas de cas de lymphome répertorié dans le groupe traité par ADA. Pour les autres patients traités par anti-TNF alpha, 88 cas de lymphome sont répertoriés en tout (avant et après inclusion dans la cohorte NDB), mais seulement 29 cas de lymphome sont répertoriés pendant la durée de l'étude. Dans le groupe « MTX », les patients qui reçoivent une biothérapie sont exclus. Par contre dans les groupes « ETA » et « INF » peuvent être inclus des patients recevant le MTX associé à une biothérapie. Il n'y a pas de cas de lymphome décrit dans le sous-groupe recevant le traitement par LEF. Quand on ne considère que les instaurations de traitement par anti-TNF alpha pendant la durée de suivi, les SIR (nombre de cas observés de cancers/nombre de cas attendus), deviennent non significatifs [(SIR INF = 1,0, avec un IC de 0,5, 7,4) et (SIR ETA = 0,95 avec un IC de 0,5, 8,3)]. Les caractéristiques des populations sont différentes en fonction des différents traitements. Les PR sous INF et ETA sont plus sévères (sévérité de la PR évaluée par le HAQ et l'EVA douleur).

Conclusion : la conclusion des auteurs est qu'il existe une augmentation du risque de lymphome dans la PR. Cependant il est complexe de conclure à une augmentation du risque de lymphome chez les patients traités par anti-TNF alpha.

En effet, l'augmentation du risque de lymphome chez les patients présentant une PR a été démontrée dans de nombreuses études de cohortes, même en l'absence d'un syndrome de Goujerot-Sjögren associé. Elle serait davantage liée à l'activité de la maladie.

Concernant le risque de développer un lymphome associé à la PR, 13 références ont été lues et 7 sont résumées ci-dessous.

Étude Mellemkjær *et al.* (121) (niveau de preuve 3)

Il s'agit d'une étude danoise portant sur une cohorte de PR identifiées à partir des diagnostics d'hospitalisation. Les cancers sont identifiés par les registres nationaux. 20 069 patients sont inclus entre 77 et 87 puis suivis jusqu'en 91. Le risque relatif d'hémopathie comparé à la population générale est de 1,7 [1,5-2,0] avec un RR = 2,4 [1,9-2,9] de lymphome malin non hodgkinien (LMNH), RR = 3,4 [1,8-5,6], de maladie de Hodgkin et un RR = 1,9 [1,2-2,8] de leucémie aigue non lymphocytaire. Le risque d'avoir un lymphome est multiplié par 2 à 4 si la durée d'évolution de la maladie est grande. Par ailleurs le RR d'avoir un cancer du poumon est de 1,5 [1,5-1,7], celui d'avoir une tumeur cutanée (or mélanome) de 1,3 [1,1-1,4]. Conclusion : la PR est associée à un risque accru d'hémopathies.

Étude Baecklund *et al.* (122) (niveau de preuve 3)

Dans cette étude, 42 lymphomes apparus dans une cohorte de 16 683 PR sont appariés chacun à 3 témoins soit 113 patients contrôles issus de cette même cohorte. Le risque de lymphome augmente avec l'activité de la maladie avec un OR = 25,8 [3,1-213] si la maladie est très active. Conclusion : le risque augmente avec l'activité de la maladie.

Étude Geborek *et al.* (118)

L'augmentation du risque de néoplasie rapportée chez les PR sous DMARD traditionnel est liée surtout à une augmentation des cancers liés au tabagisme, et dépend donc des facteurs d'exposition des cohortes étudiées, qui ne sont pas précisés dans cette étude. Selon les auteurs, l'augmentation du risque de lymphome chez les patients sous anti-TNF alpha est à modérer par le fait que les PR sous anti-TNF alpha sont les plus sévères.

Étude Askling *et al.* (119)

La population de PR traitée par anti-TNF alpha incluse ici couvre environ 80 % de la population suédoise traitée par anti-TNF alpha. Elle est comparée à une cohorte incidente de PR débutantes (inférieure ou égale à 1 an d'évolution). Après ajustement sur l'âge, le sexe et la durée d'évolution de la maladie, le risque de lymphome après exposition aux anti-TNF alpha n'est pas plus élevé que dans les autres cohortes de PR. Il n'y a pas d'augmentation du risque de lymphome avec la durée de suivi dans aucune des cohortes.

Étude Askling *et al.* (120)

Le risque relatif global de néoplasie dans la cohorte prévalente est plus élevé chez les hommes (RR = 1,19 [IC 1,13, 1,26]) que chez les femmes (RR = 0,97 [IC 0,93, 1,02]). Cette augmentation est selon les auteurs, majoritairement liée au fait de la diminution du cancer du sein chez les femmes, alors que le risque de cancer de la prostate reste identique à celui de la population générale. Cette tendance est retrouvée dans la cohorte incidente.

Conclusion : le profil des cancers solides chez les patients présentant une PR ressemble à celui retrouvé dans les autres cohortes de PR. Le risque relatif global n'est pas augmenté. Par contre, en raison du faible nombre de néoplasies observées (67 cas), méthodologiquement, le RR pour chaque néoplasie est difficile à évaluer. D'après cette étude, il n'est pas possible de conclure sur le risque relatif global de néoplasie des PR tout venant par rapport aux PR traitées par anti-TNF.

Chakravarty *et al.* (123) (niveau de preuve 3) s'intéressent aux cancers cutanés associés aux anti-TNF alpha.

Il s'agit d'une étude épidémiologique réalisée en France portant sur une cohorte de PR à l'aide d'autoquestionnaires entre 1999 et 2003. Les patients déclarent s'ils ont eu un cancer cutané hormis le mélanome. Une analyse multivariée par modèle de Cox est réalisée en incluant notamment la variable « traitement de la PR ». La combinaison de traitement MTX + anti-TNF alpha augmente le risque de cancer cutané (mélanome exclu) avec un HR à 1,97 [1,51-2,58]. De même, la prednisone augmente le risque avec un HR = 1,28 [1,05-1,55].

Setoguchi *et al.* (124) (niveau de preuve 3) étudient le risque de cancer des PR âgées de 65 ans et plus, traitées par DMARD, identifiées à partir de registres nationaux. Le critère de jugement est l'apparition de tumeurs solides ou d'hémopathies. 7 830 PR entrent dans l'étude dont 1 152 PR sous biothérapie. Le risque de lymphome non hodgkinien et de myélome est multiplié par 2 par rapport à la population générale. Les patients sous biothérapie n'ont pas plus de risque de développer une hémopathie ni un cancer solide que les patients sous MTX (HT = 1 [0,75-1,33]).

Autres études sur la tolérance des anti-TNF alpha

Charles *et al.* (125) (niveau de preuve 3) ont mené une étude ouverte contrôlée randomisée contre placebo pour comparer l'incidence d'apparition des anticorps anti-DNA double brin chez des patients atteints de PR recevant de l'INF ou un placebo, avec ou sans MTX. Les sérums de 156 patients avant et après traitement par INF et de 37 patients recevant un placebo sont testés par 3 méthodes : test d'immunofluorescence indirecte (IFI) et 2 tests de Farr par dosage radio immunologique (RIA) différents. Aucun patient n'a d'Ac anti-DNA initialement. Aucun patient n'en développe sous placebo.

Sous traitement par INF, 22 patients (14 %) développent des Ac détectés par la technique d'IFI, et 11 patients sont positifs pour la technique IFI et pour l'un des 2 tests de Farr (7 %), en moyenne à 6.3 semaines de traitement. L'utilisation du MTX ne semble pas avoir d'incidence sur l'induction des auto-anticorps dans cette étude. Dans 10 cas, il s'agit seulement d'isotype IgM.

Ces 22 sérums des patients contiennent d'autres auto-anticorps. Un patient développe des Ac anti-DNA IgG, IgA et IgM, associé à un syndrome « *lupus-like* ». Selon les auteurs, la plupart des Ac anti-ADN double brins apparaissant au cours d'un traitement par INF semblent être de type IgM et sans signification clinique.

Selon le RCP du produit, de rares cas de patients ayant développé des auto-anticorps associés à un syndrome lupique ont été rapportés.

Kavanaugh et al (126) (niveau de preuve 4) se sont intéressés au risque de développer une insuffisance cardiaque (IC) chez des patients prenant des anti-TNF alpha. La FDA rapporte 158 cas d'insuffisance cardiaque, 51 cas sont analysés (30 reçoivent ETA et 21 reçoivent INF). Il s'agit d'exacerbation d'insuffisance cardiaque connue (n = 9) mais surtout de nouveaux cas, souvent sans facteur de risque cardio-vasculaire associé. L'IC survient en moyenne 3.5 mois après le début du traitement. Parmi les 10 patients d'âge inférieur à 50 ans et qui développent une IC, un décès survient, après arrêt du traitement. Par ailleurs, 3 essais évaluant l'INF (1) et l'ETA (2) dans le traitement de l'IC ont été arrêtés prématurément en raison d'une aggravation de la fonction cardiaque.

Chung et al. (127) (niveau de preuve 2) évaluent dans un RCT l'INF pour traiter l'insuffisance cardiaque. 150 patients présentant une insuffisance cardiaque de stade III ou IV selon la classification (NYHA) ou une fraction d'éjection ventriculaire ≤ 35 %, sont randomisés en 3 groupes de traitement : placebo, INF 5 mg/kg ou INF 10 mg/kg, selon le schéma d'administration utilisé dans la PR. Le nombre de sujets nécessaire est calculé sur le critère principal. À 14 semaines, aucun des groupes INF n'a un changement de son statut clinique (critère d'évaluation principal). Le risque combiné de décès ou d'hospitalisation pour décompensation cardiaque à 28 semaines est augmenté dans le bras INF 10 mg/kg (HR = 2,84 [IC 1,01, 7,97] (p = 0,043).

Wolfe et Michaud (128) (niveau de preuve 3) s'intéressent à l'insuffisance cardiaque au cours de la PR (n = 13 171) en comparaison avec l'arthrose (n = 2 568). L'insuffisance cardiaque est plus fréquente au cours de la PR (prévalence 3,9 %) que au cours de l'arthrose (prévalence 2,3 %), même si les facteurs de risque sont les mêmes dans les 2 populations. Dans cette étude, l'insuffisance cardiaque semble moins fréquente chez les patients souffrant de PR et traités par anti-TNF alpha (prévalence = 3,1 %) que chez les patients souffrant de PR et non traités par anti-TNF alpha (prévalence = 3,8 %, p < 0,05).

Askling et al. (129) (niveau de preuve 3) s'intéressent au risque de tuberculose sous anti-TNF alpha à partir de 5 cohortes suédoises de PR. 467 770 patients-année sont identifiés et le risque de tuberculose est multiplié par 4 par rapport à la population générale. Lorsque le patient est traité par anti-TNF alpha, ce risque est encore multiplié par 4 [1,3-12]. L'incidence de la tuberculose des patients sous INF est de 145/100 000 PA contre 80/100 000 PA pour ETA.

Tubach et al. (130) (niveau de preuve 4) rapportent 10 cas (dont 8 PR) de légionellose sous anti-TNF alpha colligés par l'observatoire RATIO. Six des patients étaient sous ADA, 2 sous ETA et 2 sous INF. Le risque relatif calculé à partir de la prévalence de la légionellose en France et du nombre supposé de patients sous anti-TNF alpha est de 16 à 21.

Tolérance des anti-TNF alpha dans d'autres pathologies que la PR

Biancone et al. (131) (niveau de preuve 3)

Il s'agit d'une étude multicentrique italienne portant sur la maladie de Crohn. 404 patients traités par infliximab entre 1999 et 2004 pour une maladie de Crohn (médiane de survie : 25 mois) sont comparés à 404 patients non traités appariés aux cas sur l'âge, le sexe, les critères de gravité de la maladie, suivis dans le même centre au cours de la même période. Le pourcentage de néoplasies ne diffère pas entre les 2 groupes (9 cas dans le groupe INF, 7 cas dans le groupe contrôle).

Stone et al. (132) (niveau de preuve 1)

Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle d'ETA contre placebo rajoutés au traitement standard de la maladie de Wegener dont le critère de jugement principal est la durée de

rémission. 180 patients sont suivis pendant 27 mois (89 pour le groupe ETA, 91 pour le groupe contrôle). Huit cas de néoplasie sont observés dans le groupe ETA contre 1 cas dans le groupe contrôle ($p = 0,01$) durant l'essai et le suivi après la fin de l'essai. Les néoplasies sont des carcinomes, il n'y a pas de cas d'hémopathie. À noter que les patients du groupe ETA sont en moyenne un peu plus âgés que dans le groupe contrôle (47,5 *versus* 52,4, $p = 0,01$). Les doses de cyclophosphamide utilisées ne différaient pas entre les 2 groupes.

Position des recommandations internationales concernant la tolérance des anti-TNF alpha

British Society for Rheumatology (133)

Infections sévères

Les anti-TNF alpha ne doivent pas être débutés en cas d'infection sévère. Ils doivent être interrompus en cas d'infection sévère mais peuvent être repris après guérison complète. Les anti-TNF alpha ne devraient pas être utilisés en cas d'infection par le VIH ou le VHB ; ils devraient être utilisés avec précaution en cas d'infection par le VHC.

Tuberculose

Une recherche systématique de tuberculose latente devrait être pratiquée chez tout patient susceptible d'être traité par anti-TNF alpha. Un traitement antituberculeux doit être proposé en cas de tuberculose active ; une antibioprophylaxie antituberculeuse doit être proposée en cas de tuberculose latente (antécédent de traitement antituberculeux, radiographie thoracique évocatrice) avant de débuter l'anti-TNF alpha. Il convient d'effectuer une surveillance régulière des patients sous anti-TNF alpha à la recherche de signes évocateurs de tuberculose, la surveillance doit être poursuivie jusqu'à 6 mois après l'arrêt d'INF. En cas d'apparition de tuberculose sous anti-TNF alpha, il convient de traiter le patient par polyantibiothérapie antituberculeuse, après avis spécialisé, la poursuite du traitement anti-TNF alpha est recommandée.

Chirurgie

Les anti-TNF alpha devraient être interrompus au moins 2 à 4 semaines avant une intervention chirurgicale majeure et repris en l'absence d'infection, après cicatrisation complète.

Risque carcinologique

Il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque de cancer chez les PR traitées par anti-TNF alpha par rapport à une population de PR non traitée par biothérapie. Il convient de rechercher régulièrement d'éventuelles tumeurs chez les patients sous anti-TNF alpha et d'arrêter le traitement en cas de néoplasie. En cas d'antécédent de maladie maligne, les anti-TNF alpha ne devraient pas être utilisés avant 10 ans de rémission complète. Il est conseillé de traiter toute lésion précancéreuse.

Lupus érythémateux disséminé (LED)

En cas d'apparition de signes évocateurs de LED, il est conseillé d'arrêter le traitement anti-TNF alpha et de traiter efficacement le LED par les traitements habituels.

Insuffisance cardiaque

Les anti-TNF alpha sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque de grade III et IV selon la classification de la NYHA. En cas d'insuffisance cardiaque modérée, il convient d'effectuer une surveillance rapprochée et d'interrompre le traitement s'il existe une aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Démyélinisation

Les anti-TNF alpha sont contre-indiqués s'il existe des antécédents de démyélinisation. Ils sont à éviter en cas de suspicion de maladie démyélinisante ou s'il existe une histoire familiale de maladie démyélinisante. En cas d'apparition de symptômes évocateurs d'une maladie démyélinisante, les anti-TNF alpha doivent être interrompus et le malade adressé à un spécialiste.

Hématologie

Les anti-TNF alpha doivent être interrompus lors de perturbation de l'hémogramme. Une surveillance régulière de l'hémogramme devrait être effectuée auprès des patients sous anti-TNF alpha.

Grossesse et allaitement

Une grossesse doit être évitée sous anti-TNF alpha et une contraception efficace doit être proposée. L'allaitement est déconseillé. Il faut interrompre le traitement par anti-TNF alpha en cas de grossesse. Les anti-TNF alpha doivent être interrompus 6 mois avant la conception pour INF, 5 mois avant pour ADA, chez l'homme et la femme.

Guide du *National Institute for Clinical Excellence* (134)

Infliximab

Les études post-marketing ont rapporté 115 000 patients traités dans le monde par INF et 46 décès dont 27(58 %) d'origine infectieuse avec notamment des infections opportunistes : listériose (n = 2), tuberculose (n = 28), pneumocystose (n = 5), aspergillose (n = 6), histoplasmoses (n = 3), arthrite à coccidiomycosis (n = 1), septicémie à candida (n = 3). Les infections tuberculeuses apparaissent en général après 4 mois de traitement et sont surtout des formes extra-pulmonaires.

Étanercept

Les études post-marketing ont rapporté 84 000 patients traités dans le monde par ETA et 149 décès d'origine infectieuse dont 62 % imputables à ETA. Le taux de mortalité reste comparable à celui des PR. Les cas de tuberculose sont moins fréquents qu'avec INF. Des cas de pneumocystose, d'herpès, de candidose ont été rapportés ainsi que des désordres auto-immuns comme des polymyosites et des sclérodermies, des maladies démyélinisantes (n = 13), des troubles hématologiques (anémies centrales, n = 3, pancytopenies, n = 7, thrombopénies profondes centrales, n = 3, agranulocytose, n = 1). Le taux de cancers semble comparable à celui de la PR.

► Conclusion générale sur la tolérance des anti-TNF alpha

Il n'est pas possible de conclure sur la tolérance à court et à long terme des anti-TNF alpha d'après les études disponibles à ce jour dans la littérature.

Seule une méta-analyse évaluant la tolérance des anti-TNF alpha est disponible et n'apporte que des données à court terme. L'interprétation des registres nationaux n'est pas aisée en raison de faiblesses méthodologiques existantes (comparabilité des groupes, taille des échantillons, qualité du recueil des données).

En ce qui concerne le risque d'infections tout-venant, les résultats ne permettent pas de conclure car les études sont contradictoires. Une étude retrouve une augmentation du risque infectieux tout-venant chez les PR traitées par INF et ETA (113) (niveau de preuve 3), tandis qu'une autre étude ne montre pas d'augmentation du risque d'infections sévères avec les 3 anti-TNF alpha (115) (niveau de preuve 3). La méta-analyse de Bongartz *et al.* montre une majoration du risque d'infections sévères avec les anticorps monoclonaux (INF et ADA) (109) (niveau de preuve 2).

Il n'est pas mis en évidence d'augmentation du risque de développer une tumeur solide d'après les données disponibles (120) (niveau de preuve 3).

Il est difficile de conclure pour le risque de lymphome en raison de nombreux facteurs confondants : la PR en elle-même majore le risque de lymphome et ce d'autant plus qu'elle est active et sévère. Or ce sont préférentiellement les PR sévères qui sont traitées par les anti-TNF alpha.

En conséquence il est fortement recommandé de se référer au RCP du produit et au site de l'Afssaps²¹ car les anti-TNF alpha font l'objet d'une surveillance attentive en pharmacovigilance et les RCP des produits actuellement disponibles en France sont régulièrement mis à jour, notamment au niveau des rubriques 4.4 (précautions d'emploi et mises en garde spéciales) et 4.8 (effets indésirables). Des libellés spécifiques mentionnant les risques d'infections opportunistes, de syndromes lymphoprolifératifs et de tumeurs malignes ont ainsi été approuvés.

²¹ Source Internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/>

Il est également fortement recommandé de se rendre sur le site Internet de l'EMA.²²
En effet, le suivi de sécurité d'emploi des anti-TNF est un dossier en perpétuelle évolution. Ainsi, les libellés actuels des RCP sont susceptibles d'être à nouveau modifiés. Il est rappelé que ces produits sont tous enregistrés au niveau européen et que toute modification du RCP nécessite un consensus avec l'ensemble des États membres de l'Union européenne. Enfin, les autorisations de mise sur le marché de l'ensemble des médicaments enregistrés par la voie de la procédure centralisée sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament (EMA).

Le risque de tuberculose semble majoré chez les patients présentant une PR par rapport à la population générale, et particulièrement chez les PR traitées par INF. Le risque de tuberculose sous anti-TNF alpha fait l'objet d'une recommandation de l'Afssaps de 2002, qui a été actualisée en 2005.

L'Afssaps a établi une recommandation de la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNFalpha (135).

► **Position des recommandations internationales sur les indications d'un traitement par anti-TNF alpha**

Les caractéristiques méthodologiques de 5 recommandations sur la prise en charge des PR établies par biothérapies sont présentées ci-dessous : (133,136-139).

Ne sont détaillées ci-après que les recommandations qui disposent d'un argumentaire et qui ont effectué une recherche systématique de la littérature (133,138).

²² Source Internet : <http://www.emea.eu.int>

Tableau 28. Caractéristiques méthodologiques des principales recommandations sur la prise en charge des PR établies par biothérapies							
Société savante, année	Titre Méthode (si plusieurs méthodes d'élaboration)	Recherche systématique de la littérature	Argumentaire disponible	Thème principal	Niveaux de preuve	Groupe d'experts pluri-disciplinaire	Relecture – validation externe
Société française de rhumatologie (SFR), 2006 (136)	Recommandations de la SFR pour l'utilisation des agents anti-TNF chez les personnes souffrant de PR	- Oui (1980-2005) - données publiées	Non	- indication des anti-TNF α - initiation en pratique - surveillance et adaptation thérapeutique	Oui	Oui - 8 rhumatologues hospitalo-universitaires - un spécialiste en épidémiologie clinique	Oui Multidisciplinaire
British Society for Rheumatology (BSR), 2005 (133)	Actualisation des recommandations de la BSR de 2001 pour la prescription des agents anti-TNF chez les personnes souffrant de PR	- Oui - données publiées ou non	Oui	- indication des anti-TNF α - initiation en pratique - surveillance des effets secondaires.	Non	Oui - groupe de travail de la BSR	Recommandations - soumises à une consultation lors du congrès annuel de 2004 de la BSR - approuvées par la BSR, le SGAWG, le NICE

Tableau 28 (suite). Caractéristiques méthodologiques des principales recommandations sur la prise en charge des PR établies par biothérapies							
Sociétés savantes, année	titre Méthode (si plusieurs méthode d'élaboration)	Recherche systématique de la littérature	Argumentaire disponible	Thème principal	Niveaux de preuve	Groupe d'experts pluri-disciplinaire	Relecture – validation externe
WHO Collaborating Centre, 2001 (137)	Conférence de consensus du WHO Collaborating centre sur la thérapie anti-cytokinique dans la PR	nd	nd	- indication des anti-TNF α - initiation en pratique - adaptation thérapeutique	Non	Oui	nd
Canadian Rheumatology Association, 2004 (138)	Position de l'Association canadienne de rhumatologie pour l'utilisation des agents biologiques dans le traitement de la PR	- Oui - données publiées	Oui	- indication des anti-TNF α	Oui	nd	nd
National Health Services, 2002 (139)	Conseils pour l'utilisation de l'éтанercept et de l'infliximab dans le traitement de la PR	- Non	Oui	- indication des anti-TNF α - surveillance et adaptation thérapeutique.	Non	Oui	nd

SGAWG = *Standarts, Guidelines and Audit Working Group*, NICE = *National Institute for Clinical Excellence*, nd : non documenté.

► **Conclusion des recommandations internationales sur les indications d'un traitement par Anti-TNF alpha**

La *British Society for Rheumatology* (133) a écrit que les anti-TNF alpha sont indiqués en cas de PR définie selon les critères ACR 1987, de PR active définie par un DAS 28 supérieur à 5,1 lors de 2 consultations espacées de 4 semaines, en cas d'un échec de 2 DMARD dont le MTX. Un échec de DMARD est défini par une absence d'efficacité après 6 mois de traitement dont au moins 2 mois à dose maximale tolérée ou par un essai inférieur à 6 mois du fait d'une mauvaise tolérance mais avec au moins 2 mois de traitement à dose thérapeutique.

Selon la *British Society for Rheumatology* les anti-TNF alpha sont contre-indiqués en cas :

- de grossesse ou d'allaitement, d'infection active, d'arthrite septique de moins de 12 mois ;
- de sepsis sur prothèse de moins de 12 mois ou définitivement en cas de persistance du germe sur le matériel, d'insuffisance cardiaque chronique stade NYHA III ou IV, d'ATCD de maladie démyélinisante.

Les anti-TNF alpha nécessitent des précautions d'emploi chez les patients prédisposés aux infections (ulcères cutanés chroniques, antécédents d'arthrite septique ou d'infection sur prothèse datant de moins de 12 mois, infections broncho-pulmonaires à répétitions sonde urinaire à demeure), en cas de fibrose pulmonaire.

Les anti-TNF alpha doivent être interrompus en cas de toxicité, d'inefficacité. L'efficacité est définie comme une diminution du DAS 28 supérieur à 1,2 ou du DAS 28 inférieur à 3,2 après 3 mois de traitement. Si d'autres modifications thérapeutiques ont été faites en même temps que l'introduction de l'anti-TNF alpha, le traitement peut être prolongé en cas de réponse partielle mais pas après 6 mois. Une infection sévère nécessite un arrêt temporaire. Une grossesse nécessite un arrêt temporaire.

Selon la *British Society for Rheumatology* les recommandations sur le choix d'un anti-TNF alpha sont qu'il n'y a pas de preuve de supériorité des traitements par anti-TNF alpha, les uns par rapport aux autres. Il doit être prescrit selon le choix du médecin, du patient, de ses modalités d'administration. En cas d'intolérance au MTX, l'ETA ou l'ADA sont à préférer.

La *British Society for Rheumatology* pour la substitution indique que l'on peut indifféremment proposer une substitution d'INF vers ETA ou vice versa.

Pour les associations avec les autres DMARD la *British Society for Rheumatology* indique que l'ETA et l'ADA peuvent être associés avec le MTX. L'INF doit être prescrit avec le MTX.

Concernant l'adaptation des doses et des fréquences d'administration, la *British Society for Rheumatology* propose une réduction des doses et/ou de la fréquence d'administration en cas de bonne réponse au traitement, à adapter au cas par cas.

De même, on peut augmenter les doses ou la fréquence d'administration s'il existe une réponse partielle. L'ADA est autorisé à 1 injection par semaine si la posologie à 2/semaine est partiellement efficace.

Canadian Rheumatology Association (138)

La *Canadian Rheumatology Association* indique que les anti-TNF alpha ont une place dans le traitement de la PR après l'échec du MTX, après avoir envisagé toutes les autres alternatives thérapeutiques, après avoir informé le patient et s'ils représentent la meilleure alternative thérapeutique possible. Ils doivent être interrompus en l'absence d'efficacité.

1.1.9 Efficacité des autres biothérapies versus placebo ou versus DMARD

Le nombre d'articles lus concernant ces traitements a été de 28, seuls 15 d'entre eux ont été sélectionnés (recherche 1995-2006). Les autres articles ont été exclus pour les raisons suivantes : méthodologie inadaptée (= 1), revue générale (= 11), article avec une étude redondante (= 1).

► Anakinra

L'anakinra est une biothérapie qui agit comme antagoniste des récepteurs de l'Interleukine-1 (IL-1 ra), entravant l'action de l'Interleukine-1, une cytokine intervenant dans le processus inflammatoire et la destruction articulaire au cours de la PR.

La posologie recommandée dans le RCP pour la PR est de 100 mg/j en sous-cutané. Dans les essais présentés ci-dessous, les posologies varient de 30 à 150 mg/j.

Méta-analyse

Une étude est présentée ci-dessous(140) qui évalue l'anakinra dans la PR établie.

recommandation suspendue

Tableau 29. Anakinra (+ /- MTX ou autre DMARD) versus placebo ou MTX (ou autre DMARD) dans le traitement de la PR établie : méta-analyse						
Auteurs, année	Critères d'inclusion des articles/sélection/ N articles	Population Type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention/ population	Résultats Efficacité	Tolérance
Clark et al., 2004 (140)	RCT et essais non randomisés avec groupe comparateur 1966 à 11/2002 Échelle JADAD 1996 (cf. annexe) Essais publiés ou non 5 essais 4 essais sur l'efficacité et 1 sur la tolérance 1 429 patients pour l'efficacité et 2606 pour la tolérance	PR critères ACR 1987 et actifs Âge > 18 ans Possibilité de prise d'AINS et de corticoïdes à dose stable (max 7,5 à 10 mg/j) Intervention : anakinra sc +/- DMARD Témoin : placebo +/- DMARD	I : efficacité sur les critères ACR (cf. annexe) : - à 6 mois (4/5) ou 12 sem (1/5) II : - indices de qualité de vie (HAQ) - EVA activité maladie patient (0-100) - NAG - sorties d'essai	I : ANA 1 inj sc/j (de 2,5 à 150 mg/j) seul (2/5) ou avec MTX (2/5) ou DMARD quel qu'il soit (1/5) T : placebo +/- MTX ou autre DMARD - âge=49-57 ans - durée d'évolution=2.7-11 ans - DMARDs antérieur (3/5)= 1,2-2 - corticoïdes concomitants = 38,1 - 68,5 % - AINS concomitants = 64,4 – 93,3 % - NAD = 22 - 36 NAG = 17 - 26 VS = 35 – 53 mm HAQ = 1,3 – 1,7	1) ANA monothérapie vs contrôle (n = 353) RR réponse ACR 20 = 1,43 [IC 1,02, 2,01] p = 0,04 RR critères ACR 50 = 1,83 [IC 0,94, 3,56] p = 0,08 RR critères ACR 70 = 1,04 [IC 0,10, 11,39] p = 1 WMD HAQ = -0,25 [IC -0,35, -0,15] p < 0,00001 WMD EVA patient = nd WMD NAG = -2,45[IC -4,66, -0,24] p = 0,03 2) ANA + DMARD vs Contrôle + DMARD (n = 654) RR réponse ACR 20 = 1,71 [IC 1,33, 2,21] p = 0,00003 NNT = 6 RR critères ACR 50 = 2,51 [IC 1,56, 4,03] p = 0,0001 NNT = 9 RR critères ACR 70 = 3,53 [IC 1,36, 9,17] p = 0,01 NNT = 20 WMD HAQ = -0,14 [IC -0,22, -0,07] p = 0,0002 WMD EVA patient = -10,37 [IC -14,41, -6,33] p < 0,00001 WMD NAG = -1,19[IC -2,54, 0,15] p = 0,08 3) ANA global vs contrôle (n = 1 007) RR réponse ACR 20 = 1,61 [IC 1,31, 1,97] p < 0,00001 NNT = 7 patients [IC 5, 11] RR critères ACR 50 = 2,26 [IC 1,53, 3,32] p = 0,00004 NNT = 11 patients [IC 8, 20] RR critères ACR 70 = 3,06 [IC 1,28, 7,33] p = 0,01 NNT = 33 patients [IC 20, 100] WMD HAQ = -0,18 [IC -0,24, -0,12] p < 0,00001 WMD EVA patient = -10,37 [IC -14,41, -6,33] p < 0,00001 WMD NA G= -1,53 [IC -2,68, -0,38] p = 0,009	Sortie pour effet secondaire : 10,1 % vs 7,6 % PCB Décès= 18 patients (17 ANA et 1 PCB) Effet secondaire grave = 8 % vs 6,5 % PCB Néoplasie = 16 vs 6 Réactions au site d'injection = 60 % vs 34 % Infections sévères = 0,8-2,1 % vs 0,4-1,4 % Neutropénie = 0-4 % vs 0-9 %

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, MTX = méthotrexate, po = *per os* , NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, SMD = différence moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-Réactive Protéine, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, MHAQ = *Health Assessment Questionnaire* modifié, OR = *odds-ratio*, RR = risque relatif, NNT = nombre de patients à traiter pour éviter un événement, ns = non significatif, nd = donnée non disponible.

Commentaires méta-analyse Clark *et al.* (140)

La qualité des études est évaluée selon le score JADAD qui est de 5 pour ces 5 études. Pour les 3 essais évaluant différents dosages, seuls les dosages se rapprochant de la posologie utilisée en pratique (100 mg/j) sont retenus et regroupés.

Efficacité : le traitement est efficace en monothérapie sur les critères ACR 20, mais les résultats ne sont pas significatifs sur les critères ACR 50 et ACR 70. L'amélioration du HAQ est plus prononcée dans le groupe anakinra en monothérapie que dans le groupe en association au MTX.

Tolérance : 5 décès sont rapportés durant la période de l'essai randomisé et 13 décès sont rapportés durant les extensions en ouvert (4 cancers, 3 infections, 5 événements cardiovasculaires et 6 autres). 17 décès sont rapportés dans le groupe ANA. Les effets secondaires graves sont définis par les événements qui menacent la vie, qui entraînent un handicap permanent, nécessitent une hospitalisation, qui entraînent le décès, qui consistent en une néoplasie, une anomalie congénitale, ou une overdose. Sont rapportées les réactions au site d'injection qui sont responsables de la sortie d'essai chez 10 % des patients du groupe traité *versus* 3 % des patients du groupe témoin. Ces réactions apparaissent dans le premier mois de traitement et sont considérées comme ayant une intensité légère à modérée. Il existe un effet lié à la dose sur les réactions au site d'injection.

Conclusion : l'anakinra en monothérapie est supérieur au placebo sur le pourcentage de répondeurs ACR 20, le NAG et l'indice HAQ à 6 mois. Il n'est pas mis en évidence de différence sur les réponses ACR 50 et 70 à 6 mois.

L'anakinra associé au MTX (ou autre DMARD) est efficace *versus* MTX (ou *versus* autre DMARD) dans le traitement de la PR établie sur tous les critères ACR à 6 mois. Les résultats semblent être meilleurs avec les posologies d'ANA les plus élevées.

Dans cette méta-analyse les données structurales ne sont pas disponibles.

Profil de tolérance : il n'est pas mis en évidence d'augmentation des effets secondaires graves ni des infections sévères par rapport au groupe contrôle à 6 mois. Les réactions au point d'injection sont rapportées comme l'effet secondaire le plus fréquent.

RCT efficacité

Les 3 études suivantes sont incluses dans la méta-analyse ci-dessus, mais présentent les résultats différemment et apportent une notion sur l'efficacité structurale (141-143).

Tableau 30. Efficacité de l'anakinra dans le traitement de la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Bresnihan et al., 1998 (141) Niveau de preuve 2	RCT multicentrique double aveugle	I :	I :	Réponse clinique ACR à 24 sem :			
	PR critères ACR 1987 6 mois-8 ans sans échec ou intolérance de ≥ 3 DMARD	anakinra 1 inj sc /j - 30 mg/j N = 119	- réponse clinique aux critères ACR 20 à 24 sem (cf. annexe)	ACR PCB 30 mg/j	ACR 20 27 %	ACR 50 8 %	ACR 70 < 1 %
	AINS et corticothérapie ≤ 10 mg/j et stable autorisés	- 75 mg/j N = 116	II :	75 mg/j	39 % p = 0,047	13 % p < 0,05	4 %
	DMARD arrêtés depuis ≥ 6 sem	- 150 mg/j N = 116	- amélioration des critères de Paulus	150 mg/j	43 % p = 0,014	18 % p < 0,05	< 1 %
	Critères d'exclusion bien définis		- NAD, NAG, EVA activité patient et médecin, EVA douleur, HAQ, raideur matinale, VS et CRP	Progression radiologique (score de Larsen moyen) : (score à la base = 15,4)			
Pas de calcul du NSN			- score de Larsen et score d'érosion articulaire (2 lecteurs, lecture en aveugle, non chronologique, corrélation intra et interobservateurs ?)	- PCB = + 6.4			
Analyse en intention de traiter		T : placebo N = 121	- sorties d'essai	- ANA 30 mg/j = + 3.8 p = 0,04 (versus placebo)			
				- ANA 75 mg/j = + 3.9 p = 0,09			
				- ANA 150 mg/ j = + 4 p = 0,11			
		Pas de différence entre les groupes					

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, NSN = nombre de sujets nécessaires, MTX = méthotrexate, po = *per os*, sc = sous cutané, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, ns = non significatif, PCB = placebo.

Tableau 30 (suite). Efficacité de l'anakinra dans le traitement de la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Cohen et al., 2002 (142) Niveau de preuve 2	RCT multicentrique double aveugle	I :	I :	Réponse clinique ACR à 12 sem			
	PR critères ACR 1987 évoluant depuis 6 mois à 12 ans, FR + et active malgré MTX (NAG ≥ 6, et 2 des critères	- Anakinra 1 inj sc /j 0,04 (N = 63) ou 0,1 (N = 74) ou 0,4 (N = 77) ou 1 (N = 59) ou 2 mg/kg (N = 72)	- réponse clinique aux critères ACR 20 à 12 sem (cf. annexe)	ACR	ACR 20	ACR 50	ACR 70
	suivants : NAD ≥ 9, CRP ≥ 1,5 mg/dl ou RM ≥ 45 mn)			PCB 0,04 mg/kg	19 % p = 0,523	25 %	4 %
	Critères d'exclusion bien définis	+ MTX ≥ 15-25 mg/sem	II :	0,1 mg/kg	35 % p = 0,014	45 %	2 %
	AINS et corticothérapie ≤ 10 mg/j stable depuis ≥ 4 sem		- réponse clinique aux critères ACR 20 à 24 sem, ACR 50 et 70 à 12 et 24 sem	0,4 mg/kg	25 % p = 0,378	15 %	3 %
	MTX 15-25 mg/sem depuis ≥ 6 mois, à posologie stable depuis ≥ 3 mois	T : placebo + MTX ≥ 15-25 mg/sem	- réponse clinique ACR 20 soutenue (= 4 mois/6)	1 mg/kg	46 % p = 0,001	5 %	3 %
	N = 419	N = 74	- amélioration à 12 et 24 sem des composants individuels du score ACR, de la VS et de la durée de la RM	2 mg/kg	38 % p = 0,007	19 %	5 %
	Pas de Calcul du NSN	Pas de différence entre les groupes	- tolérance	OR Réponse ACR 20 1 mg/kg = 3,8 OR Réponse ACR 20 2 mg/kg = 2,9 P non donnés pour les scores de réponse ACR 50 et 70 versus placebo			
Analyse en intention de traiter							

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, RM = raideur matinale, NSN = nombre de sujets nécessaires, MTX = méthotrexate, sc = sous-cutané, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, OR = *odds-ratio*, RR = risque relatif, ns = non significatif.

Tableau 30 (suite). Efficacité de l'anakinra dans le traitement de la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Cohen et al., 2004 (143) Niveau de preuve 1	RCT multicentrique double aveugle	I :	I :	1) Réponse clinique ACR à 24 sem			
	PR critères ACR 1987 > 18 ans évoluant depuis > 24 sem, érosive et active malgré MTX (NAD ≥ 9, NAG ≥ 6, et soit CRP ≥ 15 mg/l, soit VS > 28 mm)	- anakinra 1 inj sc 100 mg/j + MTX ≥ 10-25 mg/sem N = 253	- réponse clinique aux critères ACR 20 à 24 sem (cf. annexe)	ACR	ACR 20	ACR 50	ACR 70
	Critères d'exclusion bien définis	T : PCB + MTX ≥ 10-25 mg/sem N = 253	II :	PCB	22 %	8 %	2 %
	AINS et corticothérapie ≤ 10 mg/j stable depuis ≥ 4 sem	Pas de différence entre les groupes	- réponse clinique aux critères ACR 50 et 70 à 24 sem	Anakinra	38 %	17%	6 %
	MTX 10-25 mg/sem, à posologie stable depuis ≥ 6 mois N = 506 Calcul du NSN sur l'ACR 20 Analyse en intention de traiter		- réponse clinique ACR 20 soutenue (= 4 mois/6) - amélioration à 24 sem des composants individuels du score ACR - tolérance	100 mg/j	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,05
				OR réponse ACR 20 = 2,36 [IC 1,55, 3,62] OR réponse ACR 50 = 2,61 [IC 1,46, 4,84] OR réponse ACR 70 = 3,14 [IC 1,16, 10,06]			

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, NSN = nombre de sujets nécessaire, MTX = méthotrexate, po = *per os*, sc = sous-cutané, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, OR = *odds-ratio*, PCB = placebo.

Commentaires

Étude Bresnihan *et al.* 1998 (141)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : l'âge moyen est de 53,1 an, le FR est positif chez 70 % des patients, les érosions sont présentes chez 73 % des patients, l'évolution de la maladie est de 3,9 ans sous anakinra *versus* 3,3 ans sous placebo. Le nombre moyen de DMARD antérieurs reçus par les patients est de 1 (MTX = 36 %), 83,5 % des patients reçoivent un AINS, les corticoïdes *per os* sont présents chez 42,6 % des patients, le NAD varie de 32 à 35, le NAG de 25 à 26, le HAQ moyen est 1,5-1,6, et la VS est égale à 45 mm.

Tolérance : les sorties d'essai sont comprises entre 19 % et 27 % selon les groupes de traitements. Les événements secondaires sévères sont compris entre 8 et 16 % selon les groupes. Sont rapportées : 7 infections sévères (1 dans le groupe placebo et 6 dans le groupe ANA), 3 neutropénies, et 2 néoplasies dans le groupe ANA considérées par les auteurs sans rapport avec le traitement. Les effets secondaires les plus fréquents sont : une réaction au point d'injection (25 % pour le groupe placebo et 81 % pour le groupe ANA, réaction dose-dépendante), une aggravation des douleurs articulaires, des céphalées, des infections pulmonaires et urinaires et des syndromes grippaux.

Étude Cohen *et al.* 2002 (142)

Les caractéristiques des populations sont : le FR est positif chez 73 à 83 % des patients, la durée d'évolution de la PR varie de 6,3-8,8 ans, le nombre de DMARD antérieur(s) (MTX exclu) varie de 1,4 à 2,1.

Efficacité : cette étude montre l'existence d'une relation dose-réponse sur les critères de réponse ACR 20 ($p = 0,001$) avec apparition d'un plateau à 1 mg/kg. La réponse ACR 20 indique des résultats dès les 2-4 semaines dans le groupe 1 mg/kg et 2 mg/kg. La réponse ACR 20 indique des résultats à 24 semaines qui sont confirmés pour le groupe 1mg/kg (réponse ACR 20 = 42 % *versus* 23 % pour le placebo ($p = 0,018$)). Mais les résultats ne sont pas significatifs pour les autres groupes de traitements.

Les résultats sont significatifs à 12 semaines pour les paramètres du score de réponse ACR pris isolément (posologie à 1 et à 2 mg/kg) et sont : l'EVA activité maladie patient et médecin, le HAQ et la VS. Les résultats ne sont pas significatifs pour le NAD, le NAG, l'EVA douleur, la CRP et la raideur matinale.

La réponse clinique ACR 20 est maintenue à 12 semaines : placebo = 15 % ; anakinra à 1 mg/kg = 31 % ($p = 0,0039$) avec un OR de la réponse ACR 20 égal à 2,9, les résultats ne sont pas significatifs pour les autres dosages.

Tolérance : les sorties d'essai varient de 16 à 26 % selon les groupes de traitements. Les sorties d'essai sont liées à un manque d'efficacité et à des effets secondaires. Les effets secondaires les plus fréquents sont : la réaction au point d'injection (19 % pour le placebo à 64 % pour le groupe ANA, dose-dépendante), les céphalées, les infections pulmonaires et sinusites, une leucopénie (1,2 %). Il n'y a pas d'infections sévères. Les anticorps anti-anakinra sont retrouvés transitoirement chez 2,7 % des patients dans le groupe intervention.

Étude Cohen *et al.* 2004 (143)

Efficacité : une réponse clinique ACR 20 est obtenue dès la 4^e semaine. Les résultats sont significatifs pour tous les paramètres du score de réponse ACR pris isolément sauf le NAG. Une réponse ACR 20 soutenue correspond à une réponse ACR 20 obtenue durant au moins 4 mois sur les 6 mois qui précèdent. La réponse clinique ACR 20 soutenue est pour le groupe placebo de 12 % *versus* anakinra 100 mg qui est égale à 27 % ($p < 0,001$).

Tolérance : les effets secondaires graves (4 pour le groupe ANA % *versus* 3 % pour le groupe placebo) et les sorties d'essai pour effet secondaires graves sont similaires dans les 2 groupes. Les effets secondaires les plus fréquents sont la réaction au point d'injection (65 % pour le groupe ANA *versus* 24 % pour le groupe placebo), surtout dans le premier mois de traitement, et les infections pulmonaires. Le taux d'infections est similaire dans les 2 groupes (33 % pour le groupe ANA *versus* 26 % pour le groupe placebo). Les infections

sévères sont rares (0,8 % dans les 2 groupes) anakinra 2 mg/kg = 35 % (p = 0,013) avec un OR de la réponse l'ACR 20 égal à 3,7.

Conclusion de ces RCT sur l'anakinra

L'ANA est cliniquement efficace dans la PR établie utilisé seul ou en association avec le MTX. Les posologies optimales se rapprochent de 100 mg/j. Les données disponibles de la littérature ne permettent pas de conclure sur l'efficacité structurale de l'ANA.

Il n'y a pas de comparaison directe *versus* MTX ou *versus* autre biothérapie disponible dans la littérature.

RCT tolérance

Une étude est détaillée ci-dessous (144).

recommandation suspendue

Tableau 31. Tolérance de l'anakinra dans le traitement de la PR établie : RCT					
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I)	Résultats et signification (IC à 95 %)	
				Population	Tolérance
Fleischmann et al., 2003 (144) Niveau de preuve 2-3	RCT multicentrique double aveugle PR critères ACR 1987 > 18 ans évoluant depuis ≥ 3 mois, FR + et active (NAG ≥ 3, NAD ≥ 3 ou RM ≥ 45 min) Comorbidités variées TTT autorisés : AINS et corticothérapie stables depuis 1 mois, et DMARD (sauf anti-TNF) stables depuis 2 mois Critères d'exclusion bien définis N = 1 414 randomisés mais étude sur 1 399 patients Pas de calcul du NSN Analyse en intention de traiter	I : - anakinra 1 inj sc 100 mg/j N = 1 116 T : placebo N = 283 Pas de différence entre les groupes	Tolérance à 6 mois sur : - effets secondaires (dont infections) - effets secondaires graves - sortie d'essai pour effet secondaire - décès	Âge = 54,6 vs 55,7 ans Durée d'évolution = 10,2 vs 10,7 ans Prise d'AINS = 87,2 vs 86,2 % Prise de stéroïdes concomitante = 57 vs 60,8 % Absence de DMARD = 21 % Prise de MTX = 51,9 vs 59,4 % Prise d'autres DMARDs (HCQ, SSZ, LEF) = 47,7 % dans les 2 groupes NAD = 22,6 dans les 2 groupes NAG = 18,8 et 18,3 PCB CRP = 2,7 mg/dl dans les 2 groupes Comorbidités = asthme, diabète, BPCO, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque	Effets secondaires = 92 vs 92,2 % PCB p = 1 Réaction au point d'injection = 73 vs 33 % Aggravation de la PR = 20 vs 27 % Infections = 41,2 vs 43,1 % p = 0,5 Effets secondaires graves = 7,7 % vs 7,8 % placebo = 1 Infections sévères = 2,1 % vs 0,4 % placebo = 0,068 Néoplasies = 0,4 % vs 1,8 % (4 et 5 événements) Sortie pour effets secondaires = 13,4 % vs 9,2 % placebo p = 0,057 Décès = 0,4 % dans les 2 groupes p = 1

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitements de fond, FR = facteur rhumatoïde, RM = raideur matinale, NSN = nombre de sujets nécessaires, MTX = méthotrexate, HCQ = hydroxychloroquine, SSZ = sulfasalazine, LEF = léflunomide, sc = sous-cutané, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS=vitesse de sédimentation, CRP=C-réactive protéine, OR = *odds-ratio*, RR = risque relatif, ns = non significatif. BPCO = broncho-pneumopathie chronique obstructive, IDM = infarctus du myocarde, ATCD = antécédent.

Commentaires

Aucune définition claire d'un effet secondaire grave ni d'une infection sévère n'est donnée dans la publication (144). Les effets secondaires les plus fréquents sont la réaction au point d'injection, l'érythème, le prurit, les rash de sévérité modérée qui surviennent dans le premier groupe de traitement. Parmi les effets secondaires graves sont rapportés : l'aggravation de la PR qui est le plus fréquent (0,9 % dans le groupe ANA *versus* 1,8 % pour le groupe placebo) des événements graves. Sont rapportées également : les infections pulmonaires, les sinusites, les infections sévères : pneumonie, cellulite. Aucune infection opportuniste n'est répertoriée. Dans l'analyse par sous-groupes (traitements concomitants ou comorbidités), aucun facteur de risque n'est retrouvé en dehors de l'asthme (non significatif). Cinq décès sont rapportés et considérés par les auteurs sans rapport avec le traitement, 4 dans le groupe ANA (= 0,4 %) [(détresse respiratoire sur pneumopathie interstitielle), suicide (sur ATCD dépressifs), mélanome (sur ATCD), hémorragie digestive (sur ATCD d'ulcère)], et 1 dans le groupe placebo (= 0,4 %) (infarctus du myocarde).

Le maintien thérapeutique à 6 mois observé est de 78,4 % dans le groupe ANA *versus* 81,3 % dans le groupe placebo. Les sorties d'essai sont moins fréquentes chez les patients sous MTX ou sous d'autres DMARD au sein du groupe anakinra. Une formation d'anticorps anti-anakinra est rapportée chez 9 patients du groupe anakinra, de façon transitoire et sans incidence sur l'efficacité, selon les auteurs.

Conclusion : il n'est pas mis en évidence de différence entre ANA et placebo ou MTX concernant les sorties d'essai pour les effets secondaires graves et les infections sévères à 6 mois.

Autres études

Trois cent neuf patients sur les 472 inclus dans une étude (141) participent à une extension sur 52 semaines supplémentaires (145) (niveau de preuve 3).

Les patients qui avaient reçu le placebo sont randomisés dans un des 3 groupes de traitement, et ceux recevant l'anakinra poursuivent l'anakinra à la même posologie.

En moyenne, parmi les patients poursuivant l'anakinra, 46 % sont répondeurs ACR 20 à 6 mois (critère de jugement principal), sans que soit dégagé un effet dose. Parmi les patients initiant l'anakinra, 51 % sont répondeurs ACR 20 à 6 mois, avec une meilleure réponse dans le bras 150 mg/j (64 %). Les réponses ACR 50 et ACR 70 sont également confirmées, que les patients débutent ou poursuivent l'anakinra.

L'évaluation structurale montre que le ralentissement de la progression radiographique observée dans les groupes anakinra dans l'étude (141) est confirmé. Il faut signaler toutefois un nombre important de sorties d'essai (91 patients sur 309), 46 sorties pour effets secondaires et 26 sorties pour inefficacité sont rapportées. Ce nombre de sorties est similaire à la première phase de l'étude (141) et il n'existe pas de différence entre les bras de traitements de l'étude.

Cohen et al. ont repris la population incluse dans l'étude (142) en prenant comme critère de jugement principal l'indice fonctionnel HAQ à 24 semaines (146) (niveau de preuve 3). Les populations sont similaires à l'état initial, pour le score HAQ (de 1,3 à 1,5). Les résultats montrent une amélioration de l'indice HAQ qui est dépendant de la dose d'anakinra reçue ($p = 0,0014$).

Le changement moyen du score HAQ à 24 semaines est pour le groupe placebo = - 0,15, pour le groupe 0,04 mg/kg = - 0,25 (non significatif), pour le groupe 0,1 mg/kg = - 0,33 (non significatif), pour le groupe 0,4 mg/kg = - 0,24 (non significatif), pour le groupe 1 mg/kg = - 0,37 ($p < 0,05$ *versus* placebo), pour le groupe 2 mg/kg = - 0,51 ($p < 0,01$ *versus* placebo).

L'amélioration de l'indice HAQ supérieur à 0,22 est pour le groupe placebo de 40,5 % *versus* pour le groupe 1 mg/kg de 62,7 % et pour le groupe 2 mg/kg de 65,3 %. L'amélioration de l'indice HAQ est significatif dès la quatrième semaine dans les 2 groupes 1 mg/kg et 2 mg/kg.

Bresnihan et al. (147) (niveau de preuve 3) s'intéressent à l'effet structural d'ANA à long terme évalué à partir de la cohorte de PR du RCT initial (141) qui participait à la phase d'extension de 24 semaines (soit 48 semaines au total) supplémentaires. Les patients qui avaient reçu le placebo reçoivent ANA dont la dose est tirée au sort. Les critères de jugement appartiennent aux critères secondaires du RCT initial et sont le score de Sharp modifié à 48 semaines, le score d'érosions et le score de pincements. Sur les 472 PR incluses dans le RCT, 236 sont analysables. À 48 semaines, la variation moyenne du score de Sharp est de 1,18, significativement inférieure à la variation de 1,82 observée à 24 semaines ($p < 0,001$). Le bénéfice structural se fait à la fois sur les érosions et le score de pincements.

Schiff et al. (148) (niveau de preuve 3) ont repris la population incluse dans l'étude de Fleischmann **et al.** (144) en évaluant un sous-groupe de patients considérés comme à haut risque de développer un effet secondaire (patients ayant un ATCD d'événement cardiovasculaire, pulmonaire, relatif au SNC, une infection, un diabète, une néoplasie, une insuffisance rénale). 951 ont au moins une comorbidité [(ANA = 755 (68 %) et le placebo = 196 (69 %) *versus* 448 patients de l'étude qui n'ont pas de comorbidités (ANA = 361 et placebo = 87)].

Dans ce groupe, il n'est pas retrouvé de différence d'incidence concernant les événements secondaires (93,4 % dans les bras ANA et placebo) ou les événements infectieux (42,4 % ANA *versus* 45,4 % placebo) entre les 2 groupes de traitement. Il n'existe pas non plus de majoration du risque d'infection sévère dans ce groupe à risque par rapport à l'ensemble de la population étudiée (2,5 % *versus* 2,1 %). Par contre, on note une légère majoration du risque d'effets secondaires, d'infections et d'infections sévères dans le groupe présentant des comorbidités associées par rapport au groupe témoin, indépendamment des traitements reçus. Il est à noter que les degrés de significativité (p) ne sont pas précisés.

Tesser et al. (149) (niveau de preuve 3) ont également repris la population incluse dans l'étude de Fleischmann **et al.** (144) en évaluant l'impact des traitements associés sur la tolérance de l'anakinra. Le profil d'événements secondaires est similaire entre les patients prenant une statine, un traitement antihypertenseur et un traitement antidiabétique. L'ajout de l'ANA sur l'ordonnance du patient prenant du MTX n'entraîne pas de majoration des infections pulmonaires hautes (14,5 % *versus* 23 % placebo), ou des effets secondaires graves (6,9 % *versus* 7 % placebo). Les résultats sont similaires chez les patients prenant un autre DMARD, une combinaison de traitements de fond, un AINS ou des corticoïdes. Par contre, dans le sous-groupe recevant des AINS ou des corticoïdes non associés à des DMARD, on relève une majoration de l'incidence d'infections sévères dans le groupe ANA (4,5 %) et dans le groupe placebo (4,2 %) par rapport à la population générale (ANA = 2,1 % et placebo = 0,4 %). On note également une majoration pour l'incidence d'événements secondaires graves (ANA = 16,1 % et placebo = 12,5 %) par rapport à la population générale (ANA = 7,7 % et placebo = 7,8 %). Il est à noter que les degrés de significativité (p) ne sont pas précisés.

Un argumentaire de HTA (Health Technology Assessment) (140) (niveau de preuve 3) étudie l'efficacité et le rapport coût/efficacité de l'anakinra dans la PR de l'adulte. Une comparaison de l'anakinra *versus* le MTX et les anti-TNF alpha quelle que soit leur posologie est proposée à partir de 4 essais (2 ANA, 1 ETA, 1 INF). En utilisant la méthode de comparaison indirecte ajustée, la différence de risque d'obtenir une réponse ACR 20 à 6 mois pour ANA et ETA, et une réponse ACR 20 à 1 an pour INF, est représentée dans le tableau ci-dessous (un résultat positif indique une supériorité du premier traitement de la comparaison, un résultat négatif indique une supériorité du deuxième traitement de la comparaison).

	ACR 20
Anti-TNF + MTX <i>versus</i> MTX	0,37 [IC 0,28, 0,45]
ANA + MTX <i>versus</i> MTX	0,16 [IC 0,09, 0,23]
ANA + MTX <i>versus</i> anti-TNF + MTX	- 0,21 [IC - 0,32, - 0,10]

Selon cette revue ANA associé au MTX semble donc moins efficace que les anti-TNF alpha associés au MTX sur le critère ACR 20 retenu.

Watt et Cobby (150) (niveau de preuve 3) reprennent l'étude de Bresnihan *et al.* (141), essai multicentrique randomisé de l'ANA contre placebo portant sur 346 PR, et analysent l'efficacité radiologique d'ANA comparé au placebo. Le critère d'évaluation est le score de Larsen et le score d'érosions. À 24 semaines le score de Larsen s'est aggravé en moyenne de 6,49 points dans le groupe placebo contre 3,53, 4,19 et 3,90 points respectivement dans les groupes 30, 75 et 150 mg/d d'anakinra. L'aggravation globale sous ANA est de 3,86 unités, significativement inférieure à celle du groupe placebo ($p = 0,034$), soit une réduction de 41 % du score de Larsen. De même le score d'érosions est significativement inférieur chez les PR traitées par ANA comparativement au bras placebo ($p = 0,001$) soit une réduction de 47 % du score d'érosion par rapport au placebo. 17 % n'ont aucune progression radiologique sous placebo contre 28 % sous ANA ($p = 0,026$). Les nouvelles érosions se développent surtout chez les patients dont la durée d'évolution est supérieure à 2 ans (61 % *versus* 48 %, $p = 0,05$). Cette étude démontre donc l'efficacité structurale d'ANA comparé au placebo.

Position des recommandations internationales sur l'anakinra

Recommandations de la *British Society for Rheumatology* (133)

L'ANA est indiqué dans la PR répondant aux critères ACR 1987, active (DAS 28 > 5,1 à 2 consultations espacées de 4 semaines) en cas d'échec de 2 DMARD dont le MTX. Un échec est défini par l'essai d'au moins 6 mois du traitement dont 2 mois à la posologie maximale tolérée ou un essai de moins de 6 mois du fait d'une intolérance mais avec au moins 2 mois de traitement à la dose thérapeutique.

L'ANA est contre-indiqué en cas de neutropénie (< 1 500), de grossesse, d'allaitement et d'infection active. Des précautions doivent être prises chez les patients prédisposés aux infections (ulcères cutanés chroniques, antécédents d'arthrite septique ou d'infection sur prothèse datant de moins de 12 mois, infections broncho-pulmonaires à répétition, sonde urinaire à demeure). L'anakinra ne doit pas être prescrit s'il existe des antécédents de cancer de moins de 10 ans, en cas de lésions précancéreuses autres qu'un carcinome basocellulaire.

L'ANA doit être interrompu en cas d'infection sévère, de neutropénie persistante, de néoplasie, de toxicité, de grossesse, d'infections récurrentes, d'inefficacité (pas d'amélioration après 3 mois, une amélioration étant définie comme une baisse du DAS 28 > 1,2 ou un DAS 28 < 3,2).

► Conclusion générale de l'anakinra

Efficacité : l'efficacité clinique de l'ANA est démontrée dans la PR établie et est de faible amplitude lorsqu'il est utilisé en monothérapie (141) (niveau de preuve 2).

L'efficacité est démontrée en association avec le MTX à des doses supérieures à 1 mg/kg/j (143) (niveau de preuve 1) (142) (niveau de preuve 3).

Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur l'efficacité structurale de l'ANA (141) (niveau de preuve 2).

Tolérance : Il n'est pas mis en évidence de différence entre ANA et placebo ou MTX concernant les sorties d'essai pour les effets secondaires graves, et les infections sévères à 6 mois (144) (niveau de preuve 2). Cette tolérance est conservée quels que soient les comorbidités associées (148) (niveau de preuve 3) et les traitements associés (149) (niveau de preuve 3).

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur la tolérance et le maintien de l'effet à long terme. Les réactions au point d'injection sont fréquentes dans les études citées.

► Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique spécifique du CD 20, récepteur situé à la surface du lymphocyte B. La liaison du rituximab au CD 20 entraîne la destruction des LB par lyse dépendant du complément, la cytotoxicité est dépendante des anticorps et de l'apoptose.

Le schéma d'administration recommandé par le RCP et celui utilisé dans la PR est de 2 perfusions de rituximab 1 000mg iv à 15 jours d'intervalle, qui assurent un effet prolongé. L'association au MTX est conseillée. Les perfusions sont précédées de l'administration de 100 mg iv de méthylprednisolone pour diminuer la survenue de réactions aiguës à la perfusion. Concernant le retraitement, le RCP précise que l'intervalle entre les 2 traitements ne doit pas être inférieur à 16 semaines.

Deux RCT sont détaillés ci-dessous (151,152).

recommandation suspendue

Tableau 32. Rituximab dans le traitement de la PR établie : RCT								
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)				
				Réponse ACR et EULAR à 6 mois				
Edwards et al., 2004 (151) Niveau de preuve 1	RCT multicentrique	I :	I :		PCB + MTX	RTX	RTX + CYC	RTX + MTX
	PR critères ACR 1987 > 21 ans, FR + et active malgré MTX ≥ 10 mg/sem (NAD ≥ 8, NAG ≥ 8, et 2 des critères suivants : CRP ≥ 15 mg/l ou VS >28 mm ou RM ≥ 45 min)	- Rituximab 1 000 mg iv à J1 & J15 N = 40	- réponse clinique aux critères ACR 50 à 6 mois (cf. annexe)	ACR 50	13 %	33 % p = 0,059	41 % p =0,005	43 % p = 0,005
	Critères d'exclusion bien définis	- Rituximab 1 000 mg iv à J 1 & J 15 + CYC 750 mg à J3 & J17 N = 41	II : - réponse clinique aux critères ACR 20, 70 et EULAR 1996 (indice DAS)	ACR 20	38 %	65 % p = 0,025	76 % p = 0,001	73 % p = 0,003
	AINS et corticothérapie ≤ 12,5 mg/j autorisés	- Rituximab 1 000 mg iv à J1 & J15 + MTX ≥ 10 mg/sem N = 40	- sorties d'essai, fréquence des effets secondaires	ACR 70	5 %	15 % ns	15 % ns	23 % p = 0,0048
	MTX depuis ≥ 16 sem, à posologie stable depuis ≥ 4 sem N = 161			Modif DAS 28	- 1,3 +/- 1,2	- 2,2 +/- 1,4 p = 0,0002	- 2,6 +/- 1,5 p < 0,001	- 2,6 +/- 1,3 p < 0,001
	Calcul du NSN sur l'ACR 50			Réponse Eular modérée à bonne	50 %	85 % p = 0,002	85 % p = 0,001	83 % p = 0,004
	Analyse en intention de traiter	T : PCB + MTX ≥ 10 mg/sem N = 40 Pas de différence entre les groupes		p = versus placebo				

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitements de fond, FR = facteur rhumatoïde, RM = raideur matinale, NSN = nombre de sujets nécessaires, MTX = méthotrexate, iv = intra-veineux, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, DAS = Disease Activity Score, ns = non significatif, PCB = placebo, CYC = cyclophosphamide.

Tableau 32 (suite). Rituximab dans le traitement de la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugements principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
				Réponse EULAR à 6 mois			
Emery <i>et al.</i> , 2006 (152) Niveau de preuve 1 Étude DANCER	RCT multicentrique double aveugle	I :	I :		PCB+ MTX	RTX 500 mgx2	RTX 1g x 2
	PR critères ACR 1987 > 6 mois, âge 18-80 ans, FR + et active malgré DMARD incluant les biothérapies (NAD ≥ 8, NAG ≥ 8, et CRP ≥ 1,5 mg/dl ou VS > 28 mm)	- rituximab 500 mg iv à J1 & J15 + MTX (10-25 mg/sem) N = 124	- réponse clinique aux critères ACR 20 à 6 mois (cf. annexe)				
	Critères d'exclusion bien définis	- Rituximab 1 000 mg iv à J1 & J15 + MTX (10-25 mg/sem) N = 192	II :	ACR 20	28 %	55 % p < 0,0001	54 % p < 0,0001
	AINS et corticothérapie ≤ 10 mg/j stable depuis 4 sem autorisés	T : PCB + MTX (10- 25 mg/sem) N = 149	- réponse clinique aux critères ACR 50, 70 et EULAR 1996 (indice DAS)	ACR 50	13%	33 % p < 0,001	34 % p < 0,001
	MTX depuis ≥ 12 sem, à posologie stable depuis ≥ 4 sem	Chacun des 3 groupes reçoit des corticoïdes selon 3 schémas différents :	- fatigue (indice FACIT- F)				
	Autres DMARD arrêtés depuis 4-8 sem	- méthylprednisolone 100mg iv à J1 & J15	- paramètres individuels des critères de réponse ACR	ACR 70	5 %	13 % p < 0,05	20 % p < 0,05
	N = 465	- méthylprednisolone 100 mg iv à J1 & J15	- fréquence des effets secondaires	Modif DAS 28	- 0,67	- 1,79 p < 0,0001	- 2,05 p < 0,0001
	Calcul du NSN sur l'ACR 20	+ prednisolone po 60 mg J2-7 et 30 mg J8-14	- taux de LB CD19+				
	Pas de test global	Placebo		Réponse EULAR bonne à modérée	37 %	73 % p < 0,0001	67 % p = 0,001
	Analyse en intention de traiter pour le critère principal	Pas de différence entre les groupes		Comparaison 2x1g versus 2 x 500 mg : OR réponse ACR 20 = 0,93 p = 0,768 p = <i>versus</i> PCB			

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitements de fond, FR = facteur rhumatoïde, RM = raideur matinale, NSN = nombre de sujets nécessaires, MTX = méthotrexate, iv = intra-veineux, *po* = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, DAS = Disease Activity Score, ns = non significatif, PCB = placebo, CYC = cyclophosphamide, LB = lymphocytes B.

Commentaires

Étude Edwards *et al.* (151)

Dans tous les groupes de traitement les patients sont traités par corticothérapie iv (méthylprednisolone 100 mg) à J1, J3, J15, J17 et *per os* (prednisolone 60 mg/j à J2 et J4-J7 et 30 mg/j J8-14).

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : l'âge moyen est de 53-54 ans, la durée d'évolution de la PR varie de 9 à 12 ans, le nombre de DMARD antérieurs est de 2,5, le DAS 28 moyen est de 6,8, la posologie de MTX varie de 12,5 à 15 mg/sem.

Efficacité : les résultats à 1 an sont significatifs pour les groupes RTX + (MTX ou CYC) *versus* MTX. Les réponses ACR montrent une tendance à diminuer avec le temps : par exemple, la réponse ACR 20 est pour le groupe placebo = 20 %, pour le groupe RTX = 33 % (non significatif), pour le groupe RTX + CYC = 49 % ($p = 0.01$), et pour le groupe RTX + MTX = 65 % ($p < 0,001$).

On note une déplétion lymphocytaire B et une baisse du FR persistants à 24 semaines, sans baisse des immunoglobulines.

Tolérance : les effets secondaires correspondent à 6 sorties d'essai (2 pour aggravation de la PR, 4 pour effets secondaires (hypotension, infections, insuffisance rénale). Les effets secondaires sont fréquents (73-85 %), d'intensité modérée et surviennent lors de la première perfusion (30-45 %) des patients traités. Les infections sévères atteignent 3,3 % des patients traités *versus* 2,5 % des patients sous placebo.

Conclusion : le rituximab est efficace en association à MTX ou à CYC dans le traitement de la PR établie sur les critères ACR 20 et ACR 50 et sur les critères EULAR à 6 mois.

En monothérapie le rituximab ne démontre son efficacité *versus* placebo que sur les critères ACR 20 et sur les critères EULAR à 6 mois.

Les données structurales ne sont pas disponibles.

En ce qui concerne son profil de tolérance, il n'est pas mis en évidence d'augmentation des infections sévères.

Étude Emery *et al.* (152)

Les caractéristiques des populations étudiées sont les suivantes : l'âge est de 51 ans, la durée d'évolution de la PR varie de 9,3 à 11,1 ans, le FR est positif chez 380 patients sur 425, le nombre de DMARD antérieur(s) est de 2,2 à 2,5 (HCQ = 38-68 % des patients, les agents immunosuppresseurs = 24-44 % des patients, les biothérapies = 29 % des patients), le DAS 28 moyen est de 6,8.

Les auteurs n'expliquent pas pourquoi les effectifs des différents groupes sont différents.

Efficacité : il n'y a pas de différence d'efficacité mise en évidence entre les posologies de RTX, sauf pour le pourcentage de répondeurs ACR 70 qui est plus fréquent dans le groupe 2 x 1 000 mg. Aucune influence de la corticothérapie n'est démontrée sur le pourcentage de répondeurs ACR 20 ($p = 0,166$), sauf à la quatrième semaine. On note une amélioration des critères de réponse ACR progressive sur la période supérieure à 12 semaines. Le pourcentage de répondeurs ACR 20 est plus faible dans le sous-groupe ayant déjà été traité par des biothérapies.

Les critères secondaires d'efficacité sont mesurés à 24 semaines. L'évolution du HAQ est de - 0,16 pour le groupe placebo *versus* - 0,43 et - 0,49 pour les groupes RTX. L'amélioration de la fatigue est de 4 % pour le groupe placebo *versus* 20 et 28 % pour les groupes RTX.

Tolérance : les sorties d'essai observées sont de 35 % sous placebo *versus* 9 % et 14 % dans les 2 groupes RTX. Les effets secondaires notifiés sont de 70 % pour le groupe placebo *versus* 81 % et 85 % pour les 2 groupes RTX. Les effets secondaires sévères sont de 18 % pour le groupe placebo *versus* 17 % et 18 % pour les groupes RTX. Les événements secondaires les plus fréquents sont une réaction à la perfusion (18 % sous placebo *versus* sous 31 % et 38 % sous RTX) se manifestant par un prurit, une hyperthermie, un rash, une réaction allergique, une variation de TA). La réaction à la perfusion apparaît préférentiellement lors de la première perfusion. Les corticoïdes iv réduisent ces réactions respectivement de 32 % et 37 % à 19 % et 29 % pour les 2 groupes de patients traités par RTX. Aucun bénéfice de la prednisolone n'est démontré sur la baisse

des réactions à la deuxième perfusion. Les autres effets secondaires observés les plus fréquents sont : une aggravation de la PR, des céphalées, des nausées, des infections (28 % pour le placebo *versus* 35 % pour les 2 groupes RTX). Six infections sévères sont relatées pour les groupes de traitement (2 dans le bras placebo, 4 dans le bras 1 000 x 2). Aucune infection opportuniste ou tuberculose ne sont observées. On note la présence d'une déplétion lymphocytaire B qui persiste jusqu'à 16 semaines, sans baisse des immunoglobulines. On note une apparition des anticorps anti-RTX (chez 4,2 % chez les patients recevant 2 x 500 mg/sem et 2,7 % dans le groupe 2 x 1 000 mg/sem. Cette apparition est sans incidence sur l'efficacité selon les auteurs.

Conclusion : aucune différence d'efficacité n'est mise en évidence entre les posologies de 500 x 2 et 1 000 x 2 mg. La corticothérapie diminue l'incidence des réactions à la perfusion mais n'entraîne pas d'amélioration de l'efficacité à 6 mois. Concernant la tolérance on observe une augmentation des infections dans les groupes RTX mais pas d'augmentation du risque d'infections sévères, de tuberculoses ni d'infections opportunistes. Aucune donnée structurale n'est disponible.

Autres études

Cohen et al. (153) (Essai REFLEX, niveau de preuve 2) ont évalué l'efficacité et la tolérance du RTX (2 perfusions de 1 000 mg chacune) en association au MTX, comparé au placebo + MTX dans un RCT multicentrique sur 24 semaines, chez des patients présentant une PR établie (de plus de 6 mois) et active et présentant au moins une érosion radiographique avec réponse inadéquate ou intolérance aux anti-TNF alpha (INF, ETA ou ADA).

Le nombre de sujets nécessaire est calculé sur le critère d'évaluation principal (pourcentage de répondeurs ACR 20 à 24 semaines), l'analyse se fait en intention de traiter. 520 patients sont inclus et randomisés en 2 bras (RTX + MTX *versus* placebo + MTX). La durée d'évolution de la PR est de 11,7 à 12,1 ans. 79 % des patients ont un FR positif. Le DAS 28 initial est de 6,8-6,9. 60 % des patients ont utilisés un anti-TNF alpha, 31 % en ont utilisé 2 et 9 % en ont utilisé 3.

À 24 semaines, le pourcentage de répondeurs ACR 20 est de 51 % dans le groupe RTX *versus* 18 % dans le groupe placebo + MTX ($p < 0,0001$). La différence entre les 2 groupes de traitement est significative dès la 8^e semaine. Concernant les critères secondaires, le pourcentage de répondeurs ACR 50 et 70 est de 27 % et 12 % dans le groupe RTX *versus* 5 % et 1 % dans le groupe placebo + MTX ($p < 0,0001$ pour chaque comparaison).

Une réponse EULAR modérée à bonne est également plus souvent obtenue dans le groupe RTX que placebo + MTX (65 % *versus* 22 %). L'amélioration du HAQ est significative en faveur du RTX ($p < 0,0001$).

L'efficacité structurale a été évaluée à 6 mois sur le score de Sharp modifié par Genant, mais le nombre de sujets n'est pas calculé sur ce critère. La lecture des radios se fait par 2 lecteurs en aveugle pour le traitement. La chronologie et la reproductibilité de la mesure ne sont pas précisées. À 24 semaines, le ralentissement de la progression radiographique est meilleur dans le groupe RTX concernant le score de pincements ($p = 0,016$) mais la différence entre les groupes n'est pas significative concernant le score d'érosions, le score de Sharp total et le pourcentage de patients avec apparition d'une nouvelle érosion.

Le taux d'infections sévères est de 5,2 % patients/année dans le groupe RTX *versus* 3,7 % dans le groupe placebo + MTX mais le taux d'infections globales est plus élevé dans le groupe placebo + MTX (155 % patients/année *versus* 138 % patients/année). Il n'est pas rapporté d'infection opportuniste, de tuberculose ou de décès.

L'article de **Smolen et al.** (154) (niveau de preuve 4) est un consensus d'experts européens et canadiens.

L'indication du RTX est la PR active avec une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNF alpha. Il est possible de proposer RTX aux patients ayant une contre-indication aux anti-TNF alpha (lymphome) et une réponse inadéquate aux DMARD (MTX).

Le bilan préthérapeutique doit comprendre un interrogatoire et un examen clinique à la recherche de contre-indications, une radiographie de thorax, des analyses sanguines de routine, un dosage des immunoglobulines, une sérologie hépatite B.

Le traitement comprend une dose de RTX de 2 injections de 1 000 mg iv séparées par 2 semaines d'intervalle, une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone, un traitement par MTX pour augmenter l'efficacité.

Une réponse minimale est une diminution du DAS 28 supérieure à 1,2 (ou critère composite équivalent). L'objectif thérapeutique est un faible niveau d'activité (DAS 28 < 3,2) ou une rémission (DAS 28 < 2,6). L'objectif du traitement est l'amélioration de la fonction et de la qualité de vie, évaluées à 16 mois.

Le traitement peut être répété chez les répondeurs après 24 semaines s'il existe une activité résiduelle (DAS 28 > 3,2) ou une rechute secondaire (aggravation du DAS 28 > 0,6)

Tolérance : les effets indésirables sont les réactions à l'injection (30-35 % à la première, moins à la deuxième injection), les infections sévères (rares). Les infections opportunistes (dont la tuberculose) n'ont pas été rapportées dans la PR.

Les contre-indications sont : une allergie au RTX, les comorbidités dont les infections actives, l'insuffisance cardiaque sévère et la grossesse.

► Conclusion générale sur rituximab

Efficacité : dans la PR établie, l'efficacité clinique de 2 perfusions de rituximab en association au MTX est démontrée *versus* MTX sur tous les critères ACR et sur la réponse EULAR à 6 mois et à 1 an chez des patients insuffisamment répondeurs aux biothérapies (152) (niveau de preuve 1), (153) (niveau de preuve 2) et au MTX (151) (niveau de preuve 1).

Dans une étude, il est possible d'utiliser le RTX associé au CYC en remplacement du MTX, avec une efficacité démontrée *versus* MTX sur les mêmes critères cliniques à 6 mois et à 1 an chez des patients insuffisamment répondeurs au MTX (151) (niveau de preuve 1).

Cette même étude démontre une efficacité de 2 perfusions de RTX en monothérapie *versus* MTX sur les critères ACR 20 et sur la réponse EULAR à 6 mois, mais pas à 1 an (151) (niveau de preuve 1).

Dans une étude il n'est pas mis en évidence de différence d'efficacité entre les doses de 500 mg/semx2 *versus* 1 000 mg/sem x 2 (152).

Une prémédication par corticoïdes iv est nécessaire afin d'éviter les réactions à la perfusion (152) (niveau de preuve 1).

Des données complémentaires sont en attente pour conclure sur l'efficacité structurale du RTX.

Aucune information n'est actuellement disponible sur les données d'efficacité en cas de retraitement par rituximab.

Tolérance : il est mis en évidence une augmentation des infections dans les groupes RTX mais pas d'augmentation du risque de tuberculose et d'infection opportuniste à 6 mois. Il n'existe pas de données dans la littérature sur la tolérance à long terme.

1.1.10 Efficacité des biothérapies émergentes dans la PR, *versus* placebo ou DMARD

Le nombre d'articles lus concernant ce traitement a été de 20, seuls 17 d'entre eux ont été sélectionnés (recherche 1995-2006). Les autres articles ont été exclus pour les raisons suivantes : méthodologie inadaptée (= 1), revue générale (= 2).

L'abatacept est un traitement émergent dans la PR. Le dossier de ce produit a été soumis aux instances européennes en 2006 et son AMM européenne vient d'être obtenue (son AMM est déjà libellée aux États-Unis). Les résultats concernant son efficacité sont présentés ici.

► **Abatacept**

L'abatacept est une protéine de fusion de l'antigène 4 associée au LT (CTLA-4) liée à une IgG1 qui inhibe la liaison des ligands CD 80 et CD 86 des cellules présentatrices d'antigène au CD 28 du lymphocyte T (LT) et entrave ainsi la stimulation nécessaire à l'activation du LT, interrompant la cascade inflammatoire.

Le schéma d'administration dans les études ci-dessous est de une injection d'ABT 10 mg/kg iv à J1, J15 J30, puis une fois par mois.

RCT

Trois études sont présentées ci-dessous (155-157).

recommandation suspendue

Tableau 33. Abatacept dans le traitement de la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)		Résultats et signification (IC à 95 %)		
Kremer et al., 2003 (155) Niveau de preuve 1	RCT multicentrique PR critères ACR actives malgré MTX > 6 mois (NAD ≥ 12, NAG ≥ 10, CRP > 1 mg/dl) MTX à posologie stable depuis 1 mois, exclusion de tout autre DMARD Corticoïdes ≤ 10 mg/j à posologie stable autorisés Calcul du NSN sur l'ACR 20 Pas de test global Analyse en IDT N = 339 (259 patients ayant complété l'étude) - durée : 6 mois	A : abatacept 10 mg/kg iv à J1, J15, J30 puis tous les mois + MTX N = 115	I : - réponse clinique aux critères ACR 20 à 6 mois (cf. annexe)	À 6 mois ACR 20	PCB + MTX 35,3 %	ABT 2 mg/kg 41,9 % (p = 0,31)	ABT 10 mg/kg 60 % < 0,001)
		B : abatacept 2 mg/kg iv + MTX N = 105	II : - réponse clinique aux critères ACR 50, 70	ACR 50	11,8 %	22,9 % (p < 0,05)	36,5 % (p < 0,001)
		C : placebo + MTX N = 119	- composants individuels du score ACR	ACR 70	1,7 %	10,5 % (p < 0,05)	16,5 % (p < 0,001)
		Pas de différence entre les groupes	- indice DAS - indice de qualité de vie SF-36 (cf. annexe) - sorties d'essai, fréquence des effets secondaires	Arrêt pour Evt indésirable	5,9 %	6,7 %	1,7 %
		Les p sont indiqués <i>versus</i> groupe PCB + MTX					

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitements de fond, FR = facteur rhumatoïde, RM = raideur matinale, NSN = nombre de sujets nécessaire, IDT = intention de traiter, MTX = méthotrexate, ABT = abatacept, iv = intraveineux, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, DAS = *Disease Activity Score*, ns = non significatif, PCB = placebo, Evt = événement.

Tableau 33 (suite). Abatacept dans le traitement de la PR établie : RCT

Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)
Kremer et al., 2006 (156) Niveau de preuve 1 Essai AIM	Essai randomisé contrôlé double aveugle multicentrique polyarthrite rhumatoïde critères ACR > 1 an, âge > 18 ans, actives malgré MTX ≥ 15 mg/sem > 3 mois (NAD ≥ 12, NAG ≥ 10, CRP > 10 mg/l) MTX à posologie stable depuis 1 mois, exclusion de tout autre traitement de fond depuis 1 mois Corticoïdes ≤ 10 mg/j à posologie stable autorisés Critères d'exclusion bien définis Calcul du nombre de sujets nécessaire sur les 3 critères principaux d'évaluation Analyse en intention de traiter N = 652 (547 patients ayant complété l'étude) Durée : 1 an	A : abatacept 10 mg/kg iv à J1, J15, J30 puis tous les mois + MTX ≥ 10 à 15 mg/sem N = 433 B : placebo + MTX N = 219 Pas de différence entre les groupes Adaptation possible des posologies de MTX, de corticoïdes /AINS et ajout d'un autre DMARD possible entre 6 mois et 1 an si réponse insuffisante	I : réponse clinique aux critères ACR 20 à 6 mois (cf. annexe) ; amélioration de l'indice fonctionnel HAQ (cf. annexe) ; évolution du score d'érosion de Sharp modifié (par Genant) à 1 an (2 lecteurs, lecture en aveugle, non chronologique, corrélation intra et inter-observateurs ?) II : réponse clinique aux critères ACR 50, 70 à 6 mois ; réponse clinique aux critères ACR 20, 50, 70 à 1 an (cf. annexe) ; indice de qualité de vie SF-36 (cf.annexe) ; sorties d'essai, fréquence des effets secondaires	1) Réponse clinique à 6 mois : réponse ACR 20 = 67,9 % vs 39,7 % PCB p < 0.001 réponse ACR 50 = 39,9 % vs 16,8 % PCB p < 0.001 réponse ACR 70 = 19,8 % vs 6,5 % PCB p < 0.001 DAS 28 < 2.6 = 14,8 % vs 2,8 % p < 0.001 DAS 28 ≤ 3.2 = 30,1 % vs 10 % p < 0.001 2) Réponse clinique à 1 an : réponse ACR 20 = 73,1 % vs 39,7 % PCB p < 0,001 réponse ACR 50 = 48,3 % vs 18,2 % PCB p < 0,001 réponse ACR 70 = 28,8 % vs 6,1% PCB p < 0,001 DAS 28 < 2.6 = 23,8 % vs 1,9 % p < 0,001 DAS 28 ≤ 3.2 = 42,5 % vs 9,9 % p < 0,001 3) Indice fonctionnel HAQ à 1 an : - amélioration ≥ 0,3 = 63,7 % vs 39,3 % des patients p < 0,001

MTX = méthotrexate, DMARD = traitement de fond, ABT = abatacept, iv = intraveineux, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, DAS = *Disease Activity Score*, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, ns = non significatif, PCB = placebo, IC = intervalle de confiance.

Tableau 33 (suite). Abatacept dans le traitement de la PR établie : RCT				
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)
Kremer et al., 2006 (156) Niveau de preuve 1 Essai AIM	Essai randomisé contrôlé double aveugle multicentrique polyarthrite rhumatoïde critères ACR > 1an, âge > 18 ans, actives malgré MTX ≥ 15 mg/sem > 3 mois (NAD ≥ 12, NAG ≥ 10, CRP > 10 mg/l) MTX à posologie stable depuis 1 mois, exclusion de tout autre traitement de fond depuis 1 mois Corticoïdes ≤ 10 mg/j à posologie stable autorisés Critères d'exclusion bien définis Calcul du nombre de sujets nécessaire sur les 3 critères principaux d'évaluation Analyse en intention de Traiter N = 652 (547 patients ayant complété l'étude) Durée : 1 an	A : abatacept 10 mg/kg iv à J1, J15, J30 puis tous les mois + MTX ≥ 10 à 15 mg/sem N = 433 B : placebo + MTX N = 219 Pas de différence entre les groupes Adaptation possible des posologies de MTX, de corticoïdes /AINS et ajout d'un autre DMARD possible entre 6 mois et 1 an si réponse insuffisante	I : réponse clinique aux critères ACR 20 à 6 mois (cf. annexe) ; amélioration de l'indice fonctionnel HAQ (cf. annexe) ; évolution du score d'érosion de Sharp modifié (par Genant) à 1 an (2 lecteurs, lecture en aveugle, non chronologique, corrélation intra et inter-observateurs ?) II : réponse clinique aux critères ACR 50, 70 à 6 mois ; réponse clinique aux critères ACR 20, 50, 70 à 1 an (cf. annexe) ; indice de qualité de vie SF-36 (cf. annexe) ; sorties d'essai, fréquence des effets secondaires	4) Progression radiologique à 1 an : médiane d'évolution du score d'érosions = 0 [25-75^e 0 ; 1] vs 0,27 [25-75^e 0 ; 1,3] p = 0,029 médiane d'évolution du score de pincements = 0 [25-75^e 0 ; 0,5] vs 0 [25-75^e 0 ; 1] p = 0,009 chiffres vérifiés médiane d'évolution du score global = 0,25 [25-75^e 0 ; 1,8] vs 0,53 [25-75^e 0 ; 2,5] p = 0,0012 Les résultats sont aussi donnés en moyenne mais sans les 25-75^{ème} percentiles, donc non présentés ici. 5) Tolérance : arrêt pour effets secondaires = 4,2 vs 1,8 % arrêt pour inefficacité = 3 vs 18 % effets secondaires = 87,3 % vs 84 % réactions au décours de la perfusion = 24,5 % vs 16,9 % infections sévères = 2,5 % vs 0,9 %

MTX = méthotrexate, DMARD = traitement de fond, ABT = abatacept, iv = intraveineux, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, DAS = *Disease Activity Score*, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, ns = non significatif, PCB = placebo, IC = intervalle de confiance.

Tableau 33 (suite). Abatacept dans le traitement de la PR établie : RCT				
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)
Genovese et al., 2005 (157) Niveau de preuve 2	RCT	I : abatacept 10mg/kg iv à J1, J15, J29 puis /28 j + DMARD	I :	1) Réponse clinique :
	PR critères ACR 1987 > 1 an, avec réponse insuffisante aux anti-TNFα et active (NAD ≥ 12, NAG ≥ 10, CRP ≥ 1mg/dl)	N = 258	réponse clinique aux critères ACR 20 à 6 mois (cf. annexe) qualité de vie (amélioration indice HAQ ≥ 0.3) à 6 mois	- réponse ACR 20 = 50,4 % vs 19,5 % PCB p < 0,001 - réponse ACR 50 = 20,3 % vs 3,8 % PCB p < 0,001 - réponse ACR 70 = 10,2 % vs 1.5 % PCB p = 0,003 - DAS 28 < 2,6 = 10 % vs 0,8 % p < 0,001 - DAS 28 ≤ 3,2 = 17,1% vs 3,1 % p < 0,001
Essai ATTAÏN	DMARD ou anakinra > 3 mois à posologie stable	T : PCB + DMARD N = 133	II :	2) Indice fonctionnel HAQ :
	Corticothérapie ≤ 10 mg/j	Pas de différence entre les groupes	réponse clinique aux critères ACR 50, 70 et EULAR 1996 (indice DAS) indice de qualité de vie SF-36 sorties d'essai, fréquence des effets secondaires	- amélioration ≥ 0,3 = 47,3 % vs 23,3 % p < 0,001 - amélioration moyenne = 0,45 vs 0,11 p < 0,001
	Calcul du NSN sur les 2 critères principaux			3) Tolérance :
	NB : aucun patient n'est sous ANA dans cette étude			- arrêt pour effets secondaires = 3,5 vs 3,8 % p = 0,89 - effets secondaires = 79,5 % vs 71,4 % p = 0,08 - effets secondaires grave = 10,5 % vs 11,3 % p = 0,81 - réactions au décours de la perfusion = 5 % vs 3 % p = 0,35 - infections = 37,6 vs 32,3 % - infections sévères = 2,3 % dans les 2 groupes p = 0,97

RCT = essai contrôlé randomisé, MTX = méthotrexate, DMARD = traitement de fond, NSN = nombre de sujets nécessaire, ABT = abatacept, iv = intraveineux, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, DAS = *Disease Activity Score*, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, ns = non significatif, PCB = placebo, IC = intervalle de confiance.

Commentaires

Essai Kremer *et al.* 2003 (155)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : le FR est positif chez 90-99 % des patients, la durée d'évolution de la maladie est de 8,9-9,7 ans (pour 77 % < 5 ans), le NAD varie de 28 à 31, le NAG de 20 à 22, un anti-TNF alpha antérieur est pris par 2,6-5,7 % des patients, la durée du MTX antérieur est de 2,5-2,9 ans.

Les résultats donnés pour le pourcentage de répondeurs ACR prennent en compte les patients sortis d'essais pour aggravation de la maladie. Quand on prend en compte les patients sortis d'essai pour d'autres raisons, les résultats restent similaires.

Efficacité : les résultats concernent les paramètres individuels du score ACR à 6 mois. Pour le groupe ABT 10 mg/kg, tous les paramètres sont significativement améliorés *versus* placebo + MTX. Pour le groupe ABT 2 mg/kg, seuls les paramètres NAG, EVA douleur, EVA activité maladie médecin et CRP sont significativement améliorés *versus* placebo + MTX.

Tolérance : aucun des événements suivants n'est répertorié : décès, néoplasie ou infection opportuniste. Aucun événement indésirable grave observé dans le groupe 10 mg/kg n'est considéré comme étant en rapport avec le traitement. Un cas de cellulite de la jambe est rapporté dans le groupe 2 mg/kg. Il n'y a pas d'autre infection sévère décrite. Les événements indésirables les plus fréquents sont : céphalées, infections respiratoires hautes, douleurs musculo-squelettiques, nausées.

Essai Kremer *et al.* 2006 (156)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : le FR est positif chez 79-82 % des patients, la durée d'évolution de la maladie est de 8,5-8,9 ans, le NAD est de 31-32, le NAG = 21-22, le HAQ = 1,7, le DAS 28 moyen est de 6,4, le score d'érosion est de 22, le score de Sharp total = 45, les corticoïdes sont pris par 69 % à 72 % des patients, les AINS par 83 % à 86 % des patients. Une adaptation thérapeutique est réalisée entre M7 et M12 : 3,7 % de patients dans le groupe ABT et 14,4 % dans le groupe placebo ont recours à l'ajout d'un autre DMARD (AZA, SSZ, HCQ).

Efficacité : la proportion de répondeurs ACR 50 et 70 augmente significativement entre 6 et 12 mois ($p < 0,001$). Concernant le taux de répondeurs ACR, les résultats sont significatifs dès le 15^e jour. Les scores de progression radiologique se traduisent par une réduction de 50 % environ de la progression radiographique dans le groupe ABT *versus* le groupe placebo à 1 an.

Tolérance : les effets secondaires les plus fréquents sont : des céphalées, des rhinopharyngites, des nausées. Une augmentation des cas de pneumopathies sous ABT (0,9 *versus* 0,5 %) est observée. Un cas possible de tuberculose (sans documentation bactériologique) est évoqué dans groupe ABT. Le taux de néoplasies est similaire dans les 2 groupes sans que les auteurs précisent le nombre d'événements ni leur nature.

Essai Genovese *et al.* (157)

Les patients inclus doivent présenter une réponse insuffisante aux anti-TNF alpha c'est-à-dire un échec sous ETA et/ou INF ou un échec sous ADA, prescrits à une posologie appropriée d'une durée supérieure ou égale à 3 mois. La population est séparée en 2 sous-groupes : les utilisateurs actuels d'anti-TNF alpha au moment de l'inclusion, et ceux qui avaient reçu antérieurement un anti-TNF alpha, sans que les auteurs précisent depuis quand les patients avaient arrêté ce traitement. Les caractéristiques des populations à l'état initial sont les anti-TNF alpha antérieurs : INF (2/3 des patients) et ETA (1/3 des patients) ; DMARD associé : MTX (76 % et 82 % des patients), LEF (9 et 8 % des patients), HCQ (9 % dans les 2 groupes), SSZ (7 % et 10 % des patients), la prescription associée de AINS (70 % et 71 % des patients) et de corticoïdes (70 % et 64 % des patients).

Efficacité : l'efficacité d'abatacept associé à un DMARD *versus* tous DMARD, apparaît dès le 15^e jour ($p = 0,01$). Il n'y a pas de mise en évidence de différence d'efficacité dans les 2 sous-groupes de patients.

Tolérance : aucune augmentation des ANA (anticorps antinucléaires) et des Ac anti-DNA n'est observée. Les réactions d'immunogénicité contre la molécule rapportées sont de 1,3 % dans le groupe traité. Les réactions observées au décours de la perfusion sont des céphalées et des vertiges.

Conclusion : chez des patients présentant une PR établie et active malgré un traitement par anti-TNF alpha, l'ABT associé à un DMARD est efficace *versus* un DMARD associé à un placebo, sur des critères cliniques (réponse ACR et EULAR) et sur l'amélioration de l'indice fonctionnel (HAQ), avec une tolérance similaire entre les 2 groupes.

Autres études

L'étude de Kremer *et al.* (155) a été poursuivie en double aveugle et de façon randomisée sur 12 mois (158) (niveau de preuve 1), avec la possibilité à 6 mois d'adapter les doses de MTX (< 30 mg/sem), de corticoïdes (< 10 mg/j) ou d'ajouter un autre DMARD (HCQ, SSZ, sels d'or, AZT). Les résultats concernant le critère principal (pourcentage de répondeurs ACR 20 à 6 mois) ainsi que les autres critères d'efficacité sont maintenus à 1 an.

Efficacité : la réponse clinique obtenue avec 10 mg/kg abatacept est :

- pour la réponse ACR 20 de 62,6 % *versus* 36,1 % pour le placebo + MTX ($p < 0,001$) ;
- la réponse ACR 50 = 41,7 % pour ABT *versus* 20,2 % pour le placebo + MTX ($p < 0,001$) ;
- la réponse ACR 70 = 20,9 % pour ABT *versus* 7,6 % pour le placebo + MTX ($p = 0,003$) ;
- l'amélioration HAQ ≥ 0.22 = 49,6 % pour ABT *versus* 27,7 % ($p < 0,001$) ;
- le DAS 28 inférieur à 2,6 est de 34,8 % pour ABT *versus* 10,1 % ($p < 0,001$).

La réponse clinique obtenue avec 2 mg/kg abatacept ne met en évidence une différence significative sous ABT *versus* placebo + MTX sur aucun des critères d'évaluation.

Tolérance : le profil de tolérance est similaire pour les 3 groupes de traitement. Les infections des voies aériennes supérieures, les céphalées et les nausées sont les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés. Aucun décès, ni aucune infection opportuniste ne sont rapportés dans les 2 groupes de traitement.

Weinblatt *et al.* (159) (Essai ASSURE, niveau de preuve 2) ont évalué la tolérance de l'ABT chez des patients présentant une PR active en échec d'un DMARD traditionnel ou d'une biothérapie utilisé depuis au moins 3 mois, dans un RCT multicentrique de 1 an. 1 456 patients sont randomisés (2:1) et reçoivent ABT (environ 10 mg/kg) ou placebo. Ils conservent leur traitement de fond usuel. À 1 an, la fréquence des effets secondaires graves est similaire dans les 2 groupes (13 % dans le groupe ABT *versus* 12 % dans le groupe placebo), de même que le taux d'arrêt pour effet secondaire (5 % dans le groupe ABT *versus* 4 % dans le groupe placebo).

Les infections sévères sont plus fréquentes dans le groupe ABT (2,9 %) que dans le groupe placebo (1,9 %) tandis que l'incidence des néoplasies est la même dans les 2 groupes (3,5 %). Quatre décès sont rapportés dans le groupe ABT (une cardiopathie hypertensive, 2 syndrome coronariens aigus, et un arrêt cardiaque) et 3 dans le groupe placebo (une insuffisance cardiaque congestive et 2 arrêts cardiaques). Quand on regarde les résultats en fonction du traitement de fond associé (analyse prévue dans le protocole), le taux d'infections est plus important chez les patients sous biothérapie concomitante (22,3 %) que chez les autres patients (11,7-12,5 %). Les auteurs suggèrent donc d'éviter d'associer l'ABT avec une autre biothérapie.

L'étude de Weinblatt *et al.* (160) (niveau de preuve 2) est un essai contrôlé randomisé en double aveugle portant sur l'intérêt de rajouter ABT à ETA à des PR déjà sous ETA mais avec une réponse thérapeutique insuffisante. L'objectif principal est la réponse ACR 20 modifiée à 6 mois. Le critère de jugement secondaire est le taux de réponse ACR 50 modifié à 6 mois. Tous les patients reçoivent ETA 25 mg 2 fois par jour et sont randomisés en 2 bras : ETA plus ABT 2 mg/kg (J1, J15, J30 puis toutes les 4 semaines) ou ETA plus placebo. Les 6 premiers mois les patients ne reçoivent aucun autre DMARD. Après les 12 mois en

aveugle, les patients entrent en phase d'extension et reçoivent tous : ABT 10 mg/kg en plus d'ETA. Pendant cette phase, il est permis d'augmenter ou de diminuer les doses de corticostéroïdes, d'ETA ou d'AINS. 85 patients reçoivent ABT + ETA et 36 reçoivent ETA plus un placebo et seuls 66 % des patients terminent la première phase des 12 mois entrant en phase d'extension. Il n'y a pas de différence significative du taux de réponse ACR 20 modifié (48,2 % *versus* 30,6 %, $p = 0,072$) ou du taux de réponse ACR 50 modifié (25,9 % *versus* 19,4 % $p = 0,448$) entre les 2 bras à 6 mois. À 6 mois le taux d'effets indésirables n'est pas différent entre les groupes. Par contre à 1 an, les patients sous ETA + ABT ont plus d'effets indésirables (aggravation de la PR, céphalées, infections des voies respiratoires, nausées, vomissements, pathologie sinusienne, asthénie). Le taux d'infections sévères (3,5 % *versus* 0 %) et le taux d'arrêt pour effets indésirables (11,8 % *versus* 2,8 %) sont plus élevés dans le groupe ETA plus ABT. Durant la phase d'extension, les auteurs rapportent 32,5 % d'effets indésirables sévères, des infections chez 77,5 % des patients, 3 affections malignes (un carcinome basocellulaire, un cancer du col et un lymphome B à grandes cellules). En conclusion, cette étude montre que l'association ETA plus ABT entraîne une augmentation du taux d'effets indésirables pour un bénéfice clinique limité.

► Conclusion générale sur l'abatacept

Efficacité : dans la PR établie, l'efficacité clinique de l'abatacept à 10 mg/kg est démontrée en association au MTX (ou DMARD) *versus* MTX (ou DMARD) sur la réponse ACR chez des patients insuffisamment répondeurs aux biothérapies à 6 mois (157) (niveau de preuve 1) et au MTX à 1 an (156) (niveau de preuve 1).

L'efficacité structurale de l'abatacept à 10 mg/kg est démontrée en association au MTX *versus* MTX à 1 an dans une étude chez des patients insuffisamment répondeurs au MTX (156) (niveau de preuve 1).

Tolérance : il semble exister une augmentation de fréquence des épisodes infectieux dans les essais présentés. La tolérance infectieuse est moins bonne lorsque l'ABT est associé à une autre biothérapie (159) (niveau de preuve 2).

► Comparaison association de traitements de fond *versus* monothérapie

Le nombre d'articles lus concernant les associations de traitements a été de 27, seuls 10 d'entre eux ont été sélectionnés. Les autres articles ont été exclus pour les raisons suivantes : méthodologie inadaptée (= 10), articles ne répondant pas à la question posée (= 2), revue générale (= 4), articles avec étude redondante (= 1).

Méta-analyses

Les méta-analyses comparant une association de traitements de fond *versus* une monothérapie n'ont pas été retenues car elles regroupent différents DMARD, ce qui rend difficile la comparaison.

RCT

Remarque : 8 études sont détaillées ci-dessous car elles sont correctes sur le plan méthodologique, bien que la pertinence des associations thérapeutiques retenues soit faible (161-168).

Tableau 34. Association de traitements de fond <i>versus</i> monothérapie dans la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Kremer et al., 2002 (161) Niveau de preuve 2 Bénéfice et tolérance de l'ajout de LEF chez des PR actives malgré MTX	RCT multicentrique double aveugle PR critères ACR 1987 18-75 ans, évoluant depuis > 6 mois, actives malgré MTX 15-20 mg/sem depuis > 6 mois Active : ≥ 3 critères (NAD ≥ 9, NAG ≥ 6, RM ≥ 45 min, VS ≥ 28 mm) Corticoïdes ≤ 10mg/j autorisés si stables Critères d'exclusion mal définis Pas de calcul du NSN N = 263 (200 patients ayant complété l'étude) Analyse en intention de traiter 24 semaines	I : LEF po 100 mg/j pdt 2 j puis 10 mg/j + MTX N = 130 T : PCB + MTX N = 133 Possibilité d'adapter les doses de LEF si inefficacité ou intolérance Pas de différence entre groupes au début	I : réponse clinique aux critères ACR 20 à 24 semaines	À 24 semaines	MTX + LEF	MTX + PCB	≠ entre les 2 groupes
				ACR 20	46,2 %	19,5 %	p < 0,001
			II : réponse clinique aux critères ACR 50 et 70 à 24 semaines	ACR 50	26,2 %	6 %	p < 0,001
			changement des paramètres composant le score ACR	ACR 70	10 %	2,3 %	p = 0,0155
			amélioration du HAQ	HAQ	- 0,42 (29 % d'amélioration)	- 0,09 (5 % d'amélioration)	p < 0,001
			amélioration du SF-36	Sortie d'essai	23,1 %	24,8 %	ns
			taux de FR tolérance	Evts indésirables	89,2 %	89,5 %	ns

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, EVA = échelle visuelle analogique, RM = raideur matinale, VS = vitesse de sédimentation, MTX = méthotrexate, LEF = léflunomide, NSN = nombre de sujets nécessaires, HAQ = Health Assessment Questionnaire, DAS = Disease Activity Score, ns = non significatif, Evt = événements.

Tableau 34 (suite). Association de traitements de fond <i>versus</i> monothérapie dans la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)		Résultats et signification (IC à 95 %)		
Lehman <i>et al.</i>, 2005 (162) Niveau de preuve 2 Étude METGO : bénéfice et tolérance de l'ajout de sels d'or chez des PR actives malgré MTX	RCT multicentrique double aveugle double observateur PR critères ACR 1987 ≥ 19 ans, évoluant depuis 4 mois-10 ans, actives malgré MTX depuis ≥ 15mg/sem depuis ≥ 12 sem à dose stable Active (NAD ≥ 5, NAG ≥ 4, RM ≥ 30 min, VS ≥ 25 mm) Corticoïdes ≤ 10 mg/j, AINS stables, infiltrations autorisés HCQ autorisée si stable Critères d'exclusion bien définis Calcul du NSN mais inadapté N = 65 Analyse en intention de traiter 48 semaines	I : sels d'or IM 10 puis 25 puis 50 mg/sem + MTX N = 38 T : PCB + MTX N = 27 MTX à doses fixes pendant l'étude (celle reçue avant l'inclusion) Possibilité d'adapter les doses de SdO si intolérance Différence entre groupes au début concernant : - la prednisone : 18 % dans le groupe SdO vs 52 % - les infiltrations : 8 % dans le groupe SdO vs 30 %, p = 0,04	I :	À 48 semaines	MTX + SdO	MTX + PCB	≠ entre les 2 groupes
			- réponse clinique aux critères ACR 20 à 48 sem	ACR 20	61 %	30 %	p = 0,014
			II :				
			- réponse clinique aux critères ACR 50 et 70 à 48 sem	ACR 50	26 %	4 %	p = 0,0017
			- changement des paramètres composant le score ACR	ACR 70	21 %	0 %	p = 0,011
			- qualité de vie (EuroQoL)				
- coûts directs et indirect	Sortie d'essai	9 patients (24 %)	14 patients (52 %)	p = 0,022			
- tolérance							
				Evts Indésirables	95 %	89 %	p = 0,642

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, RM = raideur matinale, VS = vitesse de sédimentation, MTX = méthotrexate, SDO = sels d'or, NSN = nombre de sujets nécessaires, Evt = événement.

Tableau 34 (suite). Association de traitements de fond <i>versus</i> monothérapie dans la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)		Résultats et signification (IC à 95 %)		
Gerards et al., 2003 (163) Niveau de preuve 3 car trop de sorties d'essai Bénéfice et Tolérance de l'ajout de MTX chez des PR actives malgré CsA	RCT double aveugle	A :	I :	À 48 sem	CsA	CsA + MTX	≠ entre les 2 groupes
	PR critères ACR 1987 < 3 ans	CsA (de 2,5 mg/kg/j à 5 mg/kg/j)	- rémission de Pinals modifiée (5/6 critères : pas de fatigue, NAD = 0, NAG = 0, pas de douleur à la palpation, VS < 30 chez la femme et < 20 chez l'homme, et/ou CRP < 10)	Pinals (nbre de patients)	4	6	p = 0,5
	Active : 3 critères sur 4 (NAG ≥ 6, NAD ≥ 6, VS ≥ 28, et/ou CRP ≥ 20, Score global d'activité médecin (de 1 à 5) ≥ 4)	N = 60	- progression radiographique sur Score de Larsen modifié (2 lecteurs, lecture chronologique en aveugle, score moyen)	Progression du Score de Larsen médian	+ 10 [25-75 ^{ème} percentile 3,5, 13,3]	+ 4 [25-75 ^{ème} percentile 1, 10,5]	p = 0,004
	Avec au moins 1 érosion ou un FR positif	B : MTX (de 7,5 mg/kg/j à 15 mg/kg/j) + CsA (de 2,5 mg/kg/j à 5 mg/kg/j)		ACR 20	47 %	57 %	p = 0,36
	Critères d'exclusion bien définis	N = 60		ACR 50	25 %	48 %	p = 0,0013
	Certains tt de fond exclus	Pas de différence initiale entre groupes sauf pour NAG et VS plus élevée dans le groupe MTX + CsA		ACR 70	12 %	20 %	p = 0,11
	Corticoïdes non autorisés, AINS stables et infiltrations autorisés		II :	Sortie d'essai	27 patients	26 patients	
			- critères EULAR	Evts			
			- ACR	Indésirables	192	197	
			- HAQ				
	Calcul du NSN (sur le critère radiologique) N = 120 Analyse en intention de traiter	Augmentation dose de MTX et CsA si rémission non atteinte					
	48 semaines						

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, EVA = échelle visuelle analogique, RM = raideur matinale, VS = vitesse de sédimentation, MTX = méthotrexate, CYC = cyclophosphamide, NSN = nombre de sujets nécessaires, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, Evt = événements.

Tableau 34 suite. Association de traitements de fond <i>versus</i> monothérapie dans la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'Intervention Nombre de sujets	Critères de jugements Principal (I), Secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Marchesoni et al., 2003 (164) Niveau de preuve 3 Bénéfice et tolérance de l'ajout de CsA chez des PR actives malgré MTX	RCT simple aveugle (investigateur en aveugle) PR critères ACR 1987 18-65 ans de durée < 2 ans Active (NAG ≥ 6, NAD ≥ 8 et VS ≥ 30 femme, ≥ 20 homme ou RM ≥ 45) Tt de fond et corticoïdes > 10 mg antérieurs = critères d'exclusion Corticoïdes ≤ 10 mg autorisés Pas de calcul du NSN N = 61 Analyse en intention de traiter 12 mois	A: MTX (de 10-15 mg/sem IM à 20 mg/sem) N = 31 Durée PR 0,9 ± 0,7 années B : MTX (de 10-15 mg/sem IM à 20 mg/sem) + CsA (3 mg/kg/j) N = 30 Durée PR 0,9 ± 0,7 année Pas de différence initiale entre groupes Si arrêt tt, mise en route CS à 10 mg/j Adaptation de la dose en fonction de la réponse	I : - progression radiographique sur Score de Sharp modifié à 1 an (radio mains pieds, lecture chronologique et consensuelle, différence au dessus de l'erreur de la mesure définie dans l'étude à 3,4) II : - réponse clinique aux critères ACR 20 à 48 sem	À 1 an	CsA + MTX	MTX	≠ entre les 2 groupes
				Progression du score de Sharp modifié médian	+ 1,93 +/- 0,9	+ 7,47 +/- 2,03	p = 0,018
				ACR 20	53 %	61 %	ns
				ACR 50	50 %	44 %	ns
				ACR 70	47 %	19 %	ns
				Sortie d'essai pour EI	N = 7 (23 %)	N = 2 (6 %)	
				Evts indésirables	N = 20 (67 %)	N = 17 (55 %)	

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, EVA = échelle visuelle analogique, RM = raideur matinale, VS = vitesse de sédimentation, MTX = méthotrexate, CYC = cyclophosphamide, NSN = nombre de sujets nécessaires, ns = non significatif, Evt = événements.

Tableau 34 (suite). Association de traitements de fond <i>versus</i> monothérapie dans la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)		Résultats et signification (IC à 95 %)		
Tugwell et al., 1995 (165) Niveau de preuve 3 Bénéfice et tolérance de l'ajout de CsA chez des PR actives malgré MTX	RCT double aveugle PR critères ACR 1987 Active malgré MTX : jusqu'à 15 mg/sem stable depuis 3 mois (NAD ou NAG ≥ 6) Critères d'exclusion bien définis Corticoïdes ≤ 10 mg/j autorisés, AINS autorisés Calcul du NSN (sur le critère principal) N = 148 Analyse en intention de traiter 24 semaines	A : MTX à dose maximale tolérée N = 73 B : MTX (à dose maximale tolérée) + CsA (de 2,5 mg/kg/j à 5 mg/kg/j en 2 prises) N = 75 Pas de différence initiale entre groupes	I : - changement du NAD	À 6 mois	MTX	CsA + MTX	≠ entre les 2 groupes
			II : - changement du NAG - amélioration activité maladie patient et médecin	Amélioration NAD	- 2,7+/- 13,7	- 7,5+/- 11,3	4,8 [IC 0,7, 8,9] p = 0,02
			- EVA douleur - HAQ - VS	Amélioration NAG	- 1,9+/- 8,5	- 5,7+/- 6,9	3,8 [IC 1,3, 6,3] p = 0,005
				ACR 20	48 %	16 %	p = 0,01
				HAQ	0,03+/- 0,50	- 0,25+/- 0,421	- 0,28 [0,43 ; - 0,13] p < 0,001

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, EVA = échelle visuelle analogique, RM = raideur matinale, VS = vitesse de sédimentation, MTX = méthotrexate, CYC = cyclophosphamide, NSN = nombre de sujets nécessaires, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*.

Tableau 34 (suite). Association de traitements de fond <i>versus</i> monothérapie dans la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'Intervention Nombre de sujets	Critères de jugements Principal (I), Secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Capell et al., 2007 (166) Niveau de preuve 2 Bénéfice et tolérance de l'ajout de MTX chez des PR actives malgré SSZ	RCT double aveugle PR critères ACR 1987, âge 18-80 ans, durée d'évolution < 10 ans actives malgré SSZ : ≥ 6 mois (DAS > 2,4) Critères d'exclusion bien définis Corticoïdes ≤ 7,5 mg/, AINS autorisés, infiltrations et corticoïdes IM autorisés sauf aux dates d'évaluation Calcul du NSN (sur le critère principal) N = 165 (27 % des 687 patients inclus dans la 1 ^{re} partie de l'étude), 119 compléteurs Analyse en intention de traiter 1 an	A : SSZ à dose maximale tolérée (max 4 g/j) + MTX à dose progressive (max 25 mg/sem) N = 56 B : SSZ à dose maximale tolérée (max 4 g/j) + PCB N = 55 C : PCB + MTX à dose progressive (max 25 mg/sem) N = 54 Pas de différence initiale entre groupes	I : - changement du DAS à 1 an II : - pourcentage de patients ayant une bonne réponse EULAR (DAS < 2,4 et amélioration > 1,2) à 1 an - pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20, 50 et 70 à 1 an - score de Sharp modifié par VdH à 1 an (2 lecteurs en aveugle pour le tt, lecture chronologique, corrélation interobservateurs mesurée, corrélation intra-observateurs ?) - effets secondaires	À 1 an	Combi	SSZ	MTX
				Changement du DAS	- 0,67 [- 1,38 ; - 0,21] p = 0,03 vs SSZ p = 0,023 vs MTX	- 0,3 [- 0,8 ; 0] p = 0,79 vs MTX	- 0,26 [- 0,99 ; - 0]
				Changement du HAQ = ns			
				Bonne réponse EULAR ou rémission EULAR = ns			
				Réponse ACR = ns			

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, EVA = échelle visuelle analogique, RM = raideur matinale, VS = vitesse de sédimentation, MTX = méthotrexate, SSZ = sulfasalazine, NSN = nombre de sujets nécessaires, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, DAS = *Disease Activity Score*, ns = non significatif.

Tableau 34 (suite). Association de traitements de fond <i>versus</i> monothérapie dans la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
				À 2 ans	MTX	SSZ + HCQ	MTX + SSZ + HCQ
O'Dell <i>et al.</i> , 1996 (167) Niveau de preuve 3 Comparaison MTX vs SSZ+HCQ vs Trithérapie	RCT double aveugle	A :	I :	Amélioration 50 % Paulus	33 %	40 %	77 %
	PR critères ACR 1987 âge 19-70 ans > 6 mois en échec d'au moins 1 DMARD	MTX (de 7,5 mg/sem à 17.5 mg/sem) N = 36	- pourcentage de patients avec 50 % d'amélioration du score de Paulus modifié à 2 ans (RM, NAD, NAG, VS < 30 pour les femmes et < 20 pour les hommes)	NAD	p < 0,001	p = 0,003	
	Active : 3 critères sur 4 (NAG ≥ 8, NAD ≥ 3, RM > 45 min, VS ≥ 28)	B :			7 +/- 8	7 +/- 6	3 +/- 3
	Critères d'exclusion bien définis	SSZ po 500 mg x 2/j + HCQ po 200mg x 2/j N = 35	II :	NAG	p = 0,06	p = 0,016	
	Corticoïdes ≤ 10 mg et AINS stables autorisés		- durée de raideur matinale		5+/-4	7 +/- 6	2 +/- 2
	Pas de calcul du NSN (sur le critère radiologique)	C :	- indice de Ritchie	EVA activité patient	p = 0,006	p = 0,001	
	N = 102 (50 patients ayant complété l'étude à 2 ans)	MTX (de 7,5 mg/sem à 17,5 mg/sem) + SSZ po 500 mg x 2/j + HCQ po 200 mg x 2/j N = 31	- EVA douleur, activité maladie patient et médecin		3 +/- 2	3 +/- 3	2 +/- 2
	Analyse en intention de traiter	Pas de différence initiale entre groupes	- absence de toxicité	EVA activité médecin	p = 0,02	p = 0,07	
	2 ans	Augmentation dose de MTX si rémission non atteinte tous les 3 mois			2 +/- 1	3 +/- 1	1 +/- 1
				Sortie d'essai pour EI	p = 0,002	p < 0,001	
					N = 7	N = 3	N = 3
				p = comparaisons de A ou B <i>versus</i> le groupe C			

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, EVA = échelle visuelle analogique, RM = raideur matinale, VS = vitesse de sédimentation, MTX = méthotrexate, SSZ = sulfasalazine, HCQ = hydroxychloroquine, NSN = nombre de sujets nécessaire.

Tableau 34 (suite). Association de traitements de fond dans la PR établie : RCT							
Auteurs, année	Type de l'étude	Type d'intervention	Critère de jugement	Résultats et			
Niveau de preuve	Population incluse	Nombre de sujets	principal (I),	signification			
Méthodologie	Durée de l'étude		secondaire (II)	(IC à 95 %)			
O'Dell et al., 2002 (168) Niveau de preuve 3 Comparaison MTX + SSZ vs MTX + HCQ vs Trithérapie	RCT multicentrique double aveugle	Groupe I :	I :	À 2 ans	Tri TTT	MTX + HCQ	MTX + SSZ
	PR critères ACR 1987 19 - 80 ans, évoluant depuis > 6 mois	MTX 7,5-17,5 mg/sem + HCQ 200 mg x 2/j N = 58	- réponse clinique aux critères ACR 20 à 2 ans	ACR 20	78 %	60 % p = 0,05	49 % p = 0,002
	Active : ≥ 3/4 critères (NAD ≥ 8, NAG ≥ 3, RM ≥ 45 mn, VS ≥ 28 mm)	Groupe II : MTX 7,5-17,5 mg/sem + SSZ 1-3 g/j N = 55	II : - réponse clinique aux critères ACR 50 et 70 à 2 ans	ACR 50	55 %	40 % p = 0,1	29 % p = 0,005
	Critères d'exclusion bien définis	Groupe 3 : = MTX + HCQ + SSZ = trithérapie	- changement des paramètres composant le score ACR	ACR 70	26 %	16 % ns	18 % ns
	Pas de Calcul du NSN N = 171 (97 patients ayant complété l'étude) Analyse en intention de traiter	MTX 7,5-17,5 mg/sem + HCQ 200 mg x 2/j + SSZ 1-3 g/j N = 58	- durée de la raideur matinale	p = comparaison versus trithérapie			
	2 ans	Pas de différence entre groupes au début Posologies de MTX et de SSZ adaptées selon la réponse thérapeutique					

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, EVA = échelle visuelle analogique, RM = raideur matinale, VS = vitesse de sédimentation, MTX = méthotrexate, SSZ = sulfalazine, HCQ = hydroxychloroquine, NSN = nombre de sujets nécessaires, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, DAS = *Disease Activity Score*, ns = non significatif, Evt = événements.

Commentaires

Étude Kremer *et al.* (161)

Les articulations ayant bénéficié d'une infiltration ou d'une arthroplastie sont décomptées du compte articulaire. Les caractéristiques des populations sont : l'âge moyen est de 55,6 à 56,6 ans, le FR est positif chez 79 à 88 % des patients, la durée moyenne d'évolution de la PR est de 10,5 à 12,7 ans, la posologie moyenne de MTX est de 16 mg/sem, les corticoïdes concomitants sont prescrits chez 59 à 64 % des patients, les AINS chez 65 à 73 % des patients le NAD varie de 26,6 à 29,2, le NAG varie de 18,5 à 21.

Efficacité : tous les paramètres composant le score ACR sont statistiquement significatifs ($p < 0,001$) entre les 2 groupes de traitement en dehors de la VS.

Tolérance : les événements indésirables les plus fréquents sont : les diarrhées (25,4 % dans le groupe LEF + MTX *versus* 13,5 % pour le groupe MTX, les infections des voies aériennes supérieures, les nausées, les tremblements, les céphalées, le rash et les alopecies. Une élévation des transaminases (ALAT) supérieure à 1,2 fois la limite supérieure de la normale est observée chez 31,5 % des patients LEF + MTX *versus* 6,8 % pour le groupe MTX. Toutes ces élévations se normalisent en cours d'étude sans ajustement de dose dans les 2 groupes. Cependant 3 sorties d'essai sont rapportées dans le groupe LEF+MTX *versus* 2 sorties d'essai pour le groupe MTX en raison d'une élévation des transaminases.

Conclusion : le LEF associé au MTX est efficace chez des patients présentant une PR établie insuffisamment répondeurs au MTX seul, sur des critères cliniques (ACR, HAQ) à 6 mois. La tolérance n'est pas différente entre les groupes, hormis une élévation plus fréquente des transaminases, mais le plus souvent spontanément réversible.

Le même auteur a suivi les patients de son étude dans une extension de 6 mois en ouvert (169) (niveau de preuve 3). Les patients dans le groupe placebo ($n = 96$) changent de traitement pour le LEF à 10 mg/j (sans dose de charge) et les patients du groupe initial LEF ($n = 96$) continuent le même traitement. Dans ce dernier groupe, le taux de répondeurs ACR 20 est maintenu à 1 an (55,2 %) et dans le groupe ayant changé de traitement, des résultats identiques sont atteints (57,3 %). Les événements indésirables (diarrhées, élévation de transaminases) sont moins fréquents que dans le groupe ayant changé de traitement.

Étude Lehman *et al.* (162)

Un double observateur est utilisé pour masquer les effets secondaires des SdO. Le NAD porte sur 50 articulations et le NAG porte sur 26 articulations. Le nombre de sujets nécessaire est de 200 mais les contraintes d'inclusion et de temps ont rendu cet effectif impossible à recruter. Les caractéristiques des populations sont les suivantes : l'âge moyen est de 51-54 ans, le FR est positif chez 63 à 67 % des patients, la durée moyenne d'évolution de la PR est de 2,8 à 3,4 ans, le nombre de DMARD varie de 0,44 à 0,62, la posologie moyenne de MTX est de 18 à 19 mg/sem, les AINS sont prescrits chez 89 à 92 % des patients, le NAD est de 26, le NAG est de 11, et le HAQ varie de 1,27 à 1,5.

Efficacité : l'OR de la réponse ACR 20 sous SdO *versus* placebo est de 3,64 [IC 1,3, 10,4] ($p = 0,016$). L'analyse par régression logistique révèle que la prednisone n'est pas un facteur prédictif de la réponse ACR 20 ($p = 0,41$). Après ajustement de la prednisone, l'OR de la réponse ACR 20 sous SdO *versus* placebo est de 3,13 ($p = 0,043$). Les résultats significatifs entre les 2 groupes concernant le NAD, la VS, l'EVA activité médecin. Le rapport coût/efficacité indique une tendance à un moindre coût direct et indirect dans le groupe SdO.

Tolérance: les événements indésirables les plus fréquents sont les infections des voies aériennes supérieures, les nausées, les douleurs abdominales. Les événements indésirables dus aux sels d'or sont : de type cutanéomuqueux (45 % *versus* 7 %) et des protéinuries (11 % *versus* 4 %). L'OR pour les sorties d'essai sous SdO *versus* placebo est de 3,47 [IC 1,2, 10] ($p = 0,022$). Les sorties d'essai sont dues à une inefficacité dans le groupe placebo et à des événements indésirables dans le groupe SdO.

Conclusion : les SdO ajoutés au MTX sont efficaces chez des patients présentant une PR établie insuffisamment répondeurs au MTX seul, sur des critères cliniques (réponse ACR) à 1 an. La tolérance est celle attendue avec ces 2 traitements et les sorties d'essais globales sont moindre dans le groupe Combinaison. A noter le biais que constituent les différences d'utilisation des corticoïdes.

Étude Gerards *et al.* (163)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : l'âge moyen varie de 51 à 53 ans, le FR est positif chez 93 à 97 % des patients, les érosions sont présentes chez 45 à 53 %, des patients, la durée moyenne d'évolution de la PR est de 2,8 ans, les DMARD antérieurs sont pris par 10 à 18 % des patients, les AINS par 89 à 92 % des patients, le NAD varie de 24 à 26, le NAG varie de 17 à 21, et le HAQ varie de 1,36 à 1,43. Un nombre important de sorties d'essai est observé : 27 sorties dans le groupe monothérapie (21 pour inefficacité et 6 pour toxicité) et 26 sorties dans le groupe Combinaison (14 et 12 respectivement).

Conclusion : le MTX associé à la CsA apporte un bénéfice chez des patients présentant une PR inférieure à 3 ans en termes de progression radiologique (score de Larsen) à 1 an. Aucun des 2 groupes n'est efficace pour induire une rémission clinique (critères de Pinals). Il manque un groupe MTX monothérapie pour conclure au bénéfice de l'association. À noter le nombre important de sorties d'essai qui gêne la conclusion.

Étude Marchesoni *et al.* (164)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : l'âge moyen est 47-49 ans, le FR est positif chez 63 à 74 % des patients, la durée moyenne d'évolution de la PR est de 0,9 +/- 0,7 ans, le NAD est 16, le NAG varie de 13 à 15, le HAQ est de 1,3, le DAS 28 varie de 5,1 à 5,2, le score de Sharp initial est 4,5 dans le groupe Combi *versus* 3,1 dans la groupe MTX.

Les effets secondaires responsables des sorties d'essai les plus fréquents sont : les troubles gastro-intestinaux, de résolution rapide après l'arrêt du traitement. Une seule sortie d'essai est due à une aggravation de la fonction rénale. Une élévation d'HTA sous traitement par CsA est rapportée et nécessite un traitement chez 5 patients.

Étude Tugwell *et al.* (165)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : l'âge moyen est de 54-55 ans, la durée moyenne d'évolution de la PR est 9,4 à 11,2 ans, plus de 2 DMARD antérieurs sont pris par 48 à 53 % des patients, le NAD est de 19 à 20, le NAG varie de 15-17 et le HAQ est 1,4. La dose de CsA administrée à la fin de l'étude est de 2,97 +/- 1,02 mg.

Efficacité : il n'y a pas d'amélioration de la VS dans le groupe Combi, mais on note une amélioration dans le groupe MTX seul sur le NAD, avec une différence significative entre les 2 groupes de traitement ($p = 0,006$).

Tolérance : une augmentation de la créatininémie est rapportée de : 12 +/- 24 Mmol/l dans le groupe Combi *versus* 4 +/- 17 Mmol/l dans le groupe MTX, ($p = 0,02$). Cette augmentation n'est pas responsable de sorties d'essais. Aucune différence sur la TA ($p = 0,219$) n'est observée. Les effets secondaires les plus fréquents observés dans le groupe Combi sont : l'hypertrichose, les tremblement, les paresthésies, et les nausées.

Conclusion : l'association CsA + MTX apporte un bénéfice clinique uniquement sur le NAD chez des patients présentant une PR ancienne et insuffisamment répondeurs au MTX à 6 mois. Il n'y a pas de données structurales disponibles.

Une extension en ouvert à 1 an de cette étude a été réalisée par **Stein *et al.* (170)** (niveau de preuve 3). Les patients du groupe MTX ($n = 48$) en monothérapie sont traités par l'association thérapeutique et les patients du groupe combinaison ($n = 44$) restent avec le même traitement. Le critère de jugement principal reste l'amélioration du NAD. 87 % des patients complètent l'étude. À 1 an, l'efficacité est maintenue pour les patients du groupe Combi sur tous les paramètres cliniques. Les patients ayant reçu nouvellement l'association améliorent significativement le NAD, le NAG, l'EVA activité maladie patient et l'EVA douleur.

Seulement une sortie d'essai pour élévation de la créatininémie est observée. Le profil de tolérance est le même par ailleurs.

Étude Capell *et al.* (166)

Cette étude comprend 2 phases : une 1^{re} phase contrôlée non randomisée dans laquelle sont inclus 687 patients présentant une PR établie et traités par SSZ à dose progressive (max 4 g/j); et une 2^e phase randomisée comparant chez les non-répondeurs de la phase 1 l'association de MTX + SSZ *versus* chaque DMARD en monothérapie.

Les caractéristiques des populations sont les suivantes: la durée moyenne d'évolution de la PR est de 1.6 à 1.9 ans (70 % < 1 an), le FR est positif chez 64-68 % des patients, le DAS initial varie de 3,5 à 3,67, le Score de Sharp médian total varie de 12 à 17. Les doses médianes utilisées sont de 2,5 g/j de SSZ et de 15 mg/sem de MTX. Concernant la tolérance, les arrêts de traitements semblent similaires entre les groupes à 18 mois : (n = 17 pour le groupe Combi, n = 14 pour le groupe SSZ et n = 16 pour le groupe MTX).

Étude O'Dell *et al.* 1996(167)

Cette étude est rétrogradée en niveau 3 en raison du nombre important de perdus de vue.

Un traitement de fond antérieur est autorisé en association parmi les DMARD suivants : SdO, HCQ, DP, SSZ, MTX. Les caractéristiques des populations sont les suivantes : l'âge moyen est de 51 à 54 ans, le FR est positif chez 73-75 % des patients, la durée moyenne d'évolution de la PR est de 19-20 mois, le NAG varie de 11 à 12, le DAS varie de 4,6 à 4,9, le HAQ varie de 1,9 à 2, le score de Sharp total médian varie de 21,5 à 24,5.

Tolérance : aucune élévation des transaminases supérieure à 2 fois la normale n'est rapportée dans les 3 groupes. Les patients du groupe trithérapie ont des taux plus élevés de créatininémie à 9 mois (p = 0,03), mais pas à 2 ans.

Étude O'Dell *et al.* 2002 (168)

Cette étude est rétrogradée en niveau 3 en raison du nombre important de perdus de vue.

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : l'âge moyen est 50,9 ans, le FR est positif chez 88 % des patients, la durée moyenne d'évolution de la PR est de 6,9 ans, la corticothérapie est prescrite chez 59 % des patients, le NAD est de 16-20, et le NAG de 19-24. Les doses finales de MTX sont de 16,9 à 17,3 mg/sem et pour SSZ les doses finales sont de 1,86-1,86 g/j chez plus de 85 % des patients qui atteignent la posologie maximale. Le maintien thérapeutique est meilleur dans le groupe trithérapie (p = 0,006).

Efficacité : il existe une différence statistiquement significative dans le groupe trithérapie *versus* MTX-HCQ pour le NAD, la VS et la durée de la raideur matinale. Il existe une différence statistiquement significative dans le groupe trithérapie *versus* les groupe MTX-SSZ pour le NAG, le score AIMS 2 (indice fonctionnel) et la durée de la raideur matinale.

Tolérance : 14 sorties d'essai sont déclarées en raison d'événements indésirables, et sont réparties équitablement entre les 3 groupes.

► Conclusion générale de l'association de traitements de fond *versus* monothérapie dans la PR établie

Il n'existe pas d'études de qualité suffisante démontrant la supériorité de l'association simultanée de 2 traitements de fond *versus* une monothérapie dans le traitement de la PR établie.

Chez les patients insuffisamment répondeurs au MTX, il existe un bénéfice clinique à ajouter au MTX un autre DMARD tel que :

- le LEF dans l'étude de Kremer ***et al.*** (161) (niveau de preuve 2) ;
- les SdO dans l'étude de Lehman ***et al.*** (162) (niveau de preuve 2) ;
- la CsA dans l'étude de Tugwell ***et al.*** (165) (niveau de preuve 3).

Concernant l'association MTX-SSZ, les données sont contradictoires.

Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice clinique à ajouter de la SSZ au MTX plutôt que de substituer de la SSZ au MTX (cf. étude BEST, paragraphe suivant (171) (niveau de preuve 1).

Dans une autre étude avec patients insuffisamment répondeurs à la SSZ, il existe un bénéfice clinique à ajouter du MTX (166) (niveau de preuve 2).

Deux études ont montré une moindre progression structurale en cas d'association thérapeutique de DMARD (MTX + CsA) en cas de réponse insuffisante à une monothérapie (CsA ou MTX) mais avec un faible niveau de preuve :

- Gerards *et al.* (163) (niveau de preuve 3) ;
- Marchesoni *et al.* (164) (niveau de preuve 3).

Deux études de niveau 3 montrent une supériorité de l'association simultanée de 3 traitements de fond *versus* une monothérapie dans le traitement de la PR établie, sans augmentation de la toxicité, mais sont jugées de niveau de preuve insuffisant pour conclure.

1.1.11 Stratégies thérapeutiques

Le nombre d'articles lus concernant les stratégies thérapeutiques a été de 31, seuls 9 d'entre eux ont été sélectionnés (recherche 1995-2006). Les autres articles ont été exclus pour les raisons suivantes : méthodologie inadaptée (= 5), articles ne répondant pas à la question posée (= 7), revues générales (= 10).

► RCT

Cinq études sur la stratégie thérapeutique sont présentées ci-dessous (171-175).

Tableau 35. Stratégies thérapeutiques dans la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugements principal (I), secondaire (II)		Résultats et signification (IC à 95 %)		
Grigor et al., 2004 (172) Niveau de preuve 2 Étude TICORA : comparaison tt intensif vs tt classique	RCT simple aveugle PR critères ACR 1987 âge 18-75 ans, < 5 ans Active : DAS > 2,4 Critères d'exclusion bien définis Calcul du NSN sur la proportion de bons répondeurs par l'utilisation du DAS N = 111 Analyse en intention de traiter 18 mois	A : tt intensif - évaluation mensuelle de l'activité sur le DAS	I : - diminution moyenne du DAS	À 18 mois	TTT intensif	Tt de routine	≠ entre les 2 groupes
		- corticoïdes intra-articulaire (40 mg acétonide triamcinolone) jusqu'à 3/mois pdt 3 mois ou corticoïdes IM (120 mg acétonide triamcinolone) si DAS > 2,4	- pourcentage de patients avec bonne réponse EULAR (= DAS 28 < 2,4 ou diminution > 1,2)	Diminution moyenne du DAS	- 3,5	- 1,9	p < 0,0001
		Escalade de traitement de fond (cf. commentaire) N = 55	II : - rémission (définie par un DAS < 1,6) - les critères de réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70	Bonne réponse EULAR	82 %	44 %	p < 0,0001
		B : tt de routine Suivi/3 mois sans utilisation du DAS N = 55	- forme courte (12 items) du questionnaire du SF-36 (questionnaire générique, non spécifique de la PR) ; - atteinte radiologique (mesure au début et à 18 mois, méthode de Sharp modifiée, lecteur en aveugle par rapport au traitement perçu).	DAS < 1,6	65 %	16 %	p < 0,0001
				ACR 20	91 %	64 %	p < 0,0001
				ACR 50	84 %	40 %	p < 0,0001
				ACR 70	71 %	18 %	p < 0,0001
				Augmentation médiane score de Sharp total	4,5 [interquartile 1, 9,9]	8,5 [interquartile 2, 15,5]	p = 0,02
				</			

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, NSN = nombre de sujets nécessaire, DAS = *Disease Activity Score*, ns = non significatif.

Tableau 35 (suite). Stratégies thérapeutiques dans la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)		Résultats et signification (IC à 95 %)		
Boers et al., 1997 (173) Étude COBRA Niveau de preuve 1 Comparaison Combi + Prednisone décroissante vs SSZ	RCT double aveugle multicentrique PR critères ACR 1987 âge > 16 ans, < 2 ans Active : NAG ≥ 6 et 2 critères parmi NAD ≥ 9, RM ≥ 45 mn, VS ≥ 28 AINS et antalgiques autorisés, DMARD et stéroïdes antérieurs exclus Critères d'exclusion bien définis Calcul du NSN sur l'index composite N = 155 Analyse en intention de traiter 56 sem	A : - combinaison SSZ po 2 g/j + MTX 7,5 mg/sem + Prednisone (de 60 à 7,5 mg/j en 6 sem) N = 76 Prednisone arrêtée à Sem 28 et MTX arrêté à Sem 40 progressivement B : SSZ po 2 g/j N = 79 Pas de différence initiale entre groupes	I : - index composite à 28 sem (NAD + EVA activité médecin + force de préhension + VS + questionnaire de McMaster Toronto (fonction de 10 à 40)) - progression radiologique (score de Sharp modifié) (2 lecteurs, aveugle, chronologique, corrélation inter-observateur = 0,91) II : - composants individuels du score OMERACT - HAQ	À 28 sem	Combinaison	SSZ	≠ entre les 2 groupes
				Index composite moyen	1,4 [IC 1,2, 1,6]	0,8 [IC 0,6, 1]	p < 0,0001
				ACR 20	72 %	49 %	p = 0,006
				ACR 50	49 %	27 %	p = 0,007
				Progression radio	1 [IC 0, 28]	4 [IC 0, 44]	p < 0,0001
				Sorties d'essai	8 %	29 %	p = 0,0008

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, RM = raideur matinale, VS = vitesse de sédimentation, MTX = méthotrexate, SSZ = sulfasalazine, NSN = nombre de sujets nécessaire, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, IC = intervalle de confiance.

Tableau 35 (suite). Stratégies thérapeutiques dans la PR établie : RCT							
Auteurs, année	Type de l'étude	Type d'intervention	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Niveau de preuve	Population incluse	Nombre de sujets					
Durée de l'étude	Méthodologie						
Möttönen <i>et al.</i> , 1999 (174)	RCT ouvert multicentrique PR critères ACR 1987 âge 18-65 ans, < 2 ans Active : NAG ≥ 3 et 3 critères parmi NAD ≥ 10, RM ≥ 29 min, VS ≥ 28 ou CRP ≥ 19 AINS et infiltrations autorisés DMARD antérieurs exclus Critères d'exclusion bien définis	A : combinaison SSZ po 500 mg à 2 g/j + MTX 7,5 à 15 mg/sem + HCQ 300 mg/j + Prednisone (de 5 à 10 mg/j) N = 97 (87 patients ayant complété l'étude)	I : - rémission clinique à 1 et 2 ans (définie par l'ACR en excluant la notion de durée de réponse, de fatigue et d'absence de tt concomitant)	Rémission	Combinaison	SSZ	≠ entre les 2 groupes
				1 an	24	11	p = 0,011
				2 ans	36	18	p = 0,003
Étude FIN-RACo		B : monothérapie SSZ po 2 à 3 g/j → MTX 7,5 à 15 mg/sem → AZA... +/- prednisone N = 98 (91 patients ayant complété l'étude)	II - critères ACR 50 - composants individuels du score ACR - progression radiographique (score de Larsen) (1 lecteur aveugle sans autre précision)	ACR 50			
				1 an	75%	60%	p = 0,028
				2 ans	71%	58%	p = 0,058
Niveau de preuve 1				Larsen à 2 ans	4 [0, 14]	12 [4, 0]	p = 0,002
Comparaison combi (SSZ + MTX + HCQ) vs SSZ avec corticoïdes	Calcul du NSN sur la rémission N = 199 Analyse en intention de traiter 2 ans	Adaptation des posologies selon la réponse thérapeutique tous les 3 mois. Arrêt de MTX et prednisone si rémission Pas de différence initiale entre groupes					

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, EVA = échelle visuelle analogique, RM = raideur matinale, VS = vitesse de sédimentation, MTX = méthotrexate, SSZ = sulfasalazine, HCQ = hydroxychloroquine, NSN = nombre de sujets nécessaires, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, DAS = *Disease Activity Score*, ns = non significatif, Evt = événements.

Tableau 35 (suite). Stratégies thérapeutiques dans la PR établie : RCT								
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)				
Goekoop-Ruiterman et al., 2005 (171) Étude BEST niveau de preuve 2 4 stratégies thérapeutiques différentes	RCT double aveugle multicentrique PR critères ACR 1987 âge > 18 ans, < 2 ans Active : NAD ≥ 6, NAG ≥ 6 et EVA activité maladie ≥ 20/100 ou VS ≥ 28 AINS et injections intra articulaire de corticoïdes autorisés, DMARD et stéroïdes antérieurs exclus Critères d'exclusion bien définis Calcul du NSN sur le HAQ N = 508 Analyse en intention de traiter 1 an	<u>Groupe 1 :</u> - monothérapie DMARD séquentielle (MTX 15 à 30 mg/sem →SSZ→LEF→MTX + INF→SdO + méthylprednisolone→MTX + CsA + prednisone). N = 126	I : D-HAQ (version allemande) tous les 3 mois - progression radiologique à 1 an (score de Sharp modifié SS) (2 lecteurs, aveugle, non chronologique, corrélation inter et intra-observateur = 0,93 pour les 2))	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	
			HAQ à 3 mois	1	1	0,6	0,6 (p < 0,001 gpe 1-2 vs 3-4)	
		<u>Groupe 2 :</u> - combinaison thérapeutique « step up » (MTX +SSZ → + HCQ → + prednisone → MTX + INF→MTX + CsA + prednisone → LEF), N = 121	HAQ à 1 an	0,7	0,7	0,5 (p = 0,01 vs gpe 1)	0,5 (p = 0,003 vs gpe 1)	
		<u>Groupe 3 :</u> - combinaison thérapeutique avec corticoïdes (MTX + prednisone 60 à 7.5 mg/j sur 7 sem→MTX + CsA + prednisone→ MTX + INF→SdO + méthylprednisolone→AZA + prednisone Prednisone arrêtée à S28 et MTX arrêté après S40 si DAS 44 ≤ 2,4 N = 133	DAS 44 ≤ 2,4 à 1 an	53 %	64 %	71% (p = 0,004 vs gpe1)	74 % (p = 0,001 vs gpe 1)	
		<u>Groupe 4 :</u> - combinaison thérapeutique avec INF (MTX 25-30 mg/kg + INF 3 à 10 mg/kg selon le DAS→SSZ→LEF→MTX + CsA + prednisone→SdO + méthylprednisolone → AZA + prednisone), INF arrêté si DAS 44 ≤ 2,4 > 6 mois N = 128	Évaluation de l'activité et adaptation thérapeutique tous les 3 mois sur le DAS 44	Tt initial à 1 an	39 %	37 %	73 %	81 %

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, EVA = échelle visuelle analogique, MTX = méthotrexate, SSZ = sulfasalazine, HCQ = hydroxychloroquine, CsA = ciclosporine, LEF = léflunomide, INF = infliximab, AZA = azathioprine, NSN = nombre de sujets nécessaires, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, DAS = *Disease Activity Score*.

Tableau 35 (suite). Stratégies thérapeutiques dans la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Goekoop-Ruiterman et al., 2005 (171) Étude Best Niveau de preuve 2 4 stratégies thérapeutiques différentes	RCT double aveugle multicentrique PR critères ACR 1987 âge > 18 ans, < 2 ans Active : NAD ≥ 6, NAG ≥ 6 et EVA activité maladie ≥ 20/100 ou VS ≥ 28 AINS et injections intra articulaire de corticoïdes autorisés, DMARDs et stéroïdes antérieurs exclus Critères d'exclusion bien définis Calcul du NSN sur le HAQ N = 508 Analyse en intention de traiter 1an Pas de différence initiale entre grpes	Groupe 1 : - monothérapie DMARD séquentielle (MTX 15 à 30 mg/sem → SSZ → LEF → MTX + INF → SdO + méthylprednisolone → MTX + CsA + prednisone) N = 126	I : - D-HAQ (version allemande) tous les 3 mois - progression radiologique à 1 an (score de Sharp modifié SS) (2 lecteurs, aveugle, non chronologique, corrélation inter et intra-observateur = 0,93 pour les 2)	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
		Groupe 2 : - combinaison thérapeutique « step up » (MTX + SSZ → + HCQ → + prednisone → MTX + INF→ MTX + CsA + prednisone → LEF) N = 121	Aggravation médiane du SS à 1an	2	2,5 (p = 0,007 vs gpe 3)	1 (p = 0,003 vs gpe 1)	0,5 (p < 0,001 vs gpe 1-2)
		Groupe 3 : - combinaison thérapeutique avec corticoïdes (MTX + prednisone 60 à 7,5 mg/j sur 7 sem → MTX + CsA + prednisone → MTX + INF→ SdO + méthylprednisolone → AZA + prednisone	Absence de progression radio à 1an	67 % (p < 0,001 vs gpe 3-4)	73 % (p = 0,01 vs gpe 3)	87 %	93 % (p < 0,001 vs gpe 2)
		Groupe 4 : - combinaison thérapeutique avec INF (MTX 25-30 mg/kg + INF 3 à 10 mg/kg selon le DAS→ SSZ → LEF → MTX + CsA + prednisone → SdO + méthylprednisolone → AZA + prednisone) INF arrêté si DAS 44 ≤ 2,4 > 6 mois N = 128	Effets II	43 %	47 %	37 %	39 %
		Prednisone arrêtée à S28 et MTX arrêté après S40 si DAS 44 ≤ 2,4 N = 133	II : - ACR 20, 50 et 70 - rémission clinique (DAS 44 < 1,6) évaluation de l'activité et adaptation thérapeutique tous les 3 mois sur le DAS 44				

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, EVA = échelle visuelle analogique, RM = raideur matinale, VS = vitesse de sédimentation, MTX = méthotrexate, SSZ = sulfasalazine, HCQ = hydroxychloroquine, NSN = nombre de sujets nécessaires, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*, DAS = *Disease Activity Score*.

Commentaires

Étude Grigor *et al.* (172)

Un protocole d'escalade thérapeutique est réalisé chez les patients dans un groupe intensif. Dans cette étude, le patient bénéficie d'abord d'un traitement par salazopyrine (SLZ) (500 mg/j, puis d'une augmentation hebdomadaire jusqu'à la dose de 40 mg/kg/j ou dose maximale tolérée) puis d'une intensification selon le protocole suivant en cas de DAS supérieur à 2,4 après le troisième mois. Il y a une addition du méthotrexate (MTX) (7,5 mg/sem) avec de l'acide folique (5 mg/sem) et de l'hydroxychloroquine (200 à 400 mg/j) ; puis une augmentation de la dose de MTX de 2,5 à 5 mg/sem jusqu'à un maximum de 25 mg/sem de MTX. Puis une augmentation de la SLZ de 500 mg/sem est réalisée jusqu'à une dose totale de 5 g /j si la dose est tolérée. Puis une adjonction de la prednisolone 7,5 mg/j est réalisée, puis ensuite un changement de la trithérapie par de la ciclosporine (2 à 5 mg/kg/j) + MTX 25 mg/sem + acide folique (5 mg/sem) est fait. Enfin un changement de traitement de fond : léflunomide ou sels d'or est effectué.

Le traitement A correspond au traitement intensif. Le traitement B correspond au traitement de routine.

Efficacité : le OR pour la bonne réponse EULAR A *versus* B est : 5,8 [IC 2,4, 13,9] ($p < 0,0001$)

Le OR rémission pour la rémission EULAR A *versus* B est : 9,7 [IC 3,9, 23,9] ($p < 0,0001$).

Le OR pour le ACR 20 est 5,7 [1,9 - 16,7]. Le OR pour le ACR 50 = 6,1 [2,5 - 16,7]. Le OR pour ACR 70 est 44 [4,5 - 27].

Le score d'érosion évalué par l'augmentation médiane du score (pour les extrêmes) est de 0,5 (0-3,38) pour le groupe A *versus*, 3 (0,5-8,5) pour le groupe B ($p = 0,002$).

Pour le score de pincements, il n'existe pas de différence entre les 2 groupes de traitement.

La typologie des traitements de fond est de 67 % d'association dans le groupe intensif *versus* 11 % dans le groupe routine. Les doses de MTX sont plus importantes dans le groupe intensif (17,6 mg/sem en moyenne) que dans le groupe routine (13,6 mg/sem).

La dose de corticoïde (intra-articulaire et intramusculaire) a été respectivement de 28 mg/mois dans le groupe intensif *versus* 8 mg/mois dans le groupe de traitement de routine.

L'une des particularités de l'étude est d'avoir parallèlement suivi les coûts hospitaliers, externes et du patient. Les coûts sont plus élevés dans le groupe intensif uniquement pour les consultations hospitalières, les prescriptions, les transports et dans le groupe de routine uniquement pour les visites aux professionnels de santé. Il n'y a pas de différence lorsque l'on considère les coûts hospitaliers et externes totaux. Ces données sont renforcées par une étude de sensibilité.

Tolérance : 3 décès sont déclarés dans le groupe B et 1 décès est rapporté dans le groupe A, ces décès sont non attribuables au traitement selon les auteurs.

Conclusion : cette étude montre une amélioration de la réponse tant en termes d'activité que de ralentissement de la progression radiologique, sans différence significative du point de vue économique d'une prise en charge très intensive. Par contre, évaluer la part de la corticothérapie locale de celle des traitements de fond dans la réponse au traitement est difficile.

Essai Boers *et al.* (173)

Les caractéristiques des patients sont les suivantes : la durée d'évolution de la maladie est de 4 mois, le FR est positif chez 72 à 78 % des patients, les érosions sont présentes chez 74 à 79 % des patients.

La prednisone est réintroduite chez 6 patients, et le MTX chez 13 patients, du fait d'un échappement thérapeutique. La différence d'efficacité clinique s'estompe après sevrage de la corticothérapie. Mais la différence de progression structurale reste significative à 56 semaines ($p = 0,004$) et à 80 semaines ($p = 0,01$), même si entre S 56 et 80, le taux de progression entre les 2 groupes n'est pas significatif : + 1,5 pour le groupe Combi *versus* + 2,5 pour le groupe SSZ, ($p = 0,37$). La progression structurale est significativement différente à 56 sem = 2 [0-43] pour le groupe Combi *versus* 6 [0-54] pour le groupe SSZ

($p = 0,004$), et à 80 sem (le groupe Combi = 4 [0-80] *versus* 12 [0-72] pour le groupe SSZ ($p = 0,01$)).

Il n'y a pas de majoration des effets secondaires attendus avec la corticothérapie dans le groupe Combi.

Il n'y a pas de différence significative sur la densité minérale osseuse (DMO) par rapport au groupe SSZ.

Conclusion : cette stratégie thérapeutique comprenant une association de DMARD et de corticothérapie est plus efficace à 6 mois pour contrôler l'activité de la maladie que la monothérapie par SSZ. Mais il est difficile de différencier l'efficacité liée à l'association de DMARDs, de l'efficacité liée à l'ajout d'une corticothérapie. L'effet clinique s'estompe rapidement à l'arrêt, mais l'effet structural est maintenu plus d'un an après le sevrage de corticoïde.

Landewé et al. (176) (niveau de preuve 3) est l'extension de l'étude COBRA à 5 ans. Les patients sont suivis par leur rhumatologue qui a le choix de la stratégie thérapeutique. Les critères de jugement sont le DAS 28, le score HAQ et le score de Sharp modifié. 148 PR sont incluses dans l'étude COBRA. À 5 ans le score de Sharp est moins altéré dans le groupe COBRA (29 *versus* 51, $p = 0,03$) avec 30 % de réduction d'érosions et 40 % de réduction de pincements. Le DAS 28 diminue progressivement dans les 2 groupes mais de façon plus importante dans le groupe SSZ (non significatif). Le score HAQ reste stable dans la phase d'extension. Beaucoup de patients inclus dans le groupe SSZ ont changé au cours de la phase d'extension, pour le MTX. Les reprises du traitement combiné complet sont rares.

Étude Mottonen et al. (174)

Les caractéristiques des patients sont les suivantes : l'âge est de 54 à 55 ans, la durée d'évolution de la maladie est de 7 à 9 mois, le FR est positif chez 65 à 68 % des patients, le NAD est de 13, le NAG est de 18, les érosions sont présentes chez 48 à 53 % des patients.

Efficacité : le pourcentage de répondeurs ACR 20 n'est pas différent entre les groupes de traitements à 6 mois et à 2 ans (80 % pour le groupe Combi *versus* 78 % pour le groupe monothérapie à 6 mois, et 78 % pour le groupe Combi *versus* 84 % pour le groupe monothérapie à 2 ans). La VS et le NAG sont significativement plus faibles dans le groupe Combi à 1 an. Dans le groupe monothérapie, davantage de patients sont mis sous prednisone, ou bénéficient de plus d'injections intra-articulaires.

Tolérance : la tolérance est similaire entre les 2 groupes.

Korpela et al. (177) (niveau de preuve 3) présentent un suivi de l'étude FIN-RACo sur 5 ans. L'aveugle de cette étude a été levé à 2 ans mais les patients ont été suivis en ouvert ultérieurement. 160 patients complètent l'étude à 5 ans (en proportion équivalente dans les 2 groupes de traitement initiaux). À 2 ans, 40 % des patients du groupe combinaison, et 18 % du groupe monothérapie sont en rémission ($p < 0,009$). À 5 ans, les pourcentages de rémissions passent à 28 % et 22 % (ns). Le score de Larsen, qui était déjà statistiquement différent entre les 2 groupes à 2 ans, l'est toujours à 5 ans (11 *versus* 24, $p = 0,001$). Même si les 2 groupes progressent, cette évolution est plus lente dans le groupe combinaison ($p = 0,004$).

Puolakka et al. (178) (niveau de preuve 3) ont repris l'étude FIN-RACo pour étudier spécifiquement l'incapacité au travail au cours d'un suivi de 5 ans. Cette étude comporte des limites méthodologiques (la définition de l'incapacité au travail n'inclut pas les arrêts de travail de courte durée, il n'y a pas d'analyse de la sensibilité). 162 patients sur les 195 inclus (80 dans le groupe combinaison et 82 dans le groupe monothérapie) travaillent ou sont en recherche d'emploi. Le critère principal d'évaluation est la durée cumulée de tous les arrêts de travail et les pensions d'invalidité pour la PR. La durée cumulée d'incapacité au travail est significativement différente entre les deux groupes (Combi = 12,4 jours/patients/année

versus monothérapie = 32,2 jours, $p = 0,008$), principalement due aux arrêts de travail. Il n'y a pas de différence significative concernant les pensions d'invalidité.

Étude Goekoop-Ruiterman *et al.* (171)

Cette étude évalue l'activité et l'adaptation thérapeutique tous les 3 mois sur le DAS 44.

Si le DAS 44 est supérieur à 2,4, la possibilité est donnée de passer à l'étape suivante.

Si le DAS 44 est inférieure ou égal à 2,4 au moins pendant 6 mois, la possibilité est donnée d'arrêter progressivement les traitements jusqu'à une monothérapie (en arrêtant d'abord les corticoïdes et l'INF). En cas de rechute à l'arrêt, il est possible de reprendre la dose antérieure ou de réintroduire un traitement, ou de passer à l'étape suivante du protocole.

Les caractéristiques des patients sont les suivantes : l'âge est de 54 à 55 ans, la durée d'évolution de la maladie est de 23 semaines, le FR est positif chez 64 à 67 % des patients, le DAS 44 moyen est 4,4, le D-HAQ moyen est 1,4, le score de Sharp total médian varie de 3,5 à 5, les érosions sont présentes chez 72 % des patients.

Efficacité : à 1 an, 78 % des patients du groupe 3 ont arrêté la prednisone et 50 % des patients du groupe 4 ont arrêté l'INF en raison d'un $\text{DAS } 44 \leq 2.4$. Il existe une différence sur la nécessité de moins d'injections intra-articulaires de corticoïdes dans les groupes 3 et 4 ($p < 0.001$).

Tolérance : il n'y a pas de différence significative entre les groupes concernant les effets secondaires et les effets secondaires graves. Aucun cas de tuberculose ni infection opportuniste ne sont répertoriés.

Conclusion : la faible activité de la maladie ($\text{DAS} < 2.4$) et la faible progression radiographique de tous les groupes sont démontrées dans cette étude (probablement du fait du suivi intensif associé à l'adaptation thérapeutique).

La supériorité d'un traitement initial par corticoïdes ou par INF sur le HAQ et sur la progression radiographique à 1 an chez des PR récentes et actives est démontrée, mais la différence notée est faiblement pertinente cliniquement parlant.

Il n'y a pas de différence mise en évidence en ajoutant ou en changeant le DMARD pour la SSZ chez des patients insuffisamment répondeurs au MTX (groupes 1 et 2).

Il n'existe pas de différence significative concernant la progression radiologique à 1 an entre les groupes INF et corticoïdes. Il n'y a pas de majoration des effets secondaires dans les groupes avec un traitement combiné.

Tableau 35 (suite). Stratégie thérapeutique dans la PR établie : évaluation du taux de rechutes à l'arrêt d'un DMARD pour des PR en rémission

Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'Intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
				À 1 an	Placebo	Poursuite traitement	≠ entre les groupes
ten Wolde et al., 1996 (175) Niveau de preuve 2	RCT double aveugle PR critères ACR 1987 âge 18-85 ans Bonne réponse thérapeutique selon les critères ARA pour la rémission clinique Maladie stable depuis > 1 an Traitement par DMARDs depuis > 2 ans Critères d'exclusion bien définis Corticoïdes non autorisés mais AINS stables autorisés Calcul du NSN N = 285 (271 patients ayant complété l'étude) Analyse en intention de traiter Durée 1 an	Intervention : - poursuite du DMARD N = 142 Témoin : - placebo N = 143 Pas de différence initiale entre groupes	I :	Rechutes sévères et modérées	38 %	22 %	p = 0,002
			- sévère : ≥ 3 NAG, et ≥ 2 critères parmi indice de Ritchie > 9, RM > 45 mn, VS > 28 mm (hommes) ou 38 mm (femmes)	Rechutes sévères	20 %	12 %	p = 0,04
			- modérée : récurrence des synovites	Raideur matinale	+ 43	+ 16	p = 0,005
				HAQ	+ 0,21	+ 0,07	p = 0,014
				Indice de Ritchie	+ 3,5	+ 1,6	p = 0
				NAG	+ 1,6	+ 1,3	p = 0,147
				CRP	+ 6	+ 4	p = 0,008

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, EVA= échelle visuelle analogique, RM = raideur matinale, VS = vitesse de sédimentation, NSN = nombre de sujets nécessaire, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*.

Commentaires étude ten Wolde et al. (175)

La durée moyenne de traitement par les DMARD est de 5 ans [2, 33]. Les critères de bonne réponse thérapeutique correspondent à la nécessité d'obtenir 5 sur 6 critères parmi les critères suivants : raideur matinale inférieure à 15 min, l'absence de fatigue, l'absence de douleur, pas de NAD, pas de NAG, la VS inférieure à 30 mm/h pour les femmes et 20 pour les hommes. Les DMARD autorisés sont : HCQ, chloroquine, SdO, DP, SSZ, AZA, MTX. Les caractéristiques des patients sont : l'âge moyen est de 60 à 62 ans, le FR est positif chez 66 à 74 % des patients, la durée moyenne d'évolution de la PR est de 8 à 9 ans, les érosions sont présentes chez 78 à 75 % des patients, le HAQ varie de 0,45 à 0,56, les AINS concomitants sont prescrits chez 40-48 % des patients. Au total, 83 rechutes sont répertoriées sur les 285 patients. Le RR de rechute du groupe placebo *versus* le groupe intervention qui est de 2 [IC 1,27, 3,17].

Les rechutes sont plus fréquentes chez les patients arrêtant HCQ, SSZ, SdO, AZA et MTX que chez ceux poursuivant le traitement (significatif pour HCQ et SSZ, l'effectif est trop petit pour AZA et MTX, non significatif pour SdO).

La différence du taux de rechutes entre les 2 groupes apparaît à 6 semaines et est significative à 13 semaines ($p = 0,03$). Les facteurs de risque de rechute (autre qu'une appartenance au groupe placebo) sont : la présence de FR, une posologie élevée du DMARD, la présence d'articulations gonflées, l'apparition d'effets secondaires nécessitant une réduction ou un arrêt de traitement qui est reportée chez 2 patients.

Conclusion : d'après les données de cette étude, en cas d'arrêt de traitement chez des patients présentant une PR en rémission, plus de 1/3 rechutent à 1 an, et 20 % font des rechutes sévères.

► **Autres études**

Bingham et al. (179) (niveau de preuve 3) ont évalué l'impact de l'escalade thérapeutique avec des DMARD traditionnels chez les patients satisfaisant à des critères de la Société britannique de rhumatologie (BSR) de traitement par biothérapie (DAS 28 > 5,1, échec de 2 DMARD dont le MTX ≥ 20 mg/sem). 308 patients en échec des traitements conventionnels sont suivis de façon prospective toutes les 12 semaines pendant 1 an, avec adaptation thérapeutique en absence de réponse clinique (MTX puis MTX + SSZ puis MTX + SSZ + HCQ puis MTX en IM puis LEF puis biothérapie) sans préciser si la biothérapie est utilisée seule ou en association à un DMARD traditionnel).

Les critères de la BSR d'éligibilité pour une biothérapie sont appliqués rétrospectivement pour comparer un groupe répondant à ces critères d'un autre qui n'y répond pas. Sur les 159 patients satisfaisant aux critères, 93 (59 %) répondent à une escalade de traitements conventionnels et 55 % obtiennent une réponse EULAR bonne à modérée (amélioration DAS > 0,6) et ne nécessitent plus de biothérapie. Mais seuls 7 % obtiennent un DAS 28 $\leq 3,2$ à 1 an (équivalent à une activité modérée). À noter que le DAS calculé rétrospectivement n'est disponible que pour 89 % des patients.

En utilisant une analyse par régression logistique, les facteurs prédisant l'instauration d'une biothérapie à 1 an sont l'âge jeune au début de la maladie, le nombre de DMARD antérieurs et un score de qualité de vie. Les critères de la BSR et le DAS ne sont pas retenus.

► **Conclusion sur les stratégies thérapeutiques dans la PR établie**

Ces différentes études de stratégie ont des schémas très variés et il est difficile de synthétiser les informations apportées.

Les études COBRA, FINRA-Co (niveau de preuve 1), TICORA et BeSt (niveau de preuve 2) évaluant des PR de moins de 2 ans ou de moins de 5 ans montrent qu'un traitement intensif avec un suivi régulier et une adaptation thérapeutique en l'absence de réponse thérapeutique permettent d'obtenir davantage de rémissions, et une diminution de la progression radiographique à 12 mois, à 24 mois et à 5 ans. Les bras bénéficiant d'un traitement intensif reçoivent des corticoïdes, et il est difficile de distinguer l'effet de la combinaison de DMARD de celui des stéroïdes.

Dans une étude (175) (niveau de preuve 2), en cas d'arrêt de traitement chez des patients présentant une PR en rémission, plus d'1/3 rechutent à 1 an, et 20 % font des rechutes sévères.

1.2 Traitements symptomatiques par voie générale : AINS, antalgiques, corticothérapie, phytothérapie et homéopathie

1.2.1 Remarques préliminaires

Le traitement antalgique n'est pas traité dans cet argumentaire car jugé non spécifique de la PR et déjà synthétisé dans d'autres recommandations.

Pour ne pas surcharger le document, les autres questions concernant les AINS (efficacité des AINS classiques, comparaison entre eux et *versus* antalgiques, formes galéniques et posologies optimales, effet à long terme...) ne sont pas abordées ici. Sont évalués ici les traitements par phytothérapie et par homéopathie.

1.2.2 AINS

Quelle est la place des AINS dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état ? Quelles sont les précautions d'utilisation des AINS spécifiques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde établie ?

Le nombre d'articles lus concernant ces traitements a été de 100, seuls 30 d'entre eux ont été sélectionnés (recherche 1995-2006). Les autres articles ont été exclus pour les raisons suivantes : méthodologie inadaptée (= 5), article ne répondant pas à la question posée (= 45), revue générale (= 12), article avec étude redondante (= 4), produit n'étant plus commercialisé (= 4).

Les AINS utilisés dans la PR sont nombreux, ils sont très utiles à court terme du fait de leur effet à la fois anti-inflammatoire et antalgique. Cet effet est dû principalement à l'inhibition de la cycloxygénase de type 2.

Ils peuvent être utilisés au début de la maladie, quand le diagnostic certain de la PR n'est pas encore établi, de manière concomitante à l'instauration d'un DMARD en attendant l'effet de celui-ci, et en cas de symptômes non contrôlés par le traitement de fond.

Il n'y a pas de hiérarchie entre les AINS au cours de la PR. Généralement, différents AINS sont essayés jusqu'à ce que les symptômes soient contrôlés. On peut proposer soit des dérivés propioniques (kétoprofène, naproxène, flurbiprofène), des indoliques (indométacine), des arylacétiques (diclofénac), des oxicams (piroxicam, ténoxycam, méloxicam). On utilise volontiers des formes retard qui permettent de limiter le nombre de prises quotidiennes.

Les coxibs sont des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase (COX) de type 2 c'est-à-dire qu'ils possèdent l'effet antalgique et anti-inflammatoire des AINS mais pas l'effet inhibiteur sur la COX-1 qui est responsable de l'effet antiagrégant plaquettaire et de l'effet délétère sur la muqueuse digestive.

La plupart des AINS classiques ont obtenu une AMM dans la PR établie, mais n'ont pas été récemment évalués dans cette maladie. Les études récentes évaluant les AINS dans la PR concernent essentiellement les coxibs.

Une note de septembre 2006 relative au rappel des règles de bon usage des AINS est disponible sur le site de l'Afssaps.

► Efficacité des AINS

Deux Méta-analyses (180,181) sont présentées ci-dessous.

Tableau 36. Célécoxib <i>versus</i> placebo et <i>versus</i> autres AINS dans le traitement de la PR établie : méta-analyse								
Auteurs, année	Critères d'inclusion des articles/sélection	Critères d'inclusion Population et intervention	N articles N patients	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention Témoin	Population	Résultats Efficacité	Tolérance
Garner et al., 2002 (180) Niveau de preuve 1 Méta-analyse Cochrane	RCT 1966 à 07/2002 Essais publiés et données semi brutes Score JADAD 1996	PR établies Intervention : - célécoxib po x 2/j Témoin : - placebo ou AINS classique po	5 4 465 Célécoxib : 2 428 PCB : 316 Naproxène : 297 Diclofénac : 329 Diclofénac ou ibuprofène : 1 095	I : efficacité sur les critères ACR et OMERACT 1993 (cf. annexe) II : effets indésirables et sorties d'essai	I : célécoxib po 40 à 400 mg x2/j T : - placebo (2 études) ou - naproxène 500 mgx2/j (2 études) ou ou diclofénac 75 mg x 2/j (2 études) ou ibuprofène 800 mg x 3/j (1 étude) Durée des études : 4 sem-1 an	PR (3/5) PR et arthrose (2/5) âge > 18 ans (5/5) DMARD et corticoïdes autorisés (4/5) : oui 3/4 Aspirine < 325 mg autorisée (4/5) : oui 3/4	1) Célécoxib 200 mg x 2/j <i>versus</i> placebo : À 4 sem : - réponse ACR 20 = 51 % vs 29 % PCB - RR ACR 20 = 1,7 [IC 1,2, 2,6] - RR sortie pour inefficacité = 0,21 [IC 0,06, 0,69] À 12 sem : - réponse ACR 20 = 44 % vs 29 % PCB - RR ACR 20 = 1,5 [IC 1,2, 2] - RR sortie pour inefficacité = 0,47 [IC 0,36, 0,63]	1) Célécoxib 200 mg x 2/j <i>versus</i> placebo : À 4 sem : RR sortie pour EII = 0,83 [IC 0,23, 2,98] p nd À 12 sem : - RR sortie pour EII = 1,52 [IC 0,73, 3,17] p nd - RR sortie pour EII digestifs = 2,29 [IC 0,60, 8,76] p nd - RR ulcère > 3 mm = 1 [IC 0,3, 3,5] p = 1

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, CS = corticostéroïdes, ASA = aspirine, PCB = placebo, po = *per os*, OR = *odds-ratio*, nd = non disponibles, EII = effet secondaire, RR = risque relatif.

Tableau 36 (suite) Célécoxib <i>versus</i> placebo et <i>versus</i> autres AINS dans le traitement de la PR établie : méta-analyse								
Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusions des articles/ sélection	Critères d'inclusion d'intervention	N articles N patients	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention Témoin	Population	Résultats Efficacité	Tolérance
Garner et al., 2002 (180) Niveau de preuve 1 Méta-analyse Cochrane	RCT 1966 à 07/2002 Essais publiés et données semi-brutes Score Jadad 1996	PR établies Intervention : Célécoxib po x2/j -Témoin : placebo ou AINS classique po	5 4465 Célécoxib : 2 428 PCB : 316 Naproxène : 297 Diclofénac : 329 Diclofénac ou ibuprofène : 1 095	I : efficacité sur les critères ACR et OMERACT 1993 (cf. annexe) II : effets indésirables et sorties d'essai	I : - célécoxib po 40 à 400 mg x 2/j T : - placebo (2 études) ou - naproxène 500 mgx2/j (2 études) ou diclofenac 75 mg x 2/j (2 études) ou - ibuprofène 800 mg x 3/j (1 étude) Durée des études : 4 sem - 1 an	PR (3/5) PR et arthrose (2/5) Âge > 18 ans (5/5) DMARD et corticoïdes autorisés (4/5) : oui 3/4 Aspirine < 325 mg autorisée (4/5) : oui 3/4	2) Célécoxib 200 mg x 2/j <i>versus</i> naproxen à 12 sem : - réponse ACR 20 = 43 % vs 36 % - RR ACR 20 = 1,2 [IC 1, 1,5] ns - RR sortie pour inefficacité = 0,74 [IC 0,53, 1,01] 3) Célécoxib 200 mg x 2/j <i>versus</i> diclofenac à 24 sem : - réponse ACR 20 =25 % vs 22 % - RR ACR 20 = 1,1 [IC 0,8, 1,5] ns	2) Célécoxib 200 mg x 2/j <i>versus</i> naproxen à 12 sem : - RR sortie pour EII = 1,36 [IC 0,66, 2,78] ns - RR sortie pour EII digestifs = 0,61 [IC 0,24, 1,54] p = 0,3 - RR ulcère> 3 mm = 0,2 [IC 0,1, 0,4] p < 0,00001 3) Célécoxib 200 mg x 2/j <i>versus</i> diclofenac à 24 sem : - RR sortie pour EII = 0,54 [IC 0,36, 0,79] p nd - RR sortie pour EII digestifs = 0,36 [IC 0,21, 0,6] p nd - RR ulcère > 3 mm = 0,25 [IC 0,12, 0,53] p nd

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, CS = corticostéroïdes, ASA = aspirine, PCB = placebo, po = *per os*, RR = risque relatif, nd = non disponibles, EII = effet secondaire, ATCD = antécédents.

Tableau 36 (suite). Célécoxib <i>versus</i> placebo et <i>versus</i> autres AINS dans le traitement de la PR établie : méta-analyse								
Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusions des articles/sélection	Critères d'inclusion de population et intervention	N articles N patients	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention Témoin	Population	Résultats Efficacité	Tolérance
Deeks <i>et al.</i> , 2002 (181) Niveau de preuve 2	RCT 1998 à 03/2001 Essais publiés ou non et données semi brutes Critères de qualité : randomisation, double aveugle, perdus de vue	PR et arthrose actives Intervention : Célécoxib po ≥ 12 sem (à dose recommandée ou > pour le critère tolérance) Témoin : placebo ou AINS classique po à dose usuelle	9 (6/9 pour l'efficacité, 9/9 pour la tolérance) 6 essais PR ou PR et arthrose n global : 15 187 patients	I : efficacité sur les critères de réponse ACR, NAD et NAG à 12 semaines (cf. annexe) II : - tolérance sur sorties d'essai, effets indésirables digestifs globaux et spécifiques à 12 sem - sécurité digestive sur comparaison de l'incidence des ulcères endoscopiques et des événements digestifs graves à 24 sem	Pour les patients PR ou PR + arthrose (6 essais) : I : - célécoxib po 100 à 400 mg x 2/j T : - placebo (2/6) ou autre AINS (6/6) - naproxène 500 mgx2/j (3/6) ou - diclofenac 75 mg x 2/j (3/6) ou - ibuprofène 800 mg x 3/j (2/6) Durée des études : 12 sem - 1 an	PR (3/6) PR et arthrose (3/6) Âge : 54-61 ans [18-90] Pourcentage ATCD d'ulcère : 8-15 % Aspirine < 325 mg autorisée (4/6) Traitements concomitants (DMARD, corticoïdes) : non précisé	1) Célécoxib <i>versus</i> placebo à 12 sem (2 essais, n = 1 373) : Amélioration réponse ACR 20 = 49 % [IC 25, 78] RR amélioration ACR 20 = 1,49 [IC 1,25, 1,78] Diminution du NAD = 39 % [IC 21, 61] RR diminution du NAD = 1,39 [IC 1,21, 1,61] Diminution du NAG = 34 % [IC 14, 56] RR Diminution du NAG = 1,34 [IC 1,14, 1,56]	1) Célécoxib <i>versus</i> placebo à 12 sem (5 essais, n = 3 826) : -RR sortie pour EII = 1,49 [IC 1,15, 1,92] RR sortie pour EII digestifs = 1,68 [IC 1,07, 2,65] RR sortie pour EII digestifs spécifiques (cf commentaires) = ns RR ulcère endoscopique (2 essais, n = 933) = 1,53 [IC 0,73, 3,21] ns

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, CS = corticostéroïdes, ASA = aspirine, PCB = placebo, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, RR = risque relatif, ns = non significatif, EII = effet secondaire, IC = intervalle de confiance.

Tableau 36 (suite). Célécoxib *versus* placebo et *versus* autres AINS dans le traitement de la PR établie : méta-analyse

Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusions des articles/ sélection	Critères d'inclusion population et intervention	N articles N patients	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Résultats			
					Intervention	Témoin	Population	Effacité
Deeks et al., 2002 (181) Niveau de preuve 2	RCT 1998 à 03/2001 Essais publiés ou non et données semi-brutes Critères de qualité : randomisation, double aveugle, perdus de vue	PR et arthrose actives Intervention : - célécoxib po ≥ 12 sem (à dose recommandée ou > pour le critère tolérance) Témoin : - placebo ou AINS classique po à dose usuelle	9 (6/9 pour l'efficacité, 9/9 pour la tolérance) 6 essais PR ou PR et arthrose n global : 15 187 patients	I : efficacité sur les critères de réponse ACR, NAD et NAG à 12 semaines (cf. annexe) II : - tolérance sur sorties d'essai, effets indésirables digestifs globaux et spécifiques à 12 sem - sécurité digestive sur comparaison de l'incidence des ulcères endoscopiques et des événements digestifs graves à 24 sem	Pour les patients PR ou PR + arthrose (6 essais) : I : - célécoxib po 100 à 400 mg x 2/j T : - placebo (2/6) ou autre AINS (6/6) - naproxène 500 mg x 2/j (3/6) ou - diclofenac 75 mg x 2/j (3/6) ou - ibuprofène 800 mg x 3/j (2/6) Durée des études : 12 sem - 1 an		PR (3/6) PR et arthrose (3/6) Âge : 54-61 ans [18-90] Pourcentage ATCD d'ulcère : 8 - 15 % Aspirine < 325 mg autorisée (4/6) Traitements concomitants (DMARD, corticoïdes) : non précisé	2) Célécoxib <i>versus</i> AINS à 12 sem (3 essais, n = 2 019) : - amélioration réponse ACR 20 = 4 % [IC -20, 36] - RR amélioration ACR 20 = 1,04 [IC 0,8, 1,36] - diminution du NAD = 9 % [IC -10, 32] - RR diminution du NAD = 1,09 [IC 0,9, 1,32] - diminution du NAG = 2 % [IC -15, 22] - RR diminution du NAG = 1,02 [IC 0,85, 1,22]

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, CS = corticostéroïdes, ASA = aspirine, PCB = placebo, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, RR = risque relatif, nd = non disponibles, EII = effet secondaire, ATCD = antécédents, EII = effet secondaire, IC = intervalle de confiance.

Commentaires

Étude Garner *et al.* (180)

Deux sur 5 des essais étudient aussi des patients arthrosiques. Les AINS de comparaison sont : naproxène, diclofénac, ibuprofène. Les critères d'exclusion sont : des études avec un effectif inférieur à 50 patients, une durée d'étude inférieure à 4 semaines. Pour 3 sur 5 des essais, le critère d'évaluation principal est la détection d'ulcère endoscopique. La qualité méthodologique des études est évaluée selon le score de JADAD qui est de 5 (4 études sur 5) et de 3 (1 étude sur 5). Les résultats sont présentés séparément car le nombre des études est réduit, la durée des études et les dosages différents ne permettant pas de les regrouper.

Comparaison du célécoxib *versus* placebo

Il n'y a pas de différence significative entre les bras 40 mg x 2/j et le placebo en termes de réponse ACR 20. Aucune différence significative n'est mise en évidence entre les bras 400 mg x 2/j et 200 mg x 2/j en termes de réponse ACR 20. Il n'y a pas de différence sur la CRP quelque soit le dosage de célécoxib.

Tolérance à 12 semaines : aucune augmentation du nombre d'ulcères n'est observée mais un grand nombre de patients n'ont pas réalisé d'endoscopie ce qui constitue un biais important pour l'évaluation de la tolérance à 12 semaines.

Comparaison célécoxib *versus* naproxène

Il existe une différence d'efficacité significative uniquement pour l'EVA maladie patient et médecin. Une différence significative est observée pour les sorties pour effets secondaires digestifs uniquement pour le bras célécoxib 100 mg x 2/j avec un RR à 0,3 [IC 0,07, 0,9].

Comparaison célécoxib *versus* diclofénac (essai CLASS)

Tolérance : le nombre total d'effets secondaires est similaire dans les 2 groupes mais on observe davantage d'effets secondaires digestifs, de sortie pour effet secondaire global et particulièrement d'effets secondaires digestifs dans le groupe diclofénac.

Les résultats à 12 mois publiés par la FDA ne semblent pas confirmer cette meilleure tolérance digestive du célécoxib. Le sous-groupe de patients traités par aspirine rapporte une majoration du risque digestif (RR = 3,3 [IC 1,6, 6,8] et une perte du bénéfice du célécoxib sur le plan digestif (RR = 0,8 [IC 0,4, 1,6] selon les auteurs.

Étude Deeks *et al.* (181)

Les résultats sont séparés pour l'arthrose et la PR, pour le critère d'efficacité, mais combinés pour l'évaluation de la tolérance. Trois études sont exclues pour le critère efficacité car elles ne séparaient pas les résultats pour les 2 pathologies. Les caractéristiques des populations, l'intervention et l'efficacité sont résumées pour les essais incluant des patients PR ou PR + arthrose. Les résultats de tolérance sont résumés pour tous les patients.

Les critères d'exclusion sont : une durée inférieure à 12 semaines. Neuf sur 9 des études répondent aux critères de qualité requis. Il n'y a pas d'hétérogénéité statistique. Les caractéristiques des patients sont similaires à l'inclusion pour tous les essais. Les résultats sont combinés dans chaque étude, quel que soit la posologie de célécoxib.

Tolérance : les effets secondaires digestifs spécifiques rapportés sont : douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausées ou vomissements.

Les événements digestifs graves rapportés sont : ulcères symptomatiques, perforation, hémorragie et obstruction d'après l'étude CLASS (182) (niveau de preuve 1) : un groupe traité par célécoxib (n = 7 968), dont 3 987 patients reçoivent célécoxib à la dose de 800 mgx2/j) *versus* un groupe traité par diclofénac (n = 1 996) et un groupe traité par ibuprofène (n = 1 985) à 26 semaines.

Vingt événements *versus* 11 sont rapportés mais le RR est de 0,55 [IC 0,26, 1,14] p = 0,11 (la différence devient significative si on inclut les ulcères endoscopiques).

Sont rapportés dans l'étude un bénéfice du célécoxib *versus* AINS dans le sous-groupe sous aspirine à faible dose (< 325 mg/j), une diminution des ulcères endoscopiques : 51 % *versus* 73 % dans le sous-groupe sans Aspirine (ns), une diminution des événements digestifs graves : 19 % *versus* 50 % (ns).

Conclusion : comparé au placebo, le célécoxib est efficace dans le contrôle des symptômes de la PR établie, au prix d'une majoration des sorties pour effets secondaires, en particulier digestifs (mais différence non significative dans une des 2 méta-analyses), sans majoration du risque d'ulcère endoscopique jusqu'à 6 mois.

En comparant le célécoxib aux AINS classiques (naproxène, diclofénac), il n'est pas mis en évidence de différence concernant le contrôle des symptômes de la PR établie, avec un moindre taux de sorties pour effets secondaires digestifs et d'ulcère endoscopique jusqu'à 6 mois, mais sans baisse des complications digestives graves (données disponibles pour une méta-analyse, cf. commentaires).

Aucun effet dose n'est retrouvé, que ce soit pour l'efficacité ou pour la tolérance. Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilité de la gastro-protection associée. Une perte du bénéfice digestif est observée dans le sous-groupe sous Aspirine à faible dose.

RCT

Zhao et al. (183) (niveau de preuve 2) ont évalué le statut fonctionnel (indice HAQ) et la qualité de vie (score SF-36) d'un groupe de PR (N = 1 149) traitées par célécoxib, placebo ou naproxène inclus dans un RCT multicentrique de 12 semaines. Les patients traités par célécoxib 200 mgx2/j ont une amélioration significative de leur statut fonctionnel par rapport au placebo dès la 2^e semaine, et par rapport au naproxène aux semaines 2 et 12 de traitement. Le groupe naproxène voit également son score HAQ significativement amélioré par rapport au placebo à 12 semaines. L'amélioration du score SF-36 à 12 semaines est également significative dans les 2 groupes *versus* placebo, mais pas entre eux. Le célécoxib améliore davantage le statut fonctionnel et la qualité de vie que le placebo, mais n'est pas supérieur au naproxène.

Autres AINS classiques

L'analyse de l'efficacité des différents AINS classiques est reprise dans les différents RCP de ces produits et n'est donc pas abordée ici.

Les études comparant les AINS classiques entre eux présentent toutes des faiblesses méthodologiques (absence de critère d'évaluation principal, pas de calcul du nombre de sujets nécessaire, biais avec l'utilisation de corticoïdes).

Une étude de **Krug et al.** peut être retenue, comparant la nabumétone et naproxène (184). La taille de l'échantillon est choisie sur un critère dont la pertinence peut se discuter (EVA activité maladie selon le médecin). 346 PR sont randomisées dans un essai multicentrique en double aveugle. À 12 semaines, les auteurs ne retrouvent pas de différence entre les 2 groupes pour toutes les variables d'efficacité (dont le critère principal), ce qui ne permet pas de conclure. Aucun événement digestif grave n'est répertorié sur les 12 semaines de suivi.

► Conclusion générale sur l'efficacité des AINS dans la PR

Il n'est donc pas mis en évidence de supériorité d'un AINS par rapport à un autre, ni de différence de tolérance. Il n'existe pas non plus d'étude montrant que certains AINS pourraient être plus profitables que d'autres pour un profil particulier de patients.

► Tolérance des AINS

Concernant la tolérance des AINS, il est fortement recommandé de se référer aux RCP des produits, sur le site Internet de l'Afssaps et de l'EMA (Agence européenne du médicament)²³.

²³ Source Internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/> et <http://www.emea.europa.eu/>

Tolérance digestive

Les données fournies concernent essentiellement la tolérance digestive des coxibs, en comparaison au placebo et aux autres AINS.

Méta-analyse

Une étude est présentée ci-dessous (185).

recommandation suspendue

Tableau 37. Tolérance du célécoxib : méta-analyse							
Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusions des articles/sélection	Critères d'inclusion population et intervention	N articles N patients	Critère de jugement principal	Exposition	Résultats Population	RR (IC 95%) et NNT ou NNH
Moore et al., 2005 (185) Niveau de preuve 1	RCT de durée ≥ 2 sem Jusqu'à 12/03 Données extraites des données des RCT fournies par les firmes, et pas seulement données publiées Score de qualité : échelle JADAD Score de validité sur échelle de 16 points	Intervention : patient adultes traités par célécoxib quelle que soit la posologie pour arthrose ou PR évoluant depuis ≥ 3 mois Témoin : patients traités par placebo, paracétamol, ou autre AINS	31 essai de phase II-III-IV 39 605 patients	I : - sorties d'essai (toutes causes, inefficacité, effets secondaires) - effets secondaires graves - ulcères endoscopiques - événement gastro-intestinaux ou cardio-rénaux - changement des paramètres hématologiques	Intervention : - célécoxib po 50 à 800 mg/j Témoin : - placebo (19/31, N = 9 919) - paracétamol 4 g/j (2/31, N = 1 056) - rofécoxib 25 mg/j (5/31, N = 2 671) - autre AINS (naproxène 1 000 mg/j, diclofénac 100 à 150 mg/j, ibuprofène 2 400 mg/j, loxoprofène 180 mg/j) (20/31, N = 31 711) Durée des études : ≥ 12 sem pour 77 % des observations	Pathologies nécessitant la prise de célécoxib : - arthrose (21/31) N = 25 903 - PR (4/31) N = 3 232 - arthrose et PR (6/31) N = 10 470 Âge = 60 ans [17, 96]	1) Célécoxib <i>versus</i> placebo RR sortie d'essai = 0,64 [IC 0,61, 0,68] NNT = 8,4 RR sortie pour inefficacité = 0,53 [IC 0,49, 0,57] NNT = 9 RR sortie pour EI = ns RR sortie pour EI digestif = ns 2) Célécoxib <i>versus</i> paracétamol RR sortie d'essai = 0,69 [IC 0,54, 0,88] NNT = 13 RR sortie pour inefficacité = 0,66 [IC 0,45, 0,97] NNT = 27 RR sortie pour EI = ns RR sortie pour EI digestif = ns 3) Célécoxib <i>versus</i> autre AINS RR Sortie d'essai = 0,96 [IC 0,93, 0,99] NNT = 28 RR sortie pour inefficacité = ns RR sortie pour EI = 0,86 [IC 0,81, 0,91] NNT = 31 RR sortie pour EI digestif = 0,75 [IC 0,7, 0,8] NNT = 31

RCT = essai randomisé contrôlé, DMARD = traitement de fond, PCB = placebo, NAD = nombre d'articulations douloureuses, RR = risque relatif, ns = non significatif, EI = effet secondaire, IC = intervalle de confiance, NNT = nombre de patients nécessaires pour éviter une sortie pour effet secondaire.

Commentaires

Étude Moore *et al.* (185)

Les données concernant la tolérance ne sont pas présentées par année d'exposition, en raison du manque de données dans plusieurs études. Les résultats ne prennent donc pas en compte la durée d'exposition. La qualité méthodologique des essais évaluée selon le score de Jadad est de 5/5 et l'échelle de validité est de 16/16 pour tous les essais.

En comparant célécoxib et autres AINS, le RR de sortie pour inefficacité n'est pas significatif si on regroupe les différentes posologies de célécoxib. Mais si on ne prend que les essais où le célécoxib est utilisé aux posologies usuelles (200 à 400 mg/j), le RR est de 1,1 [IC 1,02, 1,23] et devient significatif, avec un nombre de patients nécessaires pour obtenir un événement secondaire *versus* placebo (NNH) de 58. De même, en comparant célécoxib aux posologies usuelles et autres AINS, le NNT passe de 31 à 74 pour éviter une sortie pour effet secondaire, et passe de 31 à 58 pour éviter une sortie pour effet secondaire digestif.

Effets secondaires : la proportion de patients rapportant un effet secondaire est de 50 %, quel que soit le groupe. Le tiers de ces effets secondaires est imputable au traitement. Le NNH pour obtenir un effet secondaire *versus* placebo est de 71, et le NNT pour éviter un effet secondaire *versus* un autre AINS est de 24.

La proportion de patients rapportant un effet secondaire grave varie de 1 à 3 %. Le NNT pour éviter un effet secondaire grave *versus* placebo est de 280. Il n'y a pas de différence significative en comparaison avec le paracétamol ou d'autres AINS retrouvés dans cette étude.

La proportion de patients rapportant un effet secondaire digestif est de 25 %. Le NNH pour obtenir un effet secondaire digestif *versus* placebo est de 14. Le NNT pour éviter un effet secondaire digestif *versus* AINS classique est de 12.

Les effets secondaires digestifs sous célécoxib sont observés chez 5 % des patients.

Les nausées (pas de différence *versus* AINS), la dyspepsie (est plus fréquente que sous placebo, NNH = 46, et moins fréquente que sous AINS, NNT = 61), les douleurs abdominales (il n'y a pas de différence *versus* placebo), moins fréquentes que sous AINS, NNT = 41) constituent les événements secondaires digestifs les plus fréquents.

Les ulcères et les hémorragies digestives sous célécoxib (est de 0,5 %, pas de risque calculé *versus* placebo) sont moins fréquents que sous AINS (RR = 0,35 [IC 0,22, 0,56], NNT = 250).

Les ulcères endoscopiques = 6 % sous célécoxib, équivalent au placebo (RR = 1,8 [IC 0,89, 3,6]) et sont moins fréquents que sous AINS (RR = 0,30 [IC 0,24, 0,37], NNT = 8,6), qu'il y ait ou non prise d'aspirine.

Les effets secondaires cardio-rénaux sous célécoxib sont :

- pour l'infarctus du myocarde = 0,3 %. Il n'y a pas de différence significative *versus* AINS, le risque est non calculable *versus* placebo (en raison d'un nombre d'événements trop faible) ;
- pour l'insuffisance cardiaque = 0,2 % Il n'y a pas de différence significative *versus* AINS, et le risque est non calculable *versus* placebo.

Concernant l'élévation de la créatinine (> 30 %) = 1 %, il n'y a pas de différence significative *versus* AINS et placebo.

HTA = 2 %. Il n'y a pas de différence significative *versus* AINS et placebo.

Œdèmes = 3 % Il n'existe pas de différence significative *versus* AINS, mais le risque est augmenté *versus* placebo (NNH = 79).

Décès sous célécoxib = 0,01 % des patients, *versus* 0,03 % sous placebo et 0,07 % sous AINS classique.

Conclusion sur le recueil de la tolérance du célécoxib dans cette étude.

En comparaison au placebo, il y a moins d'arrêts globaux et moins d'arrêts pour inefficacité, moins d'effets secondaires graves mais plus d'effets secondaires digestifs et d'effets secondaires pris en totalité. Aucune différence n'est mise en évidence concernant les arrêts pour effets secondaires et il n'y a pas de différence calculable pour les autres événements cardio-rénaux (hormis les œdèmes qui sont plus fréquents dans le groupe célécoxib).

Dans cette étude, en comparaison aux AINS classiques, sont observés moins d'ulcères symptomatiques et endoscopiques, moins d'arrêts pour effets secondaires (dont les événements indésirables digestifs), d'effets secondaires, mais davantage d'arrêts pour inefficacité sous célécoxib. Aucune différence statistique n'est retrouvée pour tous les événements cardio-rénaux.

Dans la méta-analyse Cochrane, **Gardner et al.** (180) (niveau de preuve 1) rapportent à 12 semaines une absence d'augmentation des sorties pour effets secondaires digestifs (EI) dont le RR pour sortie pour EI digestifs est 2,29 [IC 0,60, 8,76], et des ulcères gastro-duodénaux (RR ulcère > 3 mm = 1 [IC 0,3, 3,5]) par rapport au placebo. Comparé aux AINS classiques, le risque de sortie pour effets secondaires digestifs n'est pas forcément différent et varie selon l'AINS comparateur, le risque d'ulcère gastro-duodéal est minoré (RR = 0,2 à 0,25). Il faut noter que dans l'essai CLASS comparant célécoxib à diclofénac, dans le sous-groupe traité par aspirine, on a une perte du bénéfice du célécoxib sur le plan des effets secondaires digestifs (RR = 0,8 [IC 0,4, 1,6]).

La méta-analyse de **Deeks et al.** (181) (niveau de preuve 1) retrouve une légère augmentation des sorties pour effets secondaires digestifs (RR = 1,68 [IC 1,07, 2,65]), mais pas d'augmentation des ulcères par rapport au placebo. Comparé aux AINS classiques, le risque de sortie pour effet secondaire global n'est pas différent, mais celui pour les événements indésirables digestifs est moindre (RR sortie pour EI digestifs = 0,54 [IC 0,42, 0,71]), de même que le risque d'ulcère endoscopique (RR = 0,29 [IC 0,21, 0,41]).

Tramèr et al. (186) (niveau de preuve 3) ont effectué une méta-analyse sur les AINS regroupant différents types d'études dans le but de répertorier tous les effets secondaires graves digestifs (hémorragie ou perforation d'ulcères, et décès dus à ces complications) survenant lors de l'utilisation d'AINS supérieure à 2 mois. Quinze RCT (19 364 patients), 3 études de cohortes (215 076 patients), 6 études cas témoin (2 957 patients), et 20 séries de cas (7 406 patients) sont analysées. L'incidence des ulcères symptomatiques (sur 17 743 patients) est de 1,48 %. L'incidence des ulcères perforés et des hémorragies digestives (sur 17 859 patients) est de 0,48 % (risque pouvant augmenter à 0,86 % en cas de prise d'aspirine). L'incidence des décès sur événement digestif (sur 149 536 patients) est de 0,0008 %. En comparaison dans une population témoin l'incidence de décès est de 0,0002 %. Le NNT pour obtenir un décès sur prise chronique d'AINS est de 1 220 [IC 909, 2 500].

RCT

Goldstein et al. (187) (niveau de preuve 3) ont étudié la fréquence de la dyspepsie à partir des données de l'essai CLASS comparant célécoxib 800 mg/j (N = 1997) et diclofénac 150 mg/j (N = 1996). Les patients quantifient la sévérité de leur dyspepsie sur le DAQ (questionnaire d'évaluation de la dyspepsie) qui comprend 3 échelles (intensité de la douleur, symptômes non douloureux et satisfaction). Sur ces 3 échelles, la différence est statistiquement significative entre les 2 groupes à 4 semaines. On peut s'interroger sur la pertinence clinique de ces résultats modifiant dans le groupe diclofénac de 2,76 points l'échelle de la douleur graduée de 2 à 47, et de 0,72 points l'échelle de satisfaction graduée de 7 à 35.

► Conclusion générale sur la tolérance digestive des AINS

La plupart des AINS classiques ont obtenu une AMM dans la PR établie, mais n'ont pas été récemment évalués dans cette maladie. Les études récentes évaluant la tolérance digestive des AINS dans la PR concernent essentiellement les coxibs.

En comparant le célécoxib au placebo, il n'est pas mis en évidence de majoration du risque de sortie pour effet secondaire digestif dans 2 méta-analyses sur 3, ni du risque d'ulcère endoscopique dans ces 3 études.

En comparant le célécoxib aux autres AINS, il est mis en évidence une réduction des sorties pour effet secondaire digestif dans 2 méta-analyses sur 3, et du risque d'ulcère endoscopique dans ces 3 études, mais on ne peut pas conclure sur le risque d'ulcère clinique ou d'hémorragie digestive.

Aucune donnée ne permet de conclure sur la tolérance du célécoxib ni des autres AINS à long terme.

Tableau 38. Récapitulatif tolérance digestive du Célécoxib						
	Comparaison <i>versus</i> placebo			Comparaison <i>versus</i> autre AINS		
	Étude Gardner	Étude Deeks	Étude Moore	Étude Gardner	Étude Deeks	Étude Moore
E II digestif	nd	nd	+	= vs naproxène, - <i>versus</i> diclofénac	nd	-
Sortie pour E II digestif	=	+	=	= vs naproxène, - <i>versus</i> diclofénac	-	-
Ulçère endoscopique	=	=	=	-	-	-
Ulçère clinique/hémorragie digestive	nd	nd	nd	nd	-	=

= : pas de différence entre célécoxib et comparateur, + : risque majoré *versus* comparateur, - : réduction du risque *versus* comparateur, nd : non documenté

Tolérance cardio-vasculaire

Les données fournies concernent essentiellement la tolérance cardio-vasculaire des coxibs, en comparaison au placebo et aux autres AINS. En préambule il est rappelé qu'il a été mis en évidence une association entre la PR et le risque de développer un événement cardio-vasculaire.

Études de cohorte

Deux études de cohorte sont résumées sur ce sujet (188,189).

del Rincón et al. (189) (niveau de preuve 2) comparent l'incidence des événements cardio-vasculaires entre une cohorte de PR et une cohorte de patients non PR. La cohorte de PR est constituée de tous les patients diagnostiqués PR selon les critères ACR 1987, consultant entre janvier 1996 et décembre 1996 dans un des 3 centres entrant dans l'étude (cohorte ORALE) et suivis jusqu'au 31 décembre 1997. Les événements cardio-vasculaires (IDM, AVC, revascularisations, thromboses artérielles et décès d'origine cardio-vasculaire) sont obtenus à partir des dossiers médicaux des hôpitaux et des certificats de décès. L'incidence des événements cardiovasculaires est comparée à celle d'une cohorte de patients non atteints de PR (*San Antonio Heart study*). Au total, 236 PR sont incluses dans l'étude (dont 1 % de perdus de vue) et comparées à 1 635 contrôles. Les PR étaient plus âgées (56 ans *versus* 43,3 ans, $p < 0,0001$), moins souvent d'origine hispanique (21 % *versus* 36 %, $p < 0,0001$), plus souvent diabétiques (16,1 % *versus* 9,5 %, $p < 0,0001$), une PAS plus élevée (128,5 mm Hg *versus* 116,4mm Hg $p < 0,0001$), moins d'hypercholestérolémie (23 % *versus* 49 %, $p < 0,0001$), un IMC plus élevé (29,8 *versus* 27,4, $p < 0,0001$). L'incidence des événements cardiovasculaires est de 5,9/100 PA [3,3-9,8] pour tous les événements et de 5,2 /100 PA [2,7-8,8] pour les nouveaux événements. Dans la cohorte des non-PR, l'incidence des événements cardiovasculaires est de 0,75/100 PA [0,66-0,85]. Après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaires (âge sexe, diabète, tabac, PAS, BMI), le risque de développer un événement cardio-vasculaire lorsqu'on a un diagnostic de

PR est significativement multiplié par 3, le risque relatif d'incidence, (IRR) = 3,17 [1,33-6,36]) par rapport aux patients sans PR.

Maradit-Kremers *et al.* (188) (niveau de preuve 2) étudient le risque de mortalité d'origine cardio-vasculaire dans une cohorte de 603 PR suivies à Rochester (Minnesota). Les PR nouvellement diagnostiquées sont incluses entre le 1^{er} janvier 1955 et la premier janvier 1995 et sont suivies jusqu'à leur décès, leur éventuelle émigration ou la date du 1^{er} janvier 2001. Le critère étudié est le décès, dont l'étiologie est collectée à partir des dossiers médicaux et/ou certificats de décès. Les facteurs de risque cardio-vasculaires ainsi que les caractéristiques de la maladie (marqueurs d'activité, traitements) sont également collectés. Au 1^{er} janvier, 354 PR sont décédées dont la moitié pour cause cardio-vasculaire (176 patients), 48 patients ont été perdus de vue, le suivi moyen est de 15 ans.

Conclusion : à l'inclusion, 15 % des PR avaient un ATCD de cardiopathie ischémique, 5 % d'insuffisance cardiaque. 26 % des PR étaient des fumeurs, 52 % avaient de l'HTA, 50 % une dyslipidémie, 13 % une obésité et 7 % un diabète. Les facteurs de risque cardio-vasculaires habituels augmentent le risque de décès. À l'inclusion dans la cohorte, les caractéristiques de la maladie augmentant le risque de décès par cause cardio-vasculaire étaient la VS (HR = 1,1 [1,04-1,15] et l'index synovial (HR = 1,48 [1,09-2,01]. Au cours du suivi, un facteur rhumatoïde positif (HR = 1,62 [1,15-2,27]), l'aggravation structurale sur les radiographies (HR = 1,43 [1,03-1,98]), des nodules rhumatoïdes (HR = 1,55 [1,10-2,16], la survenue de complications de la PR (HR = 1,43 [1,01-2,04]) et les traitements par corticostéroïdes (HR = 1,70 [1,26-2,29]) augmentent significativement le risque de décès par cause cardio-vasculaire. Ces facteurs augmentent significativement le risque de décès après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaires. Dans cette étude il n'a pas été mis en évidence d'association entre la durée de la maladie et le risque de décès par événement cardio-vasculaire.

Méta-analyses

Trois méta-analyses sont présentées ci-après (190-192).

Tableau 39. Tolérance cardio-vasculaire des AINS et des coxibs : méta-analyses							
Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusion des articles/sélection	Critères d'inclusion population et intervention	N articles N patients	Critère de jugement principal	Exposition	Population	RR ou OR d'IDM
Kearney et al., 2006 (190) Niveau de preuve 1 Tolérance des AINS et coxibs	RCT 1966 à 04/2005 Essais publiés ou non 01/66 à 04/05	Intervention : patients traités par Coxibs ≥ 4 semaines Témoin : patients traités par : - placebo - AINS	138 145 373	Événement cardio-vasculaire sévère : - IDM - AVC - mortalité cardio-vasculaire	Intervention : coxib (célécoxib, rofécoxib, etoricoxib, lumiracoxib, valdecoxib) Témoin : placebo (121/138) ou AINS traditionnel (diclofénac ou ibuprofène ou naproxène)	Aucune donnée fournie	1) Coxibs vs placebo : RR Evt CV sévère = 1,42 [IC 1,13, 1,78] p = 0,003 RR IDM = 1,86 [IC 1,33, 2,59] p = 0,0003 RR AVC = 1,02 [IC 0,71, 1,47] p = 0,9 RR mortalité CV = 1,49 [IC 0,97, 2,29] p = 0,07 Études ≥ 1 an : RR Evt CV sévère = 1,45 [IC 1,12, 1,89] p = 0,005 2) Coxibs vs AINS : RR Evt CV sévère quel que soit l'AINS = 1,16 [IC 0,97, 1,38] p = 0,1 RR Evt CV sévère vs naproxène = 1,57 [IC 1,21, 2,03] p = 0,0006 RR Evt CV sévère vs Autres AINS que naproxène = 0,88 [IC 0,69, 1,12]

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, RR = risque relatif, IC = intervalle de confiance, Evt = événement, CV = cardio-vasculaire, IDM = infarctus du myocarde, AVC = accident vasculaire cérébral, C = cas, T = témoins.

Tableau 39 (suite). Tolérance cardio-vasculaire des AINS et des coxibs : méta-analyses							
Auteurs, année	Critères d'inclusions des articles/ sélection	Critères d'inclusion population et intervention	N articles N patients	Critère de jugement principal	Exposition	Résultats	RR ou OR d'IDM
Niveau de preuve						Population	
Tolérance du célécoxib	Caldwell et al., 2006 (191) RCT 1966 à 04/2005 Essais publiés ou non	Intervention : patients traités par célécoxib ≥ 6 sem Témoin : 1) placebo 2) AINS (diclofénac, ibuprofène) ou paracétamol ou placebo Événement cardio-vasculaire majeur rapporté	1) vs placebo : - 4 - 4422 2) <i>versus</i> AINS ou paracétamol ou placebo : - 6 - 12 780	I : risque d'IDM II : - risque d'accident cérébro-vasculaire (ischémique ou hémorragique) - mortalité cardio-vasculaire - risque d'événement cardio-vasculaire composite (IDM + angor instable + AVC + événement vasculaire artériel ou veineux périphérique + mortalité cardio-vasculaire)	Intervention : - célécoxib po 200 à 800 mg/j Témoin : - placebo (4/6) ou diclofénac (2/6) ou ibuprofène (1/6) ou paracétamol (1/6) Durée des études : 6-161 sem	Pathologies nécessitent la prise de célécoxib : - prévention de l'adénome colorectal (2/6) - arthrose (2/6) - arthrose et PR (1/6) - maladie d'Alzheimer (1/6)	1) Célécoxib vs placebo Risque d'IDM = 1,13 % vs 0,41 % OR IDM = 2,26 [IC 1, 5,1] Risque d'AVC = 0,86 % vs 0,79 % OR AVC = 1 [IC 0,51, 1,84] Risque événement cardio-vasculaire = 2,85 % vs 1,82 % OR événement cardio-vasculaire = 1,38 [IC 0,91, 2,1] Mortalité CV= 0,62 % vs 0,48 % OR mortalité CV = 1,06 [IC 0,38, 2,95] 2) Célécoxib vs AINS ou paracétamol ou placebo Résultats difficiles à interpréter Risque d'IDM = 0,83 % vs 0,38 % OR IDM = 1,88 [IC 1,15, 3,08] Risque d'AVC = 0,41 % vs 0,46 % OR AVC = 0,73 [IC 0,42, 1,26] Risque événement cardio-vasculaire = 1,95 % vs 1,37 % OR événement cardio-vasculaire = 1,22 [IC 0,92, 1,62] Mortalité CV = 0,4 % vs 0,31 % OR mortalité CV = 1,02 [IC 0,52, 1,99]

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, RR = risque relatif, OR = *odds-ratio* IC = intervalle de confiance, Evt = événement, CV = cardio-vasculaire, IDM = infarctus du myocarde, AVC = accident vasculaire cérébral, C = cas, T = témoins.

Tableau 39 (suite). Tolérance cardio-vasculaire des AINS et des coxibs : méta-analyses							
Auteurs, année	Critères d'inclusion des articles/sélection	Critères d'inclusion Population et intervention	N articles N patients	Critère de jugement principal	Exposition	Résultats Population	RR ou OR d'IDM
Hernández-Díaz et al., 2006 (192) Niveau de preuve 3 Tolérance des AINS et coxibs	Études de cohorte (4/16) et cas/témoins (12/16) sur l'utilisation des AINS ou coxibs et le risque d'IDM 2000 à 2005	Intervention : patients traités par AINS ou coxibs Témoin : patients non traités par AINS ou coxibs	16 16 857	Évaluation en pratique clinique du risque d'IDM (hospitalisé ou pas) et mortalité par maladie coronarienne chez patients traités par AINS ou coxibs	Utilisation de l'AINS à une date index (8/16) 5 à 90 jours (8/16) Données rapportées par : - prescription informatisée : 7/16 - données informatisées des pharmacies : 6/16 - auto-questionnaire : 3/16	Âge : 18-100 ans 1 ^{er} IDM : 7/16 IDM hospitalisé : 6/16 1 ^{er} IDM hospitalisé : 3/16 mortalité par maladie coronarienne : 5/16 Aspirine (14/16) : 15-30 % Validation des cas : complète (4/16), partielle (3/16), externe (8/16), pas de validation (1/16)	1) AINS vs absence de ttt : RR global = 1,09 [IC 1,06, 1,13] RR naproxène = 0,98 [IC 0,92, 1,05] RR ibuprofène = 1,07 [IC 1,02, 1,12] RR diclofénac = 1,44 [IC 1,32, 1,56] 2) Naproxène vs autres AINS : RR naproxène = 0,79 [IC 0,71, 0,89] 3) Célécoxib vs absence de ttt : RR global = 0,96 [IC 0,9, 1,02]

PR = polyarthrite rhumatoïde, RR = risque relatif, nd = non disponibles, EII = effet secondaire, CV = cardio-vasculaire, IDM = infarctus du myocarde, AVC = accident vasculaire cérébral.

Commentaires

Étude Kearney *et al.* (190) :

L'événement cardio-vasculaire sévère est défini ainsi : nécessitant une hospitalisation ou entraînant le décès. Les critères d'exclusion et la qualité méthodologique des essais ne sont pas précisés. Les posologies des différents produits et les caractéristiques des populations ne sont pas précisées.

Comparaison coxibs *versus* placebo :

Il n'y a pas de mise en évidence de différence du risque d'événement cardio-vasculaire sévère entre les différents coxibs. Le RR de 1,42 correspond à un excès de 3 [1, 5] événements cardio-vasculaires sévères/1 000 patients année traités par coxibs. Il n'y a pas de mise en évidence de différence pour le risque d'IDM. Le RR de 1,86 correspond à un excès de 3 [1, 4]. Il n'existe pas de différence du risque d'événement cardio-vasculaire sévère selon la prise ou non d'aspirine. Concernant le célécoxib, il est noté une tendance à un effet dose avec une majoration du risque cardio-vasculaire aux fortes doses ($p = 0,03$).

Comparaison coxibs *versus* AINS

Comparés au naproxène, les coxibs majorent le risque d'événement cardio-vasculaire sévère (cf. tableau 39), mais aussi d'IDM (RR = 2,04 [IC 1,41, 2,96], $p = 0,0002$). Il n'y a pas de majoration du risque d'AVC et de la mortalité.

Comparés aux autres AINS que le naproxène (diclofénac, ibuprofène), les coxibs minorent le risque d'AVC (RR = 0,62 [IC 0,41, 0,95], $p = 0,03$). Aucune différence n'est retrouvée concernant le risque d'IDM et la mortalité.

Comparaison AINS *versus* placebo

Attention : les résultats suivants sont issus entre autres d'information indirecte à partir d'essais évaluant les coxibs/placebo et coxibs/AINS : Le RR d'événement cardio-vasculaire (CV) sévère pour naproxène = 0,92 [IC 0,67, 1,26]. Les RR d'événement CV sévères pour ibuprofène = 1,51 [IC 0,96, 2,37], le RR d'événement CV sévère pour diclofénac = 1,63 [IC 1,12, 2,37].

Conclusion : les méta-analyses d'essais randomisés évaluant les différents coxibs (190) montrent une faible majoration du risque d'événement cardio-vasculaire sévère (et particulièrement du risque d'IDM) et de la mortalité cardio-vasculaire comparés au placebo. En comparaison aux autres AINS, le risque n'est pas différent mais dépend de l'AINS comparé. Il existe une majoration du risque cardio-vasculaire *versus* naproxène, qui n'est pas retrouvée par rapport aux autres AINS.

Étude Caldwell *et al.* (191)

Les critères d'exclusion des études sont : un essai non randomisé, un groupe contrôle inadéquat, une durée d'étude inférieure ou égale à 6 semaines, une absence d'événement cardio-vasculaire majeur rapporté (ou pas sur la durée totale de l'étude).

La qualité méthodologique des études n'est pas précisée. Le calcul du nombre de sujets nécessaire pour montrer un doublement du risque d'IDM dans chaque étude est de 5 850 dans chaque groupe et dans chaque étude. Seulement 1 sur 6 études définit les critères diagnostiques d'un événement cardio-vasculaire. La variation dans le nombre d'effets secondaires d'un même essai est publiée pour des résultats complémentaires (essai CLASS).

La méta-analyse de **Moore *et al.*** (185) (niveau de preuve 1) (cf. chapitre Tolérance digestive des AINS) évaluant la tolérance globale du célécoxib fournit des informations entre autres sur la tolérance cardio-vasculaire. Les résultats ne prennent pas en compte la durée d'exposition des patients.

Infarctus du myocarde = 0,3 % il existe une différence significative *versus* AINS, le risque est non calculable *versus* placebo en raison d'un nombre d'événements trop faible.

Insuffisance cardiaque = 0,2 %, pas de différence significative *versus* AINS, le risque est non calculable *versus* placebo.

Élévation de la créatinine (> 30 %) = 1 % : il n'y a pas de différence significative *versus* AINS et placebo.

HTA = 2 % : il n'y a pas de différence significative *versus* AINS et placebo.

Œdèmes = 3 % : il n'y a pas de différence significative *versus* AINS. Le risque est augmenté *versus* placebo (NNH = 79). Les décès sous célécoxib sont de 0,01 % des patients, *versus* 0,03 % sous placebo et 0,07 % sous AINS classique.

Conclusion pour les 2 études : quand on évalue spécifiquement le célécoxib (191) et (185), on retrouve une majoration du risque d'IDM avec le célécoxib *versus* placebo dans une méta-analyse, mais pas des autres événements cardio-vasculaire ni de la mortalité cardio-vasculaire. L'autre méta-analyse ne peut calculer le risque *versus* placebo, et ne retrouve pas de différence *versus* les AINS.

Étude Hernández-Díaz *et al.* (192)

La définition des critères d'inclusion (pathologie concernée) et d'exclusion n'est pas précisée. Trois études sont exclues en raison d'un chevauchement des populations. Les études séparant les patients selon la durée de traitement ou la posologie retrouvent les mêmes résultats. Une hétérogénéité statistique est retrouvée entre les études de cohorte et les études cas-témoins. Dans le groupe de patients sans aspirine, la comparaison AINS *versus* absence d'AINS est réalisée. Le RR d' IDM avec naproxène est de 0,83 [IC 0,72, 0,90]. Le RR IDM avec ibuprofène est de 0,88 [IC 0,78, 1,01]. Les données concernant le célécoxib ne sont pas disponibles.

Concernant le groupe de patients atteint de PR les données sont disponibles pour une étude seulement et les résultats sont similaires.

De nombreux biais sont constatés : il n'y a pas de prise en compte de l'automédication sauf pour les études avec auto-questionnaire, les oublis, et les données transversales dans les auto-questionnaires, la durée des études est très variable. De nombreux facteurs confondants sont constatés : les utilisateurs d'AINS et de coxibs avaient plus de facteurs de risque cardio-vasculaires. Après ajustement des facteurs confondants, on note un changement des RR pour le naproxène qui varie de 1 à 20 %.

Conclusion : dans les suivis de cohorte, Le risque d'IDM (192) augmente en moyenne de 10 % sous AINS mais varie selon les AINS, indépendamment d'un effet classe. Les méthodes de cette méta-analyse rendent difficiles les conclusions.

Néanmoins, il est noté une augmentation du risque d'IDM chez les patients sous diclofénac, et un effet protecteur du naproxène, particulièrement chez les patients sans aspirine (la plupart des patients sans facteurs de risque cardiovasculaires). Il n'y a pas d'augmentation de risque d'IDM sous célécoxib dans cette étude. Il n'y a pas d'effet dose ou de durée retrouvés (sauf sous rofécoxib, qui n'est plus commercialisé en France). Peu de données sont disponibles spécifiquement pour la population atteinte de PR.

Salpeter *et al.* (193) (niveau de preuve 2) rapportent une méta-analyse concernant le risque cardio-vasculaire (associant décès, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) des AINS non sélectifs conduite à partir d'études contrôlées, randomisées *versus* placebo et d'une durée d'au moins 6 semaines de traitement soit dans les affections ostéoarticulaires, soit dans la maladie d'Alzheimer. L'analyse porte sur la période de 1966 à juillet 2005. 3 281 références ont été sélectionnées et, finalement, 12 études sont retenues, auxquelles sera associée l'étude ADAPT. Ceci représente au total 7 718 patients, soit 10 033 patient/année. La durée moyenne de traitement est de 1,3 an. L'âge moyen des sujets est de 61,2 (9,7). 33 événements cardio-vasculaires ont été observés sous AINS non sélectifs *versus* 33 sous placebo (respectivement chez 3 804 et 3 914 patients). L'*odds-ratio* est ainsi calculé à 1,3 [0,8-2,1]. Il n'existe pas de risque supplémentaire associé à la prise d'AINS non sélectifs. Il faut noter le poids important de l'étude ADAPT responsable à elle seule de 68,8 % du poids des résultats.

Si les auteurs se restreignent aux 9 essais contrôlés réalisés dans les maladies ostéoarticulaires, ils ne retrouvent pas non plus de risque significativement augmenté pour les AINS sélectifs et les AINS non sélectifs : OR = 0,6 [0,2-1,7]. Pour le naproxène, l'OR est calculé à 0,7 [0,2-2,5], et pour les AINS non sélectifs en dehors du naproxène, l'OR est à 0,4 [0,1-2,5].

McGettigan et Henry (194) (niveau de preuve 3) réalisent une méta-analyse des études portant sur le risque cardio-vasculaire associé aux AINS. 23 études sont incluses, 17 études cas-témoins (86 193 cas et 528 000 témoins) et 6 études de cohortes (75 520 patients sous anti-Cox2 et 375 619 sous AINS classiques). Les IDM fatals et non fatals sont considérés comme les événements d'intérêt. Le test d'hétérogénéité est significatif.

Le RR d'événement cardio-vasculaire associé au rofécoxib est de 1,31 [1,18-1,46] dans les études cas-témoins, de 1,53 [0,68-3,44] dans les études de cohorte et de 1,35 [1,15-1,59] en combinant toutes les études. Il existe une relation dose-effet avec un RR à 2,19 [1,64-2,91] si la dose est supérieure à 25 mg/j contre RR = 1,33 [1-1,79] si cette dose est inférieure à 25 mg/j.

De même le RR d'événement cardio-vasculaire associé du diclofénac est augmenté de façon significative à 1,40 [1,16-1,70] et celui de l'indométacine est à 1,30 [1,07-1,60].

Le méloxicam était associé à une faible augmentation du risque (RR = 1,25 [1-1,55]).

Par contre la prise de célécoxib n'est pas associée à une augmentation du risque (RR = 1,01 [0,9-1,13] dans les études cas-témoins, RR = 1,22 [0,69-2,16] dans les études de cohortes), Les données ne permettaient pas d'étudier la relation dose-effet. De même pour le risque associé à la prise de naproxène à 0,97 [0,87-1,07] ni de l'ibuprofène à 1,07 [0,97-1,18] ni pour le piroxicam à 1,06 [0,70-1,59].

RCT

Ces études évaluent la tolérance des AINS prescrits dans diverses pathologies incluant ou non la PR.

Solomon et al. (195) (niveau de preuve 1) comparent l'efficacité et la tolérance de célécoxib au placebo dans la prévention d'adénomes coliques chez les patients à risque de cancer colorectal. L'essai est randomisé en aveugle, multicentrique. 2 035 patients sont randomisés en 3 groupes : placebo, célécoxib 400 mg/j et célécoxib 800 mg/j.

Les événements sont étudiés par un comité d'adjudication externe. À la fin de l'étude, le suivi moyen est de 2,8 ans.

Le risque cardio-vasculaire est évalué par un index composite comprenant les décès, d'origine cardio-vasculaire, les infarctus non létaux, les AVC non létaux et les insuffisances cardiaques.

Le risque d'événement cardio-vasculaire est le *Hazard Ratio* (HR) = 2,3 [0,9-5,5] dans le groupe célécoxib 400 mg/j et HR = 3,4[1,4-78] dans le groupe célécoxib 800 mg/j. L'incidence annuelle d'événement cardio-vasculaire est de 3,4/1 000 PA dans le groupe placebo, 7,8/1 000 PA dans le groupe célécoxib 400 mg/j et de 11,4/1 000 PA dans le groupe célécoxib 800 mg/j. Sur ces données les investigateurs ont décidé d'interrompre l'essai le 16 décembre 2004.

Conclusion le risque d'événement cardio-vasculaire est augmenté avec le célécoxib à la dose de 800 mg/jour dans cette étude.

Cannon et al. (196) (niveau de preuve 1) rapportent les résultats du RCT « MEDAL » dont l'objectif principal est de comparer la tolérance cardio-vasculaire de étoricoxib (60 à 90 mg/j) *versus* diclofénac (150 mg/j) chez des patients présentant une arthrose ou une PR. Le nombre de sujets nécessaire est calculé dans la population en per protocole pour démontrer la non-infériorité de étoricoxib sur le diclofénac sur le critère principal d'évaluation (tous les événements cardio-vasculaires). La non-infériorité est définie par la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % d'un « *Hazard Ratio* » entre étoricoxib et diclofénac de moins de 1,3. Les patients prenant moins de 75 % de leur traitement sont exclus. 34 701 patients

sont inclus, dont 9 787 avec une PR. La durée moyenne de traitement est de 18 mois. Un événement cardiovasculaire est noté chez 320 patients du groupe étoricoxib et 323 du groupe diclofénac, ce qui donne un taux d'événement de 1,24 et 1,30 pour 100 patients-années respectivement, et un HR de 0,95 [IC 95 % 0,81-1,11] en comparant étoricoxib et diclofénac. Le taux d'événement digestif haut clinique (perforation, ulcère, saignement, obstruction) est inférieur sous étoricoxib (HR = 0,69 [IC 95 % 0,57-0,83]), mais le taux d'événements digestifs hauts compliqués est similaire entre les 2 groupes.

Solomon et al. (197) (niveau de preuve 3) reprennent les données de 2 essais APC et PreSAP évaluant l'efficacité et la tolérance du célécoxib contre placebo dans la prévention d'adénomes coliques chez les patients à risque de cancer colorectal. 2 289 patients sous coxib sont comparés à 1 307 patients sous placebo. Les événements sont étudiés par un comité d'adjudication externe. Les patients ont un suivi moyen de 2,6 ans dans l'essai APC et d'au moins 2 mois dans l'essai PreSAP. Le risque cardio-vasculaire (défini par un index composite comprenant les décès d'origine cardio-vasculaire, les infarctus non létaux, les AVC non létaux et les insuffisances cardiaques) avec un HR = 1,9 [1,1-3,1] après avoir combiné les données des 2 études (test d'hétérogénéité non significatif).

Dans l'étude APC, les patients sous célécoxib ont une augmentation de leur pression artérielle systolique comparée au groupe témoin à 3 ans (différence = 2,6 mmHg, $p = 0,03$ sous 400 mg/j, différence = 5,2 mmHg, $p < 0,001$ sous 800 mg/j).

Helin-Salmivaara et al. (198) (niveau de preuve 3) évaluent par une étude cas-témoins le risque d'hospitalisation pour infarctus associé à la prise d'AINS. Les cas sont les patients hospitalisés pour infarctus du myocarde entre 2000 et 2003. Cinq contrôles par cas sont identifiés à partir de registres nationaux et appariés aux cas sur l'âge, le sexe et l'hôpital de secteur. La prise d'AINS est identifiée grâce aux registres de remboursement de l'assurance maladie. 33 309 cas et 138 949 témoins rentrent dans l'analyse (3 contrôles pour 91 % des cas). Les patients hospitalisés pour IDM sont le plus souvent diabétiques, hypertendus, ont plus souvent une dyslipidémie ou une PR.

Le risque d'hospitalisation augmente avec la prise de nimésuline (OR = 1,69 [1,43-1,99]), d'indométhacine (OR = 1,56 [1,21-2,03]), de rofécoxib (OR = 1,44 [1,20-1,72], d'ibuprofène (OR = 1,41 [1,28-1,55]), de diclofénac (OR = 1,35 [1,18-1,54]) et de naproxène (OR = 1,19 [1,02-1,38]).

Johnsen et al. (199) (niveau de preuve 3) réalisent une étude cas-témoins pour évaluer le risque cardio-vasculaire associé aux coxibs et aux autres AINS. Les cas sont des IDM identifiés par les registres des hôpitaux. Pour chaque cas, 10 témoins sont sélectionnés à partir de registres nationaux et appariés à l'âge, le sexe et le risque cardio-vasculaire. L'information sur la consommation d'AINS est obtenue à partir de bases de données nationales. Les patients sont divisés en 5 groupes : les utilisateurs récents (dernière utilisation dans les 30 jours), les nouveaux utilisateurs (première prescription dans les 30 jours), les utilisateurs récents (consommation entre 30 et 90 jours avant la date index), les utilisateurs anciens (dernière utilisation de plus de 90 jours), les non-utilisateurs (aucune prescription retrouvée).

Conclusion : la prise de rofécoxib récente (dans les 30 jours) augmente le risque d'événement cardio-vasculaire (OR = 1,8 [1,47-2,21] et OR = 2,52 [1,74-3,64] s'il s'agit d'une première prescription).

Les nouveaux utilisateurs de célécoxib, d'autres coxibs, ou d'un autre AINS ont également un risque augmenté cardio-vasculaire (respectivement OR = 2,13 [1,45-3,13], OR = 3,37 [2,05-5,53]), OR = 2,65 [1-3,5]).

Seul le naproxène n'augmente pas le risque d'événements dans cette étude (OR = 1,65 [0,57-4,83]), en cas de nouvelle utilisation.

Aw et al. (200) étudient par une méta-analyse (niveau de preuve 3) les effets des coxibs sur la pression artérielle. Les critères de jugement retenus sont la différence pondérée de

pression artérielle systolique et diastolique, le RR de développer une HTA, le RR de développer une HTA cliniquement importante (élévation de plus de 200 mmHg de pression artérielle systolique (PAS) avec une valeur absolue > 140 mmHg, une élévation > 15 mmHg de PAS diastolique avec une valeur absolue > 90 mmHg). 19 essais sont inclus dans l'analyse, portant sur 45 451 patients (29 824 arthrosiques et 15 627 PR). La PAS augmente de 3,85 mmHg lorsque les coxibs sont comparés au placebo, de 2,83 mmHg lorsque les coxibs sont comparés aux autres AINS et de 2,83 mmHg lorsque le rofécoxib est comparé au célécoxib. Le risque de développer une HTA par la prise de coxib n'est pas significatif par rapport au placebo ($p = 0,1$) ou un autre AINS ($p = 0,23$). Lorsqu'on compare le rofécoxib au célécoxib, le risque de développer une HTA cliniquement importante est $RR = 1,5$ [$1,0-2,26$] pour l'HTA systolique et $RR = 1,55$ [$0,91-2,63$] pour l'HTA diastolique.

Conclusion : les coxibs augmentent modérément la PAS mais ne provoquent pas plus d'HTA quand on les compare au placebo ou aux autres AINS. Le rofécoxib semble entraîner plus d'HTA systolique que le célécoxib.

Ray et al. (201) (niveau de preuve 3) réalisent une étude de cohorte pour évaluer le risque cardio-vasculaire associé à la prise d'AINS. Les patients utilisateurs d'AINS sont identifiés par les fichiers de Medicaid. Leur suivi, leur risque cardio-vasculaire et les hospitalisations pour pathologies cardio-vasculaires sont également disponibles par Medicaid. Les patients non exposés sont appariés sur des facteurs démographiques. Le suivi par rapport à la date d'entrée dans l'étude est de 5 ans. 181 441 patients sous AINS sont inclus et comparés à 181 441 patients ne prenant pas d'AINS. Les coxibs ne sont pas évalués dans cette étude. Les facteurs de risque cardio-vasculaire sont également répartis dans les 2 groupes.

Conclusion : le risque d'événement cardio-vasculaire n'est pas augmenté par la prise d'AINS dans cette étude ($HR = 1,03$ [$0,98-1,08$]). Mais après ajustement sur le type d'AINS, l'ibuprofène à une dose > 1 800 mg/j semble être associé à un risque accru d'événement cardiovasculaire ($HR = 1,27$ [$1,11-1,45$]).

Mamdani et al. (202) (niveau de preuve 3) par une étude rétrospective comparent le taux d'incidence des hospitalisations pour IDM parmi les patients traités par célécoxib, rofécoxib, naproxène ou autre AINS non sélectif et comparés à un échantillon de 100 000 patients tirés au sort ne prenant pas d'AINS. Les données sont extraites à partir de registres nationaux. 593 808 patients utilisent des AINS pendant l'étude dont 15 271 sont sous célécoxib, 12 156 sous rofécoxib, 5 669 sous naproxène, 33 868 prennent un autre AINS (misoprostol, ibuprofène, diclofénac) et 100 000 patients contrôles ne prennent jamais d'AINS.

Conclusion : le risque cardiovasculaire n'est pas augmenté par la prise de célécoxib ($HR = 0,9$ [$0,7-1,2$]), de rofécoxib ($HR = 1$ [$0,8-1,4$]), de naproxène ($HR = 1$ [$0,6-1,7$]) ni des autres AINS ($HR = 1,2$ [$0,9-1,4$]).

Graham et al. (203) évaluent le risque cardio-vasculaire par une enquête cas-témoins. Les cas sont les patients ayant un accident coronarien sévère ou une mort subite d'origine cardiaque. Pour chaque cas, 4 témoins sont tirés au sort, appariés sur l'âge, le sexe, le lieu d'habitation. La consommation d'AINS est obtenue par les registres de l'État de Californie. Les données de 1 394 764 patients sont ainsi analysées.

Conclusion : le risque d'événement cardio-vasculaire est supérieur chez les patients ayant consommé de façon récente des AINS ($OR = 1,11$ [$1,03-1,19$]), du naproxène ($OR = 1,14$ [$1-1,30$]), du rofécoxib à une dose > 25 mg/j ($OR = 3$ [$1,09-8,31$]).

Par rapport aux patients utilisateurs de célécoxib, le risque d'événement cardiovasculaire est supérieur chez les patients consommant du naproxène ($OR = 1,36$ [$1,06-1,75$]) ou du rofécoxib ($OR = 1,59$ [$1,10-2,32$]).

Watson et al. (204) (niveau de preuve 3) évaluent dans la PR le risque cardio-vasculaire sous naproxène par une étude cas-témoins. Les cas sont tout événement cardio-vasculaire défini par l'IDM, la mort subite, l'AVC ischémique ou hémorragique. Quatre témoins sont appariés aux cas sur l'âge, le sexe, le profil médical. La définition d'exposition au naproxène

est la suivante : utilisateur récent : dernière prescription dans les 30 jours de naproxène, prescriptions anciennes : prescription dans l'année mais dernière prise depuis plus de 30 jours, non-utilisateurs : pas de consommation dans les 365 jours qui précèdent la date index. 16 937 patients entrent dans l'étude (809 cas, 2 285 témoins).

Le risque de développer un événement cardio-vasculaire sous naproxène est OR = 0,61 [0,39-0,94] si l'utilisation est récente ; OR = 0,87 [0,65-1,16] si l'utilisation est ancienne comparé aux non-utilisateurs ; et, OR = 0,65 [0,34-1,24] si l'utilisation est récente, comparé aux patients utilisateurs d'autres AINS. Comparé au diclofénac le risque sous naproxène est OR = 1,68 [1,25-2,27]. En utilisant un modèle de Cox, le naproxène perd son effet protecteur avec HR = 0,53 [0,22-1,28].

Conclusion : Dans cette étude le naproxène semble avoir un effet protecteur sur les événements cardio-vasculaires si la dernière prescription est récente (dans les 30 jours).

Rahme et al. (205) (niveau de preuve 3) par une étude cas-témoins évaluent le risque cardio-vasculaire associé à la prescription de naproxène chez les patients de plus de 65 ans. Les cas d'infarctus sont identifiés grâce aux registres nationaux. Les témoins sont choisis à partir d'une base de données nationale et doivent avoir au moins une fois consommé des soins entre 1988 et 1994, sont appariés sur le sexe, l'âge et ont suffisamment de données dans l'année qui précède la date index. Un témoin est tiré au sort pour chaque cas. 14 163 cas sont appariés à 14 160 témoins.

Conclusion : les patients pour lesquels la prescription de naproxène est régulièrement renouvelée ont un risque inférieur d'IDM par rapport aux patients utilisant d'autres AINS (OR = 0,64 [0,48-0,86]).

► Conclusion sur la tolérance cardio-vasculaire des AINS

La plupart des AINS classiques ont obtenu une AMM dans la PR établie, mais n'ont pas été récemment évalués dans cette maladie. Les études récentes évaluant la tolérance cardio-vasculaire des AINS concernent les AINS classiques et les coxibs.

En conclusion, les AINS augmentent le risque d'événement cardio-vasculaire et la mortalité par cause cardio-vasculaire.

Le rofécoxib (qui n'est plus commercialisé en France) est probablement l'AINS qui majore le plus ce risque.

Le célécoxib semble augmenter également ce risque d'événement cardio-vasculaire dans des études mais devant l'existence d'études contradictoires où il ne semble pas présenter un risque supplémentaire par rapport aux autres AINS classiques, il n'est pas possible de conclure.

On ne peut pas conclure sur le risque associé à la consommation de naproxène puisqu'il paraît protecteur dans certaines études cas-témoins, ou associé à un risque supplémentaire dans d'autres études.

Autres données de tolérance

Dans une revue (206) (niveau de preuve 4), **Bannwarth et al.** rappellent les données disponibles concernant les interactions entre MTX et AINS dans le traitement de la PR établie. Dans les études de pharmacocinétique, les AINS pourraient en effet interférer sur la filtration glomérulaire (par vasoconstriction), sur la sécrétion tubulaire et sur la diminution du métabolisme hépatique du MTX. Ces effets seraient également retrouvés avec l'aspirine. Mais il n'est pas établi que ces interactions aient une signification clinique, d'après les données existantes.

Schneeweiss et al. (207) (niveau de preuve 3) ont évalué dans une même étude prospective de cohorte d'une part la réduction potentielle des risques digestifs sous anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et sous coxibs, et d'autre part l'augmentation éventuelle des risques cardio-vasculaires (infarctus du myocarde) en utilisant une analyse de variable instrumentale (pour réduire les facteurs confondants). L'analyse porte sur 49 711

patients américains d'au moins 65 ans et pour lesquels un premier anti-inflammatoire a été initié entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2002 (données Medicare). Ces malades ne devaient pas avoir reçu d'AINS au cours des 18 mois précédents. 19 842 sujets ont reçu du célécoxib, 12 232 du rofécoxib *versus* 5 353 sous ibuprofène, 4 139 sous naproxène et 1 817 sous diclofénac. La période de suivi est de 6 mois. 746 accidents digestifs graves et 698 IDM ont été répertoriés. Comparé au célécoxib, il est noté une augmentation du risque d'IDM sous diclofénac (différence de risque = 6,07 [IC -0,02, 12,15]) et une réduction sous naproxène (différence de risque = - 0,30 [IC - 2,74, 2,14]). Comparé au célécoxib, il est noté une augmentation du risque digestif sous diclofénac (différence de risque = 5,09 [IC - 1,18, 11,36]), et sous naproxène (différence de risque = 0,74 [IC - 2,04, 3,52]). Aucun résultat n'est significatif.

► **Conclusion générale sur la tolérance des AINS dans la PR établie**

Étant donné les effets secondaires répertoriés, l'utilisation des AINS dans la PR établie devra toujours faire l'objet au préalable d'une évaluation du rapport bénéfice/risque, particulièrement chez les patients âgés (> 65 ans), présentant des comorbidités (insuffisance cardiaque, HTA, tabac, diabète, dyslipidémie, cardiopathie ischémique, insuffisance rénale, antécédent d'ulcère gastro-duodénal) ou utilisant d'autres médicaments pouvant interférer avec les AINS (anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, corticoïdes). L'intérêt d'une gastro-protection associée devrait être étudié au cas par cas.

Après contrôle des symptômes, les AINS devraient être utilisés à la posologie minimale efficace.

Concernant la tolérance et la surveillance d'un patient sous AINS, il est fortement recommandé de se référer au RCP du produit, sur le site Internet de l'Afssaps et de l'EMA (Agence européenne du médicament)²⁴.

Une note de septembre 2006 relative au rappel des règles de bon usage des AINS est disponible sur le site de l'Afssaps.

Recommandation concernant l'utilisation des AINS

Deux recommandations sont présentées ci-dessous (208,209).

²⁴ Source Internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/> et <http://www.emea.europa.eu>

Tableau 40. Caractéristiques méthodologiques des principales recommandations sur la prise en charge des patients traités par AINS et coxibs							
Auteurs, année Organisme	Titre Méthode (si plusieurs méthode d'élaboration)	Recherche systématique de la littérature	Argumentaire disponible	Thème principal	niveaux de preuve	Groupe d'experts pluridisciplinaires	Relecture – validation externe
Tannebaum et al., 2006 (208) Groupe de consensus canadien ²⁵	Démarche basée sur les preuves pour la prescription d'AINS : 3 ^e conférence de consensus canadienne	Oui (01/00-12/04)	Oui	Information du patient Efficacité de l'acétaminophène, des AINS topiques et des coxibs Tolérance digestive, rénale et cardio-vasculaire Surveillance Rapport coût-efficacité	Non	Oui	nd
National Institute for Clinical Excellence, 2001 (209) National Health Services	Conseils pour l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la Cox II, Célécoxib, Rofécoxib, Méloxicam et Etodolac dans le traitement de l'arthrose et de la PR	Non	Oui	Indication respective des AINS et des coxibs, en fonction des comorbidités et des traitements concomitants Indication des traitements gastro-protecteurs	Non	Oui	nd

nd : non documenté

²⁵ Il faut noter qu'il existe un support financier pour l'élaboration des recommandations par le groupe de consensus canadien.

1.2.3 Corticothérapie

Quelle est la place de la corticothérapie générale dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde établie ?

Y a-t-il une indication spécifique de ces traitements dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde établie (en dehors de symptômes banaux pouvant être secondaires à la maladie chronique, mais retrouvés également dans d'autres situations que la polyarthrite rhumatoïde) ?

Quel type de corticoïdes faut-il prescrire ? Existe-t-il une posologie optimale et si oui, laquelle ? Faut-il fractionner les doses au cours du nycthémère ?

Quelle doit être la durée de la corticothérapie générale ?

Quelles sont les mesures à associer à une corticothérapie au long cours ?

Y a-t-il une place pour les corticoïdes par voie parentérale dans la polyarthrite rhumatoïde ?

Quand faut-il avoir recours aux bolus de corticoïdes ?

Le nombre d'articles lus concernant ces traitements a été de 44, seuls 15 d'entre eux ont été sélectionnés (recherche 1995-2006). Les autres articles ont été exclus pour les raisons suivantes : méthodologie inadaptée (= 2), article ne répondant pas à la question posée (= 20), revue générale (= 6), article avec étude redondante (= 1).

► Corticoïdes oraux

La corticothérapie orale repose sur les dérivés de la prednisone et de la prednisolone (Cortancyl®, Solupred®, Medrol®). Ces corticoïdes à durée de vie courte sont à administrer préférentiellement en une seule prise le matin pour respecter le cycle nyctéméral du cortisol et éviter l'inactivation de l'axe hypophyso-surrénalien. Les autres corticoïdes *per os* sont à éviter en raison de leurs effets secondaires importants et du risque de corticodépendance qu'ils entraînent.

La corticothérapie même à faible dose nécessite un régime hyposodé.

Des recommandations concernant le traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique ont été établies par l'Afssaps en février 2003. Elles proposent d'envisager un traitement en cas de dose $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone prévue pour plus de 3 mois ou en cours depuis plus de 3 mois. Ce traitement comprend systématiquement les règles hygiéno-diététiques et une supplémentation vitamino-calcique. Chez les femmes ménopausées avec antécédent de fracture, le traitement par biphosphonates sera systématiquement envisagé. Chez les femmes ménopausées sans antécédent de fracture, les femmes non ménopausées ou les hommes, un traitement par biphosphonates sera envisagé en cas de densitométrie osseuse attestant d'un T score au rachis lombaire ou au col fémoral inférieur à 1,5 déviation standard. Trois biphosphonates (alendronate 5 mg, étidronate 400 mg, risédronate 5 mg) sont utilisés dans l'ostéoporose cortisonique. Ils sont efficaces à la fois dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique au rachis lombaire. De plus, au col fémoral, un effet densitométrique significatif a été observé avec l'alendronate et le risédronate.

► Méta-analyses

Deux études sont présentées ci-dessous (210,211).

Tableau 41. Corticoïdes à faible dose versus placebo et versus autres traitements actifs dans le traitement de la PR établie : Méta-analyses Cochrane

Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusions des articles/sélection	N articles N patients	Population/Type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Résultats			
					Intervention	Population	Efficacité	Effets indésirables
Gotzsche et Johansen, 2005 (210) Niveau de preuve 1 Corticoïdes en cure courte	RCT 1966 à 02/2004 Essais publiés	10 -320	PR établies Intervention : - corticostéroïdes po ≤ 15mg/j équivalent - prednisone en cure courte Témoin : placebo ou AINS po	I : efficacité sur la sensibilité articulaire (Indice de Ritchie), la douleur et la force de préhension à 1 mois II : effets indésirables à plus long terme	I : - prednisone : 4/10 Prednisolone : 6/10 T : Placebo ou AINS po Résultats disponibles à une semaine (9/10) et 2 semaines (1/10)	PR répondant aux critères ACR : 9/10 Données disponibles pour 5/10 études : - âge moyen : 55 ans - durée d'évolution de la maladie : 6 ans [2,1, 9,6]	1) Comparaison <i>versus</i> placebo : SMD Ritchie = - 1,3 [IC - 0,78, - 1,83] p < 0,00001 SMD douleur = - 1,75 [IC - 0,87, - 2,64] p = 0,00001 SMD force de préhension = 0,41 [IC 0,13, 0,69] p = 0,004 2) Comparaison <i>versus</i> AINS : SMD Ritchie = - 0,63 [IC - 0,11, - 1,16] p = 0,02 SMD douleur = - 1,25 [IC - 0,26, - 2,24] p = 0,01 SMD force de préhension = 0,31 [IC - 0,02, 0,64] p = 0,07	Résultats sur une étude de cohorte à 1 an (n = 224 patients) 92 événements indésirables vs 31 placebo OR infections = 8 [IC 1, 64] OR hémorragie digestive = 3,3 [IC 0,9, 12,1] OR fracture vertébrale = 3,9 [IC 0,8, 18,1]

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, T = témoin, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, RR = risque relatif, OR = *odds-ratio*, ns = non significatif, IC = intervalle de confiance, RR = risque relatif, nd = non disponibles, EI = effet secondaire, SMD = différence moyennes standardisées.

Tableau 41 (suite). Corticoïdes à faible dose *versus* placebo et *versus* autres traitements actifs dans le traitement de la PR établie : méta-analyses Cochrane

Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusion des articles/sélection	N articles N patients	Population/Type d'intervention	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)		Résultats
Criswell et al., 1998 (211) Niveau de preuve 2 Corticoïdes au long cours	RCT ou essais randomisés croisés 1966 à 05/1998 Essais publiés de durée ≥ 3 mois Langue anglaise Échelle JADAD 1996(cf. annexe)	7 CS : 253 PCB : 177 ASA : 50 HCQ : 28	PR établies Intervention : Corticostéroïdes po ≤ 15 mg/j équivalent Prednisone au long cours ≥ 3 mois Témoin : placebo ou autre tt actif	I : Efficacité sur les critères OMERACT 1993 (cf. annexe) et la force de préhension à 3 mois I : - prednisone : 4/7 - prednisolone : 90 % - cortisone acétate : 1/7 T : placebo (5/7) ou AISA po 4g/j (1/7) ou HCQ 100 mg/j (1/7)	PR répondant aux critères ACR (6/7) : Âge : 46-70 ans Durée d'évolution de la maladie : 2 mois-9.6 ans TTT de fond ou AINS autorisé dans 5/7 études : 35-45 % des patients	1) Comparaison <i>versus</i> placebo : SMD NAD = - 0,37 [IC - 0,59, - 0,14] SMD NAG = - 0,41 [IC - 0,67, - 0,16] SMD douleur = - 0,43 [IC - 0,74, - 0,12] SMD statut fonctionnel = - 0,57 [IC - 0,92, - 0,22] SMD Force de préhension = 0,30 [IC - 0,19, 0,80] WMD VS = - 7,03 [IC - 18,06, 4,01] p = 0,2 2) Comparaison <i>versus</i> ASA : SMD NAD = 0,10 [IC - 0,35, 0,55] WMD VS = 0 [IC - 11,09, 11,09] 3) Comparaison <i>versus</i> HCQ : SMD NAD = 0,23 [IC - 0,30, 0,75] SMD NAG = 0,43 [IC - 0,11, 0,96] SMD statut fonctionnel = - 0,27 [IC - 0,80, 0,26] SMD force de préhension = 0,30 [IC - 0,19, 0,80] WMD VS = - 16 [IC - 30,58, - 1,42] p = 0,03

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, CS = corticostéroïdes, ASA = aspirine, HCQ = hydroxychlorine, PCB = placebo, po = *per os*, SMD = différence moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation.

Commentaires

Étude Gotzsche et Johansen (210)

Une sur 10 des études est réalisée en simple aveugle, 8 sur 10 études sont des essais randomisés croisés. Les doses de corticoïdes en équivalent prednisone : sont 2,5 mg (1 étude sur 10), 3 mg (1 étude sur 10), 7,5 mg (1 étude sur 10), 10 mg (3 études sur 10), 15 mg (4 études sur 10).

Efficacité clinique : dans la comparaison *versus* placebo, la différence rapportée est de 12 articulations douloureuses [de 6 à 18 articulations].

Dans la comparaison *versus* AINS disponibles, la différence est de 9 articulations douloureuses [de 5 à 12 articulations].

Tolérance : les données concernant les effets secondaires ne sont pas disponibles pour 5 des 10 études utilisées pour le critère principal, 9 essais RCT de longue durée et 2 études de cohorte sont associés.

Le risque de tassement vertébral majoré avec l'augmentation des doses de corticoïdes est :

- pour une posologie supérieure à 10-15 mg/j : OR = 32,3 [4,6, 220] ;
- pour une posologie supérieure à 5-10 mg/j : OR = 4,5 [2,1, 9,6] ;
- pour une posologie inférieure à 5 mg/j : OR = 1,9 [0,8, 4,7].

L'hétérogénéité statistique peut s'expliquer par l'utilisation de traitements concomitants, ou par le fait d'utiliser différentes échelles de mesure. Il n'y a pas de réel effet dose mis en évidence.

Étude Criswell *et al.* (211) :

La qualité méthodologique des études est évaluée selon le score de Jadad : 5 (1 étude sur 7), 4 (1 étude sur 7), 2 (5 sur 7). Il n'y a pas d'hétérogénéité statistique retrouvée. Il n'y a pas d'évaluation radiographique car la durée des études est trop courte (6 mois). Les PR de durée inférieure à 2 ans sont recrutées dans 3 études sur 7. Dans l'étude comparant CS à HCQ, l'HCQ pouvait être remplacée par les sels d'or injectables en cas d'inefficacité.

Les données de comparaison des corticoïdes *versus* aspirine ou HCQ ne sont disponibles que dans une seule étude et sont insuffisantes donc pour pouvoir conclure à partir de cette étude.

Conclusion de ces méta-analyses Cochrane

Les corticoïdes *per os* à dose inférieure ou égale à 15 mg/j *versus* placebo ou les AINS entraînent une amélioration symptomatique (de la douleur et de la fonction) à 1 mois chez des patients présentant une PR établie.

Les corticoïdes *per os* à faible dose *versus* placebo entraînent une amélioration à 3 mois de 4 des 6 critères OMERACT disponibles (sauf la VS) chez des patients présentant une PR établie. Nous ne disposons pas d'évaluation radiologique et ni de données sur la tolérance.

► RCT

Trois études sont présentées ci-dessous (212-214).

Tableau 42. Corticoïdes à faible dose <i>versus</i> placebo et <i>versus</i> autres traitements actifs dans la PR établie : RCT				
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)
Kirwan, 1995 (212) Niveau de preuve 2	RCT, double aveugle, multicentrique PR critères ACR 1987, < 2 ans, actives (NAD ≥ 6, NAG ≥ 2, RM ≥ 20 minutes, VS ≥ 28, CRP ≥ 10) Pas de définition des critères de non inclusion Pas d'information sur la prise antérieure de tt de fond ou corticothérapie Calcul du NSN (sur 2 ans, sur la réduction de la progression radiologique) N = 162 patients mais 128 randomisés Durée de 2 ans	A) Prednisolone 7,5 mg/j N = 61 patients B) Placebo N = 67 patients Pas de différence entre les 2 groupes au début	I : progression radio à 1 et à 2 ans (2 lecteurs, pas d'étude de reproductibilité, méthode de Larsen, transformation log des scores de Larsen) Développement d'érosions chez les patients sans érosions au début II : HAQ, NAD, NAG, douleur, VS, CRP, prise médicamenteuses, effets secondaires Evaluation trimestrielle	I : progression des dommages radiographiques (score de Larsen, transformation log) : - 0,02 ± 0,43 - 0,30 ± 0,52 Différence entre les 2 : 0,28 [0,09-0,47], p = 0,004 Apparition d'érosion à 2 ans : 22 %, 46 % Différence entre les 2 : 24 [6 ; 41], p = 0,007 II : Aucun résultat significatif à 2 ans

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, RM = raideur matinale, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*.

Tableau 42 (suite). Corticoïdes à faible dose <i>versus</i> placebo et <i>versus</i> autres traitements actifs dans la PR établie : RCT				
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'Intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)
Wassenberg et al., 2005 (213) Niveau de preuve 3	RCT double aveugle, multicentrique PR critères ACR 1987, 18-70 ans, durée entre 6 semaines et 2 ans, active : 3 critères sur 4 (NAD > 6, NAG > 3, RM > 60, VS > 28) Définition des critères de non-inclusion Traitement de fond libre (sels d'or, méthotrexate) Pas de calcul du NSN Analyse en intention de traiter et per protocole N = 192 patients (186 randomisés) Durée de 2 ans	A : - prednisolone 5 mg/j N = 80 patients B : - placebo (B) N = 86 patients, Pas de différence entre les 2 groupes au début	I : progression radiographique (mains et pieds) au début, 6,12, 24 mois (1 seul lecteur en aveugle et chronologique, méthode de Sharp modifié (ICC intra observateur 0,98 pour érosion et 0,93 pour pincement) et de Ratingen (ICC intra-observateur 0,97), différence minimale décelable 6,7 pour le score de Ratingen ; 23,5 pour le Sharp érosion et 49 pour le pincement) II : douleur, évaluation globale, NAD, NAG, HAQ, dépression, rémission, fractures ostéoporotiques, ostéodensitométrie	I : en intention de traiter 70 dans (A) et 72 dans (B) 24 mois – Score de Ratingen (0-190) : A = 1,2 ± 3,5 <i>versus</i> B= 4,3 ± 6,8 différence = 3,14 [0,94 ; 5,34], p = 0,006 24 mois – Sharp érosion A = 2,5 ± 0,93 <i>versus</i> B= 7 ± 1,57 différence = 4,91 [1,23 ; 8,58], p = 0,006 24 mois – Sharp pincement A = 3,5 ± 0,9 <i>versus</i> B= 4,5 ± 1,12 différence 2,29 [- 0,71 ; 5,30], p = 0,133 24 mois – Sharp total A = 5,3 ± 1,63 <i>versus</i> B= 11,4 ± 2,63 différence = 7,20 [0,93 ; 13,47], p = 0,022 II : pas de différence

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, RM = raideur matinale, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*.

Tableau 42 (suite). Corticoïdes à faible dose <i>versus</i> placebo et <i>versus</i> autres traitements actifs dans la PR établie : RCT				
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)
Capell et al., 2004 (214) Niveau de preuve 2	RCT double aveugle, multicentrique PR critères ACR 1987, 18- 75 ans, durée < 3 ans, active : 3 critères sur 4 (NAD > 6, NAG > 3, RM > 20, VS > 28 ou CRP > 10) Critères d'exclusion bien définis Tt de fond = SSZ Calcul du NSN sur la progression du score d'érosion à 2 ans Analyse en intention de traiter N = 167 patients (analyse en ITT sur 142 patients à 2 ans) Durée de 2 ans	A : prednisolone 7 mg/j + SSZ à doses croissantes (max 40 mg/kg) N = 84 patients B : placebo + SSZ N = 83 patients Pas de différence entre les 2 groupes au début	I : progression radiographique sur Score de Sharp modifié/448 (mains et pieds) à 24 mois (2 lecteurs : 1 en aveugle et 1 chronologique, corrélation inter- observateurs = 0,8) II : douleur, évaluation globale, indice de Ritchie, HAQ	<u>Progression score de Sharp à 2 ans</u> (lecteur aveugle) : A = 67 p < 0,001 B = 62 p < 0,001 Pas de différence entre les 2 groupes (données non disponibles) <u>Données cliniques</u> : réponse ACR 20 = 41 % prednisone vs 43 % PCB, p = 0,07 Pas de différence entre les 2 groupes pour toutes les données cliniques P = <i>versus</i> valeur à la base

ACR : American College of Rheumatology, CRP : C réactive protéine, DAS : Disease Activity Score, DMO : densité minérale osseuse, NAD : nombre d'articulations douloureuses, ICC : coefficient de corrélation intraclasse, MTX : méthotrexate, NAG : nombre d'articulations gonflées, NSN : nombre de sujets nécessaire, NS : non significatif, R : randomisée, RM : raideur matinale ; SLZ : sulfasalazine, SOFI : signals of functional impairment index, outil d'incapacité suédois, n'existant pas en français, VS : vitesse de sédimentation.

Commentaires

Étude Kirwan (212)

Les résultats cliniques de cette étude sont inclus dans la méta-analyse Cochrane présentée ci-dessus (211). On peut s'interroger sur la transformation logarithmique dans les résultats du critère principal. Les auteurs la justifient en raison du fait que le score de Larsen est asymétrique. Mais avec les effectifs présentés (60 par groupe), il n'est pas nécessaire que la distribution soit symétrique pour utiliser le test de comparaison des moyennes de Student. Par précaution, cela nous conduit à rétrograder cette étude en niveau de preuve 2.

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : la durée d'évolution de la PR est de 1,28 à 1,34 année, le FR est positif chez 86 à 89 % des patients, les érosions sont présentes chez 30 % des patients. 106 radiographies sont disponibles à 2 ans. Il n'y a pas de prévention osseuse. Il n'y a pas de données chiffrées disponibles pour l'évaluation clinique à 2 ans. Le traitement de fond et les AINS sont libres de prescription mais sans différence de prescription entre les groupes entre chaque consultation. Il n'y a pas de différence entre les groupes concernant les effets secondaires.

Conclusion : la corticothérapie à faible dose est efficace sur le ralentissement de la progression radiographique à 2 ans dans cette étude.

Étude Wassenberg *et al.* (213)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : la durée de la PR est de 8,6 à 9,3 mois, le FR est positif chez 43 à 47 % des patients, les érosions sont présentes chez 71 à 77 % des patients, les DMARDs associés sont prescrits chez 59 à 66 % des patients pour les sels d'or et le MTX chez 34 à 41 % des patients.

Cette étude pose des problèmes méthodologiques importants : un grand nombre de patients disparaît en cours d'étude et il ne reste environ qu'un tiers des patients à avoir eu le traitement prévu, ce qui rend les résultats non fiables.

Les effets secondaires les plus fréquents dans le groupe prednisone que dans le groupe placebo sont : prise de poids, HTA, glaucome, syndrome de Cushing, douleur épigastrique. Il n'y a pas de tassement vertébral noté.

Conclusion : la corticothérapie à faible dose est efficace sur le ralentissement de la progression radiographique à 2 ans dans cette étude.

Étude Capell *et al.* (214)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : l'âge est de 56 ans, la durée de la PR est de 12 mois, le FR est positif chez 4 % des patients, le score de Sharp est de 47 à 48, le HAQ est de 1,62 à 1,75. Le maintien de la SSZ à 2 ans est de 68 % dans le groupe prednisone et de 65 % dans le groupe placebo. En cas d'arrêt de la SSZ, un changement pour un autre traitement de fond est possible (seulement 8 et 11 patients n'ont plus de DMARD à 2 ans). Le maintien de la prednisone à 2 ans est de 73 % (80 % sont toujours sous placebo à 2 ans). Les données radiologiques sont disponibles pour 77 % des patients sous prednisone et 79 % sous placebo.

Efficacité : pour la progression structurale, aucune différence n'apparaît entre les 2 groupes, quelque soient le score (de pincement ou d'érosions), le lecteur, les radios des mains ou des pieds.

Tolérance : il n'y a pas de différence sur les valeurs de la densité osseuse entre les 2 groupes ; mais il existe une plus grande fréquence de HTA, de prise de poids, de dyslipidémie. Les corticoïdes intra-articulaires ou intra-musculaires sont similaires entre les 2 groupes (43 et 49 %), de même que l'utilisation d'AINS.

Conclusion : dans cette étude la corticothérapie à 7 mg/j n'est pas efficace sur le ralentissement de la progression radiographique.

Autres études

van Everdingen *et al.* ont également mené une étude évaluant l'impact d'une corticothérapie chez des PR de moins d'un an d'évolution (215). Cette étude n'est pas retenue ici en raison de ses problèmes méthodologiques : pas de calcul du NSN, pas de

critère principal d'évaluation, de nombreux patients ont refusé de participer et un petit effectif. Elle ne permet pas donc pas de conclure.

Jacobs et al. (216) (niveau de preuve 3) ont suivi les patients inclus dans l'étude de van Everdingen sur 3 ans supplémentaires. La corticothérapie est diminuée progressivement, et arrêtée si possible. À 3 ans, il existe une moindre progression radiographique (score de Sharp modifié) dans le groupe initialement sous prednisone (7 +/- 5) par rapport au groupe prenant le placebo (13 +/- 11), $p = 0,01$.

L'étude de **Boers et al.** (173) (étude COBRA, niveau de preuve 2) (cf. chapitre stratégie thérapeutique) a évalué l'intérêt d'une forte corticothérapie initiale dans le traitement des PR récentes. Cette étude montre que l'effet symptomatique des corticoïdes s'estompe rapidement après leur arrêt, mais que la progression structurale est moindre à 56 semaines dans le groupe de patients ayant bénéficié d'une combinaison thérapeutique, incluant cette corticothérapie.

Jacobs et al. (217) (niveau de preuve 3) ont évalué dans une étude de cohorte l'effet à court terme d'assauts cortisoniques sur l'activité de la maladie, la fonction et la qualité de vie de 66 patients consécutifs présentant une PR active. La qualité de vie est évaluée sur le questionnaire IRGL, dérivé AIMS 1 (échelles de mesure de l'impact de l'arthrite). La stratégie de traitement comprend 3 cures de 200 mg de dexaméthasone (soit 1 g équivalent prednisone) tous les 2 jours sur une période de 5 jours. Une amélioration significative (soit de plus de 33 %) de l'activité de la maladie (taille de l'effet du score articulaire = 0,8, $p < 0,00001$), de la fonction et de la qualité de vie est notée au 8^e jour par rapport à l'admission. Aucun effet secondaire de type dépression ou psychose n'est noté. Puis ces effets sont indirectement comparés à un groupe de 181 patients avec PR récente et traités pendant 1 an par DMARD traditionnels (MTX, SdO, HCQ). 53 % des patients dans chaque groupe ont une amélioration de plus de 20 % de la réponse clinique globale (associant VS ou CRP, force de préhension, raideur matinale, douleur).

► Conclusion générale sur les corticoïdes

L'efficacité clinique symptomatique (douleur, fonction, indice articulaire) des corticoïdes ≤ 15 mg/j est démontrée *versus* placebo dans le traitement de la PR établie à 1 mois (210) (niveau de preuve 1) et à 3 mois (211) (niveau de preuve 2).

Les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure sur un effet potentiel des corticoïdes sur le plan biologique (VS, CRP), et sur l'efficacité clinique des corticoïdes *versus* les autres traitements actifs.

Concernant l'efficacité structurale des corticoïdes entre 5 et 7,5 mg/j, les résultats des études sont discordants et n'autorisent pas de conclusion.

Les événements secondaires à moins de 2 ans rapportés dans les études sont ceux attendus sous corticoïdes (HTA, prise de poids, dyslipidémie, baisse de la densité minérale osseuse (DMO) et tassements vertébraux). Dans une étude (212) (niveau de preuve 2), la tolérance n'est pas différente entre les groupes corticoïdes et placebo jusqu'à 2 ans, alors qu'elle est moins bonne dans une autre étude à 2 ans (213) (niveau de preuve 2). Nous manquons de données pour évaluer la tolérance à plus long terme.

Les corticoïdes *per os* utilisés (prednisone, prednisolone) sont de demi-vie courte. Il n'existe pas de données dans la littérature concernant le rythme d'administration ni la posologie optimale (5 à 15 mg/j), la durée optimale de traitement, et les modalités de sevrage. Des études supplémentaires et de longue durée sont nécessaires pour mieux évaluer leur rapport bénéfice/risque et recommander leur utilisation systématique dans le traitement de la PR établie.

Concernant la tolérance et la surveillance d'un patient sous corticoïdes, il est fortement recommandé de se référer au RCP du produit, sur le site Internet de l'Afssaps et de l'EMA.²⁶

²⁶ Source Internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/> et <http://www.emea.europa.eu>

Il est également important d'associer à toute corticothérapie prolongée des mesures préventives (pour le traitement de l'ostéoporose cortisonique, se référer aux recommandations émises par l'Afssaps en 2003).

► Corticoïdes en administration parentérale

RCT

Choy et al. (218) (niveau de preuve 3) ont comparé l'efficacité d'injections IM de corticoïdes dans la PR établie dans un RCT réalisé en double aveugle et monocentrique. 91 patients sont répartis en 2 groupes : dépomédrone 120 mg/mois IM ou placebo (injections SSI). Certains DMARD, antalgiques, AINS et stéroïdes intra-articulaires sont autorisés, mais les stéroïdes *per os* ne le sont pas. Le calcul du NSN est réalisé, et l'analyse se fait en intention de traiter. Les 2 groupes ne sont pas comparables à la base sur le score de Larsen (critère principal d'évaluation). À 1 an, le changement du score de Larsen est de – 0,59 sous stéroïdes IM *versus* 2,77 sous placebo (ns), et à 2 ans, il est de 0,28 sous stéroïdes IM *versus* 6,27 sous placebo (non significatif). 55 événements indésirables sont notés sous stéroïdes (dont 16 imputables au traitement selon les auteurs) *versus* 42 sous placebo (dont 2 imputables au traitement) $p = 0,0008$.

Liebling et al. (219) (niveau de preuve 3) évaluent l'effet d'assauts cortisoniques chez 10 patients présentant une PR établie non contrôlés par leur traitement conventionnel dans un essai croisé. Ils sont randomisés pour recevoir 1 g de méthylprednisolone iv ou un placebo tous les mois pendant 6 mois. Le critère d'évaluation principal n'est pas précisé. Les patients du groupe « assaut » ont des résultats cliniques significativement améliorés par rapport au groupe placebo (NAD, temps de marche, force de préhension, $p < 0.05$) pendant les 6 mois. Les effets persistent sur une moyenne de $2,9 \pm 0,4$ mois après le dernier assaut. Aucun effet structural n'est démontré.

Williams et al. (220) (niveau de preuve 3) évaluent l'effet d'un assaut cortisonique chez 20 patients présentant une PR établie non contrôlés par leur traitement conventionnel dans un RCT en double aveugle. Ils sont randomisés pour recevoir un assaut de 1g de méthylprednisolone iv ou un placebo. Dans le groupe sous corticoïdes, on note une amélioration de tous les paramètres cliniques pendant au moins 6 semaines comparativement au placebo.

Hansen et al. (221) (niveau de preuve 3) évaluent l'effet d'assauts cortisoniques chez 30 patients présentant une PR établie et active. Ils sont randomisés pour recevoir 1 g de méthylprednisolone iv 3 jours de suite ou un placebo avant de recevoir un DMARD (SdO, DP, AZA). Le critère d'évaluation principal n'est pas précisé. Les patients du groupe « assaut » ont une amélioration au 3^e et 7^e jour de la VS mais dès le 14^e jour, elle a retrouvé sa valeur initiale. Les paramètres cliniques (NAD, NAG, EVA douleur) sont significativement améliorés dans le groupe assaut jusqu'à 4 à 8 semaines. À 8 mois, la progression structurale est identique dans les 2 groupes.

Smith et al. (222) (niveau de preuve 3) ont comparé dans un RCT les assauts cortisoniques iv et *per os* (1 g 3 jours de suite) chez 24 patients présentant une PR active. Une estimation du risque bêta et une correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples sont effectuées. Aucune différence n'est mise en évidence concernant la réponse clinique à 24 semaines.

Autres études

Furtado et al. (223) (niveau de preuve 3) ont comparé des injections intra-articulaires (triamcinolone hexacétonide dans 6-8 articulations) et intramusculaires de corticoïdes (triamcinolone acétonide) à doses équivalentes chez 69 PR évoluant depuis plus de 6 mois.

Il est à noter la faiblesse méthodologique de cette étude sans NSN, sans critère principal clairement défini. À 4 semaines, les patients ayant bénéficié d'infiltrations ont de meilleurs scores de réponse ACR 20 (73,5 *versus* 42,8 %) et ACR 50 (44,1 *versus* 20 %) ($p < 0,05$). La tolérance est également meilleure (nombre d'effet secondaire moyen : 0,26 *versus* 1,06, $p = 0,03$, TA (moyenne) : 119/69 dans le groupe infiltration *versus* 179/129, $p = 0,017$ pour la TAs et $p < 0,001$ pour la TAd).

► Conclusion

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de la corticothérapie parentérale (IM) dans la PR établie.

La corticothérapie iv à fortes doses est efficace *versus* placebo à court terme (jusqu'à 4 à 10 semaines) sur des critères cliniques (niveau de preuve 3). Aucun effet structural n'est démontré. Les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure sur le schéma d'administration et le nombre de perfusions optimal.

En pratique, la corticothérapie iv est utilisée pour les poussées aiguës de la maladie, et les complications viscérales (vascularite) mais sans support dans la littérature.

► Phytothérapie

Quelle est la place de la phytothérapie et de l'homéopathie dans la polyarthrite rhumatoïde ? Y a-t-il une indication spécifique de ces traitements dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état (en dehors de symptômes banals pouvant être secondaires à la maladie chronique) ?

Place de la phytothérapie dans le traitement de la PR établie

Le nombre d'articles lus a été de 22, seuls 5 d'entre eux ont été sélectionnés (recherche 1995-2006). Les autres articles ont été exclus pour les raisons suivantes : méthodologie inadaptée ($n = 15$), article non adapté à la question posée ($n = 1$), revue générale ($n = 1$).

Le traitement à base de plantes a pris beaucoup d'ampleur ces dernières années, en parallèle de la médecine traditionnelle en général, et du traitement de la PR en particulier, probablement en raison de son caractère chronique, source de douleurs et de handicap, parfois sans espoir de traitement curatif. Le mécanisme d'action est rarement compris. Il résulte parfois de l'effet anti-inflammatoire de certaines plantes contenant des composés salicylés. Différents traitements phytothérapeutiques sont passés ici en revue.

Acide gamma-linolénique (= GLA) (huile de graine de bourrache, de pépin de raisin, de primevère), huile de lin, chrysanthème (Feverfew®), *Tripterygium wilfordii* (arbuste chinois), extrait d'écorce de saule (Reumalex®), extraits de plantes ayurvédiques (comme par exemple les extraits de résine de *Boswellia serrata*), capsaïcine topique (piment chilien) curcumin (épice).

Ces traitements sont parfois disponibles en vente par correspondance ou par Internet, mais l'absence de tout contrôle de leur origine et de leur prescription doit inciter à la prudence, en particulier concernant les interactions médicamenteuses. Certaines plantes contenant des salicylates sont par exemple contre-indiquées avec les antivitamines K.

Une demande est en cours auprès de l'Afssaps pour réévaluer la phytothérapie en général, et pour connaître les traitements commercialisés en France et disponibles pour les patients.

Méta-analyse

Une méta-analyse est détaillée ci-dessous (224).

Tableau 43. Phytothérapie versus placebo dans la PR établie : méta-analyse Cochrane							
Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusion des articles/sélection	Population/type d'intervention	N articles N patients	Critère de jugement principal (I) et secondaire (II)	Intervention	Population	Résultats
							Efficacité
Little et Parsons, 2000 (224)	RCT parallèles et croisés 1966 à 08/2000 Critères de qualité définis par la Cochrane (cf. annexe) et échelle de Jadad 1996 Données publiées ou non	-PR établie Toute forme de phytothérapie quel que soit le mode d'administration	11 (9 parallèles et 2 études croisées) GLA : 286 Feverfew® : 41 <i>Tripterygium wilfordii</i> : 70 Capsaïcine : 31 Reumalex : 20	I : efficacité sur la douleur, mobilité, force de préhension, utilisation d'AINS - efficacité sur des paramètres non cliniques : bilan lipidique II : effets secondaires - qualité de vie	I : GLA (7/11) 525 mg à 2,8 g/j - Feverfew (1/11) - <i>Tripterygium wilfordii</i> (1/11) - Capsaïcine (1/11) - Reumalex (1/11) T : PCB Durée des études : 4 sem-12 mois	PR (9/11) et PR + arthrose (2/11) Âge : 16-79 ans Prise d'AINS autorisée (10/11) : 9/10 Traitement de fond autorisé (6/11) : 4/6	1) GLA vs PCB WMD NAD = - 37,4 [IC - 55,7, - 19,1] p = 0,00006 WMD NAG = - 14,4 [IC - 31,4, 2,6] p = 0,1 WMD douleur = - 32,8 [IC - 56,2, - 9,4] p = 0,006 WMD activité maladie patient = - 20,8 [IC - 39,4, - 2,3] p = 0,03 -WMD activité maladie médecin = - 3,6 [IC - 20,3, 13] p = 0,7 WMD durée de raideur matinale (min) = - 30,1 [IC - 70,1, 10] ns RR de la consommation d'AINS = 0,69 [IC 0,47, 1,03] p = 0,07
							2)Tw vs PCB WMD NAD = - 14 [IC - 19, - 9] p < 0,00001 WMD NAG = - 3,1 [IC - 5,5, - 0,6] p = 0,01 WMD durée de raideur matinale (min) = -1,4 [IC - 4,1, 1,38] p = 0,3 3) Capsaïcine vs PCB WMD douleur = - 25 [IC - 56,7, 1,76] p = 0,07 WMD activité maladie médecin (échelle de - 1 à 3) = 1,36 [IC 0,52, 2,2] p = 0,001

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, SMD = différence moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, MD = différence moyenne VS = vitesse de sédimentation, RR = risque relatif, GLA = gamma-linolénique, Tw = *Tripterygium wilfordii*.

Commentaires de la méta-analyse

Les critères d'exclusion des études sont : la phytothérapie combinée à d'autres substances, homéopathie, thérapie aromatique, préparation d'origine synthétique ou seulement dérivé de plantes, mauvaise qualité méthodologique (revue, pas de placebo). Deux essais incluent des données sur des patients avec arthrose (capsaïcine topique et Reumalex®). Sur les 11 études, 5 sont des interventions de phytothérapie différentes. L'acide gamma-linolénique (7 sur 11) (huile de graine de bourrache, de pépin de raisin, de primevère), Feverfew® (chrysanthème), *Tripterygium wilfordii* (arbuste chinois), capsaïcine topique (piment chilien), Reumalex® (écorce de saule). 286 patients sont inclus.

La qualité méthodologique des études est évaluée par le score de JADAD 4 (4 sur 11), 3 (6 sur 11) et 2 (1 sur 11). Trois essais sur 7 étudiant l'acide gamma-linolénique rapportent des données qualitatives non regroupables dans cette méta-analyse, et les résultats des 4 autres études sont regroupés. Il existe un manque de clarté des résultats en général rendant l'interprétation délicate. Il n'y a pas d'hétérogénéité statistique.

GLA : les EVA douleur et activité maladie sont comptées sur une échelle de 100, le NAD sur un total de 68 et le NAG sur un total de 66 articulations. Les effets secondaires du GLA sont principalement digestifs (non quantifiés). La posologie et la durée optimale de traitement ne sont pas connues mais les résultats sont meilleurs dans les essais de durée supérieure à 6 mois et pour des posologies supérieures à 1,4 g/j.

Feverfew® : la force de préhension est améliorée dans le groupe traité (ns). Une sortie d'essai est notée dans le groupe placebo.

Tripterygium wilfordii : 4 sorties d'essai sont rapportées dans le groupe traité, dont une aplasie fébrile pour surdosage et un décès (sans rapport avec la plante selon les auteurs).

Capsaïcine : l'activité maladie médecin est évaluée sur une échelle de - 1 à 3 (3 = amélioration maximale). Les effets secondaires sont : une brûlure au site d'application (44 % *versus* 3,22 % des patients).

Reumalex® : il est reporté une amélioration significative de la douleur (score AIMS 2) et de l'indice articulaire de Ritchie (- 2,3 [IC - 4,2, - 0,3] $p = 0,02$), mais pas de la consommation d'antalgiques. Quatre sorties d'essai sont rapportées dans chaque groupe.

Conclusion : en raison de la grande diversité des traitements évalués, de leur dosage, des durées de prescription et du faible effectif des études, il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité de la phytothérapie dans la PR. Le GLA semble intéressant sur le NAD, la douleur, l'EVA activité maladie patient, et nécessite d'autres études de plus grande ampleur et de meilleures qualités méthodologiques. La tolérance semble bonne, sous couvert des faibles effectifs de patients évalués.

Revue systématique de la littérature

Du fait de l'hétérogénéité des études évaluant la phytothérapie, les méta-analyses d'essais randomisés sont souvent impossibles à réaliser. Dans ce chapitre, on aura donc recours à l'analyse de revues systématiques de la littérature même si la méthodologie est plus critiquable que pour la réalisation de méta-analyses.

Une revue systématique (225) n'est pas retenue en raison de la présence d'un problème méthodologique majeur (pertinence du placebo utilisant différentes huiles qui sont potentiellement un produit actif) et qui ne permet pas de conclure.

Une autre revue systématique de la littérature évaluant des traitements à base de plantes ayurvédiques a été conduite par Park et Ernst (226) (niveau de preuve 4). La qualité des études est évaluée à l'aide de l'échelle de Jadad. Sept essais sont retenus sur 33 initialement identifiés (3 essais *versus* placebo et 4 *versus* autres traitements à base d'ayurvédique, d'interprétation difficile car l'efficacité du traitement comparateur n'est pas prouvée). Deux essais seulement sont réalisés en double aveugle. Sur les 3 essais comparant l'ayurvédique au placebo, 2 essais présentent des biais méthodologiques importants dans le déroulement de l'étude (un rapporte seulement la moitié des résultats d'une étude croisée, l'autre rapporte seulement les résultats d'un des 2 centres investigateurs). Le troisième (227) (niveau de preuve 2) est de bonne qualité méthodologique (score de Jadad = 5) et est présenté ci-dessous dans le chapitre RCT. Sur

ces 3 essais, 2 ne concluent pas à un bénéfice du traitement actif *versus* placebo, le troisième (avec biais méthodologique) conclut à une diminution significative de tous les paramètres cliniques et biologiques ($p < 0,01$). Trois essais sur 7 rapportent les effets secondaires, qui sont modérés (événements gastro-intestinaux, plaintes articulaires, exanthème). Il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité de la phytothérapie devant ces études de résultats discordants.

RCT

Une étude est présentée ci-dessous (227).

recommandation suspendue

Tableau 44. Phytothérapie dans le traitement de la PR établie. Essais contrôlés randomisés				
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)
Chopra et al., 2000 (227) Niveau de preuve 2 Évaluation de plantes ayurvédiques	RCT parallèle en double aveugle PR critères ACR 1987 > 18 ans évoluant depuis > 6 mois, active (3 des critères suivants parmi NAD ≥ 5, NAG ≥ 2, raideur matinale ≥ 45 min, VS ≥ 28 mm) -Critères d'exclusion clairement définis N = 182 Rechute 2 mois après l'arrêt de tout DMARDs conventionnel, 1 mois après arrêt de phytothérapie ayurvédique ou échec des AINS corticothérapie ≤ 7,5 mg/j stable > 1 mois AINS et DMARD non autorisés, paracétamol autorisé Calcul du NSN « pour détecter une différence de 20 % dans la proportion de répondeurs » Analyse en intention de traiter Durée de l'étude = 16 sem	I : RA-1 (mélange d'extraits de plantes ayurvédiques) 444 mg en 3 à 4 x/j N = 89 T : PCB N = 93 Pas de différence entre les groupes FR+ = 82 %	I : - amélioration de 20 et 50 % de la réponse pour chaque paramètre des critères ACR pris individuellement à 16 semaines - réduction de 2 points de l'EVA activité maladie patient ou médecin II : - réponse clinique aux critères ACR 20 - tolérance	Proportion de patients avec réduction de 20 % des paramètres suivants (intervention vs témoin) NAG = 83 % vs 73 % [IC -1,87, 21,9] NAD = 70 % vs 57 % [IC - 51,2, 26,5] EVA douleur = 53 % vs 46 % [IC - 7,9, 21,1] HAQ = 54 % vs 49 % [IC - 10, 19] EVA activité patient = 45 % vs 44 % [IC - 14,7, 14,2] EVA activité médecin = 69 % vs 57 % [IC - 3,7, 24,5] VS = 36 % vs 29 % [IC - 7,7, 19,3] Répondeurs ACR 20 = 39 % vs 30 % [IC - 5,5, 24,6] Répondeurs ACR 50 = 15 % vs 5 % [IC - 1,1, 19,6]

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, EVA = échelle visuelle analogique, VS = vitesse de sédimentation, RR = risque relatif, IC = intervalle de confiance.

Commentaires étude Chopra *et al.* (227)

L'EVA activité médecin et patient est évaluée sur une échelle de 1 à 5. Une tendance à l'amélioration dans le groupe Intervention mais aucune différence significative n'est mise en évidence sauf pour la proportion de patients présentant 50 % d'amélioration pour le NAG (80 % *versus* 35 % [IC 1,5, 29,9] $p < 0,05$). Il n'y a pas de différence dans le sous-groupe FR+ ni dans celui du groupe sous corticoïdes à faible dose. 17 sorties d'essai sont rapportées. Aucune sortie n'est liée à un effet secondaire grave. Cette étude est donc négative et ne permet pas de conclure sur l'efficacité de ces plantes sur la PR.

Autres études

Tao *et al.* ont évalué le *Tripterygium wilfordii* (228) (niveau de preuve 3) dans un RCT parallèle en double aveugle chez des patients présentant une PR établie. Un calcul du NSN est réalisé mais n'est pas respecté. L'analyse est en intention de traiter modifiée (inclusion des patients recevant au moins 4 sem de traitement). Les 35 patients inclus sont répartis en 3 groupes : extrait de *Tripterygium wilfordii* faible dose ; extrait à fortes doses, et placebo. Le pourcentage de répondeurs ACR 20 à 4 semaines (critère d'évaluation principal) est de 0 % dans le groupe placebo, 40 et 80 % dans les 2 groupes *Tripterygium wilfordii*. Le pourcentage de répondeurs ACR 50 et 70 est également de 0 % dans le groupe placebo à 4 semaines ce qui met en cause la validité des résultats. 21 patients seulement complètent l'étude à 20 semaines.

► Conclusion générale sur la phytothérapie

Les essais disponibles évaluant la phytothérapie *versus* placebo dans la PR établie concernent des groupes restreints et sont de qualité méthodologique médiocre, rendant l'interprétation des résultats difficile. La prise de traitements associés (AINS, DMARDs) entraîne un biais. La tolérance de tous ces traitements est bonne d'une manière générale, sous réserve des effectifs réduits.

Le GLA semble intéressant sur des paramètres cliniques (le NAD, la douleur, l'EVA activité maladie patient), et nécessite d'autres études de plus grande ampleur et de meilleure qualité méthodologique

On ne peut conclure sur la durée de traitement et la posologie optimale du GLA. On ne peut conclure sur l'efficacité des autres traitements de phytothérapie testés. Aucune étude évaluant la phytothérapie *versus* un antalgique ou AINS n'est disponible dans la littérature.

► Homéopathie

Le nombre d'articles lus concernant ces traitements a été de 9, 5 articles ont été sélectionnés (recherche 1996-2006). Les autres articles ont été exclus pour les raisons suivantes : méthodologie inadaptée (= 4).

L'étude de **Gibson *et al.*** (229) porte sur un effectif faible (23 patients dans le groupe homéopathie et placebo), la randomisation n'est pas correctement effectuée (faite par un médecin indépendant de l'évaluation des patients pendant l'étude), les groupes ne sont pas complètement comparables à la base (VS et taux moyen de FR plus élevés dans le groupe placebo), les traitements homéopathiques prescrits sont divers et variés, empêchant de tirer des conclusions claires.

Dans un article (230), la randomisation n'est pas correctement effectuée, le nombre de sujets nécessaire n'est pas précisé, l'étude ne porte pas seulement sur des PR et il existe des traitements concomitants à la source de biais.

Dans un autre article (231), l'analyse ne se fait pas en intention de traiter et le nombre de sujets nécessaire n'est pas précisé (hors il n'existe pas de différence significative entre les groupes, ce qui pose le problème de la puissance de l'étude).

Dans un autre article (232), l'analyse ne se fait pas en intention de traiter, la randomisation est incorrecte, basée sur la prise ou non de traitement concomitant, il n'y a pas de critère

principal et le nombre de sujets nécessaire n'est pas précisé. Il n'existe pas de différence significative entre les groupes pour 3 des 4 critères retenus, ce qui pose le problème de la puissance de l'étude. De plus, les groupes à l'état initial ne sont pas présentés donc on ne sait pas s'ils sont comparables.

Un article ne répond pas à la question posée car l'étude ne traite pas de la PR (233) et un autre présente la méthodologie d'une étude pour laquelle nous n'avons pas les résultats (234).

Sont disponibles une observation clinique (235), un éditorial (236), et une revue de la littérature (237) (niveau de preuve 4). Cette revue inclut des populations différentes. Seuls 3 essais sélectionnés concernent la PR et ne sont pas cliniquement homogènes (sélection des patients, une ou plusieurs molécules actives testées, dilutions basse ou très haute, etc.). Les effectifs sont faibles. Les résultats sont donnés en termes d'OR mais on ne connaît pas l'objet de la comparaison.

► Conclusion générale sur l'homéopathie

Les données de la littérature ne permettent donc pas de conclure sur l'efficacité de l'homéopathie dans la PR établie.

1.3 Quelle est la place des injections intra et périarticulaires (radio-isotopes, acide osmique...) dans la polyarthrite rhumatoïde

Le nombre d'articles lus concernant ces traitements a été de 15, seuls 7 d'entre eux ont été sélectionnés (recherche 1975-2006). Les autres articles ont été exclus pour les raisons suivantes : méthodologie inadaptée (= 7), article ne répondant pas à la question posée (= 1).

Les gestes locaux peuvent être proposés dans le traitement de la PR établie, en particulier en cas de synovite persistante malgré le traitement général. Plusieurs options sont possibles et sont passées en revue.

Injections de corticoïdes intra-articulaires

Sont préférés des produits retard, en particulier l'hexacétonide de triamcinolone (Hexatrione®) de demi-vie longue car se présentant sous forme de cristaux insolubles. Les corticoïdes ont un effet symptomatique local en tant qu'anti-inflammatoire. Ces corticoïdes locaux permettent également de retarder le délai d'instauration d'une corticothérapie générale ou d'attendre le délai d'action du traitement de fond. Il faudra se méfier du risque de rupture tendineuse avec les infiltrations de corticoïdes (téno-synovites en particulier).

Synoviorthèse

Une synoviorthèse peut être réalisée en cas de synovite récidivante après échec d'une ou plusieurs infiltrations locales de corticoïdes. Les synoviorthèses peuvent être soit isotopiques (Yttrium 90, Rhénium 196, Erbium 169), soit très rarement chimiques car l'acide osmique est actuellement exceptionnellement disponible. Les synoviorthèses isotopiques utilisent des isotopes radioactifs qui émettent des rayonnements bêta (en raison de sa faible pénétration dans les tissus) et qui ont une demi-vie courte (quelques jours).

Les synoviorthèses doivent être proposées précocement à un stade où les lésions radiographiques sont absentes ou peu évoluées. Le choix du produit radioactif dépend de l'articulation à traiter : l'Yttrium est plus pénétrant que les autres isotopes. Il est utilisé pour les grosses articulations tandis que le Rhénium est employé pour le poignet et l'Erbium pour les articulations digitales.

La période de ces produits varie de 2,7 jours (Yttrium) à 3,7 jours (Rhénium) et 9,5 jours (Erbium).

Les posologies sont de 5 millicuries d'Yttrium pour les genoux et les hanches, 2 à 3 millicuries pour la cheville, l'épaule et le coude, 1 millicurie d'Erbium pour les métacarpo-phalangiennes, 0,5 millicurie d'Erbium pour les interphalangiennes proximales et 1 à 2 millicuries de Rhénium pour le poignet.

Il est possible, chez l'adulte jeune, d'utiliser les isotopes radioactifs car l'irradiation gonadique est faible. Néanmoins, les synoviorthèses de hanche seront évitées avant la quarantaine.

L'acide osmique qui était très utilisé chez le sujet jeune l'est maintenant rarement du fait de disponibilité du produit extrêmement difficile. L'Afssaps a récemment réévalué les synoviorthèses à l'acide osmique et a conclu que leur rapport bénéfice/risque n'était pas favorable à la poursuite de leur utilisation dans la PR établie.

Un corticoïde est généralement associé pour diminuer l'inflammation locale et l'hypervascularisation et pour réduire les réactions douloureuses qui sont rares après synoviorthèse isotopique, plus fréquentes avec l'acide osmique. Le corticoïde permet également de prévenir tout reflux du produit radioactif. Le mécanisme d'action est plus hypothétique pour les synoviorthèses : 90-Yttrium serait phagocyté par les synoviocytes, entraînant une irradiation locale, une nécrose de la synoviale, suivie d'une fibrose.

Les synoviorthèses doivent être faites sous contrôle radioscopique avec arthrographie simultanée pour garantir l'administration strictement intra-articulaire. L'effet de ces traitements est de durée variable.

Le repos strict pendant 2 à 3 jours suivant le geste local est parfois proposé pour améliorer l'efficacité antalgique immédiate, et éviter le passage systémique du produit (pour les synoviorthèses).

1.3.1 Méta-analyse

Une étude est présentée ci-dessous (238).

Tableau 45. Infiltration de corticoïdes intra-articulaire suivi du repos *versus* placebo ou absence de traitement dans la PR établie : méta-analyse Cochrane

Auteurs, année Niveau de preuve	Critères d'inclusion des articles/sélection	N articles N patients	Critère de jugement principal	Population/Type d'intervention	Intervention	Population	Résultats Efficacité de l'infiltration	Efficacité de l'immobilisation post-infiltration
Wallen et Gillies, 2006 (238) Niveau de preuve 2	RCT 1966 à 08/2004 Critères de qualité définis par la Cochrane (cf. annexe) Essais publiés	- 7 - 346	OBJECTIF 1 : - efficacité et tolérance des corticoïdes intra-articulaires (cf. commentaires) à J1, J7, 2 à 6 sem et après OBJECTIF 2 : - efficacité de l'immobilisation post-infiltration	Arthrite inflammatoire (PR, AJI) <u>OBJECTIF 1 :</u> - intervention : corticoïde intra-articulaire - témoin : placebo ou absence de traitement <u>OBJECTIF 2 :</u> - intervention : immobilisation ou attelle post-injection - témoin : absence d'immobilisation ou d'attelle	<u>OBJECTIF 1 :</u> 5/7 - genou : 5/5 <u>OBJECTIF 2 :</u> 2/7 - genou : 1/2 - poignet : 1/2 <u>Corticoïdes utilisés :</u> - triamcinolone (20-40 mg) (3/7) - dexaméthasone (4 mg), rimexolone (10-40 mg), hydrocortisone (25 mg/ml), méthylprednisolone (20 mg) (1 de chaque)	PR (3/7) Synovite (3/7) PR et arthrose (1/7) Age (4/7) 24-81 ans Durée de la maladie (3/7) 0-10 ans	WMD douleur à J1 = - 11,8 [IC - 23, - 0,6] WMD douleur à J7 = - 8,1 [IC - 23,8, 7,5] WMD flexion genou J7 = - 1,3 cm [IC - 2,61, + 0,01] WMD circonférence genou J7 = - 11,8 [IC - 23, - 0,6] Durée de raideur matinale à 3 mois = 7,6 mn vs 60 mn pour PCB	1) <u>Genou</u> EVA douleur I : - 4,26 vs T : - 2,1 (p < 0,0001) EVA raideur I : - 3,44 vs T : - 0,48 (p < 0,0001) Circonférence (cm) I : -18,5 vs T : - 15,7 (p < 0,02) 2) <u>Poignet</u> OR nombre de rechutes = 2, 27 [IC 1,02, 5,03] p = 0,04 pas de différence pour tous les autres paramètres cliniques

RCT = essai randomisé contrôlé, PR =polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, po = *per os*, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, SMD = différence des moyennes standardisées, WMD = différence des moyennes pondérées, EVA = échelle visuelle analogique, OR = odds-ratio, AJI = arthrite juvénile idiopathique, IC = intervalle de confiance.

Commentaires

Le placebo correspond à une injection de sérum physiologique ou à un lavage articulaire ou à une aspiration. L'évaluation de l'efficacité est réalisée selon les critères suivants : le statut fonctionnel (autonomie, marche), la douleur, l'amplitude articulaire, la circonférence articulaire, le NAD, le NAG, la durée avant récurrence, la qualité de vie, l'EVA activité maladie patient et médecin et la VS. L'évaluation de la tolérance comprend l'évaluation des effets secondaires relatifs à l'injection ou à l'immobilisation, et le nombre de sorties des essais. Les critères de qualité des études sont évalués à partir de 3 catégories ABC selon le risque de biais (faible, modéré ou élevé). Six sur 7 des essais retenus sont de catégorie B. Pour l'évaluation de la douleur les résultats sont regroupés quelle que soit la dose de corticoïdes.

Efficacité : les résultats sont significatifs seulement dans le sous-groupe repos. Les résultats de J7 sont maintenus à 2-6 semaines. Un gain d'amplitude articulaire pour la flexion de genou (seulement pour les corticoïdes fortes doses) est noté, mais pas après. Une diminution de la circonférence du genou est observée mais n'est pas notée après.

Tolérance : il n'y a pas de différence entre les 2 groupes. Ces résultats ne sont disponibles que dans une seule étude, le plus souvent en raison de la diversité des paramètres mesurés.

Conclusion de cette méta-analyse : les conclusions de cette méta-analyse doivent être considérées avec des réserves méthodologiques en raison des divers produits utilisés (corticoïdes retard ou non), et des différentes pathologies évaluées.

Les infiltrations de corticoïdes intra-articulaires *versus* placebo ou absence de traitement sont efficaces dans la PR établie, avec un probable effet dose, sur la douleur à J1 et sur la diminution de la circonférence du genou jusqu'à 6 semaines, la raideur matinale jusqu'à 3 mois. Il n'est pas possible d'émettre de conclusion sur le périmètre de marche. La tolérance est jugée bonne par les auteurs.

L'immobilisation post-infiltration potentialise l'effet de l'infiltration au niveau du genou sur la douleur, la raideur et la circonférence. Par contre, on ne peut pas conclure sur l'intérêt de l'immobilisation du poignet.

1.3.2 Revue systématique de la littérature

Une étude est résumée ci-dessous (239).

Tableau 46. Synoviorthèses isotopiques du genou dans la PR établie : revue systématique de la littérature								
Auteurs, année Niveau de preuve	Caractéristiques méthodologiques	Type d'étude Nombre d'articles inclus	Population/ type d'Intervention	Essais sélectionnés : 1 ^{er} auteur	Population Nombre de patients	Type d'intervention	Critère de jugement	Résultats et signification
Heuft-Dorenbosch et al., 2000 (239) Niveau de preuve 4	Recherche systématique de la littérature jusqu'en 10/1999 Critères d'inclusion et d'exclusion des articles clairs Méthode d'analyse des articles sélectionnés non explicitée (pas de grille de lecture)	RCT Qualité méthodologique : Liste Delphi 7essais retenus initialement 2 satisfont aux critères d'inclusion	PR définie Avec arthrite chronique du genou I : - synoviorthèse isotopique Yttrium T : - placebo ou corticoïde intra-articulaire	Bridgman 1973	Arthrite des 2 genoux FR + = 15/21 - 23	I : Yttrium 3 mCi dans un genou T : SSI dans l'autre genou	À 12 mois : - circonférence du genou - amplitude articulaire - douleur - inflammation - changement subjectif - érosions radiologiques	Amélioration de amplitude articulaire ≥ 10° = 13/23 vs 0/21 Amélioration de circonférence du genou = 8/23 vs 2/21 Douleur = ns Changement subjectif = ns
				Grant 1992	30 genoux sur 22 patients	I : Yttrium 8 mCi dans un genou T : triamcinolone hexacétonide 20 mg	À 6 mois : - amplitude articulaire - douleur au repos et à la marche - sensibilité articulaire - inflammation - EVA activité globale patient - érosions radiologiques	Amélioration significative de l'amplitude articulaire dans le groupe corticoïde : 0° vs 14°

Commentaires

⁹⁰Yttrium (rayonnement gamma pur) est le radio-isotope le plus souvent utilisé en pratique pour les synoviorthèses. Les données histologiques post-synoviorthèses sont les suivantes :

- pour la phase précoce : une réduction du nombre et de la taille des villosités synoviales, une diminution de l'hyperhémie ;
- pour la phase tardive : une sclérose et une fibrose, sans dégradation cartilagineuse importante.

Les motifs d'exclusion des 5 articles retenus initialement sont : arthrite au sens large sans être forcément une PR (1 sur 5), pas d'information sur la randomisation (1 sur 5), des résultats non clairs (3 sur 5). Il est noté une multiplication des critères de jugement dans ces 2 études. La douleur est évaluée sur une échelle de 5 points, le changement subjectif est mesuré sur une échelle de 3 points. L'EVA activité globale patient est mesurée sur une échelle de 3 points.

Commentaires de l'étude de Bridgman *et al.* en 1973 dans la méta-analyse de Heuft-Dorenbosch *et al.* (239)

Le double aveugle n'est pas précisé. Deux patients avec arthrite unilatérale ne reçoivent pas de placebo. Pour l'évaluation de la circonférence du genou : un changement est considéré comme significatif s'il est supérieur à 1,27 cm au niveau de la rotule. Les traitements concomitants ne sont pas rapportés.

Commentaires de l'étude de Grant *et al.* en 1992 dans la méta-analyse de Heuft-Dorenbosch *et al.* (239)

On note une amélioration significative de la douleur, de l'inflammation et de l'amplitude articulaire dans le groupe corticoïde à 1 mois. Les changements des traitements concomitants sont plus fréquents dans le groupe corticoïdes.

Conclusion sur la revue de littérature

On ne dispose pas de preuve de l'efficacité des synoviorthèses isotopiques du genou dans la PR établie à 6 et 12 mois sur des critères cliniques pertinents dans cette revue systématique de la littérature. Il faut noter le faible nombre d'études disponibles, les nombreuses faiblesses méthodologiques, et le schéma d'étude différent de ces 2 essais rendant les résultats difficilement interprétables. En conséquence, il existe un réel intérêt à étudier la synoviorthèse isotopique associée à l'infiltration de corticoïdes, mesurée sur des critères cliniques pertinents.

1.3.3 RCT

Deux études sont détaillées ci-dessous (21,240).

Tableau 47. Synoviorthèse isotopique dans le traitement de la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Jahangier et al., 2005 (240) Niveau de preuve 2	RCT double aveugle multicentrique Arthrites du genou persistante ≥ 4 sem malgré ≥ 2 infiltrations intra-articulaires de corticoïdes (arthrites indifférenciées = 39 %, PR = 32 %) AINS, stéroïdes po et DMARD à dose stable pendant l'étude autorisés Critères d'exclusion bien définis Calcul du NSN N = 97 (113 genoux) Analyse en intention de traiter 6 mois	A : - synoviorthèse isotopique (90 Yttrium 185 MBq) + glucocorticoïdes (Hexacétonide de triamcinolone 20 mg) N = 57 B : - placebo + glucocorticoïdes (hexacetonide de triamcinolone 20 mg) N = 56 Suivi par 3 jours d'immobilisation avec attelle Pas de différence initialement entre groupes	I : - pourcentage d'articulations ayant un indice composite d'amélioration (étalé de 0 à 12, cf. commentaires) à 6 mois ≥ 6	À 6 mois	Synoviorthèse + GC	GC	≠ entre les 2 groupes
			Indice composite ≥ 6	48 %	48 %	ns	
			II : - indice composite moyen	Indice composite moyen	5 [0-12]	5 [0-11]	p = 0,3
			- durée de la rémission - effets secondaires - dommages structuraux	Durée de la rémission	22 [0-72]	17 [0-72]	
			Progression radiologique	34 %	28 %	p = 0,6	
			Remplacement prothétique	8 %	1 %		
Sorties d'essai	23 %	25 %					

Tableau 47 (suite). Synoviorthèse isotopique dans le traitement de la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)			
Kahan <i>et al.</i> , 2004 (21) Niveau de preuve 2	RCT double aveugle multicentrique PR critères ARA ≤ 24 mois avec arthrites MCP et IPP malgré infiltration(s) intra-articulaire(s) de corticoïdes AINS, stéroïdes po et DMARD à dose stable pendant l'étude autorisés Critères d'exclusion bien définis Pas de calcul du NSN N = 44 (85 articulations dont 83 randomisées et 82 avec résultats disponibles à 6 mois) Analyse en intention de traiter 6 mois	A : - synoviorthèse isotopique (169 Erbiu-Citrate 28 MBq dans les MCP et 18 MBq dans les IPP) N = 39 articulations (22 MCP et 17 IPP) B : - placebo (NaCl 0,9 %) N = 43 articulations, (24 MCP et 19 IPP) Suivi par 2 jours d'immobilisation avec attelle Pas de différence initialement entre groupes	I : - diminution de la douleur et/ou du gonflement à 6 mois (douleur sur EVA de 100 et gonflement sur une échelle de 4) II : - diminution de la douleur - diminution du gonflement - augmentation de la mobilité	À 6 mois	Synoviorthèse + PCB	PCB	≠ entre les 2 groupes
				Diminution de la douleur ou du gonflement	95 %	79 %	p = 0,0038
				Diminution de la douleur et du gonflement	79 %	47 %	p = 0,024
				Diminution de la douleur	92 %	72 %	p = 0,017
				Diminution du gonflement	82 %	53 %	p = 0,065
				Augmentation de la mobilité	64 %	42 %	p = 0,036

MCP = métacarpophalangienne, IPP = inter phalangienne proximale.

Commentaires

Étude Jahangier et al. (240) : 20 % des patients de chaque groupe ont reçu de l'acétonide de triamcinolone au lieu de l'hexacétonide de triamcinolone en raison de la non-commercialisation de ce dernier. Un traitement « croisé » est prévu en cas d'inefficacité ou de rechute à 6 mois. Dans ce cas, les patients peuvent bénéficier de l'autre traitement. L'indice composite est constitué d'une échelle de 0 (pas d'amélioration) à 12 (amélioration maximale) à partir de 7 variables concernant le genou touché : capacité fonctionnelle (score 1-5) ; douleur (EVA 0-100) ; articulation douloureuse (score 0-3) ; articulation gonflée (oui/non) ; chaleur (présente/absente) ; activité maladie par le patient (score 1-4) et par le médecin (score 1-6). Les caractéristiques des populations sont les suivantes : PR pour 32 % des patients, arthrite indifférenciée pour 39 % des patients. Le DMARD : MTX est reçu par 48-52 % des patients, les stéroïdes concomitants sont administrés chez 19 % des patients. Une synovectomie antérieure (isotopique, chimique ou chirurgicale) a été réalisée chez 14 à 18 % des patients.

Les caractéristiques des patients ayant recours au traitement croisé sont les suivantes : 48 % de tous les genoux, sans différence entre les groupes. Aucune différence significative entre les groupes n'est observée sauf pour le nombre de DMARD utilisés plus important dans le groupe 90-Yttrium (59 *versus* 24 %, $p = 0.01$).

Efficacité : résultats à 18 mois : le pourcentage d'articulations ayant un index composite d'amélioration ≥ 6 est de 44 % pour le groupe Yttrium *versus* 41 %. Les effets cliniques du traitement randomisés et du traitement croisé analysés séparément sont également similaires entre les groupes.

En comparant en sous-groupe les patients selon leur pathologie initiale (PR ou non), les résultats restent similaires entre les groupes : l'index composite d'amélioration ≥ 6 est de 6 % pour le groupe Yttrium *versus* 58 % dans le groupe PR. Parmi les non répondeurs à 6 mois, seuls 17 % dans le groupe 90-Yttrium et 10 % dans le groupe stéroïdes répondent à 12 mois. 73 genoux sont disponibles pour l'analyse radiologique. Les raisons de sorties d'essai : traitement par voie générale, chirurgie, vico-supplémentation. Aucun facteur prédictif d'un meilleur effet clinique n'est retrouvé.

Tolérance : les effets secondaires sont : 3 cas de brûlures cutanées, et 2 cas d'éruptions cutanées (groupe Yttrium).

Conclusion : on ne peut pas conclure sur la différence d'efficacité entre la synoviorthèse avec 90-Yttrium associé aux corticoïdes retard 5 hexacétonide de triamcinolone suivie de l'immobilisation, et les corticoïdes retard seuls dans les arthrites du genou persistantes, sur un indice composé de critères cliniques à 6 mois. La tolérance est jugée bonne par les auteurs.

Étude Kahan et al. (21)

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : l'âge moyen des patients est de 51 ans. La durée de la maladie est de 87 +/- 55 mois, la durée depuis l'infiltration de corticoïdes est de 6,7 +/- 5,5 mois. La randomisation est stratifiée selon le type d'articulation et le centre d'investigation.

Efficacité : l'analyse est réalisée en sous-groupe selon l'articulation infiltrée : les résultats sont significatifs sur les 2 critères principaux pour les MCP mais pas pour l'IPP. Concernant l'évolution radiographique (index de Steinbrocker) : aucune différence entre les groupes n'est observée à 6 mois. À noter l'importance de l'effet placebo (79 % d'amélioration de la douleur ou du gonflement).

Tolérance : une bonne tolérance globale est reportée par les auteurs.

Conclusion : l'efficacité de la synoviorthèse au 169 Erbium-Citrate est démontrée dans les arthrites des MCP mais pas pour les IPP par rapport au placebo sur des critères cliniques à 6 mois.

1.3.4 Autres études

D'Agostino et al. (241) (niveau de preuve 3) ont évalué l'intérêt de l'échographie pour guider les injections intra-articulaires de corticoïdes au niveau de la cheville, de l'arrière et du

médio-pied de patients présentant une PR ou une spondylarthrite ankylosante. La randomisation est critiquable (patients alloués dans l'un ou l'autre groupe selon la semaine de l'étude), le nombre de sujets nécessaire n'est pas calculé, la durée d'évolution de la maladie à la base est plus longue dans le groupe témoin, et l'évaluation globale de la maladie est plus importante dans ce groupe. Cette évaluation échographique est effectuée par un opérateur en aveugle de l'état clinique et radiologique des patients. Le médecin pratiquant les infiltrations est informé du résultat de l'échographie avant (= groupe intervention) ou après (= groupe témoin) le geste, qui est effectué sous contrôle radiographique pour juger du bon positionnement de l'aiguille.

Sur les 48 PR et 20 spondylarthrites incluses, le diagnostic clinique diffère du diagnostic échographique dans 29 % des cas quel que soit le groupe. La connaissance du résultat de l'échographie conduit à modifier la décision d'infiltration *a priori* dans 76 % des cas, et *a posteriori* dans 85 % des cas (suspension d'une infiltration dans 15 % et ajout d'une infiltration supplémentaire dans 8 % des cas).

À 1 mois, l'indice de WOMAC (traduisant la fonction) est meilleur dans le groupe ayant bénéficié de l'échographie ($p = 0,0305$). Mais à 3 mois, seule l'évaluation globale de l'efficacité par le patient (sur une échelle de 5 points) est significativement meilleure dans le groupe échographie ($p = 0,017$).

Liepe et al. (242) (niveau de preuve 3) apportent des données sur la radioprotection du personnel effectuant les synoviorthèses isotopiques du genou au 90-Yttrium. Cette étude comporte plusieurs faiblesses méthodologiques (faible effectif, aveugle impossible) et beaucoup d'imprécisions (critères d'exclusion et d'inclusion, caractéristiques des populations, analyse statistique, etc.). Ils évaluent la dose reçue sur la peau des mains en fonction de différents scénarios d'exposition : seringue protégée avec du Plexiglas, pince utilisée pour le positionnement de l'aiguille, ajout de gants résistant aux radiations en plus des mesures précédentes. Un détecteur est fixé sur le pouce et l'index de l'opérateur. Les mesures sont faites au cours de 70 synoviorthèses du genou. L'utilisation d'une pince réduirait beaucoup l'irradiation cutanée, alors que l'utilisation de gants n'entraîne qu'une faible diminution de l'irradiation.

van Oosterhout et al. (243) (niveau de preuve 2) ont comparé dans une étude contrôlée, randomisée, réalisée en double aveugle l'efficacité à long terme de trois stratégies de traitement local chez des patients présentant une arthrite du genou : lavage arthroscopique associé à une infiltration ($n = 26$), *versus* lavage arthroscopique seul ($n = 23$), *versus* ponction et infiltration seule ($n = 26$). La corticothérapie locale consiste en 80 mg de méthylprednisolone. Il s'agit d'arthrites en majorité des polyarthrites rhumatoïdes ($n = 51$) ou des spondylarthropathies ($n = 15$) et 9 arthrites sont indifférenciées. Le critère principal est l'analyse de la durée en l'absence de récurrence, la récurrence étant définie par la récurrence ou la persistance d'un gonflement du genou nécessitant un autre traitement local, ou par l'absence d'amélioration sur un score articulaire du genou. Le nombre de sujets nécessaire est calculé sur ce critère principal, mais devrait être de 26 par groupe de traitement. Avec la méthode de Kaplan-Meier, la période médiane asymptomatique est de 9,6 mois dans le bras lavage + infiltration *versus* 1,0 dans le bras lavage seul *versus* 3,0 dans le bras infiltration seule. Cela correspond à un RR de récurrence durant les 9 mois de 2,2 [IC 1,2-4,2] en comparant lavage + infiltration *versus* infiltration ($p = 0,02$), et de 4,7 [IC 2,3-9,4] en comparant lavage + infiltration *versus* infiltration ($p < 0,0001$). Il faut noter l'absence de réel facteur prédictif de réponse y compris après analyse anatomopathologique des membranes synoviales.

► Conclusion générale sur les injections intra et péri-articulaires

Il faut noter la faiblesse méthodologique de la plupart des études sélectionnées et la diversité des critères d'évaluation utilisés rendant difficile la comparaison.

Les injections de corticoïdes intra-articulaires sont efficaces *versus* placebo ou en absence de traitement dans la PR établie sur des critères cliniques à court terme (6 semaines à 3 mois).

L'immobilisation post-infiltration semble potentialiser l'effet de l'infiltration au niveau du genou, mais on ne peut pas conclure au niveau du poignet. La tolérance globale est bonne. L'échographie pourrait être utile pour guider certaines localisations cliniquement difficiles d'analyse.

Aucune étude n'est disponible actuellement concernant les injections de corticoïdes péri-articulaires.

Concernant les synoviorthèses isotopiques (associées ou non à des corticoïdes) :

- pour le genou (Yttrium) : on note une absence de différence d'efficacité clinique à 6 mois par rapport aux corticoïdes seuls ou au placebo pour des arthrites chroniques en échec ou non d'infiltration locales de corticoïdes. Une bonne tolérance est rapportée ;
- pour les arthrites digitales (Erbium) : l'efficacité clinique à 6 mois est démontrée par rapport au placebo en particulier dans les arthrites chroniques des MCP en échec des corticoïdes.

Nous ne disposons pas de données concernant le poignet, le coude, l'épaule, la cheville, la hanche.

L'Afssaps a récemment réévalué les synoviorthèses à l'acide osmique et a conclu que leur rapport bénéfice/risque n'était pas favorable à la poursuite de leur utilisation dans la PR établie.

1.4 Indications de la chirurgie de la PR en phase d'état

Quelles sont les indications de la chirurgie à un stade précoce de la polyarthrite rhumatoïde ? Quand décider d'un traitement chirurgical ? Indications de la chirurgie à un stade tardif de la polyarthrite rhumatoïde

Le nombre d'articles lus concernant ces traitements a été de 78, seuls 27 d'entre eux ont été sélectionnés (recherche 1975-2006). Les autres articles ont été exclus pour les raisons suivantes : méthodologie inadaptée (= 7), article ne répondant pas à la question posée (= 30), revue générale (= 5), article ne traitant pas de la PR (n = 8), article avec étude redondante (= 1).

1.4.1 Objectifs de la chirurgie

La chirurgie fait partie intégrante du traitement de la PR en phase d'état, notamment dans ses formes actives et évoluées. Elle ne se substitue pas au traitement médical, seul traitement capable de contrôler la maladie sur le plan général. La chirurgie ne possède que des indications locales ou régionales, lorsqu'un (ou plusieurs) site(s) articulaire(s) est (sont) endommagé(s) ou reste(ent) symptomatique(s) malgré un traitement médical bien conduit. Toutefois, il est essentiel d'y avoir recours le moment venu, car l'action de la chirurgie à un stade précoce donne toujours de meilleurs résultats qu'à un stade avancé.

Dans la PR, les objectifs de la chirurgie sont triples : rétablir la fonction articulaire, soulager la douleur, et/ou prévenir l'aggravation des lésions tissulaires. La multiplicité des sites anatomiques articulaires et/ou tendineux qui peuvent être atteints au cours de la maladie explique la nécessité de recourir fréquemment à plusieurs interventions chirurgicales chez un même patient. La planification d'un véritable projet chirurgical est non seulement indispensable, mais elle doit s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale de la maladie. Dans notre pays, cette planification ne peut se concevoir qu'au sein d'une équipe pluridisciplinaire.

En effet, la prise en charge de la PR à la phase d'état est complexe, notamment en raison de la multiplicité de ses aspects thérapeutiques, médicaux, chirurgicaux, et de rééducation fonctionnelle. Cette complexité thérapeutique est abordée différemment selon les systèmes de santé.

Dans certains pays (pays scandinaves et Japon par exemple), un seul praticien prend en charge tous les aspects thérapeutiques de la maladie, notamment médicaux et chirurgicaux. Il en résulte une vision à la fois globale et analytique par le praticien spécialiste de la PR.

Dans d'autres pays (la France par exemple), plusieurs praticiens prennent en charge chacun un aspect thérapeutique particulier de la maladie, notamment médical ou chirurgical. Il en résulte une vision par praticien plus moins fragmentée qui se trouve heureusement compensée par l'existence de collaborations informelles ou formelles, au mieux concrétisées par des consultations pluridisciplinaires dans lesquelles les patients sont examinés conjointement par les rhumatologues, le médecin traitant, l'équipe de rééducation fonctionnelle, et bien entendu les chirurgiens spécialisés.

Dans ce contexte, la place de la chirurgie obéit à certaines règles de bonne pratique que doivent connaître les médecins rhumatologues, les médecins traitants, et les médecins de médecine physique et de rééducation fonctionnelle, afin d'orienter leurs patients le moment venu vers le ou les chirurgiens spécialisés.

Les moyens et les indications de la chirurgie de la PR en phase d'état sont exposés ci-après.

1.4.2 Moyens de la chirurgie

► Humains

En France, la prise en charge chirurgicale de la PR ne peut se concevoir que dans le cadre d'une équipe multidisciplinaire rassemblant le rhumatologue, le médecin traitant, l'équipe de rééducation fonctionnelle, et bien entendu le (ou les) chirurgien(s) spécialisé(s).

► Techniques

On peut distinguer deux types de chirurgie de la PR, selon l'effet attendu.

Chirurgie conservatrice

La chirurgie conservatrice a pour but de conserver les structures anatomiques. Elle est toujours réalisée en complément d'un traitement médical qui ne parvient pas à équilibrer la maladie. C'est une chirurgie à effet temporaire, curative à court terme des symptômes patents, et préventive à long terme des atteintes lésionnelles latentes.

La chirurgie conservatrice comprend des interventions articulaires et des interventions tendineuses.

Parmi les interventions articulaires, on distingue les arthrodèses partielles et les synovectomies articulaires.

Les arthrodèses partielles s'appliquent à des articulations complexes, par exemple le poignet. Dans ce cas, une partie des surfaces articulaires sont bloquées entre elles, alors que l'autre partie est laissée intacte, pour conserver une mobilité fonctionnelle indolore et utile, compatible avec l'évolutivité de la maladie. Le blocage est obtenu par la fusion chirurgicale des surfaces articulaires à arthrodéser.

Les synovectomies articulaires peuvent être réalisées soit par une voie d'abord classique dite à ciel ouvert, soit par arthroscopie. Elles consistent à exciser la synoviale pathologique.

Parmi les interventions tendineuses, on distingue les synovectomies et les réparations tendineuses. Les synovectomies tendineuses (téno-synovectomies) ont pour but d'exciser la synoviale pathologique des tendons dont la continuité est respectée. Dans le cas contraire, les réparations de ruptures tendineuses font appel à des techniques de suture directe, de greffe tendineuse, ou encore de transferts tendineux.

Chirurgie radicale ou palliative

La chirurgie radicale ou palliative a pour but de supprimer ou de remplacer les structures anatomiques détruites. C'est une chirurgie à effet définitif, curative localement, où elle empêche la progression de la maladie. Il est important de prendre en compte non seulement les déformations, mais aussi la perte de mobilité et d'autonomie par atteinte polyarticulaire.

La chirurgie radicale ou palliative est articulaire. On distingue les arthrodèses totales et les arthroplasties.

Les arthrodèses totales bloquent toute mobilité articulaire. Le blocage est obtenu par la fusion chirurgicale des surfaces articulaires à arthrodéser. La position de l'arthrodèse est définie pour obtenir une fonction optimale.

Les arthroplasties modifient l'architecture normale des articulations, mais conservent un certain degré de mobilité. Les arthroplasties peuvent être prothétiques (prothèses) ou non prothétiques (résection arthroplastiques). Ces dernières sont réalisées lorsqu'une prothèse n'est pas implantable, soit que le stock osseux est insuffisant, soit qu'aucune prothèse n'est disponible sur le marché.

Les publications sont ciblées sur une articulation particulière, par conséquent, les différents sites anatomiques concernés par la chirurgie de la PR établie sont passés en revue pour essayer d'en dégager des indications chirurgicales.

La comparaison des techniques chirurgicales est jugée trop spécialisée et sort du domaine des recommandations. Cette question ne sera donc pas abordée ici.

Les critères d'évaluation sont très divers selon les études, et selon les sites anatomiques étudiés. Pour une plus grande clarté, nous n'avons retenu que des critères « classiques » d'évaluation quand ils étaient disponibles (douleur, fonction, amplitude articulaire, progression radiographique).

1.4.3 Chirurgie de la main et du poignet

Une revue systématique de la littérature est disponible concernant la chirurgie du poignet et de la main dans la PR établie (244).

Tableau 48. Chirurgie du poignet et de la main dans la PR établie : revue systématique de la littérature						
Auteurs, année Niveau de preuve	Caractéristiques méthodologiques	Type d'étude Nombre d'articles inclus	Essais sélectionnés : type d'intervention	Nombre d'essais sélectionnés et nombre de patients Indication	Résultats et signification	Effets secondaires principaux
Ghattas et al., 2005 (244) Niveau de preuve 4	Recherche systématique des RCT de 1966 à 2003 Critères d'inclusion des articles clairs : - chirurgie du poignet ou de la main - ≥ 2 adultes présentant une PR établie - critères d'évaluation étudiés en accord avec les critères de l'OMS (ILAR). - critères de qualité définis par échelle de JADAD modifiée pour les RCT et par les critères évalués par « le guide d'utilisation de la littérature médicale » pour les études de cohortes Méthode d'analyse des articles sélectionnés explicitée (grille de lecture)	196 essais retenus 191 séries de cas ou études de cohortes 5 RCT	Synovectomie du poignet	22 dont 2 essais avec groupe contrôle (1 RCT <i>versus</i> traitement médical chez des patients réfractaires au traitement médical) 743 PR, 1 120 interventions Synovite active réfractaire Geste rarement isolé	Réduction de la douleur Sans modification de l'évolution radiographique (données non chiffrées)	Réduction de la mobilité articulaire Instabilité
			Résection de la tête ulnaire	17 dont 6 avec groupe contrôle 523 PR, 726 interventions Geste associé à une synovectomie ou un geste de stabilisation chez des patients réfractaires au traitement médical en absence d'instabilité	Amélioration de la douleur et de la fonction Résultats contradictoires concernant la prévention de la rupture des tendons extenseurs	Instabilité Luxation
			Arthrodèse partielle	19 dont 6 avec groupe contrôle, dont 3 avec groupe contrôle 422 PR, 572 interventions Geste associé à une synovectomie et une résection de la tête ulnaire chez des patients avec destruction du carpe modérée et capital osseux préservé	Amélioration de la douleur Prévention de la luxation ulnaire du carpe Laisse une mobilité satisfaisante Sans modification de l'évolution radiographique	Échec de l'arthrodèse (pseudarthrose)
			Arthrodèse radio-carpienne et arthrodèse totale	28 dont 3 avec groupe contrôle 868 PR, 1087 interventions Techniques d'arthrodèses variables Instabilité sévère du carpe ou rupture tendineuse ou chirurgie de rattrapage	Amélioration de la douleur et de la fonction	Échec de l'arthrodèse Dislocation de l'ostéosynthèse

	Arthroplastie du poignet	46 3 comparaisons versus arthrodèse 1 394 PR, 1 755 interventions Alternative à l'arthrodèse chez des patients nécessitant une conservation de la mobilité et avec respect des structures tendineuses	Amélioration de la douleur et de la fonction Pas d'amélioration de la force de préhension Pas de différence mise en évidence <i>versus</i> arthrodèse totale	Fragilité Luxation Ostéolyse et fracture péri prothétique Synovite à corps étranger
	Synovectomie des Métacarpophalangiennes (MCP)	6 dont 2 avec groupe contrôle de patients non traités (1 RCT et une étude de cohorte) 50 PR, 160 interventions Douleur persistante malgré traitement médical avec déformations modérées	Amélioration de la douleur Pas d'effet sur la progression de la maladie Le RCT ne conclue pas sur la douleur	
	Arthroplastie des MCP (techniques et prothèses variables)	35 dont 5 études comparatives (3 RCT et 2 cohortes) 1 100 PR, 3 690 interventions Indication : altération importante de la fonction	Amélioration de la douleur et de la fonction	
	Arthrodèse des Interphalangiennes proximales (IP)	3 cohortes prospectives sans groupe contrôle 385 interventions Geste rarement isolé	Amélioration de la douleur et de la fonction	
	Arthroplastie des IP	11 cohortes sans groupe contrôle 160 patients, 810 interventions Douleur persistante malgré traitement médical avec fonction préservée	Résultats contradictoires, pas de conclusion possible dans le sous-groupe de patients PR. Amélioration de la douleur et de la mobilité	Fracture péri prothétique
	Ténosynovectomies	13 cohortes (tendons extenseurs = 7 et tendons fléchisseurs = 6) 450 PR Geste rarement isolé Prévention de la rupture des tendons et réduction de la douleur	Pas de conclusion possible en l'absence de groupe contrôle Amélioration sur la douleur constatée	Récidive de la ténosynovite

	Plasties tendineuses	5 cohortes 180 interventions Réparation d'une rupture tendineuse en absence de dégâts structuraux des articulations adjacentes	
	Pouce	12 cohortes 260 patients, 491 interventions Reconstruction du long extenseur du pouce (n = 2), arthroplastie MCP (n = 5), arthrodèse IP (n = 1), arthroplastie de la trapézo- métacarpienne (n = 4)	Pas de conclusion possible du fait de l'hétérogénéité des groupes

RCT = essais contrôlés randomisés, MCP = métacarpophalangienne, IPP = interphalangienne proximale, IP = interphalangienne, OMS = Organisation mondiale de la santé, PR = polyarthrite rhumatoïde.

Commentaires étude Ghattas et al. (244)

196 articles sont sélectionnés. La plupart sont des séries de cas avec de nombreuses faiblesses méthodologiques (groupes non homogènes), ont une durée de suivi limitée ou évaluent des critères hétérogènes et peu pertinents. Lorsqu'il existe un comparateur, celui-ci est variable (autre technique chirurgicale, autre pathologie rhumatologique, membre supérieur controlatéral). Seules 5 études sont des RCT. Les auteurs utilisent une échelle de JADAD modifiée pour l'évaluation de la qualité des RCT car le double aveugle est impossible à réaliser pour les études évaluant le traitement chirurgical. Un essai est jugé de faible qualité si le score de Jadad est inférieur à 2 (ce qui est le cas de 2 études sur 5 ici). Concernant les 5 RCT, la randomisation est correctement effectuée dans 2 études, les caractéristiques des patients à l'inclusion ne sont précisées que pour 3 études, l'aveugle n'est jamais précisé, l'analyse ne se fait en intention de traiter que dans une étude.

Conclusion : d'après cette revue systématique, il existe une tendance à l'efficacité clinique de l'arthrodèse totale du poignet, et de l'arthroplastie des MCP en termes de douleur et de fonction.

► **Autres études et revues**

Dans une revue, **Tran Van et al.** (245) (niveau de preuve 4) précisent les indications de la chirurgie conservatrice : l'existence de douleurs, qui représentent l'indication de choix quand elles résistent à un traitement médical ; l'existence d'une synovite palpable au dos du poignet, persistante après 6 mois de traitement médical, dont le risque est la survenue de graves ruptures tendineuses ; l'existence de complications telles des ruptures tendineuses, qui sont le plus fréquemment une rupture des extenseurs des 4^e et 5^e rayons, ainsi que des lésions du long extenseur du pouce.

Les indications chirurgicales sont posées devant des images radiologiques de stades II, III et certains stades IV de Larsen.

Pour **Shaikh-Naidu et al.** (246) (niveau de preuve 4), les indications de ténosynovectomie des extenseurs du poignet sont la persistance d'une synovite après 4 à 6 mois de traitement médical, la rupture tendineuse, une augmentation rapide du volume de la synovite, les ténosynovites récurrentes. Les indications de synovectomies du poignet sont la persistance d'une synovite après échec du traitement médical conduit pendant 6 à 8 mois.

Ryu et al. (247) (niveau de preuve 4) ont recherché des facteurs de risque de rupture des tendons extenseurs dans le poignet rhumatoïde. 58 poignets avec rupture des extenseurs chez 51 patients présentant une PR évoluant depuis 8,6 ans en moyenne sont analysés rétrospectivement. Les poignets sont répartis en 3 groupes : rupture bilatérale des tendons (n = 14), rupture unilatérale (n = 44), et poignet sain chez les patients présentant une rupture unilatérale (n = 44). Les facteurs de risque retrouvés sont la luxation dorsale de l'ulna (chez 100 % des ruptures bilatérales et 59 % des ruptures unilatérales, *versus* 23 % des poignets sans rupture tendineuse, $p < 0,01$), un « signe de la coquille » (*squallop sign*) sur les radiographies standard (chez 50 % des ruptures bilatérales et 55 % des ruptures unilatérales, *versus* 20 % des poignets sans rupture tendineuse, $p < 0,01$), et une ténosynovite des extenseurs persistante au moins 6 mois (chez 100 % des ruptures bilatérales et 91 % des ruptures unilatérales, *versus* 57 % des poignets sans rupture tendineuse, $p < 0,01$). Puis 42 poignets chez 35 patients sans rupture tendineuse mais avec au moins 2 facteurs de risque sont traités par chirurgie préventive. La PR évolue alors depuis 3,6 ans en moyenne. 92 ténosynovectomies des extenseurs et 38 synovectomies du poignet sont réalisées. Une récurrence de la synovite est notée pour 3 tendons et 3 poignets. Une rupture tendineuse apparaît pour 2 doigts du groupe « ténosynovectomie » et pour 2 doigts du groupe « synovectomie »

1.4.4 Chirurgie de la main

Revue systématique de la littérature : se référer au paragraphe précédent.

► Autres études et revues

Ryu et al. (248) (niveau de preuve 3) rapportent dans une étude rétrospective les résultats à long terme de la synovectomie des articulations des doigts chez 52 patients présentant une PR établie évoluant depuis 6,7 ans en moyenne [5,2-17 ans]. 151 articulations sont analysées (72 MCP, 70 IPP, 10 IPD et 9 IP). Les doigts non opérés constituent les contrôles. La chirurgie est retenue quand les 3 conditions suivantes sont satisfaites : lésions osseuses avec score de Larsen de 3 ou plus avec gonflement marqué, échec du traitement médical y compris les infiltrations locales, persistance de la synovite pendant plus de 6 mois. Chez les patients traités, sur un suivi moyen de 6.7 ans [5,2-10 ans], une récurrence de la synovite est notée chez 12 % des patients (*versus* 23 % chez les patients contrôles, $p < 0,01$), des douleurs persistantes sont retrouvées chez 6 % (*versus* 20 % chez les patients contrôles, $p < 0,01$), la déformation progresse cliniquement chez 14 % (*versus* 20 % chez les patients contrôles, $p < 0,01$) et radiologiquement chez 35 % (*versus* 41 % chez les patients contrôles, $p < 0,001$) des patients.

1.4.5 Chirurgie du coude

Deux gestes chirurgicaux sont majoritairement proposés au niveau du coude : la synovectomie et l'arthroplastie. Les prothèses utilisées pour l'arthroplastie totale de coude sont très diverses et se sont modifiées au cours du temps, rendant difficiles les conclusions quant aux indications, aux résultats et aux effets secondaires (cf. revue systématique de la littérature de van der Lugt et Rozing (249) (niveau de preuve 4).

Gendi et al. (250) (niveau de preuve 3) rapportent les facteurs prédictifs de succès et les résultats à long terme de la synovectomie, éventuellement associée à une excision de la tête radiale, sur 171 coudes rhumatoïdes (PR critères ARA 1987). Les critères d'inclusion pour l'intervention ne sont pas explicités (synovite présente dans 43 % des cas, neuropathie ulnaire dans 19 %, instabilité dans 36 %), de même que la technique chirurgicale utilisée. Les critères d'échec sont la reprise chirurgicale (sauf pour la transposition du nerf ulnaire) et la recrudescence de douleurs. La survie cumulée (méthode actuarielle) est de 81 % à 1 an, de 74 % à 5 ans et de 66 % à 10 ans. Les facteurs prédictifs de succès retrouvés sont une mauvaise pronosupination préopératoire ($\leq 80^\circ$, $p = 0,017$), une bonne flexion-extension préopératoire ($> 60^\circ$, $p = 0,048$), les 2 combinées, et une faible durée d'évolution des symptômes avant l'intervention (< 1 an *versus* > 5 ans, $p = 0,04$). Il n'est pas mis en évidence de relation entre le score radiographique de Larsen préopératoire et le taux d'échec. 95 patients (115 coudes) sont suivis (moyenne de suivi = 6,5 ans). La synovectomie est associée à une excision de la tête radiale dans 94/95 cas. Chez les patients suivis, la chirurgie améliore la pronosupination ($+ 50^\circ$ [40-61], $p < 0,0001$), et la flexion-extension ($+ 11^\circ$ [4-17], $p < 0,001$). Le taux d'échec (comme défini avant) est conditionné par la récurrence de la synovite ($p = 0,0001$), l'instabilité ($p = 0,03$), une neuropathie ulnaire ($p = 0,02$), la mobilité ($p = 0,03$).

Fuerst et al. (251) (niveau de preuve 3) ont étudié les résultats à long terme de la synovectomie à ciel ouvert du coude à partir d'une cohorte rétrospective de 85 coudes de patients présentant une PR. Les 13 coudes présentant un score de Larsen de I et II sont traités par synovectomie seule (« synovectomie précoce »), et les 72 coudes avec score de Larsen III et IV sont traités par synovectomie et résection de la tête radiale (« synovectomie tardive »). Le taux de survie est défini par l'absence de réintervention ou d'aggravation. Dans le groupe « synovectomie précoce », le taux de survie est de 91 % à 5 ans et de 78 % à 10 ans. Un patient nécessite une arthroplastie et 2 une nouvelle synovectomie. Dans le groupe « synovectomie tardive », le taux de survie est de 82 % à 5 ans et de 66 % à 10 ans. 61 coudes sont réexaminés après une durée moyenne de 8.7 ans. L'absence de douleur ou une douleur modérée est obtenue dans 75 % des cas quel que soit le groupe, tandis qu'une amélioration significative de l'amplitude articulaire en pronosupination n'est significative que

dans le groupe « synovectomie tardive » (de 114 à 135°, $p < 0,05$), du fait de l'effectif plus important.

Dans une revue sur la chirurgie du coude rhumatoïde, **Mansat (252)** (niveau de preuve 4) rappelle que les principales indications de la chirurgie restent la douleur et la perte de fonction. Pour lui, la synovectomie (avec ou sans résection de la tête radiale) reste un traitement palliatif efficace, à préférer dans les stades précoces de la maladie (stade I-II et IIIa de la « Mayo Clinic », c'est-à-dire synovite, pincement ou altération modérée de l'architecture de l'articulation). L'indication principale est une synovite douloureuse et persistante malgré 6 mois de traitement médical. La résection de la tête radiale est à réserver aux douleurs électives de l'articulation radio-humérale ou radio-ulnaire. Les indications respectives de l'arthroscopie ou de la chirurgie classique sont mal évaluées. L'arthroplastie totale est indiquée dans les stades IIIa, IIIb et IV de la « Mayo Clinic », c'est-à-dire avec altération sévère de l'architecture de l'articulation, et avec instabilité importante due à une perte de la congruence articulaire ou avec perte osseuse sous-chondrale importante. Les prothèses semi-contraintes seraient à privilégier en cas de mauvais état des structures péri-articulaires car elles sont plus stables. Leur effet secondaire principal est le descellement. Les prothèses à glissement seraient davantage indiquées en cas de préservation du stock osseux et de bonne trophicité des structures péri-articulaires. L'arthroplastie d'interposition (préservant l'articulation normale et maintenant la stabilité) est indiquée chez des patients jeunes de moins de 40 ans avec stade II et IIIa chez qui le coude est raide ou douloureux.

Dans une autre revue, **Kauffman et al. (253)** (niveau de preuve 4) proposent les mêmes indications.

1.4.6 Chirurgie de l'épaule

Wakitani et al. (254) (niveau de preuve 3) analysent rétrospectivement les résultats des gestes chirurgicaux (synovectomie arthroscopique ou arthroplastie, qu'elle soit totale ou ne concernant que la tête humérale) proposés pour 47 épaules (39 patients présentant une PR) en fonction de leur degré de destruction. Les résultats sont évalués en termes de douleur (sur 30) et d'amplitude articulaire (élévation antérieure sur 15 points, rotation interne sur 6 et externe sur 9 points) avant et après la chirurgie (suivi moyen de 26 mois pour la synovectomie et de 7 ans 9 mois pour l'arthroplastie). Quatre sous-groupes sont ainsi évalués. Dans le sous-groupe « épaule non progressive » ($n = 5$), la douleur et l'amplitude articulaire pré et postopératoires sont significativement améliorées avec la synovectomie arthroscopique ($p = 0,0072$ et $p = 0,0088$ respectivement) (l'arthroplastie n'est pas évaluée). Dans le sous-groupe « épaule érosive » ($n = 19$), seule la douleur est améliorée dans le groupe synovectomie ($p = 0,0029$), alors que la douleur et l'amplitude articulaire sont améliorées avec l'arthroplastie ($p = 0,0029$ et $p = 0,0025$ respectivement). Dans le sous-groupe « épaule détruite » ($n = 14$), seule la douleur est améliorée dans le groupe arthroplastie ($p = 0,0003$). Dans le sous-groupe « épaule mutilante » ($n = 9$), seule la douleur est améliorée dans le groupe arthroplastie ($p = 0,0004$), la synovectomie n'est pas évaluée.

Smith et al. (255) (niveau de preuve 3) ont étudié rétrospectivement l'efficacité de la synovectomie chirurgicale chez 13 patients (16 épaules) présentant une synovite chronique sans rupture de la coiffe des rotateurs (la rupture est un critère d'exclusion). Le suivi moyen est de 5,5 ans. On note une amélioration de la douleur chez 13 des 16 épaules ($p < 0,001$). La rotation externe est améliorée de 45 à 60° en moyenne ($p = 0,01$), et l'élévation antérieure de 145 à 160° (ns). Sept des 8 épaules pour lesquelles les données radiographiques sont disponibles après 1 an montrent une persistance de la progression structurale (score de Crossan et Vallance). Les 3 échecs avaient des érosions et un pincement articulaire avancé en préopératoire.

Collins et al. (256) (niveau de preuve 3) ont mené une étude de cohorte prospective et multicentrique pour évaluer l'arthroplastie d'épaule dans les rhumatismes inflammatoires. 36 épaules traitées par héli-arthroplastie et 35 traitées par arthroplastie totale sont suivies en moyenne 39 mois (minimum 24 mois). Les critères d'inclusion sont mal précisés. Le choix de la prothèse est laissé au chirurgien. Il est montré une amélioration de l'EVA douleur, confort et qualité de vie et du « test d'épaule simple » entre l'état pré et postop ($p < 0,0001$). Les résultats sont similaires entre les groupes. L'élévation antérieure active semble meilleure avec l'arthroplastie totale qu'avec l'héli-arthroplastie ($p < 0,004$). L'adaptation de la prothèse à l'anatomie et la restauration de l'alignement gléno-huméral améliorent davantage la qualité de vie ($p = 0,038$) et l'amplitude articulaire ($p = 0,0004$) que lorsque l'alignement n'est pas respecté.

Dans un **consensus du GREP** (groupe français des pathologies de l'épaule) sur le diagnostic et le traitement de l'épaule rhumatoïde (257) (niveau de preuve 4), **Thomas et al** rappellent les indications opératoires : l'arthroplastie doit être considérée lorsqu'un pincement articulaire débutant est noté. Mais le degré de douleur, la perte de fonction, les modifications de la coiffe des rotateurs sur l'IRM, l'avis du patient et l'atteinte d'autres sites articulaires doivent être pris en compte avant toute décision chirurgicale. L'arthroplastie entraîne une amélioration des douleurs. Les résultats en termes d'amplitude articulaire seraient moins bons que dans l'arthrose centrée de l'épaule. Le choix des prothèses dépend de la qualité de l'os sous-jacent (cotyloïdien) et de l'état de la coiffe des rotateurs.

Dans une revue (258) (niveau de preuve 4), **Waldman et Figgie** précisent les indications de l'arthroplastie d'épaule dans la PR. L'héli-arthroplastie peut être indiquée dans les cas de rupture massive de la coiffe des rotateurs ou de perte osseuse glénoïdienne importante. L'arthrodèse d'épaule est une procédure de sauvetage utilisée en cas d'échec d'arthroplastie antérieure ou de complication infectieuse, ou lorsque le capital osseux et musculaire rend l'arthroplastie impossible. Elle augmente le stress sur le coude. L'arthroplastie-résection est indiquée en cas d'instabilité précoce, de raideur importante. Elle entraîne une faiblesse du membre supérieur.

1.4.7 Chirurgie de la hanche

La chirurgie de la hanche est dominée par les arthroplasties totales. **Creighton et al.** (259) (niveau de preuve 3) reprennent 106 arthroplasties totales cimentées réalisées par le même chirurgien chez 75 PR. L'indication est une douleur sévère de la hanche. Sept prothèses sont reprises (3 pour infection, 2 pour luxation, 2 pour descellement aseptique). Huit ont un descellement radiographique aseptique. Sur les 48 hanches réévaluées après 10 ans, 96 % des patients estiment avoir un résultat satisfaisant, 75 % n'ont pas de douleur et 56 % peuvent marcher sans aide.

1.4.8 Chirurgie du genou

Tanaka et al. (260) (niveau de preuve 3) ont mené un essai randomisé contrôlé pour évaluer l'efficacité du lavage arthroscopique du genou chez 142 patients présentant une PR et séparés en 4 groupes : lavage avec 5, 3 ou 1 litre(s) de sérum physiologique, ou aspiration simple du liquide synovial. À la fin de la procédure, les patients reçoivent 4 mg de bétaméthasone ; 25 mg d'un acide hyaluronique ; les 2 produits ; ou aucun ; de façon randomisée. Le nombre de sujets nécessaire n'est pas précisé. Le critère d'évaluation principal est la première récurrence d'une synovite symptomatique. Les groupes sont comparables à la base. À 24 mois, en utilisant une courbe de survie de type Kaplan-Meyer, la proportion de genoux sans récurrence est de 60 % [IC 47-74%] dans le groupe 5 litres, de 36 % [IC 22-51 %] dans le groupe 3 litres, 20 % [IC 8-32 %] dans le groupe 1 litre et de 10 % [IC 1-19 %] dans le groupe aspiration ($p < 0,01$ versus groupe 5 litres et $p < 0,05$ versus groupe 3 litres).

Tanaka et al. (261) (niveau de preuve 3) ont évalué rétrospectivement l'effet sur la synovite rhumatoïde de différents volumes de liquide au cours d'un lavage du genou sous arthroscopie. Chez 102 genoux de 98 PR évoluant depuis 4,8 ans en moyenne, différents volumes de sérum physiologique sont testés. Le suivi après l'intervention est de 4,2 ans en moyenne. Les lavages avec 5 ou 10 litres sont plus efficaces que ceux avec 0,5-1,5 litre sur des critères cliniques spécifiques (de la fondation sur l'évaluation de la synovectomie) ($p < 0,05$). Les paramètres suivants sont associés avec des résultats cliniques significatifs entre l'état pré et postopératoire, quel que soit le volume de liquide injecté pour le lavage : CRP ≤ 5 mg/dl ($p < 0,05$), absence d'allèle HLA DRB1 ($p < 0,05$), genou avec score radiographique de Larsen de 2 au maximum ($p < 0,05$), lésions cartilagineuses de degré 3 ou moins lors de la réalisation de l'arthroscopie (soit absence d'ulcération ou de défaut cartilagineux) ($p < 0,05$). Après analyse en régression logistique, les paramètres cliniques prédictifs de bonne réponse dans les groupes 3 et 5 litres sont : durée d'évolution de la synovite de moins de 6 mois, score radiographique de Larsen de 2 ou moins ($p < 0,05$). Dans le groupe 3 litres, les patients recevant des corticoïdes et de l'acide hyaluronique sont améliorés 3 fois plus longtemps que les patients bénéficiant d'autres injections ($p = 0,04$). Aucune complication infectieuse ou hémorragie n'est survenue.

Klug et al. (262) (niveau de preuve 3) suivent rétrospectivement 81 patients (93 genoux) présentant une PR à un stade précoce (stade de Larsen de 2 ou moins) et traités par synovectomie. La durée moyenne d'évolution de la maladie est de 9,7 ans. L'indication est portée en cas d'inefficacité du traitement conservateur sur la synovite plus de 6 mois. 25 des 93 genoux sont ensuite traités 2 mois plus tard par une synoviorthèse isotopique au $^{90}\text{Yttrium}$. Sur un suivi de 33 mois portant sur 75 genoux, il existe une amélioration significative de la douleur ($p < 0,001$), du gonflement articulaire ($p < 0,001$), et de la distance de marche ($p < 0,001$). 81 % des 75 genoux n'a pas de synovite. La progression radiographique se poursuit (score de Larsen moyen de 1,57 à 1,95). 76 % des patients trouvent le résultat bon ou très bon. Chez les 25 patients traités par synoviorthèses, les résultats (sur un score spécifique du genou) sont bons mais on ne dispose pas de comparaison directe entre les 2 stratégies thérapeutiques.

Momohara et al. (263) (niveau de preuve 3) suivent rétrospectivement 138 patients (160 genoux) présentant une PR avec douleur du genou depuis 4,1 ans et une synovite résistante au traitement médical de plus de 6 mois. Sur une durée moyenne de 35 mois, les résultats sont significatifs en termes de douleur, de synovite et de distance de marche à 24 mois post-opératoires (p non disponibles). En séparant les patients en 3 groupes selon leur taux de réponse, une bonne réponse est corrélée à l'index Lansbury (évalue un nombre d'articulations douloureuses), la perte d'extension, le score de Larsen modifié, et le grade de Larsen au niveau du genou ($p < 0,05$ pour chacun). Sur les cas étudiés, 29 articulations ont par la suite une arthroplastie totale. Aucun effet secondaire grave n'est rapporté.

1.4.9 Chirurgie de la cheville

Dans une étude rétrospective évaluant l'arthrodèse tibio-tarsienne par chirurgie classique chez 14 PR, **Dereymaeker et al.** (264) (niveau de preuve 3) rappellent les indications respectives de chaque technique pour l'articulation de la cheville : la synovectomie est indiquée en cas de douleur et de synovite persistante de la cheville, tandis que l'arthroplastie ou l'arthrodèse sont réservées aux cas d'atteinte articulaire sévère. Pour évaluer leurs résultats concernant l'arthrodèse, les auteurs n'ont revu que 8/13 patients (un perdu de vue), les autres étant contactés par téléphone. Sept sur 13 ont peu ou pas de douleur au suivi moyen de 41 mois. Selon les auteurs, l'association avec une greffe fibulaire donnerait de meilleurs résultats (du fait de la mauvaise qualité de l'os sous-jacent).

Akagi et al. (265) (niveau de preuve 3) évaluent les résultats cliniques et radiologiques de la synovectomie de la cheville chez 20 chevilles de 15 patients présentant une PR, avec un recul moyen de 15 ans. Les indications retenues sont la persistance de douleurs ou de

synovites après 6 mois de traitement bien conduit (AINS, corticoïdes, sels d'or). Sur les 20 chevilles, 2 présentent une récurrence de leur synovite, et aucun patient n'a des douleurs perturbant les activités de la vie quotidienne. Une progression structurale (score de Larsen) est notée dans 2/3 des cas.

1.4.10 Chirurgie des pieds

Un seul article est disponible (**Belt et al.**) (266) et n'est pas retenu car il ne répond pas à la question : il s'agit d'une étude épidémiologique évaluant les destructions articulaires des pieds rhumatoïdes sur un suivi de 20 ans.

1.4.11 Chirurgie du rachis cervical

La chirurgie du rachis cervical concerne surtout les luxations instables C1-C2 qui peuvent être stabilisées par arthrodèse et laçage occipito-C2 ou plaque.

Grob et al. (267) (niveau de preuve 3) étudient rétrospectivement les résultats de 39 patients ayant bénéficié d'une « fusion occipito-cervicale » avec plaque en Y. 22 patients sont suivis sur 41 mois en moyenne. La durée de la PR est de 19 ans en moyenne. L'indication principale chez 35 patients est la douleur, et la présence d'un déficit neurologique chez 30 patients (radiculaire ou médullaire). 31/39 patients ont une instabilité atlas-axis, qui est associée à une migration de la dent de l'axis chez 19 patients. Les résultats au cours du suivi montrent que sur les 22 patients suivis, aucun n'est aggravé, 9 patients déficitaires améliorent leur déficit neurologique, 10 patients sont sans douleur. Sept patients présentent des complications directement en relation avec la chirurgie. Cinq patients nécessitent une reprise chirurgicale. 14 patients sont décédés, mais pas du fait de leur rachis cervical.

Dans une revue, **Dreyer et Boden** (268) (niveau de preuve 4) rappellent l'histoire naturelle du rachis cervical rhumatoïde, et le fait que tous les patients n'ont pas le même risque d'évolution vers une instabilité, et donc vers des symptômes neurologiques irréversibles. Pour l'auteur, le facteur le plus prédictif de déficit neurologique est la mesure de l'espace atlas-axis postérieur. La préservation de cet espace est également corrélée à la récupération neurologique postopératoire.

1.4.12 Stratégie thérapeutique chirurgicale

Un RCT a été mené par **Nakamura et al.** (269) (niveau de preuve 3) pour étudier l'efficacité de multiples synovectomies chez 48 patients présentant une PR résistante au traitement médical. Les patients sont randomisés en 3 groupes : les patients du groupe A (n = 28) bénéficient de la synovectomie multiple et continuent à recevoir leur traitement conventionnel, les patients du groupe B (n = 20) bénéficient de la synovectomie multiple et débutent ensuite une combinaison de traitements (corticoïdes + MTX + DMARD), les patients du groupe C (n = 19) débutent une combinaison de traitements mais ne sont pas candidats à la chirurgie (groupe contrôle). La méthode de la randomisation n'est pas précisée. Les groupes sont similaires au début de l'étude sauf pour la durée d'évolution de la maladie (9,9 ans dans le groupe C et 14,6 ans dans le groupe A). Dans les groupes A et B, une moyenne de 11,8 synovectomies sont effectuées. Après 3 ans, les patients des groupes A et B ont une amélioration significative de leur NAD, NAG, VS et CRP par rapport au début ($p < 0,05$). La rémission clinique définie selon les critères ACR est obtenue dès 3 mois chez 75 % des patients du groupe A et chez 60 % des patients du groupe B, par rapport à 0 % des patients du groupe C, mais aucune différence significative n'est mise en évidence entre les groupes A et B. Les dommages structuraux (score de Larsen pour les mains) progressent dans tous les groupes, mais pas dans le sous-groupe de patients en rémission (critères ACR).

Les mêmes auteurs **(270)** (niveau de preuve 3) ont étudié l'effet de multiples synovectomies chez 42 PR résistantes au traitement médical en comparant un groupe « synovectomie » *versus* un groupe « traitement médical » sur une période finale de 7.3 ans en moyenne. La méthode de la randomisation n'est pas précisée. Les groupes sont similaires au début de l'étude, sauf pour le type de traitement médical pris dans chaque groupe, à la source de biais important. Le critère principal n'est pas précisé. Le taux de rémission (critère ACR) est significativement supérieur dans le groupe synovectomie par rapport au groupe traitement médical jusqu'à 4 ans ($p < 0,05$), le NAD l'est jusqu'à 2 ans et le NAG jusqu'à 3 ans.

Conclusion générale sur la stratégie thérapeutique

Deux RCT de niveau de preuve 3 ont comparé une combinaison de DMARD avec de multiples synovectomies, et montrent une supériorité du traitement chirurgical sur le pourcentage de patients en rémission jusqu'à 4 ans.

1.5 Quelles précautions prendre vis-à-vis du traitement de fond et de la corticothérapie avant et après toute intervention chirurgicale ?

Il se pose le problème du maintien du traitement de fond (MTX, anti-TNF alpha et autres DMARD ou biothérapies) et de la posologie des corticoïdes en période périopératoire, susceptibles d'augmenter le risque infectieux et de troubles de la cicatrisation après une chirurgie.

1.5.1 Méthotrexate

Grennan et al. (271) (niveau de preuve 2) ont mené une étude prospective comparant 3 groupes de patients : 1 groupe A de PR traitées par MTX ; un groupe B de PR appariées au groupe A sur le type d'intervention également sous MTX mais qui interrompaient le traitement 2 semaines avant la chirurgie et le reprenaient 2 semaines après ; et un groupe C qui ne recevaient pas de MTX. Le critère de jugement principal était le taux de complications survenant dans l'année qui suivait la chirurgie. Les complications comprenaient les complications infectieuses, les troubles de la cicatrisation, les désunions de matériel ou toute complication nécessitant une reprise chirurgicale. Les interventions chirurgicales étaient des prothèses et toute intervention de la main ou du pied. Le calcul d'effectif était fait pour garantir une puissance de 80 % en détectant 40 complications dans le groupe A *versus* 20 complications dans le groupe B pour 400 PR par groupe. Les patients sous MTX étaient randomisés pour appartenir au groupe A ou B (randomisation centralisée, par bloc, stratifiée sur le type de chirurgie). Au total 88 interventions dans le groupe A, 72 dans le groupe B et 228 interventions dans le groupe C sont analysées. Le taux de complications et d'infections est inférieur dans le groupe A par rapport au groupe B (2 % *versus* 15 %, $p = 0,003$) et le groupe C (2 % *versus* 10,5 %, $p = 0,026$). Six semaines après la chirurgie, aucune PR ne fait une poussée dans le groupe A contre 8 % dans le groupe B. Après régression logistique, les facteurs augmentant le risque de complications sont les comorbidités associées (diabète, HTA, etc.), la prise de pénicillamine (OR = 2,64[1-6,94]), d'indométacine (OR = 2,64[1-6,94]), de ciclosporine (OR = 33,78[6,54-170,44]), d'hydroxychloroquine (OR = 4,61[1,35-15,77]), de corticoïdes (OR = 21,13[5-89,22]).

Perhala et al. (272) (niveau de preuve 4) font une analyse rétrospective du taux de complications infectieuses après pose de PTH ou PTG chez des PR traitées par MTX (92 interventions) comparées à des PR non traitées par MTX (110 interventions). Les groupes sont à peu près comparables. Les PR traitées par MTX sont un peu plus jeunes (54,6 ans *versus* 59,0 ans, $p = 0,03$). Cette différence ne reste pas significative après une application d'une correction de Bonferroni. Les auteurs relèvent 8 (8,8 %) complications infectieuses ou de cicatrisation dans le groupe MTX contre 6 complications (5,5 %) dans le groupe sans MTX (non significatif). Le taux ne diffère pas entre les patients qui interrompent le MTX avant la chirurgie comparé à ceux qui poursuivent leur traitement.

Bridges et al. (273) (niveau de preuve 4) étudient l'intérêt de l'arrêt du MTX avant la chirurgie. Les PR ayant une intervention orthopédique sont divisées en 2 groupes : celles qui poursuivent le MTX pendant la chirurgie (19 interventions), et celles qui l'interrompent au moins 4 semaines avant ou celles qui ne prennent aucun DMARD depuis au moins 3 mois (25 interventions). Les 2 groupes sont comparables en termes de comorbidité, de sévérité et d'usage de corticoïdes. Les auteurs décrivent 4 complications infectieuses dont 2 sont responsables de séquelles dans le groupe MTX contre aucune complication dans le groupe sans MTX. Le taux de mortalité à long terme est identique dans les 2 groupes. Cette étude semble retrouver plus de complications dans le groupe MTX mais les résultats sont à nuancer du fait de biais méthodologiques : de petits effectifs, et des patients non randomisés.

1.5.2 Maintien des traitements avant la chirurgie

► Méthotrexate

Carpenter et al. (274) (niveau de preuve 4) évaluent le risque infectieux après prothèse ou arthrodeèse chez les patients sous MTX. Les patients sont divisés en 2 groupes selon les choix du chirurgien ou du rhumatologue : dans le groupe 1, les patients arrêtent le MTX 1 semaine avant la chirurgie et le reprennent 1 semaine après. Dans le groupe 2, les patients poursuivent le MTX. Tous les patients sous corticoïdes reçoivent également des *bolus* d'hydrocortisone pour prévenir l'insuffisance surrénalienne de stress. 32 patients (42 interventions) entrent dans l'étude, 19 patients interrompent le MTX, 13 patients le poursuivent. Quatre infections surviennent dans le groupe poursuite du MTX contre aucune infection dans le groupe interruption du MTX ($p = 0,03$). Bien que cette différence soit significative, il paraît difficile de conclure par cette étude sur une augmentation du risque causée par la poursuite du MTX pendant la chirurgie (petits effectifs, petit nombre d'événements, patients non randomisés, durée d'interruption du MTX peu pertinente).

Sany et al. (275) (niveau de preuve 3) étudient l'intérêt de l'arrêt en préopératoire du MTX dans une étude randomisée en ouvert. 32 PR qui interrompent le MTX 7 jours ou plus avant la chirurgie et le reprennent 1 mois après sont comparées à 32 PR qui poursuivent le MTX. Les patients sont suivis pendant 8 mois. À l'état initial, il n'y a pas de différence entre les patients en ce qui concerne la dose cumulée de MTX ou la prise de corticoïdes. Aucune infection n'est notée quel que soit le groupe. Un retard à la cicatrisation est noté dans 6 cas du groupe interruption contre 4 cas du groupe poursuite du MTX ($p = 0,5$). Tous les patients qui avaient interrompu le MTX ont eu une poussée de leur PR à 1 mois de la chirurgie.

Jain et al. (276) (niveau de preuve 4) revoient rétrospectivement 80 PR opérées de la main et du poignet entre 1996 et 2001 (129 interventions). Au moment de la chirurgie, les patients reçoivent du MTX seul (groupe A, 48 interventions), des corticoïdes seuls (groupe B, 30 interventions), du MTX associé aux corticoïdes (groupe C, 30 interventions) ou aucun de ces traitements (groupe D, 21 interventions). La durée d'évolution de la maladie est comparable dans les 2 groupes, les patients du groupe C sont un peu plus jeunes. Les patients étaient réévalués à 3 semaines, 3 mois, 6 et 12 mois après l'intervention et les complications étaient notées. Le taux global de troubles de la cicatrisation était de 4,7 %. Le taux d'infections sur cicatrice n'était pas différent entre les patients sous MTX (groupes A et C) et les patients sans MTX (groupes B et D) (5 % *versus* 4 %, $p = 1$). De même dans cette étude, aucune association n'est mise en évidence entre le risque de complication infectieuse et la prise de corticoïdes ($p = 0,21$). Cette étude ne montrant pas d'augmentation du risque infectieux chez les patients sous MTX et/ou corticoïdes a de nombreuses limites méthodologiques (petits effectifs, petits nombre d'événement, étude rétrospective non randomisée...) ne permettant pas de conclure.

Bibbo et al. (277) (niveau de preuve 3) s'intéressent au risque de complications infectieuses et aux troubles de la cicatrisation chez 104 PR opérées des pieds ou des chevilles (725 opérations). Les auteurs rapportent 5 % de complications par intervention. Dans cette étude, la prise d'AINS ($p = 0,97$), de corticostéroïdes ($p = 0,92$), de MTX ($p = 0,513$), d'HCQ ($p = 0,97$), de sels d'or ($p = 0,524$), et les combinaisons de ces traitements ($p = 0,098$) n'augmentent pas significativement le risque de complication postopératoire.

Kasdan et June (278) (niveau de preuve 4) réalisent une étude rétrospective comparant les PR opérées sous MTX à des PR qui n'ont jamais reçu de MTX. Après l'opération, les patients sont suivis en moyenne pendant 1 an. 43 patients sont ainsi analysés, dont 15 sous MTX (dose entre 5 et 17,5 mg/sem). Il n'y a pas plus d'infections ou de troubles de la cicatrisation dans le groupe sous MTX que dans le groupe sans MTX.

Conclusion sur le maintien du MTX pendant la chirurgie

Les données de la littérature sont dans l'ensemble rassurantes. Une seule étude est contrôlée avec randomisation de l'arrêt du traitement avant la chirurgie et ne montre pas d'augmentation de risque de complications si les malades poursuivent le MTX pendant la chirurgie. La poursuite du MTX diminue le risque de poussée de PR au décours de la chirurgie.

► **Anti-TNF alpha**

Bibbo et Golberg (279) (niveau de preuve 4) étudient le risque de complications post-opératoires de 31 PR sous anti-TNF alpha avec 72 interventions. Les patients sous anti-TNF alpha sont suivis de façon prospective et sont comparés à 15 PR (69 interventions) qui ne reçoivent pas d'anti-TNF alpha. L'anti-TNF n'est pas interrompu avant la chirurgie. Les groupes diffèrent par leur âge (50 ans *versus* 60 ans dans le groupe sans anti-TNF alpha, $p = 0,0123$) et leur consommation tabagique (37,5 % de fumeurs contre 0 % dans le groupe sans anti-TNF alpha, $p = 0,0177$) mais pas par les autres traitements (corticoïdes, AINS, MTX, LEF). Les auteurs décrivent une complication infectieuse dans chaque groupe et 3 troubles de la cicatrisation plus 3 troubles de consolidation, survenant chez les patients ne recevant pas d'anti-TNF alpha. Ainsi en additionnant toutes ces complications, le taux de complications est inférieur dans le groupe anti-TNF alpha ($p = 0,033$).

Conclusion : dans cette étude, il ne semble pas y avoir une augmentation du risque de complications postopératoires des patients sous anti-TNF alpha. Ces résultats restent à confirmer du fait des problèmes méthodologiques de l'étude (petits effectifs, pas de randomisation et groupes non comparables).

Giles et al. (280) (niveau de preuve 3) s'intéressent aux facteurs de risque d'infections post-opératoires sévères des PR à partir des données de la cohorte de PR suivies dans leur institution depuis 1999. À côté des données démographiques et d'activité, les opérations sont relevées ainsi que les infections nécessitant l'emploi d'antibiothérapie intraveineuse. 91 PR ont eu au moins une intervention. 11 % des patients développent une infection post-opératoire sévère et ces patients sont plus souvent traités par anti-TNF alpha ($p = 0,041$). Après ajustement sur l'âge, le sexe et la durée de la maladie, le risque de développer une infection sévère après chirurgie quand on est sous anti-TNF alpha est OR = 4,6 [1,1-20]. L'emploi de corticoïdes, le diabète et un facteur rhumatoïde positif augmentent également ce risque (OR = 5,3 [1,1-24,9]).

Talwalkar et al. (281) (niveau de preuve 4) rapportent dans une lettre leur série de 11 PR (16 interventions) opérées d'une prothèse sous anti-TNF alpha : pour 4 interventions l'anti-TNF alpha n'avait pas été interrompu ; pour les 12 autres, l'INF était interrompu 4 semaines avant et l'ETA et l'ADA 2 semaines avant l'intervention. Les auteurs ne décrivent pas de complications majeures dans leur série.

Wendling et al. (282) (niveau de preuve 4) publient dans une lettre leur série de 50 interventions (essentiellement orthopédiques avec 25 % de prothèses) pratiquées chez 30 PR sous anti-TNF alpha. L'anti-TNF alpha est interrompu dans 18 cas, pour les autres, l'intervention est pratiquée entre 2 injections. Les auteurs ne rapportent pas de complications majeures dans leur série.

► **Conclusion sur le maintien des anti-TNF alpha pendant la chirurgie**

Actuellement les études publiées sont contradictoires : 3 études ne montrent pas d'augmentation du risque infectieux après chirurgie sous anti-TNF alpha et une étude retrouve un risque fortement augmenté avec un OR à 4,6. Toutes ces études souffrent de biais méthodologiques : petits effectifs, pas de randomisation et groupes non comparables. Aucune étude n'a démontré l'intérêt de l'arrêt de l'anti-TNF alpha avant l'intervention. En attendant des études de meilleure qualité méthodologique, il paraît prudent d'interrompre le traitement anti-TNF alpha avant toute intervention chirurgicale. La durée d'arrêt dépend de la demi-vie du médicament.

1.5.3 Position des recommandations internationales

British Society for Rheumatology (133)

Les anti-TNF alpha devraient être interrompus au moins 2 à 4 semaines avant une intervention chirurgicale majeure et repris en l'absence d'infection, après cicatrisation.

1.5.4 Conclusions générales sur les indications de la chirurgie dans la PR en phase d'état

Les objectifs de la chirurgie de la PR à la phase d'état sont fonctionnels, antalgiques et préventifs.

Ses indications dépendent du stade évolutif et de la localisation lésionnelle de la maladie.

Ses complications sont celles de la chirurgie classique, mais le risque principal est l'infection, majorée par la maladie elle-même et son traitement. Dans ce contexte, il est communément admis que l'administration d'une éventuelle corticothérapie et de méthotrexate peut être poursuivie pendant la période périopératoire (niveau de preuve 3), alors que celle des biothérapies par anti-TNF doit être suspendue jusqu'à la cicatrisation cutanée complète (niveau de preuve 3). Les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure sur le risque avec les autres DMARD traditionnels.

Après l'intervention, un programme de rééducation fonctionnelle postopératoire en milieu spécialisé est indispensable. Il sera heureusement complété par un programme d'ergothérapie avec apprentissage de l'économie articulaire, la main opérée demeurant fragile.

Pour des raisons d'adhésion au projet chirurgical, qui peut comprendre de multiples interventions, il est essentiel de commencer par une intervention dite « gagnante », dont on pense que le résultat apportera un bénéfice immédiat au patient.

► **Indications de la chirurgie en fonction du stade évolutif**

Précoce

Au stade précoce, quand la continuité des structures anatomiques est respectée, une indication chirurgicale doit être posée à partir du moment où le traitement médical ne parvient plus à équilibrer localement la maladie pendant au moins 6 mois. Ce déséquilibre se manifeste soit par une symptomatologie devenant gênante fonctionnellement, soit par une menace de dégradation articulaire et/ou tendineuse hypothéquant l'avenir fonctionnel, soit les deux.

Les objectifs sont non seulement l'obtention d'un confort immédiat, notamment par le soulagement de la douleur locale, mais aussi la prévention des dommages futurs par l'assèchement des synovites et la stabilisation des articulations.

Les moyens habituellement employés à ce stade sont ceux de la chirurgie conservatrice.

Il est essentiel de ne pas laisser les lésions évoluer après ce stade et la consultation multidisciplinaire trouve là un grand intérêt.

Tardif

L'idéal est de mettre en route le projet chirurgical le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie, pour éviter l'installation puis l'accumulation de handicaps dont le traitement au stade tardif est à la fois plus difficile à réaliser par le chirurgien et plus difficile à accepter par le patient. L'intérêt des consultations multidisciplinaires est de ne pas laisser passer l'heure de la chirurgie conservatrice (niveau de preuve 2).

Les objectifs sont l'obtention d'un confort immédiat, notamment par le soulagement de la douleur locale, la restauration d'une fonction perdue ou en voie de l'être, et enfin la correction des déformations même indolores, en raison de leur retentissement inéluctable sur les articulations sus et sous-jacentes.

Les moyens habituellement employés à ce stade sont ceux de la chirurgie radicale.

Cas particulier des ruptures tendineuses et des complications neurologiques

Les règles énoncées précédemment ne s'appliquent pas à certains cas particuliers où le recours à la chirurgie s'impose sans délai.

En présence d'une rupture tendineuse, notamment au poignet et à la main, l'indication chirurgicale est urgente, non seulement pour rétablir la fonction perdue en réalisant une réparation tendineuse (suture, ténorrhaphie, greffe ou transfert tendineux), mais aussi pour prévenir l'apparition de rupture des tendons adjacents en réalisant une synovectomie tendineuse et/ou un traitement chirurgical d'une éventuelle lésion articulaire causale.

En présence de complications neurologiques (voir chapitre rachis) l'indication chirurgicale est urgente, non seulement pour faire régresser les signes neurologiques, mais aussi pour éviter leur aggravation.

► Indications de la chirurgie en fonction de la localisation

Les indications dépendent des localisations lésionnelles et de leur nombre.

Le choix est facile pour les localisations mono-articulaires. Ce sont les localisations poly-articulaires qui nécessitent une planification chirurgicale. Deux règles sont essentielles : d'inférieur à supérieur et de proximal à distal.

Les membres inférieurs sont en effet habituellement opérés avant les membres supérieurs, pour éviter au patient le recours aux aides techniques à la marche (cannes, etc.), qui favorisent la dégradation de l'ensemble des articulations du membre supérieur, de la main à l'épaule.

La chronologie des interventions dépend d'impératifs mécaniques et du ressenti du patient (douleur, gêne fonctionnelle).

Quoi qu'il en soit, en cas d'instabilité C1-C2, le risque à l'intubation implique de commencer le programme opératoire par le rachis cervical.

Dans la mesure du possible, il est souhaitable de grouper plusieurs interventions chirurgicales dans le même temps opératoire pour diminuer le nombre de temps opératoires chez les patients qui seront multi-opérés.

Rachis

La lésion principale est l'atteinte du rachis cervical supérieur, qui se manifeste par des douleurs, une instabilité, voire des lésions neurologiques secondaires à l'apparition d'une myélopathie (niveau de preuve 3).

La technique chirurgicale habituellement employée est l'arthrodèse C1-C2, dont le résultat est incertain sur les douleurs et le déficit neurologique. Les lésions neurologiques ont un potentiel de récupération d'autant meilleur que l'intervention est pratiquée précocement dès l'apparition des signes cliniques, ce qui peut être évoqué à l'occasion d'une consultation multidisciplinaire.

Hanche

L'arthroplastie prothétique totale peut être proposée en cas de douleur sévère sur une coxite évoluée résistant au traitement médical général et local (niveau de preuve 3). Quand le stock osseux est menacé, et en présence d'une protrusion acétabulaire, une arthroplastie prothétique totale est encore possible, au prix d'artifices techniques complexes.

Genou

En présence d'une synovite active apparue depuis moins de 6 mois, et en l'absence de dégâts structuraux importants, un lavage arthroscopique du genou a démontré une efficacité pour éviter la récurrence dans 2 études du même auteur (niveau de preuve 3).

En présence d'une synovite active résistant au traitement médical, et en l'absence de dégâts structuraux importants, une synovectomie arthroscopique semble efficace sur la douleur, le gonflement et le périmètre de marche après 2 ans (niveau de preuve 3).

En présence de douleur sévère résistant au traitement médical, et en présence de dégâts structuraux importants, notamment le plateau tibial latéral, une arthroplastie prothétique totale peut être proposée. Il n'y a pas d'indication à l'arthroplastie partielle.

Cheville et pied

En présence de douleur sévère de l'arrière-pied résistant au traitement médical, en l'absence de dégâts structuraux importants, une synovectomie tendineuse et/ou articulaire (tibio-tarsienne) est indiquée (niveau de preuve 3).

En présence d'atteinte articulaire de l'arrière-pied, touchant préférentiellement le tarse postérieur (tibio-tarsienne, talo-naviculaire et subtalaire), une arthrodèse (niveau de preuve 3) ou une arthroplastie prothétique tibio-tarsienne sont indiquées, avec correction des déformations.

En présence d'atteinte articulaire de l'avant-pied, particulièrement fréquente, la chirurgie est en général gagnante, en associant arthrodèse de la métatarsophalangienne de l'hallux, résection des têtes métatarsiennes latérales, et correction des griffes des orteils.

Épaule

En présence d'épaules inflammatoires sans lésion radiologique ou avec intégrité de la coiffe des rotateurs, la synovectomie peut être proposée et semble efficace sur les douleurs et l'amplitude articulaire (niveau de preuve 3). Il n'est pas mis en évidence d'effet structural (niveau de preuve 3). Elle est actuellement réalisée plutôt sous arthroscopie.

En présence d'épaules avec lésion radiologique, l'arthroplastie peut être proposée et semble efficace sur la douleur (niveau de preuve 3). Le choix des prothèses dépend de la qualité de l'os sous-jacent (glénoïdien) et de l'état de la coiffe des rotateurs (niveau de preuve 3).

L'arthrodèse d'épaule ne semble indiquée qu'en dernier recours (niveau de preuve 4).

Coude

En présence de synovite du coude d'évolution récente, douloureuse et persistant plus de 6 mois, une synovectomie chirurgicale plus ou moins associée à une résection de la tête radiale ou une synovectomie arthroscopique peuvent être proposées, particulièrement en cas de limitation de la pronosupination préopératoire, de bonne flexion-extension préopératoire ou des 2 combinées (niveau de preuve 3). Cette technique améliorerait la mobilité articulaire et la douleur (niveau de preuve 3).

En présence de synovite du coude chronique avec altération sévère de l'architecture de l'articulation, et avec instabilité importante due à une perte de la congruence articulaire ou avec perte osseuse sous-chondrale importante, l'arthroplastie totale peut être proposée (niveau de preuve 4).

Poignet et main

Le poignet et la main rhumatoïdes sont deux entités dont les structures anatomiques et les propriétés anatomiques sont indissociables. Au cours de la PR, certaines déformations de la main sont la conséquence directe de celles du poignet. C'est pourquoi, il est indispensable de stabiliser chirurgicalement le poignet avant la main.

Par ailleurs, pour des raisons de fragilité cutanée et de difficulté de cicatrisation, il convient, dans ces localisations, d'éviter d'opérer des lésions palmaires et dorsales simultanément, mais plutôt d'opérer successivement.

Poignet

En présence de ténosynovites actives et réfractaires, la synovectomie tendineuse peut être proposée, et semble efficace sur la douleur (niveau de preuve 4). Il n'est pas mis en évidence d'effet structural. La synovectomie articulaire n'est plus d'actualité, car pour être complète, elle nécessite la quasi-destruction des ligaments intra-articulaires du poignet, avec pour conséquence une instabilité radio-carpienne majeure.

En l'absence d'instabilité, il est possible d'associer à la synovectomie tendineuse soit un geste opératoire qui préviendrait la rupture des tendons extenseurs (résection de la tête de l'ulna) soit une intervention de réaxation-stabilisation (Kapandji-Sauvé, arthrodèse partielle radio-lunaire) pour corriger et stabiliser la déviation ulnaire du carpe et la luxation antérieure radio-carpienne (niveau de preuve 4).

En présence d'instabilité sévère du carpe (forme mutilante) ou de rupture tendineuse, une arthrodèse radio-carpienne ou une arthrodèse totale peuvent être proposées, et semblent efficaces sur la douleur (niveau de preuve 4).

Chez des patients nécessitant une conservation de la mobilité et dont les structures tendineuses sont respectées, l'arthroplastie prothétique de poignet peut être proposée en alternative à l'arthrodèse, et semble efficace sur la douleur et la fonction, mais pas sur la force de préhension, qui dépend en outre de l'état de la main (niveau de preuve 4).

Main

En présence de ténosynovite des extenseurs résistant au traitement médical bien conduit, la ténosynovectomie des extenseurs doit être proposée après une infiltration synoviale péri-tendineuse (niveau de preuve 4).

La ténosynovectomie des fléchisseurs doit être proposée au canal carpien en cas de compression du nerf médian, au canal digital en cas de doigt à ressaut, aux deux en cas de limitation de l'enroulement des doigts après une infiltration synoviale péri-tendineuse (niveau de preuve 4).

En cas de rupture des tendons fléchisseurs et/ou extenseurs, des réparations par ténorrhaphies ou greffes sont proposées (niveau de preuve 4).

En cas de synovite articulaire douloureuse et persistant malgré un traitement médical bien conduit avec des déformations modérées, une synovectomie articulaire plus ou moins réaxation-stabilisation des MCP ou des IPP peut être proposée, et semble efficace sur la douleur, sans effet sur la progression structurale (niveau de preuve 4).

En cas d'altération importante de la fonction, l'arthroplastie prothétique des MCP ou des IPP peut être proposée, et semble efficace sur la douleur et la fonction (niveau de preuve 4). L'arthrodèse des IPP, peu fonctionnelle, n'est proposée que lorsque l'arthroplastie prothétique est impossible.

La chirurgie de la colonne du pouce permet dans les cas très détériorés de rétablir une pince pollici-digitale permettant un minimum de préhension (plastie tendineuse, arthroplastie prothétique, arthrodèse métacarpophalangienne pour le pouce en Z).

1.6 Suivi du patient (spécialiste, non-spécialiste, médecin traitant, etc.)

Quel est le suivi de la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état ? Comment suivre : l'activité clinique de la maladie ? La progression structurale par imagerie ? Le handicap fonctionnel ? Le suivi biologique ? Les effets secondaires des traitements ? Adaptation du traitement (dont observance, auto-évaluation, qualité de vie, etc.)

1.6.1 Critères de suivi de la polyarthrite rhumatoïde initiale

Il est recommandé de suivre le patient en évaluant l'activité de la maladie (grade A), la réponse au traitement et sa tolérance, l'évolution structurale (la progression radiologique) et la recherche de manifestations extra-articulaires (accord professionnel) (283).

Le suivi est réalisé conjointement par le médecin traitant et le spécialiste en rhumatologie (accord professionnel).

Il est nécessaire que l'organisation du système de soins permette un accès rapide à un avis spécialisé en rhumatologie pour le suivi.

L'un des objectifs du suivi est d'adapter rapidement la stratégie de prise en charge (grade A) afin d'obtenir la rémission ou à défaut un faible niveau d'activité et la prévention de l'atteinte structurale.

Il est recommandé de suivre l'activité de la maladie selon la procédure suivante : une évaluation mensuelle jusqu'au contrôle de la maladie (rémission ou activité faible) puis tous les 3 mois pour :

- les paramètres cliniques (NAG, NAD, EVA globale de l'activité complétée par le patient, raideur matinale) ;
- les paramètres biologiques : VS, CRP ;
- le calcul du DAS 28 (grade A) ;
- la réponse au traitement en utilisant le DAS 28 :
 - lorsque le score du DAS 28 final est inférieur ou égal à 3,2 :
 - une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du DAS 28 supérieure à 1,2,
 - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 0,6 et inférieure ou égale à 1,2,
 - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6 ;
 - lorsque le score du DAS 28 final est inférieur ou égal à 5,1 et supérieur à 3,2 :
 - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 au moins supérieure à 0,6,
 - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.
 - lorsque le score du DAS 28 final est supérieur à 5,1 :
 - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 1,2,
 - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 1,2.

Il est recommandé de suivre la progression radiologique tous les 6 mois pendant la première année par une radiographie standard des mains-poignets de face et pieds de face et de $\frac{3}{4}$

et des autres localisations en fonction de la symptomatologie, en grandeur normale (1/1) et de préférence selon la même technique que celle utilisée lors du bilan initial.

Il est recommandé de rechercher des manifestations extra-articulaires (nodules rhumatoïdes, vascularite, etc.).

Il est recommandé d'assurer le suivi de la tolérance du traitement prescrit, en adéquation avec les critères du résumé des caractéristiques du produit (RCP), et le contexte clinique (incluant les comorbidités) (accord professionnel).

1.6.2 Surveillance clinique

► Adaptation du traitement de fond à partir du DAS (activité de la maladie)

Données de la littérature

L'importance du suivi de la mise en route du traitement de fond a déjà été mise en évidence par les études thérapeutiques incluant les biothérapies (171,284) avec l'utilisation du DAS ou des critères ACR.

Un autre travail (285) (niveau de preuve 3) montre l'efficacité du suivi par le DAS 28 par rapport à la pratique courante (sans le DAS) dans la prescription des traitements de fond et le contrôle de l'activité de la PR.

Il s'agit d'une étude qui ne cible pas particulièrement la PR au début car la durée médiane de durée de la PR est de 6 ans dans le groupe suivi par le DAS et 7 dans le groupe suivi sans le DAS. L'étude est comparative et randomise les centres qui réalisent le suivi par DAS ou non (12 centres pour chaque groupe). Sa durée est de 2 années. Les patients sont inclus s'il y a une nécessité de prescrire un AINS. Dans le groupe suivi par le DAS, le DAS est calculé à 0, 4, 12 et 24 semaines alors qu'il n'y a pas de consigne sur les modalités de suivi dans l'autre groupe. Un calcul du NSN est fait sur le taux de patient ayant un DAS $\leq 3,2$ (faible activité) qui est l'un des critères d'évaluations principaux. L'autre consiste en la mesure du changement des traitements de fond. 205 et 179 patients sont inclus respectivement dans le groupe DAS et sans DAS. Il n'y a pas de différence entre les groupes au début, en dehors de la positivité du FR plus importante dans le groupe DAS.

Efficacité : à 24 semaines, le nombre de PR inactives est de 31 % dans le groupe DAS *versus* 16 % dans l'autre. La différence entre les deux est significative et est de 15 % (3 %-27 %) ($p = 0,028$). On retrouve également une différence dans le nombre de changements concernant les traitements de fond (20 % dans le groupe DAS *versus* 9 %, différence de 9 % [2-16], $p = 0,013$).

Conclusion : Ces études montrent l'intérêt de l'utilisation régulière du DAS dans le suivi de la réponse thérapeutique avec ses conséquences en termes de modification de dose ou de stratégie thérapeutique.

Trois publications indiquent comment évaluer la mesure de l'efficacité thérapeutique en utilisant le DAS 28 (286-288) lorsque 2 évaluations par le DAS 28 sont réalisées.

Lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 3,2 :

- une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du DAS 28 supérieure à 1,2 ;
- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 0,6 et inférieure ou égale à 1,2 ;
- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.

Lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 5,1 et supérieur à 3,2 :

- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 au moins supérieure à 0,6 ;
- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.

Lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est supérieur à 5,1 :

- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 1,2 ;
- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 1,2.

► Position des recommandations internationales à propos de l'adaptation du traitement

Ce point n'est abordé que par une recommandation (289) qui présente un chapitre relatif aux critères de réponse au traitement. Pour la PR au début, en cas de poussées fréquentes ou de maladie active persistante, le patient doit être vu « à la demande », en général tous les 1 à 2 mois, en fonction du type de traitement prescrit, et selon l'activité de la maladie, jusqu'au contrôle de la polyarthrite rhumatoïde.

L'évaluation de la réponse thérapeutique doit prendre en compte le changement en termes d'activité de la maladie et le niveau d'activité. La réponse au traitement doit être évaluée et classée en satisfaisante (rémission ou bas niveau d'activité) *versus* insatisfaisante (absence ou peu d'amélioration). Elle peut se faire par l'utilisation des critères de réponses ACR, du DAS, de l'index simplifié de Scott (non validé pour l'utilisation en pratique courante), des critères modifiés de Paulus, et de l'évaluation subjective du médecin.

► SDAI : *Simplified Disease Activity Index*

Un score d'activité simplifié a été développé par **Smolen et al.** (290) (niveau de preuve 3). Le but était de reprendre les items des scores du DAS et ACR afin d'élaborer un score simplifié, plus intuitif et utilisable en pratique clinique. Le calcul du score est une simple somme des items suivants : NAG et NAD sur 28 articulations, appréciation globale de l'activité par le patient, du médecin et la CRP. Les qualités métrologiques du SDAI ont été comparées à celles du DAS 28, du score ACR et du score HAQ à partir des données d'essais randomisés évaluant l'efficacité du léflunomide *versus* placebo, MTX ou SLZ. Le SDAI est donc corrélé avec le score HAQ ($r = 0,56$, $p < 0,0001$) avec une relation linéaire; il est très fortement corrélé au DAS 28 ($r = 0,9$, $p < 0,0001$) et il existe également une correspondance entre le SDAI et les critères ACR.

Il n'existe pas de validation de ce score dans d'autres études.

► Score HAQ (*Health Assessment Questionnaire*)

Le score HAQ est largement utilisé dans les essais thérapeutiques comme critère de jugement. Il s'agit d'un autoquestionnaire de 20 items classés dans 8 domaines de la vie quotidienne.

Tugwell et al. (291) (niveau de preuve 3) comparent différents scores de qualité de vie : le score HAQ, le M-HAQ, le PET et le SF-36 à partir du RCT comparant l'efficacité du LEF au MTX et au placebo à 1 an. 482 patients sont inclus et 438 sont évaluable. Les caractéristiques d'activité sont également relevées. Le but est d'identifier le meilleur outil pour détecter l'effet thérapeutique. À l'échelon collectif, tous les scores sont améliorés significativement dans les bras MTX et LEF par rapport au placebo. Il existe une concordance entre la réponse ACR et l'amélioration de ces scores, concordance cependant plus faible pour le SF-36. Les outils permettant de mieux détecter une réponse thérapeutique ACR 20 sont par ordre décroissant l'évaluation globale par le patient (efficacité relative = 1,88), le HAQ (1,84), l'échelle de la douleur du SF-36 (1,63), le M-HAQ (1,37), l'activité globale par le clinicien (1,33), le PET Top 5 et le composant physique du SF-36 (1,29), l'EVA

douleur (1,21), le composant fonctionnel du SF-36 (1,10), tous plus sensibles que l'indice articulaire.

L'utilité du HAQ a été évaluée en pratique courante par **Greenwood et al.** (292) (niveau de preuve 3). 207 patients atteints de PR suivis dans cette étude devaient remplir un questionnaire HAQ tous les 2 mois et réalisaient également une cotation de leur état de santé général par rapport à la consultation antérieure (5 grades). S'ils ressentaient une aggravation ou une amélioration, il leur était demandé si celle-ci était attribuable à leur maladie. La perception d'aggravation par le malade due à la polyarthrite n'était pas mise en évidence par des variations de score HAQ entre les différentes consultations : le score des 76 patients rapportant une aggravation de leur qualité de vie générée par les douleurs de polyarthrite n'était pas statistiquement différent de ceux qui ne décrivaient aucune aggravation ($p = 0,262$).

► Rémission : comparaison des différents critères de réponse

Une étude (293) a comparé différentes définitions de la rémission à partir de l'étude TEMPO, essai multicentrique randomisé en double aveugle à 3 bras parallèles évaluant ETA, MTX et ETA + MTX. La rémission était notée si le DAS (44 articulations) était inférieur à 1,6 ; le DAS 28 (28 articulations) inférieur à 2,6 ; ou si le patient répondait aux critères ACR 70 (71 articulations).

Les différents outils permettaient de distinguer les 3 bras. La concordance entre le DAS et le DAS 28 était meilleure (88 %) qu'entre le DAS ou le DAS 28 et les critères ACR 70 ($k = 0,45$).

Enfin la définition de la rémission par le DAS était la plus stricte ; au contraire, les patients ACR 70 avaient plus souvent des articulations encore douloureuses ou gonflées et une VS plus élevée. À noter, seuls 50 % des patients dits « en rémission » le restaient plus de 4 semaines dans le bras association, les patients de ce bras restaient en rémission en moyenne moins de 25 % du temps de l'étude.

► Conclusion générale sur le suivi sur des scores

L'intérêt du suivi des PR sur le DAS 28 a été démontré par 3 études (286-288), le score ainsi calculé permet une adaptation thérapeutique, standardisée. Le DAS (44 articulations) est probablement le score le plus strict quant à la définition de la rémission.

1.6.3 Autres paramètres cliniques

► Dérouillage matinal

337 PR sont incluses dans une étude (294) (niveau de preuve 3). Le but est de démontrer une association entre la raideur matinale et les autres critères d'activité de la PR par régression logistique (la variable expliquée est la raideur matinale divisée en 4 groupes : 0 min, 1-15 min, 16-59 min, > 60 min). La durée du dérouillage matinal est d'autant plus longue que le HAQ est élevé (OR = 6,9 [3,8-12,4]), et également que le niveau d'appréciation globale du patient est élevé (OR = 1,5 [1,35-1,68]).

1.6.4 Stratégies de prise en charge

► Prise en charge intensive

Il faut également citer une autre étude randomisée réalisée en simple aveugle de 18 mois comparant une prise en charge intensive *versus* une prise en charge en pratique courante de PR récente (étude TICORA) (172) (niveau de preuve 1).

La prise en charge intensive comprenait :

- un suivi mensuel avec évaluation du DAS par le même rhumatologue ;

- une infiltration intra-articulaire (acétonide triamcinolone) des articulations inflammatoires à chaque visite avec une limitation à 3 articulations par visite (120 mg de corticoïde) pendant les 3 premiers mois. Pendant cette même période, si malgré le traitement de fond instauré et si 120 mg d'acétonide triamcinolone n'avaient pas été injectés en intra-articulaire, une injection intramusculaire était réalisée si le DAS restait supérieur à 2,4 ;
- le patient bénéficiait d'abord d'un traitement par salazopyrine (SLZ) (500 mg/j, augmentation hebdomadaire jusqu'à la dose de 40 mg/kg/j ou dose maximale tolérée) puis d'une intensification selon le protocole suivant en cas de DAS supérieur à 2,4 après le troisième mois :
 - rajout du méthotrexate (MTX) (7,5 mg/sem) avec de l'acide folique (5 mg/sem) et de l'hydroxychloroquine (200 à 400 mg/j),
 - puis augmentation de la dose de MTX de 2,5 à 5 mg/sem jusqu'à un maximum de 25 mg/sem,
 - puis augmentation de la SLZ de 500 mg/sem jusqu'à une dose totale de 5 g/j si la dose était tolérée,
 - puis adjonction de la prednisolone 7,5 mg/j,
 - puis changement de la trithérapie par de la ciclosporine (2 à 5 mg/kg/j) + MTX 25 mg/sem + acide folique (5 mg/sem),
 - puis changement de traitement de fond : léflunomide ou sels d'or.

La prise en charge de routine comprenait un suivi trimestriel sans utilisation du DAS. Le traitement de fond était proposé au patient en fonction de l'activité de sa PR et des habitudes de son rhumatologue. Le traitement local était administré dans les mêmes conditions que pour le traitement intensif.

Une évaluation indépendante a été faite trimestriellement par un évaluateur en aveugle par rapport au traitement reçu. Les critères d'évaluation étaient :

- pour le critère principal : la diminution moyenne du DAS et la proportion de bons répondeurs (DAS < 2,4 et une chute du score depuis la valeur initiale supérieure à 1,2) ;
- pour les critères secondaires : une rémission (définie par un DAS < 1,6), les critères de réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70, la forme courte (12 items) du questionnaire du SF-36 (questionnaire générique, non spécifique de la PR) ; l'atteinte radiologique (mesure au début et à 18 mois, méthode de Sharp modifiée, lecteur en aveugle par rapport au traitement perçu).

Un calcul du nombre de sujets nécessaire a été réalisé sur la proportion de bons répondeurs par l'utilisation du DAS, et une analyse en intention de traiter a été effectuée.

Les groupes comprenaient chacun 55 PR dont la durée était de 19 ± 16 mois dans le groupe intensif et de 20 ± 16 mois dans l'autre groupe. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur les caractéristiques initiales.

Efficacité

Les résultats de l'étude ont été pour le groupe intensif *versus* de routine (% , OR avec son intervalle de confiance à 95 %) :

- proportion de bons répondeurs : 65 % *versus* 16 %, 9,7 [3,9 - 23,9] ;
- rémission : 82 % *versus* 44 %, 5,8 [2,4 - 13,9] ;
- ACR 20 : 91 % *versus* 64 %, 5,7 [1,9 - 16,7] ;
- ACR 50 : 84 % *versus* 40 %, 6,1 [2,5 - 16,7] ;
- ACR 70 : 71 % *versus* 18 %, 4,4 [1,5 - 12,7] ;
- score d'érosions : augmentation médiane du score (interquartiles) : 0,5 (0-3,38) *versus*, 3 (0,5-8,5), $p = 0,002$;
- score de pincements : pas de différence ;
- score total de Sharp : 4,5 (1-9,9) *versus* 8,5 (2-15,5), $p = 0,02$.

Concernant la typologie des traitements de fond, on retrouve 67 % d'association dans le groupe intensif *versus* 11 % dans le groupe routine, des doses de MTX plus importantes dans le groupe intensif (17,6 mg/sem en moyenne) que dans le groupe routine (13,6 mg/sem).

La dose de corticoïde (intra-articulaire et intramusculaire) a été respectivement de 28 mg/mois dans le groupe intensif *versus* 8 mg/mois dans le groupe traitement de routine. L'une des particularités de l'étude est d'avoir parallèlement suivi les coûts hospitaliers, externes et du patient. Les coûts sont plus élevés dans le groupe intensif uniquement pour les consultations hospitalières, les prescriptions, les transports et dans le groupe de routine uniquement pour les visites aux professionnels de santé. Il n'y a pas de différence lorsque l'on considère les coûts hospitaliers et externes totaux. Ces données sont renforcées par une étude de sensibilité.

Conclusion : cette étude montre une amélioration de la réponse tant en termes d'activité que de ralentissement de la progression radiologique, sans différence significative du point de vue économique d'une prise en charge très intensive. Évaluer la part de la corticothérapie locale de celle des traitements de fond dans la réponse au traitement est difficile. Si l'indication d'un traitement local peut se justifier dans un rhumatisme inflammatoire débutant, il semble difficile de préconiser une infiltration de toute articulation inflammatoire car cela soulève la problématique du contrôle global de la maladie.

► Stratégies thérapeutiques dans la PR établie

RCT

Deux études sont présentées ci-dessous (171,295).

Tableau 49. Stratégies thérapeutiques dans la PR établie : RCT								
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'intervention Nombre de sujets	Critère de jugement principal (I), secondaire (II)	Résultats et signification (IC à 95 %)				
Goekoop- Ruiterman et al., 2005 (171) Étude BEST Niveau de preuve 2 4 stratégies thérapeutiques différentes	RCT double aveugle multicentrique PR critères ACR 1987 âge > 18 ans, < 2 ans Active : NAD ≥ 6, NAG ≥ 6 et EVA activité maladie ≥ 20/100 ou VS ≥ 28 AINS et injections intra-articulaires de corticoïdes autorisés, DMARD et stéroïdes antérieurs exclus Critères exclusions bien définis Calcul du NSN sur le HAQ N = 508 Analyse en intention de traiter 1 an	<u>Groupe 1</u> : monothérapie DMARD séquentielle (MTX 15 à 30 mg/sem → SSZ → LEF → MTX + INF → SdO + méthylprednisolone → MTX + CsA + prednisone). N = 126 <u>Groupe 2</u> : combinaison thérapeutique « step up » (MTX → + SSZ → + HCQ → + prednisone → MTX + INF → MTX + CsA + prednisone → LEF) N = 121 <u>Groupe 3</u> : combinaison thérapeutique avec corticoïdes (MTX + prednisone 60 à 7,5 mg/j sur 7 sem → MTX + CsA + prednisone → MTX + INF → SdO + méthylprednisolone → AZA + prednisone) Prednisone arrêtée à S28 et MTX arrêté après S40 si DAS 44 ≤ 2,4 N = 133 <u>Groupe 4</u> : combinaison thérapeutique avec INF (MTX 25-30 mg/kg + INF 3 à 10 mg/kg selon le DAS → SSZ → LEF → MTX + CsA + prednisone → SdO + méthylprednisolone → AZA + prednisone) INF arrêté si DAS 44 ≤ 2,4 > 6 mois N = 128 Pas de différence initiale entre groupes	I :	HAQ à 3 mois	Gpe 1	Gpe 2	Gpe 3	Gpe 4
			- D-HAQ (version allemande) tous les 3 mois - progression radiologique à 1 an (score de Sharp modifié SS) (2 lecteurs, aveugle, non chronologique, corrélation inter et intra- observateur = 0,93 pour les 2))		1	1	0,6	0,6 (p < 0,001 gpe 1-2 vs 3-4)
			II :	HAQ à 1 an	0,7	0,7	0,5 (p = 0,01vs gpe 1)	0,5 (p = 0,003 vs gpe 1)
			- ACR 20, 50 et 70 - rémission clinique (DAS 44 < 1,6)	DAS 44 ≤ 2,4 à 1 an	53 %	64 %	71 % (p = 0,004 vs gpe1)	74 % (p = 0,001 vs gpe 1)
			Évaluation de l'activité et adaptation thérapeutique tous les 3 mois sur le DAS 44	Ttt initial à 1 an	39 %	37%	73 %	81 %
				Aggravation médiane du SS à 1 an	2	2.5 (p = 0,007 vs gpe 3)	1 (p = 0,003 vs gpe1)	0,5 (p < 0,001 vs gpe 1-2)
				Absence de progression radio à 1an	67 % (p < 0,001 vs gpe 3-4)	73 % (p = 0,01 vs gpe 3)	87 %	93 % (p < 0,001 vs gpe 2)
				Effets II	43 %	47 %	37 %	39 %

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, DMARD = traitement de fond, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, CRP = C-réactive protéine, RR = risque relatif.

Tableau 49 (suite). Stratégies thérapeutiques dans la PR établie : RCT							
Auteurs, année Niveau de preuve	Type de l'étude Population incluse Durée de l'étude Méthodologie	Type d'Intervention Nombre de sujets	Critères de jugements Principal (I), Secondaire (II)		Résultats et signification (IC à 95 %)		
Symmons et al., 2005 (295) Niveau de preuve 1 Étude du BROSG Comparaison tt agressif vs tt symptomatique (efficacité et rapport coût/efficacité)	RCT multicentrique aveugle pour l'observateur	Groupe I : tt symptomatique : - vus au domicile par une infirmière spécialisé/mois, et par le rhumatologue/an	I : - HAQ	À 3 ans : HAQ	Gpe I 1,4	Gpe II 1,455	≠ entre les 2 AMD = 0,01 [IC - 0,07 ; - 0,09] p = 0,82
	PR critères ACR 1987 > 18 ans, évoluant depuis > 5 ans et < 20 ans	Stable :	II : - critères OMERACT (EVA activité maladie patient et médecin, douleur, NAD et NAG, VS, évaluation radio sur score de Larsen)	EVA patient	59	59,7	AMD = - 0,14 [IC - 3,93 ; - ,66] p = 0,94
	Malades suivis en externe depuis > 12 mois	- objectif : contrôler les symptômes N = 233	patient et médecin, douleur, NAD et NAG, VS, évaluation radio sur score de Larsen)	EVA médecin	27,7	24,6	AMD = - 3,76 [IC - 3.93 ; - .66] p = 0,045
	DMARD et corticoïdes stables (≤ 7,5 mg/j) depuis > 12 mois	Groupe 2 : tt agressif :	- score OSRA (statut global de la PR sur échelle de 0-10)	NAD	5	4,4	AMD = 0,11 [IC - 0,82 ; - 1,04] p = 0,82
	Critères d'exclusion bien définis	- vus/4mois à l'hôpital	- score OSRA (statut global de la PR sur échelle de 0-10)	NAG	3,2	2,7	AMD = - 0,36 [IC - 0,897 ; - 0,25] p = 0,25
	Calcul du NSN sur le HAQ	- tt modifié dans le but de contrôler l'inflammation clinique ET biologique N = 233	- évaluation économique (EQ-5D)	VS	23,1	24,5	AMD = 0,68 [IC - 2,87 ; 4,23] p = 0,71
	N = 466 (399 patients ayant complété l'étude) Analyse en intention de traiter						
	12, 24 et 36 mois	Pas de différence entre groupes au début		Score Larsen	78,6	77,9	AMD = 1,46 [IC - 0,68 ;3,6] p = 0,18

RCT = essai randomisé contrôlé, PR = polyarthrite rhumatoïde, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations gonflées, VS = vitesse de sédimentation, RR = risque relatif, IC = intervalle de confiance, DMARD = traitement de fond.

Commentaires

Étude Goekoop-Ruiterman *et al.* (171)

Cette étude évalue l'activité et l'adaptation thérapeutique tous les 3 mois sur le DAS 44 :

- si le DAS 44 est supérieur à 2,4, la possibilité est donnée de passer à l'étape suivante ;
- si le DAS 44 est inférieur ou égal à 2,4 au moins pendant 6 mois, la possibilité est donnée d'arrêter progressivement les traitements jusqu'à une monothérapie (en arrêtant d'abord les corticoïdes et l'INF). En cas de rechute à l'arrêt, il est possible de reprendre la dose antérieure ou de réintroduire un traitement, ou de passer à l'étape suivante du protocole.

Les caractéristiques des patients sont les suivantes : l'âge est de 54 à 55 ans ; la durée d'évolution de la maladie est de 23 semaines, le FR est positif chez 64 à 67 % des patients, le DAS 44 moyen est de 4,4, le D-HAQ moyen est de 1,4, le score de Sharp total médian varie de 3,5 à 5, les érosions sont présentes chez 72 % des patients.

Efficacité : à 1 an, 78 % des patients du groupe 3 ont arrêté la prednisone et 50 % des patients du groupe 4 ont arrêté l'INF en raison d'un DAS 44 $\leq$ 2,4. Il existe une différence sur la nécessité de moins d'injections intra-articulaires de corticoïdes dans les groupes 3 et 4 ($p < 0,001$).

Tolérance : il n'y a pas de différence significative entre les groupes concernant les effets secondaires et les effets secondaires graves. Aucun cas de tuberculose ni d'infection opportuniste n'est répertorié.

Conclusion : la faible activité de la maladie (DAS $<$ 2,4) et la faible progression radiographique de tous les groupes sont démontrées dans cette étude (probablement du fait du suivi intensif associé à l'adaptation thérapeutique). La supériorité d'un traitement initial par corticoïdes ou par INF sur le HAQ et sur la progression radiographique à 1 an chez des PR récentes et actives est démontrée, mais la différence notée est faiblement pertinente cliniquement parlant.

Il n'y a pas de différence mise en évidence en ajoutant ou en changeant le DMARD pour la SSZ chez des patients insuffisamment répondeurs au MTX (groupes 1 et 2).

Il n'existe pas de différence significative concernant la progression radiologique à 1 an entre les groupes INF et corticoïdes.

Tolérance : il n'y a pas de majoration des effets secondaires dans les groupes avec un traitement combiné.

Étude Symmons *et al.* (295)

Cette étude ne prend pas en compte l'utilisation des biothérapies. Les observateurs sont formés à 2 reprises pour standardiser le suivi des patients (compte articulaire), ce qui a diminué les variations interobservateurs.

Dans le groupe traitement agressif sont autorisés : la CsA, le cyclophosphamide, les bolus de corticoïdes et la corticothérapie *per os*, supérieure à 10 mg/j en plus de tous les autres traitements utilisés dans le groupe traitement symptomatique (autres que les DMARDs, les AINS, les antalgiques, les infiltrations, les corticoïdes *per os* à la dose inférieure à 7,5 mg/j).

Les caractéristiques des populations sont les suivantes : l'âge est de 60,6 ans, la durée moyenne d'évolution de la maladie est de 12,5 ans, le NAD varie de 4,6 à 5,7, le NAG de 3,9 à 4,5, le HAQ varie de 1,25 à 1,3 et le score de Larsen est de 71.

Résultats : les facteurs prédictifs d'absence d'amélioration du HAQ sont : le faible nombre d'évaluations, c'est-à-dire les sorties d'essai, l'âge et l'EVA activité maladie patient lors de la randomisation.

Seule l'EVA activité maladie médecin est significativement améliorée dans le groupe 2.

Les résultats concernant le score d'érosions sont similaires au score de Larsen total, les taux de recours à la chirurgie sont similaires dans les 2 groupes, (groupe 1 = 36,9 % et groupe 2 = 39,5 %).

Sur un questionnaire de satisfaction à la fin de l'essai, on ne retrouve pas de différence entre les groupes. Les facteurs explicatifs de ces résultats sont : l'indication à un changement de

traitement finalement non effectué chez 24 % des patients dans le groupe intensif, pour des raisons diverses (refus du patient ou du médecin, le traitement récemment changé, la CRP élevée pour d'autres raisons), le changement de traitement non suivi d'effet, le changement de traitement dans le groupe symptomatique plus souvent qu'attendu. Concernant l'étude coût-efficacité, le groupe symptomatique obtient de meilleurs résultats.

Conclusion : aucune différence n'est mise en évidence pour les patients présentant une PR stabilisée qui présentent des résultats similaires à 2 ans, quelle que soit leur prise en charge (symptomatique ou agressive) en termes d'activité de la maladie, d'incapacité fonctionnelle et de progression radiologique. Il n'est donc pas possible de conclure d'après cette étude à propos de la prise en charge symptomatique ou agressive.

► La prise en charge hospitalière

Études de Kirwan *et al.* (296) et Hewlett *et al.* (297) (même équipe) (niveau de preuve 3)
209 PR sont incluses dans les études et randomisées en 2 bras parallèles : suivi par médecin généraliste avec accès rapide aux soins hospitaliers si besoin et prise en charge en routine avec visites régulières planifiées tous les 3 à 4 mois. Le critère de jugement principal est la douleur, les critères secondaires sont l'appréciation de l'activité par le patient, le HAQ, le nombre de jours d'arrêt de travail, l'anxiété, la dépression. L'analyse ne porte que sur 134 patients (187 patients étaient nécessaires pour mettre en évidence une différence). La durée d'évolution de la maladie était en moyenne de 18 ans. À 2 ans et 4 ans, il n'y a pas de différence significative de l'EVA douleur dans les 2 groupes ni des autres critères secondaires.

Étude de Vliet Vlieland *et al.* (298) (niveau de preuve 2)
80 PR consultant dans un service de rhumatologie pour une poussée de leur maladie entre 1992 et 1993 sont incluses dans l'étude et randomisées en 2 bras parallèles : un bras hospitalisation de 11 jours dans un service de rhumatologie avec prise en charge multidisciplinaire avec exercices quotidiens, soutien psychologique, discussion thérapeutique hebdomadaire par équipe multidisciplinaire, et un bras contrôle avec suivi en consultation par un rhumatologue qui décide des traitements et soins paramédicaux. Le critère de jugement principal était le taux de réponse ACR 20 mesuré à 2 semaines, 1 an, 2 ans. Le calcul du nombre de sujets nécessaire était calculé à partir de l'EVA douleur avec une différence à mettre en évidence de 30 % à 2 semaines. L'analyse est faite en intention de traiter. À 2 semaines, l'EVA douleur est statistiquement plus faible dans le bras hospitalisation (3,44 *versus* 4,55, $p < 0,005$). De même la proportion de patients ACR 20 répondeurs est plus élevée à 2 semaines et à 1 an (respectivement 6/39 *versus* 0/41, $p = 0,009$ et 18/39 *versus* 9/39, $p = 0,032$). À 2 ans les critères de jugement sont comparables dans les 2 groupes.

► Conclusion générale sur les stratégies de suivi

Les études TICORA, BeST, et FINRA-Co montrent qu'un traitement intensif avec suivi régulier en particulier sur le DAS 28 et une adaptation thérapeutique en absence de réponse thérapeutique chez des PR relativement récentes permettent d'obtenir davantage de rémissions, et une diminution de la progression radiographique à 12 mois et à 24 mois.

En phase d'état, l'intérêt de la prise en charge intensive et notamment du recours aux hospitalisations itératives n'a pas été démontré du fait des faiblesses méthodologiques des études actuellement disponibles. Une consultation auprès du spécialiste en rhumatologie tous les 3 à 4 mois semble suffisante en cas de stabilité de la PR.

1.6.5 Surveillance biologique

On ne retrouve pas dans la littérature d'articles évaluant l'intérêt des examens biologiques et la fréquence de leur prescription en pratique courante. Les mesures de la VS et de la CRP sont utiles car sont elles nécessaires au calcul du DAS.

1.6.6 Surveillance radiologique

► Évolution radiologique sous traitement

Il s'agit d'une étude prospective (299) (niveau de preuve 2) à partir d'un essai randomisé évaluant l'efficacité de 3 traitements dans la PR : hydroxychloroquine, sels d'or et MTX. Les radiographies des mains et des pieds de face sont réalisées en début d'étude puis chaque année et sont évaluées par 2 examinateurs indépendants, en aveugle, à partir du score de Sharp modifié par van der Heijde. 502 PR récentes selon les critères ACR 1987 entrent dans l'étude. Plus de 50 % des patients ont déjà à l'état initial au moins une érosion et un pincement articulaire. À 6 ans, plus de 95 % des patients ont au moins une érosion et un pincement. Le taux de progression radiologique dans l'étude est relativement linéaire avec une altération de 8,6 points par an du score de Sharp modifié en moyenne. Les nouvelles érosions touchent surtout les pieds les 2 premières années.

► Évolution radiologique des articulations non symptomatiques

Le but de l'étude (300) (niveau de preuve 2) est d'étudier le devenir radiologique à 3 ans des articulations sièges de synovite clinique. 58 PR récentes (8 mois d'évolution en moyenne) ont un examen clinique des poignets à la recherche de douleur (oui/non) et de gonflement (oui/non) à l'état initial, 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois et 36 mois. Les radiographies des mains sont réalisées à l'état initial et à 2 ans, le score de Larsen est utilisé par 2 observateurs indépendants en aveugle de la clinique. La majorité des érosions surviennent lorsque le poignet est symptomatique, seul 1 patient a eu une progression érosive du poignet alors qu'il était asymptomatique à l'état initial.

L'objectif de la publication (301) (niveau de preuve 2) était d'étudier la progression radiologique de patients en rémission clinique : une cohorte de 187 PR en rémission clinique dont la VS devait être < 20 chez les hommes et < 30 chez les femmes et qui devaient répondre à 4 critères sur 5 de la rémission clinique ACR (fatigue exclue) depuis au moins 6 mois. Les patients prenant des corticoïdes étaient exclus. Les patients sont suivis pendant 2 ans et sont réévalués par le même rhumatologue tous les 2 ans. Les radiographies des mains et des pieds sont faites à l'état initial, à 1 an et à 2 ans. Le score de Sharp modifié par van der Heijde est utilisé. La rémission selon les critères ACR persiste pendant 2 ans chez 52 % des patients (42 % selon le DAS < 1,6). Il existe une progression radiologique même chez les patients en rémission tout au long de l'étude avec une moyenne de 1,1 point de score de Sharp/van der Heijde en 2 ans. Les patients ayant eu au moins une poussée pendant l'étude ont davantage de progression radiologique (2,6 points de score de Sharp/van der Heijde en 2 ans).

► Autres moyens d'imagerie

Les autres imageries ayant été évaluées dans la PR sont l'échographie articulaire et l'IRM. **Scheel et al.** (302) (niveau de preuve 3) ont étudié l'intérêt de ces 2 examens associés à la radiographie dans le suivi des PR.

16 PR anciennes (durée d'évolution de 15 ans) sont incluses dans une étude prospective sur 7 ans. Chaque articulation sur les radiographies est cotée érosion oui/non. L'échographie et les IRM des mains et poignets sont pratiquées à l'état initial puis à 7 ans. Une diminution du nombre de synovites est observée au cours du suivi en échographie et en IRM (respectivement de 83 % à 52 % et de 63 % à 41 %). Le nombre d'érosions identifiables par radiographie augmente au cours de l'étude (de 4 % à 26 %, $p < 0,0001$), de même en échographie (9 % à 49 %, $p < 0,0001$). Par contre le nombre d'érosions n'augmente pas de façon significative en IRM. Les 2 techniques sont donc plus sensibles pour détecter les érosions précoces que les radiographies standard.

► Conclusion générale sur la surveillance radiologique

Les études montrent que l'aggravation structurale devient linéaire en phase d'état, prédominant sur les érosions au début puis sur le pincement articulaire après plusieurs années d'évolution.

La progression radiologique prédomine sur les articulations symptomatiques qui sont donc à surveiller de plus près.

Même en cas de rémission clinique, il persiste une évolution structurale.

Dans les essais thérapeutiques, les radiographies des mains et des pieds sont habituellement répétées tous les ans.

L'échographie et l'IRM permettent un diagnostic plus précoce des érosions et sont plus sensibles que l'examen clinique pour détecter l'inflammation. Leur intérêt en pratique courante sur le suivi est en cours d'évaluation.

1.6.7 Recommandations internationales

ONTARIO PROGRAM FOR OPTIMAL THERAPEUTICS (303) :

- stratégies non pharmacologiques ;
- exercice physique régulier ;
- programmes d'auto gestion des poussées articulaires ;
- stratégie pharmacologique ;
- le traitement par un DMARD est nécessaire (grade A) ;
- les complications dues à la prise de DMARD doivent être recherchées régulièrement ;
- une combinaison de plusieurs DMARD doit être envisagée surtout dans les PR débutantes (grade A) ;
- les AINS ne sont indiqués qu'une fois le traitement par DMARD débuté, à titre antalgique. Ils ne doivent pas être pris au long cours (grade B) ;
- les corticoïdes par voie générale et intra-articulaires sont utiles lorsque les symptômes ne sont pas entièrement contrôlés par les DMARD et les AINS (grade B).

PRODIGY (recommandations élaborées à partir du NICE et du SIGN) (304) :

- PRISE EN CHARGE DES PR
 - Tout patient souffrant d'un rhumatisme inflammatoire évoluant depuis 6 semaines devrait être adressé à un spécialiste dans les 12 semaines qui suivent le début des symptômes.
 - Le paracétamol et les AINS sont des traitements de choix dans la gestion de la douleur.
 - Toute PR devrait être traitée rapidement par un DMARD.
 - Les complications de la PR doivent être détectées avec soin pour une prise en charge précoce.
 - Les risques cardio-vasculaires doivent être pris en charge.
 - Il faut conseiller au patient d'arrêter de fumer.
 - La pratique d'exercice physique est conseillée.
 - La chirurgie a un intérêt dans le cas où le traitement médical est limité.
 - L'éducation et le soutien psychologique sont importants.
 - Des programmes d'automanagement réduisent le recours aux soins et améliorent l'état de santé.
 - Des équipes multidisciplinaires sont essentielles dans la prise en charge de la PR.
 - Les vaccinations antigrippales et antipneumococciques sont recommandées.
- AINS
 - Le paracétamol devrait être substitué si possible aux AINS.
 - Les infiltrations de corticoïdes permettent d'éviter la prise d'AINS.
 - Les AINS au long cours doivent être évités, si possible arrêtés lorsque les DMARD deviennent efficaces.

- NICE ne recommande pas l'utilisation de coxibs dans la PR. Ils doivent être réservés aux patients souffrant d'ulcère gastro-duodéal.
- Il n'y a pas de preuve d'efficacité des AINS topiques dans la PR.
- CORTICOÏDES
 - Les corticoïdes permettent un contrôle rapide de la poussée de PR.
 - Les corticoïdes intra-articulaires doivent être préférés à une corticothérapie générale.
 - Une prophylaxie de l'ostéoporose doit être envisagée pour tout traitement par corticoïdes supérieur à 3 mois.
- DMARD
 - Un traitement par DMARD doit être instauré précocement.
 - Le but est d'obtenir une rémission.
 - Le MTX ou la SLZ sont les molécules de premier choix.
 - La ciclosporine et le léflunomide sont des traitements de seconde intention.
 - L'azathioprine et le cyclophosphamide sont utilisés dans les manifestations extra-articulaires de la PR.
 - En cas d'infection, le traitement doit être interrompu pendant 1 à 2 semaines et la dose de corticoïdes augmentée.

GUIPCAR (289)

- Utilisation des AINS
 - Ils ne sont indiqués qu'une fois un DMARD introduit, en cas de réponse insuffisante.
 - Un AINS doit être essayé au moins pendant 1 semaine à pleine dose avant de conclure à son inefficacité. La plus petite dose suffisante au contrôle des douleurs doit être utilisée par la suite.
- Corticoïdes
 - Ils sont recommandés si les AINS sont inefficaces ou contre-indiqués, à petite dose, il est possible de les associer aux AINS.
 - La dose de prednisone suffisante pour contrôler une PR est de 15 mg/j. Il est recommandé de ne pas dépasser cette dose, ou pendant une courte période, et d'essayer de maintenir une dose quotidienne inférieure à 10 mg.
 - Un traitement par calcium et vitamine D doit être associé à la prise de corticoïdes. Si le traitement se prolonge pendant plus de 3 mois, un traitement anti-ostéoporotique doit être entrepris.
- Douleur
 - Les antalgiques doivent être prescrits pour contrôler la douleur.
 - S'ils sont insuffisants une chirurgie peut être discutée pour traiter la douleur et rétablir la fonction.
- Patients âgés
 - La surveillance rénale et hépatique doit être rapprochée et la dose des thérapeutiques doit être adaptée à ces fonctions.
 - Il est nécessaire d'effectuer une surveillance accrue du risque de complications.
- Suivi
 - Le suivi doit être réalisé par un médecin habitué à la prise en charge des PR.
- L'évaluation de l'activité de la PR doit être faite à partir d'un certain nombre d'informations à rechercher systématiquement :
 - articulations douloureuses et gonflées ;
 - activité globale par le patient ;
 - activité globale par le médecin ;
 - défaillance fonctionnelle appréciée par le patient ;

- périodes de poussées ;
- examens biologiques : VS et CRP ;
- l'utilisation du DAS est recommandée pour apprécier l'activité de la maladie ;
- les radiographies de mains et de pieds peuvent être répétées chaque année pendant les 3 premières années puis espacées par la suite.

Il est nécessaire d'assurer une prise en charge globale, psychologique et sociale.

1.7 Données économiques : coût de la PR en phase d'état et intérêt économique de ses traitements

1.7.1 Définition du poids de la pathologie

Estimer le poids (ou fardeau) d'une pathologie consiste à quantifier, en termes monétaires, l'ensemble des charges de cette pathologie pour les patients, leur famille et la société. Le calcul des coûts de la pathologie renseigne sur sa part dans les dépenses de santé et permet d'identifier les postes de prise en charge les plus coûteux.

Le coût total d'une pathologie se répartit en coûts directs et coûts indirects (305). Les coûts directs sont composés des coûts directs médicaux qui recouvrent l'utilisation des ressources médicales telles que les consultations chez le généraliste et le spécialiste (rhumatologue), les médicaments (traitements de fond, ex. : anti-TNF ∞ et traitements symptomatiques ex : AINS, antalgiques), les actes de biologie, les examens complémentaires (radiologie...), et l'hospitalisation. Les coûts directs non médicaux correspondent aux coûts rattachés à la prestation de services médicaux (frais de transports, dispositifs aidant le patient dans la vie quotidienne). Les coûts indirects sont composés des pertes de production et/ou de productivité liées à l'incapacité engendrée par la maladie.

La polyarthrite rhumatoïde peut avoir des conséquences économiques pour la société en termes d'incapacité et d'arrêts de travail.

1.7.2 Évaluation du poids de la pathologie

La recherche documentaire a identifié 25 études économiques. Neuf études ont été analysées pour les raisons suivantes :

- ▀ elles donnaient des informations sur le coût de la PR en France selon différentes perspectives (hôpital, société, assurance maladie) ;
- ▀ elles donnaient des informations sur le coût de la PR au niveau international ;
- ▀ elles permettaient de comparer le coût de la PR à différents stades d'évolution de la maladie ;
- ▀ elles renseignaient sur les postes de prise en charge les plus coûteux dans le traitement de la PR ;
- ▀ elles identifiaient les déterminants du coût de la PR.

L'objectif est ici d'apprécier le poids de la maladie à partir des répercussions socio-économiques de sa prise en charge.

► Données françaises

Cinq études françaises ont été retenues (tableau 50) :

- ▀ une étude sur les cas incidents de PR, réalisée en milieu hospitalier (306,307) ;
- ▀ une enquête observationnelle (PRACTIS) (308,309) ;
- ▀ une enquête de pratique des rhumatologues français (étude EVAPRAG) (310) ;
- ▀ enfin, 2 études²⁷ mesuraient les dépenses remboursées par la Cnamts en 1994 et 2004 des patients atteints d'une des 30 affections de longue durée (ALD) et en

²⁷ la première (311) à partir d'un échantillon représentatif de l'ensemble des patients du régime général en ALD et la seconde (312) à partir de l'ensemble des patients du régime général en ALD.

particulier des patients atteints de l'ALD22 : « polyarthrite rhumatoïde évolutive grave ».

L'étude sur les cas incidents avait débuté avec 20 cas suivis pendant 6 mois (306) et s'était poursuivie avec 63 cas suivis pendant 2 ans (307). Les coûts directs évalués étaient les coûts médicaux directs. Les coûts indirects évalués étaient les indemnités liées aux arrêts de travail. Les données de coût provenaient de questionnaires adressés aux patients. La perspective adoptée était celle de l'hôpital.

L'étude PRACTIS (308,309) a été réalisée sur 1 109 patients suivis pendant 12 mois. Les coûts directs évalués étaient les coûts médicaux directs. Les auteurs ont évalué le « coût social » de la PR (pension d'invalidité, allocation adulte handicapé...) mais n'ont pas calculé les pertes de productivité. Les données de coût provenaient de questionnaires adressés aux patients. La perspective adoptée était sociétale.

L'étude EVAPRAG (310) était une enquête de pratique déclarative ayant ciblé l'ensemble des rhumatologues français (taux de réponse de 37 % sur les 2 485 rhumatologues contactés). La perspective adoptée était sociétale. Un cas fictif de PR ancienne était proposé : un épisode de poussée chez une femme de 60 ans ayant une PR depuis 10 ans. Seuls les coûts d'investigation diagnostique (tests de laboratoires et autres examens complémentaires) et du traitement médicamenteux étaient calculés (excluant la consultation médicale) pour le premier mois de traitement. Le coût indirect n'avait pas été évalué.

Les patients atteints de PR en phase d'état étaient en majorité des femmes : elles représentaient plus de 70 % des effectifs dans toutes les études (306-309). L'âge moyen des patients était compris entre 55 et 60 ans (306-310).

Les caractéristiques méthodologiques des études sont synthétisées dans le tableau 50.

Tableau 50. Caractéristiques méthodologiques des études économiques évaluant la PR en phase d'état - Données françaises				
Étude, Auteurs, année	Type d'étude	Type de PR	Nombre de patients	Coûts estimés
	Durée de l'étude, Recueil des données		Durée moyenne de la maladie	
Études sur les cas incidents Maravic <i>et al.</i> , 2000 (306) et Da Silva Simoes-Bosonnet, 2003 (307)	Étude descriptive unicentrique non contrôlée non randomisée	PR active (nombre d'articulations douloureuse ≥ 6 ; nombre d'articulations gonflées ≥ 3 ; vitesse de sédimentation globulaire ≥ 28)	20 patients (306) 63 patients (307)	Coûts directs médicaux = consultation de spécialistes + biologie + radiologie + examens complémentaires + traitements de fond + surveillance des traitements de fond + personnel infirmier (soins de base, soins techniques, soins éducatifs) + personnel de rééducation (kinésithérapeute, ergothérapeute) Coûts indirects = arrêts de travail
	6 mois (306), 2 ans (307) Prospectif		5 ans	
Étude PRACTIS Sany <i>et al.</i> , 2004 (308) et Guillemin <i>et al.</i> , 2004 (309)	Enquête observationnelle, multicentrique 12 mois Rétrospectif	PR ancienne	1 109 patients 11 ans	Coûts directs médicaux = consultations médicales + examens complémentaires + appareillage (chaussures orthopédiques, orthèses) + hospitalisations + médicaments Coûts indirects = indemnités arrêts maladie + pension d'invalidité + Fond spécial d'invalidité + AAH + supplément AAH + aides à domicile + institutionnalisation

Tableau 50 (suite). Caractéristiques méthodologiques des études économiques évaluant la PR en phase d'état —Données françaises				
Auteurs, année	Type d'étude	Type de PR	Nombre de patients	Coûts estimés
	Durée de l'étude		Durée moyenne de la maladie	
	Recueil des données			
Étude EVAPRAG Maravic <i>et al.</i> , 2005 (310)	Enquête de pratiques déclarative	PR ancienne	1 cas fictif	Coûts directs médicaux = tests de laboratoire et autres examens + coût des traitements médicamenteux
	1 mois		10 ans	
	Prospectif			
Étude Cnamts Fender <i>et al.</i> , 2000 (311)	Enquête par échantillonnage	ALD n°22 (« polyarthrite rhumatoïde évolutive grave »)	64 555 patients (population source : France entière)	Dépense annuelle moyenne remboursée = honoraires médicaux + pharmacie + biologie + soins infirmiers + soins de kinésithérapie + transports + dispositifs médicaux + hospitalisation + autres
	6 mois		Non précisé	
	Rétrospectif			
Étude Cnamts 2006 (312)	Étude transversale	ALD n°22 (« polyarthrite rhumatoïde évolutive grave »)	46 483 patients (population source : France entière)	Dépense annuelle moyenne remboursée = honoraires médicaux + pharmacie + biologie + soins infirmiers + soins de kinésithérapie + transports + dispositifs médicaux + hospitalisation + autres
	1 an			
	Rétrospectif		Non précisé	

Coûts directs

L'étude sur les cas incidents (306,307) estimait le coût direct de la PR en phase d'état à plus de 5 000 € sur 2 ans de suivi. L'étude PRACTIS (308,309) estimait le coût direct médical de la PR à 4 000 € par patient et par an. L'étude EVAPRAG (310) estimait le coût médian de la PR à 500 € pour le premier mois de traitement uniquement.

Les patients atteints de PR en phase d'état concentraient la majorité de leurs dépenses sur les médicaments puis les consultations des professionnels de santé (310). Les études de Maravic et Simoes (306,307) faisait ressortir une part importante de la biologie (39 % du coût moyen). Dans l'étude EVAPRAG, la part des examens hors laboratoire était plus élevée que celle des examens de laboratoire.
Dans l'étude PRACTIS, l'hospitalisation représentait près de 60 % du coût direct total.

Coûts indirects

Les coûts indirects ont été calculés dans deux études. L'étude de Simoes *et al.* a estimé (307) le coût indirect de la PR (lié aux arrêts de travail) à 966 € par patient pour un suivi de 2 ans.
Dans l'étude PRACTIS, Guillemain *et al.* (309) intégraient dans le coût indirect, en plus des indemnités pour arrêt de travail, les dépenses socialisées (AAH, pension d'invalidité...). Le coût indirect s'élevait alors à 2 742 € par patient et par an. La durée moyenne des arrêts de travail était estimée à 178 jours par patient et par an.

Tableau 51. Coûts directs et indirects de la PR en phase d'état en France (hors études Assurance maladie)			
Auteurs, année	Perspective	Coût	Observation
Études sur les cas incidents : Maravic <i>et al.</i> , 2000 (306) et Da Silva Simoes-Bosonnet, 2003 (307)	Hôpital	Direct : 5 044 € (sur 2 ans) Indirect : 966 € (sur 2 ans)	Biologie : 39 % du coût direct total
Étude PRACTIS : Sany <i>et al.</i> , 2004 (308) et Guillemain <i>et al.</i> , 2004 (309)	Sociétale	Direct : 4 003 € Indirect : 2 752 € (par patient et par an)	Hospitalisation : 60 % du coût direct total
Étude EVAPRAG: Maravic <i>et al.</i> , 2005 (310)	Sociétale	Direct : 500 € (coût médian pour 1 mois de traitement)	Importance des coûts hors laboratoires et des traitements de fond

Déterminants des coûts

L'étude PRACTIS (308,309), a comparé le coût de la PR des 1 109 patients de l'échantillon en fonction : du degré de sévérité de la maladie, de sa durée depuis le diagnostic et de son activité (tableau 52).
Les variables cliniques telles que l'ancienneté, le degré de sévérité de la maladie ou le niveau de capacité fonctionnelle (ACR) étaient fortement corrélées au coût direct total de la PR. Ce coût était plus élevé pour les PR sévères et actives. Le coût social des patients atteints de PR de plus de 10 ans était 2 fois plus important que celui des patients atteints d'une PR de moins de 2 ans.

Tableau 52. Comparaison du coût de la PR en fonction de différentes variables cliniques : résultats de l'étude PRACTIS			
Variables cliniques	Nbre de patients	Coût direct moyen (€2000)	Coût social moyen (pension d'invalidité + indemnités arrêt de travail)
ACR ²⁸ : (test de Kruskall et Wallis)			
I	207	2 233 €	930 €
II	305	2 888 €	1 964 €
III	338	4 099 €	3 463 €
IV	251	6 748 €	4 171 €
Durée de la maladie depuis le diagnostic (test de Kruskall et Wallis) :			
		P = 0,007	P < 0,001
< 2 ans	178	3 735 €	1 518 €
2-10 ans	436	3 429 €	2 513 €
> 10 ans	482	4 573 €	3 323 €
Activité de la maladie : (test de Mann et Whitney)			
		P < 0,001	P = 0,025
Active	146	5 402 €	3 699 €
Non active	963	3 791 €	2 597 €
Sévérité : (test de Mann et Whitney)			
		P < 0,001	P < 0,001
Sévère	429	5 797 €	4 218 €
Non sévère	680	2 871 €	1 811 €

Limites des études françaises retenues (hors études de l'Assurance maladie)

Les 3 études sélectionnées ne permettaient pas d'évaluer le coût global de la PR en phase d'état en France compte tenu de leur diversité méthodologique. De plus, elles comportaient certaines limites :

- dans l'étude sur les cas incidents, les coûts médicamenteux n'étaient pas pris en compte ; la population étudiée était hétérogène (durée d'évolution varie de 0 à 38 ans avec une moyenne de 8,2 ans) ce qui constitue un biais de recrutement ;
- dans l'étude PRACTIS, le coût lié aux médicaments n'incluait pas les biothérapies (nouvelles thérapeutiques particulièrement coûteuses) ce qui expliquait la part de 60 % du coût direct total pour l'hospitalisation ;

²⁸ Les critères ACR (*American College of Rheumatology*) sont des outils de classification de la PR pour évaluer la réponse thérapeutique et indirectement l'activité de la PR (voir annexe 5).

- l'étude EVAPRAG n'a pas le même niveau d'information que les deux études précédentes s'agissant d'un recueil de pratique théorique (alors que les autres études traitent de cas réels). Le coût des consultations et des visites n'a pas été pris en compte.

Études de l'Assurance maladie

À partir des études de l'Assurance maladie (311,312), des données relatives à l'ALD n° 22 (« Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave ») ont pu être recueillies. Les critères médicaux justifiant l'entrée en ALD des patients étudiés étaient les critères définis à partir des recommandations du Haut Conseil médical de la sécurité sociale (313)²⁹. Les montants calculés correspondaient à l'ensemble des dépenses remboursées en rapport ou non avec l'ALD. En 2007, le service des affections de longue durée de la Haute Autorité de santé formulera des recommandations sur les critères médicaux utilisés pour la définition de la PR évolutive grave, et élaborera à partir de ces recommandations un guide médecin décrivant la prise en charge optimale d'un malade admis en ALD au titre de l'ALD PR, ainsi qu'une liste d'actes et de prestations nécessités par la prise en charge de ces malades.

Entre 1994 et 2004, la croissance annuelle moyenne de l'effectif des personnes en ALD pour PR était de 4,5 % avec une croissance annuelle moyenne du coût total de 6,4 % (312). Tous régimes confondus, le montant total des remboursements des patients atteints de l'ALD PR atteignait 824 millions d'euros entre novembre 2003 et octobre 2004 (312).

En 1994, au sein des dépenses totales remboursées pour l'ensemble des ALD, la part de l'ALD PR représentait 1,3 % (283 millions d'euros) (311,314). La dépense annuelle moyenne remboursée s'élevait à 4 135 €. Les postes de dépenses les plus coûteux étaient l'hospitalisation et les médicaments.

En 2004, la dépense annuelle moyenne s'élevait à 5 767 € (312). L'hôpital et les médicaments étaient également les postes les plus coûteux. Les 5 % de patients ayant les remboursements les plus élevés concentraient 32,4 % des remboursements de l'ALD pour PR (312).

Entre 1994 et 2004, l'augmentation du poste des médicaments semble s'expliquer par l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments plus coûteux (première AMM des anti-TNF : 1999 pour l'infliximab).

La répartition des dépenses par postes pour les deux études est donnée dans le tableau 53.

²⁹ Le Haut Conseil médical de la sécurité sociale a rédigé des recommandations sur l'exonération du ticket modérateur concernant l'ALD n° 22 « Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave ». Depuis la loi du 13 août 2004, le service des affections de longue durée de la Haute Autorité de santé a pour mission de définir les critères médicaux d'admission des patients en ALD.

Tableau 53. Comparaison des résultats des deux études de l'Assurance maladie.		
Étude, année	Dépense moyenne annuelle totale des patients en ALD PR	Répartition par postes de dépenses
Étude Cnamts, 2000 (311)	4 135 €	Hospitalisation = 48 % Médicaments = 18 % Biologie = 4 % Consultations = 11,5 %
Étude Cnamts, 2006 (312)	5 767 €	Hospitalisation = 42,5 % Médicaments = 31,9 % Biologie=3,6 % Consultations = 7,6 %

Limites des études de l'Assurance maladie

Les études de l'Assurance maladie comportaient certaines limites :

- plusieurs prestations manquaient dans le calcul des coûts : prestations en espèces (indemnités journalières, pensions d'invalidité...), forfaits journaliers hospitaliers, consultations externes hospitalières, forfaits de soins à domicile, cures médicalisées ;
- les dépenses portaient sur des soins en rapport ou non avec l'affection ayant motivé l'exonération ;
- il n'y a pas de répartition des dépenses par affection, par conséquent en cas de pathologies exonérantes associées, il peut y avoir une surestimation des dépenses liées aux affections concernées ;
- les coûts calculés correspondaient plutôt à des coûts par patient et non des coûts par pathologie dans la mesure où il s'agit de coûts déclarés en rapport avec l'ALD ;
- les comorbidités pouvant être prises en charge au titre d'une autre ALD30 n'avaient pas été prises en compte ce qui a eu pour conséquence de sous-estimer le nombre de cas de certaines affections.

► Données internationales

Quatre études ont été retenues (tableau 54) :

- deux études évaluant le coût de la PR en phase d'état à un stade précis de la maladie ;
- et deux études comparant le coût de la PR en phase d'état à différents stades de la maladie :
- Verstappen *et al.* (315) distinguaient 4 types de PR : les PR diagnostiquées depuis moins de 2 ans ; celles diagnostiquées entre 2 et 6 ans ; entre 6 à 10 ans et depuis plus de 10 ans,
- Leardini *et al.* (316) raisonnaient par classes de patients : de la classe 1 : patients atteints de PR sans incapacité à la classe 4 : patients atteints de PR et en incapacité totale.

Tableau 54. Caractéristiques des études internationales retenues pour mesurer le coût de la PR				
Auteurs, année Pays	Type d'étude	Critères diagnostiques	Nombre de patients	Coûts estimés
	Durée de l'étude		Durée moyenne de la maladie	
	Recueil des données			
Ruof <i>et al.</i> , 2003 (317) Allemagne	Essai clinique contrôlé randomisé multicentrique	Critères ACR 1987	338 patients	Coûts directs médicaux et non médicaux = - consultation des professionnels de santé + visites d'urgence + soins non médicaux (homéopathie...) + médicaments + tests de laboratoire et procédures diagnostiques et thérapeutiques + dispositifs pour aménager la vie quotidienne + hospitalisation aiguë sans urgence + hospitalisation aiguë avec urgence + hospitalisation non aiguë + transports + services de soins à domicile Coûts indirects = arrêts de travail + incapacité de travail
	12 mois Rétrospectif		8 ans	
Leardini <i>et al.</i> , 2002 (316) Italie	Étude rétrospective multicentrique	Critères ACR 1987	200 patients	Coûts directs médicaux et non médicaux = diagnostic (tests de laboratoires...) + thérapie (médicaments, kinésithérapie) + hospitalisation + autres coûts (transports, aide à domicile...) Coûts indirects = pertes de productivité (patients et proches) + coût des heures de soins prodigués au malade (pour les proches)
	12 mois Rétrospectif	4 niveaux de sévérité de la maladie de la classe 1 : complète capacité à la classe 4 : complète incapacité	entre 6 et 21 ans selon les classes	

Tableau 54 (suite). Caractéristiques des études internationales retenues pour mesurer le coût de la PR				
Auteurs, année Pays	Type d'étude Durée de l'étude Recueil des données	Critères diagnostiques	Nombre de patients Durée moyenne de la maladie	Valorisation des coûts
Verstappen <i>et al.</i> , 2004 (315) Pays-Bas	Étude de cohorte	Critères ACR 1987	615 patients	Coût direct total = - consultation des professionnels de santé + admissions dans les structures de soins (hôpital, centre de rééducation...) + médicaments + tests de laboratoire + dispositifs pour aménager la vie quotidienne + coûts supplémentaires (homéopathie, médicaments sans ordonnance,...)
	12 mois Rétrospectif	4 niveaux de la maladie : < 2 ans, 2-6 ans 6-10 ans > 10 ans	entre 1 et 20 ans selon les classes	
Michaud <i>et al.</i> , 2003 (318) États-Unis	Étude longitudinale	Critères ACR 1987	7 527 patients	Coût médical direct = - visites aux professionnels de santé + radiologie + médicaments + hospitalisation
	3 ans Rétrospectif		15 ans	

Les coûts évalués étaient des coûts médicaux directs et des coûts indirects. Les données provenaient du système local d'assurance maladie (317), de questionnaires adressés aux patients (315,316) ou de tarifs officiels (318). La perspective adoptée était sociétale dans toutes les études sauf pour celle de Ruof (317) où la perspective adoptée était celle l'Assurance maladie allemande.

Coûts directs

L'étude de Ruof **et al.** estimait le coût direct de la PR en phase d'état à plus de 2 000 € par patient et par an (317). Celle de Michaud **et al.** (318) mesurait un coût direct plus élevé de 9 067 €. Les différences de coûts observées provenaient de la valorisation des coûts propres à chaque étude : certaines études incluaient dans le calcul des coûts directs les transports, ainsi que les aides et dispositifs liés à l'incapacité qu'engendre, à long terme, la PR (317) (316). Ces aides et dispositifs étaient pris en compte dans le coût direct dans la mesure où, dès lors qu'ils étaient liés à la maladie, ils étaient pris en charge par l'Assurance maladie du pays. Les différences de coût peuvent également s'expliquer par le mode de recueil des données de coûts (questionnaire patients ou micro-costing).

La structure de coût a changé : la part de l'hospitalisation dans le coût total s'est réduite au profit de celle des médicaments qui est de l'ordre de 40 à 60 % depuis l'introduction des biothérapies (317,318). Michaud **et al.** (318) ont comparé le coût direct total annuel des patients avec et sans biothérapie : le coût avec biothérapie était trois fois plus élevé. Les patients atteints de PR en phase d'état concentraient la majorité de leurs dépenses sur les médicaments puis sur les visites chez les professionnels de santé (rhumatologues principalement) (317,318). Selon Michaud, les variables cliniques telles que l'ancienneté, le degré de gravité de la maladie ou le niveau de capacité fonctionnelle sont des variables prédictives d'un coût élevé de la PR.

Coûts indirects

Deux études ont évalués le coût indirect de la PR en phase d'état. Les coûts liés aux arrêts de travail et aux pertes de productivité seraient compris entre 2 800 € et 17 000 € par patient et par an selon les études et le degré de sévérité de la maladie (316,317).

Tableau 55. Coût direct et indirect de la PR en phase d'état au niveau international									
Auteurs, année Pays	Perspective	Monnaie	Coût (par patient et par an)		Observations				
Ruof <i>et al.</i> , 2003 (317) Allemagne	Assurance maladie allemande	Euros 2001	Direct : 2 312 € Indirect : 2 835 €		Médicaments : 44 % du coût direct total				
Leardini <i>et al.</i> , 2002 (316) Italie	Société	Euros 1998	Direct :	Indirect :		% du coût direct total :			
			C1 : 1 643 €	C1 : 2 075 €		C1	C2	C3	C4
			C2 : 2 910 €	C2 : 9 566 €	Médec.	34 %	37 %	25 %	19 %
			C3 : 4 236 €	C3 : 12 183 €	Hospit.	34 %	32,5 %	36 %	35 %
			C4 : 5 697 €	C4 : 17 249 €	Aide à dom.	3 %	8 %	20 %	30 %
Verstappen <i>et al.</i> , 2004 (315) Pays-Bas	Société	Euros 1999	Direct :			% du coût direct total :			
			0-2 ans : 2 923 €			G1	G2	G3	G4
			2-6 ans : 1 967 €	Consult.	30 %	21 %	21 %	15 %	
			6-10 ans : 1 952 €	Médec.	27 %	17 %	9 %	24 %	
			> 10 ans : 3 778 €	Étab. de soins(1)		9 %	13 %	11 %	10 %
				Dispositifs et adapt. (2)	18 %	34 %	44 %	39 %	
				Coût addit. (3)	10 %	8 %	8 %	8 %	
Michaud <i>et al.</i> , 2003 (318) États-Unis	Société	Dollars 2001 convertis en euros 2001	Direct : 9 067,44 €		Médicaments : 66 % du coût direct total				

Les chiffres ont été convertis en euros de l'année d'étude sans tenir compte des taux d'actualisation.

- 1. Hospitalisations, urgences, centres de réhabilitations.
- 2. Dispositifs nécessaires pour effectuer les activités quotidiennes.
- 3. Transports, dépenses d'énergie supplémentaires (détails non précisés).

Limites des études internationales et validité externe

Les résultats des études internationales sont à interpréter avec précaution. En effet, quasiment toutes les études étaient fondées sur des données déclaratives de patients.

De plus ces données ne sont pas transposables au contexte français, les coûts engendrés étant différents d'un pays à l'autre. La diversité des résultats peut être expliquée par des différences méthodologiques :

- le mode de sélection des patients pouvait être différent (choix des critères d'inclusion des patients dans l'étude) ;
- les coûts retenus et leur valorisation n'étaient pas toujours les mêmes.

► Conclusion

En dépit des limites méthodologiques des études françaises et internationales, les résultats sont cohérents avec les pratiques constatées :

- le coût de la PR augmente avec la sévérité et l'ancienneté de la maladie ;
- les déterminants des coûts de la PR sont les variables cliniques et principalement l'incapacité fonctionnelle et la comorbidité ;
- l'arrivée des nouveaux traitements de fond (anti-TNF α) a modifié la structure des coûts, faisant des coûts médicamenteux le poste principal du coût direct total ;
- un faible pourcentage de patients concentrent les dépenses les plus coûteuses (études de l'Assurance maladie).

1.7.3 Évaluation économique des traitements de la PR en phase d'état

Depuis plusieurs années, une nouvelle classe de médicaments a fait son apparition parmi les différents moyens thérapeutiques du traitement de la PR : il s'agit des biothérapies (anakinra, anti-TNF alpha et, plus récemment, abatacept, rituximab).

L'efficacité clinique des biothérapies, en monothérapie ou en association avec un traitement de fond, a été démontrée dans la partie clinique.

Or ces nouveaux médicaments sont beaucoup plus chers que les traitements de fond traditionnels (méthotrexate : Cp 2,5 mg/5,39 € (20 cp) ou injectable IM = 2,25 € les 5 mg ou 3,91 € les 25 mg ; etanercept : 1 SC 50 mg/sem = 1 129,77 € les 50 mg ; adalimumab : 2 seringues = 1 175,38 € selon le Vidal).

L'objectif est ici d'évaluer si le coût élevé de ces médicaments est justifié par l'amélioration de l'état de santé du patient.

La recherche documentaire a identifié une revue de la littérature relative à l'anakinra et une revue de la littérature sur les anti-TNF alpha. Aucune étude sur le coût-efficacité de l'abatacept ou du rituximab n'a été identifiée.

► Évaluation économique de l'anakinra

La recherche documentaire a identifié une seule revue systématique de la littérature récente de bonne qualité méthodologique (140) évaluant l'efficacité clinique et économique de l'anakinra. Cette revue de la littérature datant de 2004 a été retenue pour les raisons suivantes :

- la recherche documentaire du NICE couvrait la période 2002-2004, permettant ainsi d'identifier toutes les études récentes ayant réalisé une évaluation économique de l'anakinra ;
- les bases de données interrogées étaient pour la plupart les bases de références en matière de revue de la littérature économique : Medline, Embase, *Health Economic Evaluation Database* (HEED) ;
- les articles retenus étaient sélectionnés à partir de la liste des critères de Drummond (319)³⁰ ;
- enfin, la présence d'un modèle comparant différents traitements et ayant pour objectif d'évaluer le rapport coût-efficacité de l'anakinra réalisé par les auteurs du NICE.

³⁰ Liste des critères de Drummond en annexe 12.

L'analyse se fondait sur :

- une revue des évaluations économiques existantes sur l'utilisation de l'anakinra dans la PR ;
- une analyse du modèle de décision analytique soumis par un laboratoire pharmaceutique ;
- et une description du modèle réalisé par les auteurs du NICE sur l'utilisation de l'anakinra chez les patients polyarthritiques ainsi que son analyse économique.

Résultats de l'analyse de la littérature

La recherche documentaire du NICE n'a identifié aucune étude évaluant le coût-efficacité de l'anakinra. Seuls deux résumés d'études (abstracts) ont été identifiés : l'un de Hochberg *et al.* (320) présentant une analyse de minimisation de coût ; et l'autre de Brennan *et al.* (321) développant un modèle qui comparait différentes stratégies thérapeutiques dont une avec anakinra. La première étude était fondée sur le taux de réponse de l'ACR³¹ d'un essai contrôlé randomisé évaluant l'étanercept, l'infliximab, l'anakinra et toutes les combinaisons avec le méthotrexate.

Des comparaisons indirectes ont montré que l'anakinra est associé à un coût élevé pour atteindre une amélioration de l'état de santé du patient (taux de réponse de l'ACR). Dans le modèle du deuxième résumé (Brennan *et al.*), les résultats suggèrent que l'anakinra est coût-efficace.

Ces résumés n'étant pas détaillés, ils apportaient peu d'informations.

Résultats du modèle de décision analytique

Le modèle de décision analytique soumis par un laboratoire pharmaceutique était un modèle de Markov. Ce modèle de Markov était fondé sur un modèle de Kobelt *et al.* (322,323). Ce dernier classifiait les patients en six stades de la maladie à partir du score HAQ³². Le modèle a incorporé deux situations pour chaque stade de la maladie : une situation où les patients sont sous anakinra et une autre situation où les patients ne sont pas sous anakinra. La durée du modèle était de 6 mois. Les résultats de ce modèle montraient que l'anakinra était plus efficace que les traitements de fond traditionnels. Les auteurs du modèle évaluaient son rapport coût-utilité à 16 545 £/QALY. Les résultats de ce modèle comportaient certaines limites : aucune comparaison n'étant possible lorsque les populations de chaque stratégie ne sont pas homogènes du point de vue de leur état de santé.

Résultats du modèle du NICE

Le modèle réalisé par les auteurs du NICE avait pour objectif d'évaluer le coût-efficacité d'une stratégie de traitement de la PR avec anakinra comparée à une stratégie de traitement sans anakinra. La perspective adoptée était celle du NHS. L'analyse économique était fondée sur le *Birmingham Rheumatoid Arthritis Model* (BRAM). Ce modèle est une version révisée d'un modèle utilisé pour l'évaluation de l'étanercept et de l'infliximab (324). Le BRAM est un modèle d'échantillonnage individuel. Plusieurs stades de la maladie étaient simulés avec les coûts et QALY correspondants. Les patients commençaient un traitement puis le continuaient ou l'abandonnaient (en cas de toxicité ou de perte d'efficacité) pour en commencer un autre. Les différents traitements de fond choisis et leur ordre d'administration étaient fondés sur une revue de la littérature (relative aux traitements des patients atteints de PR sous traitement de fond) et sur un sondage effectué auprès de rhumatologues de

31 Pour les critères ACR 20, on doit avoir : ≥ 20 % d'amélioration du nombre d'articulations douloureuses et ≥ 20 % d'amélioration du nombre de synovites, ≥ 20 % d'amélioration de 3 parmi les 5 items suivants : évaluation de la douleur par le patient (EVA), appréciation globale par le patient (EVA), appréciation globale par le praticien (EVA), autoquestionnaire évaluant le handicap fonctionnel, marqueur biologique de l'inflammation. Pour les critères ACR 50 et 70, il faut avoir respectivement 50 % et 70 % d'amélioration dans les différents items. Voir annexe 5.

32 Le score HAQ est largement utilisé dans les essais thérapeutiques comme critère de jugement. Il s'agit d'un autoquestionnaire de 20 items classés dans 8 domaines de la vie quotidienne. Voir annexe 7.

Grande-Bretagne en 2002 (325). Dans chaque cas, les auteurs ont fait une comparaison entre une stratégie avec anakinra et une stratégie sans anakinra. La stratégie avec anakinra prévoyait deux cas :

- un cas d'utilisation de l'anakinra au milieu de la stratégie thérapeutique (tableau 56) ;
- et un cas d'utilisation de l'anakinra à la fin de la stratégie thérapeutique (ce que les auteurs qualifient de dernière ligne).

Tableau 56. Utilisation de l'anakinra au milieu de la stratégie thérapeutique	
Stratégie 1	Stratégie 2
Sulfasalazine Méthotrexate (MTX) Léflunomide (Étanercept) Anakinra Sels d'or Azathioprine Ciclosporine (CyA) Combinaison MTX-CyA	Sulfasalazine MTX Hydroxychloroquine (HCQ) Sels d'or Léflunomide (Étanercept) Infliximab Anakinra Azathioprine Ciclosporine Combinaison MTX-CyA

Pour chaque stratégie (avec et sans anakinra), l'étanercept n'est pas obligatoirement inclus. Les coûts évalués comprenaient le prix du médicament ainsi que les coûts de surveillance. Une analyse de sensibilité a été réalisée, faisant varier les coûts et l'utilité pour chaque état de santé du modèle. Les résultats du modèle étaient présentés sous forme de comparaison (avec anakinra et sans anakinra). Pour chaque cas, le coût moyen par patient et le coût ajusté sur la qualité de vie était donné. Au total, huit comparaisons ont été effectuées. Le tableau 57 présente les résultats de la stratégie avec anakinra.

Tableau 57. Résultats de la stratégie avec anakinra					
Place de l'anakinra dans la stratégie	Stratégie	Inclusion de l'étanercept	Coût moyen par patient (£)	Qaly par patient	Coût par QALY (£/QALY)
Au milieu	1	OUI	9 477	0,016	604 000
		NON	9 647	0,025	379 000
	2	OUI	9 639	0,025	385 000
	(HCQ et sels d'or)	NON	9 843	0,035	278 000
En dernière ligne	1	OUI	11 508	0,088	131 000
		NON	11 682	0,111	105 000
	2	OUI	11 441	0,105	109 000
	(HCQ et sels d'or)	NON	11 551	0,109	106 000

Les auteurs concluent que l'anakinra présentait un meilleur rapport coût-utilité lorsqu'il était utilisé en dernière ligne (131 000 £/QALY contre 604 000 £/QALY lorsque l'anakinra était utilisé au milieu). Son ratio coût-utilité était plus élevé que celui de l'étanercept et de l'infliximab.

► **Évaluation économique des anti-TNF alpha (infliximab, étanercept, adalimumab)**

La recherche documentaire a identifié une revue systématique de la littérature récente (326), de bonne qualité méthodologique, évaluant l'efficacité clinique et économique des anti-TNF alpha. Cette revue de la littérature, datant de 2006 et provenant du NICE, a été retenue pour les raisons suivantes :

- la recherche documentaire du NICE couvrait une période suffisamment étendue (jusqu'en février 2005) pour pouvoir identifier toutes les études récentes évaluant le coût-efficacité de ces deux anti-TNFα ;
- les bases de données interrogées étaient principalement les bases de références en matière de revue de la littérature économique : Medline, Embase, Health *Economic Evaluation Database* (HEED) ;
- les articles retenus étaient sélectionnés à partir de la liste des critères économiques CHEC (*Consensus on Health Economic Criteria list*³³).

L'évaluation économique se fondait sur :

1. une revue des évaluations économiques existantes sur l'utilisation des anti-TNF dans la PR ;
2. une analyse des soumissions des industriels commercialisant ces anti-TNF ;
3. et une description du modèle BRAM (*Birmingham Rheumatoid Arthritis Model*).

Résultats de l'analyse de la littérature

La recherche documentaire du NICE a identifié 14 évaluations économiques (dont 4 non publiées). Toutes les études étaient de très bonne qualité méthodologique selon les auteurs du NICE (tableau 58) : elles remplissaient 15 des 19 critères de la liste CHEC.

³³ Liste des critères CHEC en annexe 13.

Tableau 58. Méthodologie des différentes études retenues				
Auteurs, année	Anti-TNF évalué	Analyse économique	Modèle utilisé	Horizon temporel
Choi <i>et al.</i> 2002	Étanercept	Coût-efficacité	Arbre décisionnel	6 mois
Brennan <i>et al.</i> 2004	Étanercept	Coût-utilité	Simulation d'événements discrets ³⁴	Toute la vie
Wong <i>et al.</i> 2002	Infliximab	Coût-utilité	Markov	Toute la vie
Kobelt <i>et al.</i> 2003	Infliximab	Coût-utilité	Markov	10 ans
Jobanputra <i>et al.</i> 2002	Étanercept, infliximab	Coût-utilité	Simulation d'événements discrets	Toute la vie
Kobelt <i>et al.</i> 2004	Étanercept, infliximab	Coût-utilité	Non précisé	Non précisé
Chiou <i>et al.</i> 2004	Étanercept, infliximab, adalumimab	Coût-utilité	Arbre décisionnel	1 an
Welsing <i>et al.</i> 2004	Étanercept	Coût-utilité	Markov	5 ans
Bansback <i>et al.</i> 2005	Étanercept, infliximab, adalumimab	Coût-utilité	Simulation d'événements discrets	Toute la vie
Kobelt <i>et al.</i> 2005	Étanercept	Coût-utilité	Markov	10 ans

Toutes les études sauf une utilisaient un modèle de décision analytique. La plupart des études ont calculé un ratio coût-utilité différentiel suggérant que l'utilisation des anti-TNF était en dessous de la limite d'acceptabilité³⁵. Des comparaisons directes entre les différents ratios de coût-utilité n'étaient pas possibles compte tenu de l'approche des modèles, de l'horizon temporel, du comparateur et de la perspective qui différaient selon les études. La

³⁴ Approche de modélisation qui permet, d'une part, un suivi de cohorte sur le long terme et, d'autre part, d'être en phase avec les différents paramètres influençant l'histoire naturelle de la maladie. Cette technique permet de conceptualiser l'histoire naturelle de la maladie ainsi que sa prise en charge par le suivi d'une série d'événements chronologiques permettant de distinguer des intervalles de temps d'une durée différenciée.

³⁵ Le NICE britannique considère ainsi qu'une valeur de 30 000 £ par QALY constitue une limite d'acceptabilité pour l'utilisation des nouveaux traitements (environ 44 100 €/QALY) (305).

plupart des données d'efficacité retrouvées dans les études provenaient de revues systématiques, d'essais cliniques, de méta-analyses...

Deux des 10 études étaient financées par le laboratoire pharmaceutique commercialisant le produit évalué. Il s'agissait d'analyses sur l'infliximab en association avec le méthotrexate.

Pour les 4 études évaluant l'efficacité de l'étanercept, les résultats étaient exprimés en termes de ratio coût-utilité différentiel estimé par le coût par QALY en fonction du DAS 28³⁶ pour une étude, et par le coût par QALY en fonction du taux de réponse de l'ACR pour les autres études. Les résultats divergeaient selon les études : certaines analyses rapportaient que le ratio coût-utilité des anti-TNF était acceptable (car ne dépassant pas la limite d'acceptabilité) alors que d'autres études rapportaient un ratio coût-utilité différentiel très élevé.

Tableau 59. Ratios coût-utilité des études		
Étude	Comparateur(s)	Coût/QALY
Étanercept, infliximab		
Jobanputra <i>et al.</i> 2002	Échec aux traitements de fond traditionnels	Etanercept : 83 095 £/QALY Infliximab : 115 937 £/QALY
Kobelt <i>et al.</i> 2004	Échec à au moins deux traitements de fond, incluant le MTX	Après 3 mois de traitement : 43 400 €/QALY Après 6 semaines de traitement : 36 900 €/QALY
Étanercept, infliximab, adalumimab		
Chiou <i>et al.</i> 2004	Anakinra	13 387 \$ US/QALY (étanercept) Adalumimab seul dominant 7 925 \$ US/QALY (étanercept + MTX) Adalumimab + MTX et infliximab + MTX dominant

³⁶ Le score d'activité de la maladie 28 (DAS 28) a été développé pour mesurer l'activité de la maladie chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et a été validé pour son utilisation dans des essais cliniques en combinaison avec les critères de réponse de EULAR. Le DAS 28 mesure le nombre d'articulations enflées et celles douloureuses à la pression (évalué en utilisant les comptes de 28 articulations), l'inflammation et l'activité générale de la maladie, y compris la mesure des niveaux de protéines C -réactives (CRP) du sérum. Le DAS 28 fournit un chiffre sur une échelle de 0 à10 indiquant l'activité actuelle de la polyarthrite rhumatoïde chez le patient. Un DAS 28 supérieur à 5,1 signifie une activité élevée de la maladie, alors qu'un DAS 28 inférieur à 3,2 indique une basse activité de la maladie. Un DAS 28 inférieur à 2,6 indique que la rémission a été obtenue. Voir annexe 1.

Tableau 59 (suite). Ratios coût-utilité des études		
Auteurs, année	Comparateur (s)	Coût/QALY
Bansback et al. 2005	Échec aux traitements de fond traditionnels	ACR 20/DAS 28 modérés : 34 167 €/QALY (adalimumab+MTX) 34 922 €/QALY (adalimumab+MTX) 35 760 €/QALY (etanercept + MTX) 48 333 €/QALY (infliximab + MTX) 41 561 €/QALY (adalimumab) 36 927 €/QALY (etanercept) ACR 20/DAS 28 modérés : 40 875 €/QALY (adalimumab + MTX) 44 018 €/QALY (adalimumab + MTX) 51 976 €/QALY (étanercept + MTX) 64 935 €/QALY (infliximab + MTX) 65 499 €/QALY (adalimumab) 42 480 €/QALY (étanercept)

Résultats des soumissions des industriels

Les industriels commercialisant les anti-TNF ont également soumis des modèles au NICE. Trois modèles ont été soumis : un pour l’adalimumab, un pour l’étanercept et le dernier pour l’infliximab (tableau 60).

Tableau 60. Méthodologie et résultats des soumissions des industriels			
	Adalimumab	Étanercept	Infliximab
Anti-TNF	Adalumimab en association avec le MTX	Six stratégies thérapeutiques avec combinaison étanercept/MTX en première, deuxième ou troisième ligne	Infliximab en association avec le MTX
Comparateur	Trois stratégies thérapeutiques sans utilisation de l’adalimumab	Six stratégies thérapeutiques sans utilisation de l’étanercept	MTX seul
Caractéristiques des patients	Patients polyarthritiques âgés de 55 ans en moyenne, 77 % de femmes, échec à trois traitements de fond y compris le MTX	Patients atteints de PR âgés de 53 ans en moyenne (en accord avec les patients de l’étude TEMPO)	Deux groupes de patients : PR active malgré le traitement de fond ; PR débutante active sévère
Type d’analyse	Analyse coût-utilité	Analyse coût-utilité	Analyse coût-utilité
Modèle utilisé	Modèle de transition : 10 000 patients	Modèle de Markov : cycles de 6 mois et 10 000 patients	Modèle de Markov : cycles de 6 mois, fondé sur étude ARAMIS
Horizon temporel	Toute la vie	Toute la vie	Toute la vie
Résultats	17 860 £/QALY	1 ^{re} ligne : 16 000 £/QALY, 2 ^e ligne : 20 000 £/QALY, 3 ^e ligne : 18 000 £/QALY.	INF + MTX (patients habitués au MTX) : 6 228 £/QALY, INF + MTX (patients naïfs au MTX) : 16 766 £/QALY, INF + MTX (patients naïfs au MTX + CRP ³⁷) : 13 000 £/QALY

L’adalimumab était efficace en quatrième ligne pour l’ACR 50 avec un ratio coût-utilité différentiel de 17 860 £ par QALY. Associé au méthotrexate, il était efficace en troisième ligne pour l’ACR 20. Les auteurs de cette soumission concluaient que l’adalimumab devait être considéré comme coût-efficace par rapport aux traitements de fond traditionnels. L’étanercept est plus efficace en première ligne (16 000 £/QALY contre 20 000 £/QALY en deuxième ligne et 18 000 £/QALY en troisième ligne). L’infliximab associé au méthotrexate chez des patients ayant une inflammation biologique était plus efficace que le méthotrexate seul. Les conclusions provenaient des laboratoires qui commercialisent les anti-TNF étudiés, les résultats sont par conséquent à interpréter avec précaution.

Résultats du modèle du NICE

Le modèle réalisé par le NICE prenait en considération l’amélioration de la qualité de vie et la mortalité mais ne tenait pas compte des effets des anti-TNF sur les articulations. L’objectif du modèle était d’évaluer le coût-efficacité en ajoutant un anti-TNF à un traitement existant

³⁷ Taux de protéine C réactive.

pour la prise en charge de la PR et de comparer les effets à une prise en charge sans ajout d'anti-TNF. La perspective adoptée était celle du NHS.

L'analyse utilisait une version actualisée du BRAM (utilisé également dans l'évaluation de l'anakinra). Tous les patients étaient suivis jusqu'à leur décès.

Plusieurs stratégies étaient évaluées : avec ou sans anti-TNF alpha. Ces derniers pouvaient être introduits au début (première ligne), au milieu ou à la fin de la stratégie thérapeutique (dernière ligne).

Les coûts évalués comprenaient le prix du médicament et les coûts de surveillance.

Une analyse de sensibilité a été réalisée, faisant varier les coûts et l'utilité pour chaque état de santé du modèle.

Pour chaque cas, le coût moyen par patient et le coût ajusté sur la qualité de vie sont donnés (tableau 61).

Tableau 61. Ratios coût-utilité pour chaque anti-TNF					
Anti-TNF	Comparateur	Coût par QALY (£ 2004)			Première ligne (PR débutante)
		Troisième ligne (données de PR en phase d'état)	Dernière ligne	Troisième ligne (données de PR au début)	
Adalimumab (sans MTX)	Stratégie médicamenteuse sans anti-TNF	140 000	40 000	35 000	53 000
Étanercept (sans mtx)		47 000	24 000	30 000	49 000
Adalimumab (avec MTX)		64 000	30 000	30 000	170 000
Étanercept (avec MTX)		50 000	24 000	28 000	78 000
Infliximab (avec MTX)		140 000	38 000	30 000	650 000

Les résultats du modèle sont en faveur d'une utilisation des anti-TNF alpha en dernière ligne.

Limites générales de la revue du NICE :

- peu d'études comparaient les anti-TNF entre eux, il existait seulement des études comparant les anti-TNF avec d'autres traitements de fond ;
- il aurait été intéressant de réaliser des études de long terme sur la qualité de vie des patients et sur l'impact des DMARD sur la qualité de vie ;
- le modèle ne prenait pas en compte les effets des anti-TNF sur les articulations.

Conclusion du rapport du NICE

La revue systématique de la littérature du NICE ne permettait pas de conclure sur le rapport coût-efficacité des anti-TNF : pour certains auteurs l'utilisation d'anti-TNF avait un bénéfice économique, son ratio coût-utilité étant acceptable, et pour d'autres, le ratio coût-utilité

différentiel était beaucoup plus élevé. Les résultats des soumissions des industriels sont à interpréter avec précaution compte tenu qu'ils évaluaient les produits qu'ils commercialisent. Les résultats de l'analyse économique fondée sur le BRAM étaient compatibles avec les données d'efficacité clinique issues de la revue de la littérature. Les auteurs du NICE ont conclu que les anti-TNF étaient plus coût-efficaces lorsqu'ils étaient utilisés en dernière ligne. Le ratio coût-utilité différentiel de l'étanercept était significativement plus faible que celui des deux autres anti-TNF : l'étanercept pourrait par conséquent être l'anti-TNF de choix.

1.7.4 Coût de la stratégie thérapeutique de la PR

L'évaluation économique du NICE sur les anti-TNF alpha a présenté l'étanercept comme l'anti-TNF de choix. En France, il n'existe pas d'évaluation économique sur les anti-TNF alpha et on pourrait supposer que, à efficacité clinique équivalente, le prix du médicament est un critère de choix déterminant chez les médecins prescrivant des anti-TNF.

L'étude du coût d'un traitement ne comprend pas uniquement le prix du médicament, il comprend également le coût de son administration, et de sa surveillance : on parle du coût de la stratégie thérapeutique :

- le coût du traitement varie en fonction des différentes modalités d'administration des anti-TNF alpha. L'infliximab (Remicade®) est réservé à l'usage hospitalier en raison de son mode d'administration : par perfusion intraveineuse de 2 heures. L'étanercept (Enbrel®) et l'adalimumab (Humira®) sont disponibles en officine de ville et s'administrent par injection sous-cutanée. Les patients traités par infliximab doivent être hospitalisés alors que les patients sous étanercept et adalimumab vont avoir recours à une infirmière à domicile.

De plus, en France, les coûts des traitements ne sont pas financés de la même manière : les dépenses pour l'infliximab, toujours injecté en milieu hospitalier, sont pris en compte dans le budget global de l'hôpital alors que l'étanercept et l'adalimumab, qui peuvent être injectés en sous-cutané à domicile, sont financés par l'enveloppe des soins de ville.

L'objectif de cette partie est de comparer le coût de la stratégie thérapeutique liée à l'utilisation des anti-TNF alpha.

La recherche documentaire a identifié une seule étude française (327) évaluant le coût de la stratégie thérapeutique des anti-tnf alpha. L'étude de Fautrel *et al.* (327) datait de 2005 et comparait les coûts de l'infliximab et de l'étanercept en pratique quotidienne au sein de trois services de rhumatologie répartis sur le territoire français. Le point de vue adopté était celui de l'Assurance maladie. Il s'agissait d'une analyse rétrospective des dossiers de 60 patients atteints de PR et traités par biothérapies depuis au moins 1 an.

Le tableau 62 présente les postes de coût retenus pour chaque anti-TNF. L'analyse des coûts portait uniquement sur les coûts différentiels (les coûts liés au diagnostic et au bilan préthérapeutique ont été exclus par exemple). Les coûts indirects n'ont pas été retenus.

Tableau 62. Méthode de calcul des coûts		
Coût total du traitement	Infliximab	Étanercept
Coût moyen du médicament	Nombre moyen de perfusions Posologie moyenne par perfusion Dose annuelle du médicament	Nombre moyen d'injections Posologie moyenne par injection Dose annuelle du médicament
Coût de la dispensation		Marge de distribution : marge supplémentaire de 15 % prise par l'hôpital (sortie de réserve)
Coût de l'administration et du suivi	Nombre moyen d'injections par an Coût d'une journée d'hospitalisation	Nombre moyen d'injections par an Coût d'une infirmière à domicile
Coût des transports domicile-hôpital	Coût des transports domicile-hôpital	Coût du déplacement
Coût du traitement associé	Par méthotrexate	Par méthotrexate

Les coûts de traitement pour les deux médicaments sont quasi identiques (tableau 63), il n'y a pas de différence statistiquement significative selon les auteurs ($p = 0,6$, test de Mann-Whitney).

Le coût moyen du médicament représentait la partie la plus importante du coût global du traitement (70 % pour l'infliximab et 76 % pour l'étanercept).

Le coût annuel global moyen des deux traitements variait selon les centres : entre 16 566 € et 24 313 € pour l'infliximab et entre 16 069 € à 24 383 € pour l'étanercept.

Ces différences pouvaient s'expliquer par :

- le poids du patient pour l'infliximab ;
- les différentes marges de distribution pour l'étanercept ;
- le type d'hospitalisation choisi (classique ou de jour pour l'infliximab ; pour l'étanercept, un suivi mensuel en hospitalisation de jour multiplie ces coûts par 8).

Tableau 63. Résultats de l'étude de Fautrel <i>et al.</i> (327)		
	Infliximab (% du coût global)	Étanercept (% du coût global)
Coût moyen du médicament	13 604 € (69,9 %)	15 080 € (76,5 %)
Coût de la dispensation	0 (0 %)	1 174 € (6,0 %)
Coût de l'administration et du suivi	5 147 € (26,4 %)	2 459 € (12,9 %)
Coût des transports domicile-hôpital	666 € (3,4 %)	897 € (4,6)
Coût du traitement associé au méthotrexate	53 € (0,3 %)	9 € (0,0 %)
Coût global du traitement par an	19 469 €	19 619 €

Limites de l'étude

Cette étude comportait deux limites :

- les coûts indirects, en termes de perte de productivité liée à la durée d'hospitalisation (de jour ou de nuit), n'ont pas été évalués sachant que 41 % des patients de l'échantillon étaient encore en activité ;
- le coût lié aux effets indésirables des traitements n'a pas été évalué.

Conclusion

Selon les auteurs, il n'y a pas de différence significative entre le coût du traitement de l'infliximab et celui de l'étanercept. Cette absence de différence s'expliquerait par le fait que le prix de l'infliximab est inférieur à celui de l'étanercept ce qui contre-balance les coûts induits par les hospitalisations nécessaires pour les perfusions d'infliximab. D'autres études seraient nécessaires pour confirmer ces résultats.

1.7.5 Conclusion générale

L'évaluation économique de la PR en phase d'état a montré un coût élevé de cette pathologie avec une part importante des coûts directs médicaux imputable aux médicaments. Cette nouvelle structure de coût est due à l'arrivée sur le marché de nouvelles thérapeutiques coûteuses : les biothérapies. Selon les études internationales, les anti-TNF alpha seraient plus coût-efficaces que les traitements de fond traditionnels (en dernière ligne). Un rapport du NICE présentait l'étanercept comme l'anti-TNF ayant le meilleur ratio coût-utilité mais les conclusions des analyses coût-efficacité n'étaient pas convergentes. En France, il n'y a pas d'études évaluant le ratio coût-efficacité des anti-TNF alpha. Cependant, une étude française datant de 2005 a comparé le coût de la stratégie thérapeutique de deux anti-TNF alpha à efficacité clinique équivalente. Les résultats ont démontré qu'on ne pouvait pas différencier un anti-TNF par rapport à un autre sur le seul critère du prix, le mode d'administration ayant un impact sur le coût total de traitement.

Glossaire

Sigle	Libellé
ACR	<i>american college of rheumatology</i>
ADA	adalimumab
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AKA	antikératine
Anti-CCP	anticorps antipeptide cyclique citrulliné
APF	antipérinucléaire
CRP	protéine c réactive
CsA	ciclosporine
DAS	<i>disease activity score</i>
DMO	densité minérale osseuse
DOX	doxycycline
ELISA	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i>
ETN	étanercept
EVA	échelle visuelle analogique
FAN	facteur antinucléaire
FR	facteur rhumatoïde
HAQ	<i>health assessment questionanire</i>
HLA	<i>human leukocyte antigen</i>
IC	intervalle de confiance
INF	infiximab
IRR	risque relatif d'incidence
IPP	interphalangienne proximale
IRM	imagerie par résonance magnétique
MCP	métacarpophalangienne
MIN	minocycline
MTP	métatarsophalangienne
MTX	méthotrexate
NAD	nombre d'articulations douloureuses
NAG	nombre d'articulations gonflées
NNH	nombre de sujets à traiter pour obtenir un événement
NNT	nombre de sujets à traiter pour éviter un événement
NSN	nombre de sujets nécessaire
OR	<i>Odds-ratio</i>
P	prednisolone
PR	polyarthrite rhumatoïde
RhII	rhumatisme inflammatoire indéterminé
RM	raideur matinale
Se	sensibilité
SLZ	salazopyrine
SO	sels d'or
Sp	spécificité
VPN	valeur prédictive négative
VPP	valeur prédictive positive
VS	vitesse de sédimentation

Annexe 1. DAS 44, DAS 28

Références (286-288,328-331)

1. Le DAS 44 (*Disease Activity Score*) est un indice composite d'activité de la PR élaboré par l'EULAR (*European League against rheumatism*) développé initialement pour 44 articulations pour le nombre de synovites et 53 sites de l'indice de Ritchie (annexe 4).

Le calcul du DAS se fait selon l'une des formules suivantes en fonction des critères pris en compte :

$$\text{DAS} = [0,53938 \sqrt{\text{indice de Ritchie}}] + [0,06465 \sqrt{(\text{nombre de synovites})}] + [0,330 \text{ Ln (vitesse de sédimentation)}] + [0,00722 (\text{appréciation globale de la maladie par le patient, voir l'annexe 3})].$$

$$\text{DAS} = [0,53938 \sqrt{\text{indice de Ritchie}}] + [0,06465 \sqrt{(\text{nombre de synovites})}] + [0,330 \text{ Ln (vitesse de sédimentation)}] + 0,024.$$

Trois niveaux d'activité ont été définis pour la :

- PR de faible niveau d'activité : $\text{DAS} \leq 2,4$;
- PR modérément active : $2,4 < \text{DAS} \leq 3,7$;
- PR active : $\text{DAS} > 3,7$.

L'évaluation de la réponse thérapeutique entre 2 mesures.

- ◆ La mesure de l'efficacité thérapeutique sur l'activité de la maladie :
 - Lorsque le score du DAS final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 2,4 :
 - o une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du DAS 28 supérieure à 1,2 ;
 - o une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 0,6 et inférieure ou égale à 1,2 ;
 - o une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.
 - Lorsque le score du DAS final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 3,7 et supérieur à 2,4 :
 - o une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 au moins supérieure à 0,6 ;
 - o une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.
 - Lorsque le score du DAS final (deuxième mesure) est supérieur à 3,7 :
 - o une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS supérieure à 1,2 ;
 - o une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS inférieure ou égale à 1,2.

La valeur du seuil de rémission définie pour le DAS est la suivante :

- $\text{DAS} < 1,6$.

2. Le DAS 28 correspond à une simplification du DAS. L'analyse articulaire se fait sur 28 sites articulaires (10 métacarpophalangiennes, 8 interphalangiennes proximales des mains, 2 interphalangiennes du pouce, 2 poignets, 2 genoux, 2 coudes, 2 épaules). Il prend en compte le nombre de synovites et d'articulations douloureuses à la palpation (indice de Ritchie), le résultat de la vitesse de sédimentation et l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique.

Le calcul du DAS 28 se fait selon la formule suivante :

$$\text{DAS 28} = [0,56 \sqrt{\text{TJC}}] + [0,28 \sqrt{\text{SJC}}] + [0,7 \text{ Ln (vitesse de sédimentation)}] + [0,014 \text{ (appréciation globale de la maladie par le patient)}].$$

Il existe une correspondance entre le DAS et le DAS 28 selon la formule décrite ci-dessous :
$$\text{DAS 28} = 1,072 \times \text{DAS} + 0,938.$$

Définition du niveau d'activité avec le DAS 28 :

- PR de faible niveau d'activité : $\text{DAS 28} \leq 3,2$;
- PR active : $\text{DAS 28} > 3,2$;
- PR modérément active : $3,2 < \text{DAS 28} \leq 5,1$;
- PR très active : $\text{DAS 28} > 5,1$.

L'évaluation de la réponse thérapeutique est identique à celle du DAS.

- ◆ La mesure de l'efficacité thérapeutique sur l'activité de la maladie :
 - Lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 3,2 :
 - o une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du DAS 28 supérieure à 1,2 ;
 - o une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 0,6 et inférieure ou égale à 1,2 ;
 - o une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.
 - Lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 5,1 et supérieur à 3,2 :
 - o une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 au moins supérieure à 0,6 ;
 - o une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.
 - Lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est supérieur à 5,1 :
 - o une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 1,2 ;
 - o une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 1,2.

La valeur du seuil de rémission définie pour le DAS 28 est la suivante :

$\text{DAS 28} < 2,6.$

Un DAS 44 et un DAS 28 modifié et ayant la même valeur ont été définis en remplaçant la VS par la CRP.

Annexe 2. Critères EULAR

Critères d'activité et de réponse EULAR (*European League Against Rheumatism*)

L'activité de la PR pour le DAS 28 et le DAS 44 selon les critères européens EULAR est classée ainsi :

Activité de la PR	Score DAS 28	Score DAS 44
Rémission	DAS 28 < 2,6	DAS < 1,6
Faible	2,6 ≤ DAS 28 ≤ 3,2	1,6 ≤ DAS ≤ 2,4
Modérée	3,2 ≤ DAS 28 ≤ 5,1	2,4 ≤ DAS ≤ 3,7
Forte	DAS 28 > 5,1	DAS > 3,7

La réponse thérapeutique EULAR sur l'activité de la maladie, entre 2 mesures selon l'évolution du DAS 28 au cours d'une période, est qualifiée comme suit :

Activité de la PR (score actuel)	Diminution du score DAS 28		
	> 1,2	> 0,6 et ≤ 1,2	≤ 0,6
Faible	bonne	modérée	nulle
Modérée	modérée		
Forte		nulle	

L'évaluation de la réponse thérapeutique sur l'activité de la maladie entre 2 mesures du DAS 28 peut se libeller également ainsi.

Lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 3,2 :

- une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du DAS 28 supérieure à 1,2 ;
- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 0,6 et inférieure ou égale à 1,2 ;
- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.

Lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 5,1 et supérieur à 3,2 :

- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 au moins supérieure à 0,6 ;
- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.

Lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est supérieur à 5,1 :

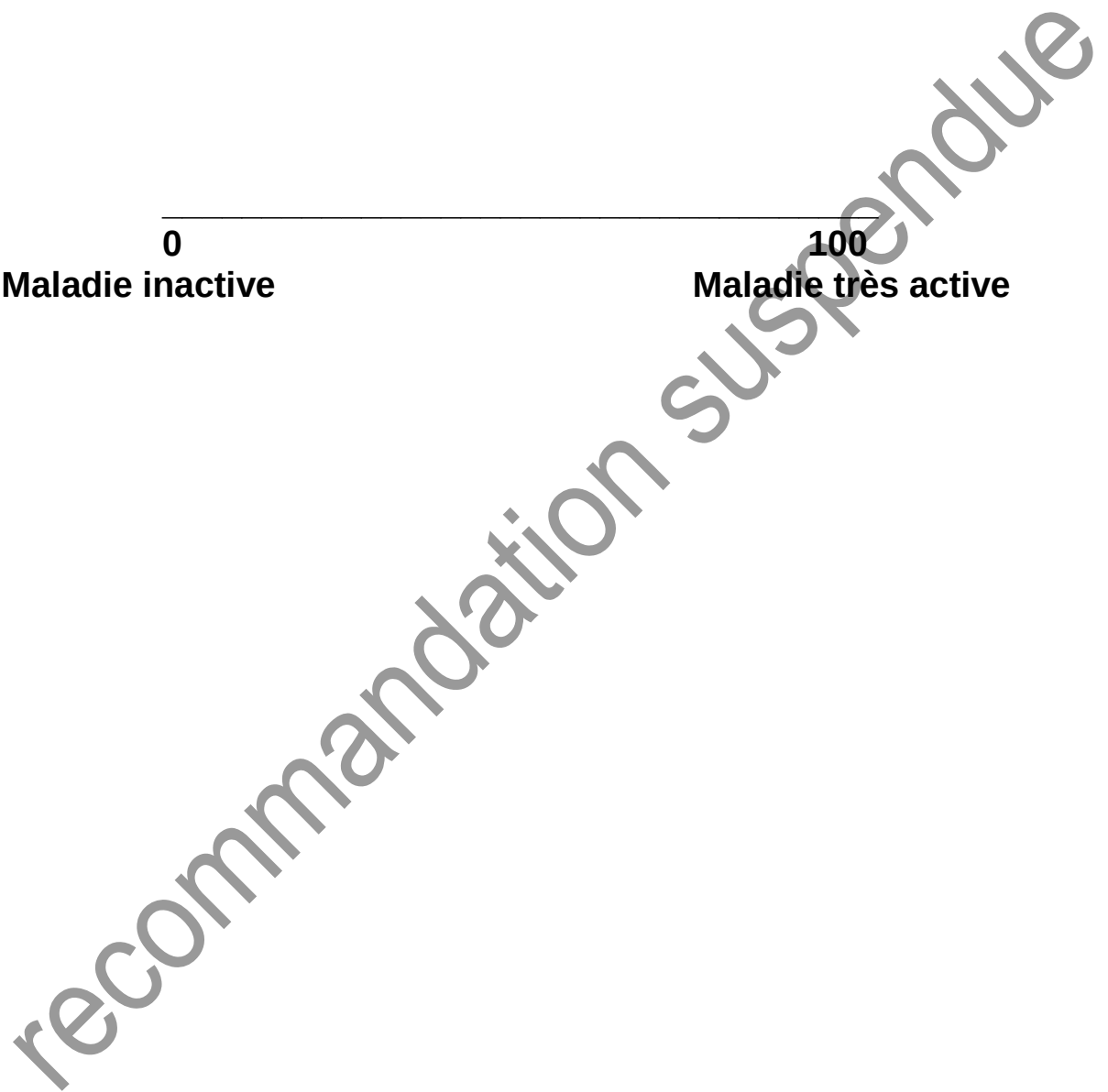
- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 1,2 ;
- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 1,2.

Annexe 3. EVA appréciation globale de la maladie par le patient

L'appréciation globale de l'activité de la maladie par le patient. Il s'agit d'une échelle visuelle analogique horizontale de 10 cm, portant la mention « maladie inactive » à l'extrémité gauche et « maladie très active » à droite.

La question à formuler au patient est :

« En tenant compte de votre douleur et des conséquences de votre douleur et des conséquences de votre polyarthrite sur votre vie quotidienne, conjugale, familiale et sociale, comment évalueriez-vous l'activité de votre polyarthrite durant la semaine précédente sur cette échelle où 0 représente une maladie inactive et 100 une maladie très active ? »



Annexe 4. Indices articulaires - Indice de Ritchie

L'indice porte sur 53 articulations (332) : temporomandibulaires, acromioclaviculaires, sterno-costoclaviculaires, épaules, coudes, poignets, métacarpophalangiennes (MCP), interphalangiennes proximales (IPP) des doigts, hanches, genoux, chevilles, sous-taliennes, médiopieds, métatarsophalangiennes (MTP).

Les articulations IPP des doigts, MCP, MTP, temporomandibulaires, acromioclaviculaires, sternocostoclaviculaires sont examinées et chiffrées en groupe. Le score le plus élevé d'une articulation particulière vaut pour l'ensemble du groupe.

La douleur articulaire évaluée dans chaque articulation va de 0 à 3 :

- « 0 » : pas de douleur ;
- « 1 » : douleur à la palpation ;
- « 2 » : douleur et sursaut ;
- « 3 » : sursaut et retrait.

Le nombre d'articulations gonflées :

chaque articulation est évaluée quant à la présence (« 1 ») ou non (« 0 ») d'un gonflement sur les sites articulaires étudiés.

Annexe 5. Critères de classification ACR

Les critères ACR (*American College of Rheumatology*) (333) sont des outils de classification de la PR. Ils comprennent :

- des critères cliniques :
 - la raideur matinale (articulaire ou périarticulaire) d'au moins une heure,
 - une arthrite d'au moins 3 articulations (gonflement simultané, observé par un médecin par hypertrophie des tissus mous ou épanchement hors hypertrophie osseuse, sur 14 sites articulaires possibles [interphalangiennes proximales, métacarpophalangiennes, poignets, coudes, genoux, chevilles, métatarsophalangiennes],
 - une arthrite touchant la main (sites articulaires concernés : les poignets, les métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales),
 - une arthrite symétrique.

Ces critères doivent exister depuis au moins 6 mois.

Il s'y ajoute un autre critère clinique, celui relatif à la présence de nodules rhumatoïdes définis comme des nodules sous-cutanés par un médecin, sauf ceux situés sur les crêtes osseuses, les faces d'extension ou périarticulaires ;

- un critère biologique : la présence du facteur rhumatoïde à titre élevé par toute technique donnant un résultat positif chez moins de 5 % de la population normale ;
- un critère radiologique : la présence de lésions typiques de la PR sur les radiographies des mains et poignets, paume contre plaque : érosions osseuses, déminéralisation en bande indiscutable.

Il faut 4 critères pour avoir une sensibilité de 91,2 % et une spécificité de 89,3 %.

Une version de ces critères sous forme d'arbre décisionnel est disponible permettant une classification en PR avec une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 89,3 %. Il n'a pas été possible de reproduire ce dernier, en raison du refus de reproduction par l'ACR.

Annexe 6. Les scores. CDAI et SDAI

Références : Smolen *et al.* (290), Aletaha *et al.* (334,335)

1- **Le SDAI (*Simplified Disease Activity Index*)** est un indice composite d'activité de la PR.

Le calcul se fait selon la formule suivante :

SDAI : nombre de synovites (sur 28)

+ nb d'articulations douloureuses à la pression (sur 28)

+ appréciation globale de l'activité par le patient (EVA de 0 à 10 en cm)

+ appréciation globale de l'activité par le médecin (EVA de 0 à 10 en cm)

+ CRP (mg/dl).

La rémission est définie par un score de SDAI ≤ 26 .

Un faible niveau d'activité est défini par un score de SDAI ≤ 11 .

Un niveau moyen d'activité est défini par un score de SDAI ≤ 26 .

Un fort niveau d'activité est défini par un score de SDAI > 26 .

Le CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) est un indice composite d'activité de la PR. Le calcul se fait selon la formule suivante :

CDAI : nombre de synovites (sur 28)

+ nb d'articulations douloureuses à la pression (sur 28)

+ appréciation globale de l'activité par le patient (EVA de 0 à 10 en cm)

+ appréciation globale de l'activité par le médecin (EVA de 0 à 10 en cm).

La rémission est définie par un score de CDAI $\leq 2,8$.

Un faible niveau d'activité est défini par un score de CDAI ≤ 10 .

Un niveau moyen d'activité est défini par un score de CDAI > 10 .

Annexe 7. Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Référence : Guillemin *et al.*

Il s'agit d'un outil d'incapacité fonctionnelle spécifique de la polyarthrite rhumatoïde (336).

L'évaluation porte sur la semaine écoulée et porte sur 8 domaines étudiant l'activité physique. Pour chacun des domaines d'activité, 2 à 3 items sont décrits.

Quatre types de réponses sont possibles : cotation de 0 à 3 (sans aucune difficulté, avec quelque difficulté, avec beaucoup de difficulté, incapable de le faire).

Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score de « 3 » correspond à une incapacité maximale.

HAQ

Ce questionnaire est destiné à connaître les répercussions de votre maladie sur vos capacités à effectuer les activités de la vie quotidienne. Répondez à toutes les questions et n'hésitez pas à ajouter vos commentaires au dos de ce questionnaire.

Veillez indiquer d'une croix (x) la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
■ S'HABILLER ET SE PRÉPARER : êtes-vous capable de :				
- vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?	☐	☐	☐	☐
- vous laver les cheveux ?	☐	☐	☐	☐
■ SE LEVER : êtes-vous capable de :				
- vous lever d'une chaise ?	☐	☐	☐	☐
- vous mettre au lit et vous lever du lit ?	☐	☐	☐	☐
■ MANGER : êtes-vous capable de :				
- couper votre viande ?	☐	☐	☐	☐
- porter à la bouche une tasse ou un verre bien plein ?	☐	☐	☐	☐
- ouvrir une « brique » de lait ou de jus de fruits ?	☐	☐	☐	☐
■ MARCHER : êtes-vous capable de :				
- marcher en terrain plat à l'extérieur ?	☐	☐	☐	☐
- monter cinq marches ?	☐	☐	☐	☐
■ HYGIÈNE : êtes-vous capable de :				
- vous laver et vous sécher entièrement ?	☐	☐	☐	☐
- prendre un bain ?	☐	☐	☐	☐
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?	☐	☐	☐	☐
■ ATTEINDRE ET ATTRAPER UN OBJET : êtes-vous capable de :				
- atteindre et prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?	☐	☐	☐	☐
- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?	☐	☐	☐	☐
■ PRÉHENSION : êtes-vous capable de :				
- ouvrir une porte de voiture ?	☐	☐	☐	☐
-dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?	☐	☐	☐	☐
- ouvrir et fermer un robinet ?	☐	☐	☐	☐

Veillez indiquer d'une croix (x) la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
■ AUTRES ACTIVITÉS : êtes-vous capable de :				
- faire vos courses ?	☐	☐	☐	☐
- monter et descendre de voiture ?	☐	☐	☐	☐
- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?	☐	☐	☐	☐
■ Veuillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :				
☐ canne(s)	☐ accessoires pour s'habiller (crochet à bouton, crochet à fermeture Éclair, chausse-pied à long manche, etc.)			
☐ déambulateur	☐ ustensile spécialement adapté			
☐ béquilles	☐ chaise spécialement adaptée			
☐ chaise roulante	☐ autres (préciser)			
■ Veuillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :				
☐ s'habiller et se préparer	☐ manger			
☐ se lever	☐ marcher			
■ Veuillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :				
☐ siège de WC surélevé	☐ poignée ou barre de baignoire			
☐ siège de baignoire	☐ instrument à long manche pour attraper les objets			
☐ ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	☐ instrument à long manche dans la salle de bains			
☐ autres (préciser) :				
■ Veuillez indiquer d'une croix les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :				
☐ hygiène	☐ saisir et ouvrir des objets			
☐ atteindre et attraper un objet	☐ courses et tâches ménagères			

Adaptation française du HAQ Disability Index, CHRU Nancy, 1990.

Annexe 8. Les traitements de fond : posologie, indication et contre-indications

Tableau 54. Posologie, indication et contre-indications

Traitement	Forme galénique Posologie	Indication	Contre-indication
ARAVA® léflunomide	Cp 10, 20, 100 mg	La polyarthrite rhumatoïde active, en tant que traitement de fond	Hypersensibilité au léflunomide (notamment antécédent de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ou érythème polymorphe) ou à l'un des excipients Insuffisance hépatique État d'immunodéficience grave, par exemple patients atteints du sida Dysfonction médullaire grave, ou une anémie, une leucopénie, une neutropénie, ou une thrombopénie profonde d'origine autre que la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique Infections graves Insuffisance rénale modérée à sévère, hypoprotéinémie sévère Femmes enceintes ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable pendant le traitement par le léflunomide et aussi longtemps que les taux plasmatiques du métabolite actif du léflunomide sont supérieurs à 0,02 mg/l Grossesse Femmes en cas d'allaitement.
	10 à 20 mg par j		
ENBREL® étanercept 4 flacons et seringues	1 SC 25 mg 2 fois/sem	Seul ou en association avec le MTX dans la PR modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients Septicémie ou risque de septicémie Un traitement ne devrait pas être initié chez des patients ayant une infection évolutive, y compris les infections chroniques ou localisées
	1 SC 50 mg/sem	PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le MTX	
HUMIRA® adalimumab 2 seringues 1 175,38 €	1 SC 40 mg/2 sem	PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX, est inadéquate	Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV)
	1 SC 40 mg/sem si monothérapie	PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le MTX (NR)	

Traitement	Forme galénique Posologie	Indication	Contre-indication
MÉTHOTREXATE BELLON® Cp injectable	Cp 2,5 mg injectable IM 5 mg, 25 mg	Formes sévères, actives de PR de l'adulte 7,5 à 15 mg/semaine Paliers progressifs de 2,5 à 5 mg / sem pendant 4-6 semaine Si échec partiel ou inefficacité, augmentation par paliers de 2,5 à 5 mg à partir du 3 ^{ème} mois sans dépasser 25 mg/semaine	Allergie connue au MTX ou à l'un des excipients du produit Insuffisance rénale sévère Atteinte hépatique sévère Insuffisance respiratoire chronique Grossesse, allaitement, femmes et hommes en âge de procréer et ne prenant pas de contraception fiable Phénytoïne ou fosphénytoïne à visée prophylactique, vaccin contre la fièvre jaune, probenécide, triméthoprim (seul ou associé au sulfaméthoxazole), salicylé si dose MTX supérieure à 15 mg Phénylbutazone En cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé
METOJECT® MTX	SC ou IM 7,5 mg 10 mg 15mg 20mg 25 mg Avis pour la Commission de Transparence en cours.	PR active et sévère de l'adulte	Allergie connue au MTX ou à l'un des excipients du produit Insuffisance hépatique Insuffisance rénale (clairance < 20 ml/min) Anomalies préexistantes de la crase sanguine, telles qu'hypoplasie de la moelle osseuse, leucopénie, thrombocytopénie ou anémie importante Infections sévères, aiguës ou chroniques, telles que la tuberculose et l'atteinte par le VIH Ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro- intestinale évolutive avérée Grossesse, allaitement Vaccination concomitante par des vaccins vivants
NEORAL® ciclosporine 60 capsules (10 mg) (25 mg) (50 mg) (100 mg) SANDIMMUN® ciclosporine 50 capsules (25 mg) (50 mg)	Dose initiale : 2,5 mg/kg/j Dose max : 5 mg/kg/j Évaluation à 12 semaines Adaptation dose en fonction du rapport bénéfice/ tolérance Association au	Formes actives et sévères de PR en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de CI des traitements classiques, y compris le MTX	Absolues Hypersensibilité connue à la ciclosporine Millepertuis, stiripentol, bosentan, rosuvastatine Relatives Erythromycine, nifédipine, diurétiques épargneurs de potassium, orlistat, sels de potassium

Traitement	Forme galénique Posologie	Indication	Contre-indication
(100 mg)	CS à faibles doses et/ou aux AINS		
NOVATREX® méthotrexate (12 cp)	Cp 2,5 mg 7,5 à 15 mg/sem Augmentation progressive par paliers de 2,5 à 5 mg/sem durant 4 à 6 semaines	PR	Insuffisance rénale sévère Atteinte hépatique sévère, insuffisance hépatocellulaire Insuffisance respiratoire chronique Grossesse, allaitement Vaccin contre la fièvre jaune, probénécide, triméthoprim (seul ou associé au sulfaméthoxazole), phénylbutazone, aspirine si dose MTX supérieure à 15 mg Syndrome d'immunodéficience acquise Allergie connue au MTX ou à l'un des excipients
PLAQUENIL® hydroxychloroquine (30 cp)	Cp 200 mg 2 à 3 cp/j en traitement d'attaque en 2 ou 3 prises puis 1 à 2 cp/j en tt d'entretien en 1 ou 2 prises	Traitement symptomatique d'action lente de la PR	Rétinopathies Hypersensibilité à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine ou à l'un des autres constituants de ce médicament Allaitement Enfant de moins de 6 ans
REMICADE® infliximab Flacon 100 mg Délivrance hospitalière uniquement	3 mg/kg IV 2 h S0, S2, S6, puis toutes les 8 semaines	PR en association avec le MTX	Patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères telles que sepsis, abcès et infections opportunistes Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (NYHA classes III/IV) Patients ayant des ATCD d'hypersensibilité à l'infliximab, protéines murines ou à l'un des excipients
SALAZOPYRINE® sulfasalazine (100 cp)	Cp 500 mg 2 g/j Posologie atteinte au bout de 4 semaines par paliers hebdomadaires d'1 cp	PR	Hypersensibilité connue aux sulfamides et aux salicylés Hypersensibilité connue à l'un des composants Déficit en G6PD : risque de déclenchement d'hémolyse Prématurés et nouveau-nés en raison de l'immaturité de leurs systèmes enzymatiques Porphyrie intermittente aiguë et porphyrie variegata

Annexe 9. Les traitements de fond : posologie, indication et contre-indications

Le tableau 55 décrit les indications thérapeutiques dans l'indication PR en 2007.

Tableau 55. Liste des traitements de fond indiqués dans la PR	
Spécialité	Indication thérapeutique dans la PR (2006)
REMICADE	Polyarthrite rhumatoïde Remicade, en association avec le méthotrexate, est indiqué pour : la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez : les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée ; les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD. Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré (voir rubrique 5.1).
ENBREL	Enbrel, en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indications). Enbrel peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX est inappropriée. Enbrel est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, il a été démontré qu'Enbrel, utilisé seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit l'évolution des dommages structuraux associés à la maladie, tels que mesurés par la radiographie.
HUMIRA	Polyarthrite rhumatoïde Humira en association au méthotrexate est indiqué dans : - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate ; - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate. Humira peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée. Il a été montré qu'Humira ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.
KINERET	Kineret est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.
ARAVA	Le léflunomide est indiqué chez l'adulte : - dans la polyarthrite rhumatoïde active, en tant que traitement de fond ; - dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif. Un traitement récent ou concomitant avec un autre traitement de fond hépatotoxique ou hématotoxique (par exemple le méthotrexate) peut entraîner un risque accru d'effets indésirables graves ; par conséquent, la mise en route d'un traitement par le léflunomide devra soigneusement évaluer ces notions de bénéfices/risques. Par ailleurs, le remplacement du léflunomide par un autre traitement de fond, sans suivre la procédure de <i>wash-out</i> (voir section 4.4), peut augmenter la

NOVATREX, 2,5 mg, comprimé	possibilité de risques additifs d'effets indésirables, même longtemps après l'arrêt du léflunomide Polyarthrite rhumatoïde
MTX BELLON injectable	Formes sévères, actives de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte
METOJECT 10 mg/ml, solution injectable	Metoject est indiqué dans le traitement : de la polyarthrite rhumatoïde active et sévère de l'adulte
ACADIONE 250 mg, comprimé (tiopronine)	Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde
PLAQUENIL 200 mg, comprimé (sulfate d'hydroxychloroquine)	Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde
SALAZOPYRINE 500 mg, comprimé (sulfasalazine)	En rhumatologie : polyarthrite rhumatoïde
TROLOVOL 300 mg, comprimé pelliculé (D-pénicillamine)	Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.
NEORAL100 mg, capsule molle (ciclosporine)	Formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques, y compris le méthotrexate.
Allochrysine injectable (sels d'or)	Traitement symptomatique d'action lente des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment de la polyarthrite rhumatoïde

Annexe 10. Éléments de surveillance et précautions d’emploi de méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine extraits des RCP 2007

Léflunomide	Réactions hépatiques Il est donc indispensable de se conformer strictement aux recommandations de surveillance indiquées. Les ALAT (SGPT) doivent être contrôlées avant le début du traitement par le léflunomide, puis avec la même régularité que la numération globulaire complète (toutes les 2 semaines) pendant les 6 premiers mois de traitement et ensuite toutes les 8 semaines. En cas d'élévation des ALAT (SGPT) entre 2 et 3 fois la limite supérieure de la normale, une diminution de la dose de 20 à 10 mg peut être envisagée et une surveillance doit être réalisée toutes les semaines. Si l'élévation des ALAT (SGPT) persiste à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale ou si les ALAT s'élèvent à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le léflunomide doit être arrêté et une procédure de <i>wash-out</i> doit être initiée. Il est recommandé de maintenir la surveillance des enzymes hépatiques après l'arrêt du traitement par le léflunomide, jusqu'à ce que les taux des enzymes hépatiques se soient normalisés En raison des effets hépatotoxiques additifs possibles, il est recommandé d'éviter de consommer de l'alcool au cours d'un traitement par le léflunomide Arava est contre-indiqué chez les patients présentant une hypoprotéïnémie sévère ou une insuffisance hépatique (cf. Contre-indications). Réactions hématologiques En même temps que les ALAT, une numération globulaire complète, comportant une numération et une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, doit être réalisée avant le début du traitement par le léflunomide, puis toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois, puis toutes les 8 semaines. Chez les patients ayant une anémie, une leucopénie et/ou une thrombocytopénie préexistantes, ainsi que chez les patients présentant des anomalies de la fonction médullaire ou un risque d'insuffisance médullaire, le risque d'anomalies hématologiques est augmenté. Si de tels effets surviennent, une procédure de <i>wash-out</i> doit être envisagée (voir ci-dessous). En cas de réactions hématologiques sévères, y compris en cas de pancytopénie, Arava et tout médicament immunosuppresseur associé doivent être arrêtés et une procédure de <i>wash-out</i> du léflunomide doit être débutée. Le risque lié à une association de traitements de fond, en particulier lors de traitement à long terme, est inconnu. Puisqu'une telle thérapeutique peut conduire à une toxicité additive ou même synergique (exemple : hépatotoxicité ou hématotoxicité), une association avec un autre traitement de fond (par exemple le méthotrexate) n'est pas souhaitable. Une attention particulière est nécessaire lorsque le léflunomide est administré avec des médicaments, autres que les AINS, comme la phénytoïne, la warfarine, la phencoumarone et le tolbutamide. Remplacement par d'autres traitements Le léflunomide persistant longtemps dans l'organisme, son remplacement par un autre traitement de fond (par exemple par le méthotrexate) sans effectuer la procédure de <i>wash-out</i> (voir ci-dessous) peut présenter des risques additifs, même longtemps après l'arrêt du léflunomide (par exemple : interaction pharmacocinétique, toxicité spécifique d'organe). De même, un traitement récent par des médicaments hépatotoxiques ou hématotoxiques (par exemple : le méthotrexate) pourrait augmenter les effets secondaires ; aussi, l'instauration d'un traitement par le léflunomide doit être envisagée avec prudence, en prenant en compte ces aspects bénéfices/risques et une surveillance plus attentive est recommandée au début du traitement de relais par le léflunomide. Réactions cutanées En cas de stomatite ulcéreuse, l'administration de léflunomide doit être arrêtée. De très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell ont été rapportés chez les patients traités par léflunomide. Dès qu'une réaction cutanée ou muqueuse est observée, conduisant à suspecter ce type de réactions graves, Arava et tout autre médicament associé pouvant être mis en cause doivent être arrêtés et une procédure de <i>wash-out</i> doit être débutée immédiatement. Un <i>wash-out</i> complet du léflunomide est essentiel dans de tels cas. Dans de tels cas, une nouvelle exposition au léflunomide est contre-indiquée.

Méthotrexate

Infections

Les médicaments à visée immunosuppressive, tels que le léflunomide, peuvent augmenter la susceptibilité des patients aux infections, y compris les infections opportunistes. Les infections peuvent être de nature plus sévère et, par conséquent, pourront nécessiter un traitement précoce et énergique. En cas de survenue d'une infection sévère non contrôlée, il pourrait s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement par le léflunomide et d'accélérer son élimination par la procédure de *wash-out* décrite ci-dessous.

Les patients ayant une réaction positive à la tuberculine doivent être étroitement surveillés en raison du risque de réactivation d'une tuberculose.

Réactions respiratoires

Des cas d'atteinte pulmonaire interstitielle ont été rapportés au cours du traitement par le léflunomide (cf. Effets indésirables). L'atteinte pulmonaire interstitielle peut conduire au décès, qui peut survenir de façon brutale au cours du traitement. La survenue de symptômes pulmonaires, tels que toux et dyspnée, peut être un motif d'arrêt de traitement et de mise en œuvre d'investigations appropriées.

Pression artérielle

La pression artérielle doit être contrôlée avant le début du traitement par le léflunomide puis de façon régulière.

Procréation (recommandations chez l'homme)

Les patients masculins devront être prévenus d'une possible toxicité fœtale transmise par le père. Il convient d'assurer une contraception efficace pendant le traitement avec le léflunomide.

Il n'existe pas de données spécifiques sur le risque de toxicité fœtale d'origine masculine. Il n'a pas été conduit d'étude spécifique chez l'animal pour évaluer ce risque. Afin de réduire tout risque éventuel, les hommes souhaitant procréer devraient envisager d'interrompre le traitement par le léflunomide et de prendre de la colestyramine à la dose de 8 g, 3 fois par jour, pendant 11 jours, ou du charbon activé en poudre à la dose de 50 g, 4 fois par jour, pendant 11 jours.

Dans chaque cas, les concentrations plasmatiques de l'A 77 1726 sont mesurées une première fois. Ensuite, les taux plasmatiques de l'A 77 1726 doivent être contrôlés après un délai d'au moins 14 jours. Si dans les deux dosages, les concentrations plasmatiques sont inférieures à 0,02 mg/l, et après une période d'attente d'au moins 3 mois, le risque de toxicité fœtale est très faible.

Procédure de wash-out :

Soit par administration de 8 g de colestyramine, 3 fois par jour, ou par administration de 50 g de charbon activé en poudre, 4 fois par jour. La durée d'une procédure de *wash-out* complète est habituellement de 11 jours.

Cette durée peut être modifiée en fonction des éléments cliniques ou des paramètres biologiques.

Lactose

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis de l'adulte et de l'arthropathie idiopathique juvénile, une surveillance biologique régulière pendant le traitement est nécessaire :

- **de l'état hématologique (NFS, plaquettes) :** surveillance hebdomadaire pendant les 3 premiers mois, puis mensuelle ;
- **de l'état rénal (créatinine), de l'état hépatique (ALAT, albumine, bilirubine) :** surveillance mensuelle.

Lorsqu'il existe un risque de fibrose hépatique (notamment chez les sujets traités pour un psoriasis), la nécessité d'une biopsie hépatique avant et durant le traitement par méthotrexate doit être évaluée en fonction des avancées scientifiques actuelles. L'évaluation doit différencier les patients sans facteurs de risque des patients avec facteurs de risques, tels que consommation excessive d'alcool, élévation persistante des enzymes hépatiques, antécédents personnels ou familiaux de maladie hépatique, diabète, obésité et exposition significative à des médicaments ou agents chimiques hépatotoxiques.

En cas d'insuffisance rénale, il convient d'arrêter le traitement par méthotrexate ou, si le méthotrexate est formellement indiqué, de diminuer les doses et d'accroître la surveillance des patients car il y a un risque de majoration de la toxicité du méthotrexate. Le traitement sera interrompu en cas de persistance des signes d'insuffisance rénale. En cas d'administration d'acide folique ou d'acide folinique, tenir compte du risque d'une diminution de l'efficacité du méthotrexate.

Sulfasalazine	Chez les patients tabagiques et/ou ayant des antécédents d'affections pulmonaires, il est prudent de vérifier la fonction respiratoire avant la mise sous traitement. Le méthotrexate peut favoriser la survenue de complications infectieuses. Il importe donc avant sa mise en route d'écarter la possibilité de foyer viscéral tout en surveillant leur survenue au cours du traitement. Le méthotrexate doit être utilisé avec précaution en cas d'ulcérations digestives évolutives. En raison des effets hépatotoxiques additifs possibles, il est recommandé d'éviter de consommer de l'alcool au cours du traitement Concernant les atteintes hépatiques et les réactions d'hypersensibilité, il existe une possibilité de réaction croisée entre la mésalazine et la sulfasalazine. La sulfasalazine doit être administrée avec précaution et avec une surveillance particulière chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévères. Il est recommandé d'effectuer un contrôle biologique de l'hémogramme (avec numération des plaquettes) et des enzymes hépatiques avant l'instauration d'un traitement ; de surveiller de manière régulière ces données et, en cas d'interruption du traitement, de faire un nouveau contrôle avant toute reprise de la sulfasalazine. La fonction rénale sera vérifiée régulièrement (créatinémie, protéinurie), en début de traitement et à chaque reprise. Il est nécessaire d'assurer une ration hydrique importante. Les manifestations cutanées ou muqueuses imposent l'arrêt immédiat du traitement.

Annexe 11. Données de tolérance des traitements de fond traditionnels issues du RCP 2007

Données de tolérance du MTX oral et parentéral issues du RCP 2007

Les effets secondaires suivants sont rencontrés :

Toxicité hématopoïétique : elle doit être recherchée avec soin car sa présence peut constituer le premier signe d'une toxicité générale. Il s'agit d'une toxicité médullaire, entraînant une thrombopénie, une leuconeutropénie, plus rarement une anémie, une agranulocytose ou une pancytopénie. Il est donc indispensable de contrôler la numération-formule sanguine et le taux des plaquettes pour surveiller le traitement. De rares cas de leucémies aiguës, précédées ou non d'un état préleucémique, ont été rapportés chez des malades recevant du méthotrexate associé à des agents alkylants ou des inhibiteurs de la topo-isomérase II. De rares cas de lymphomes ont été rapportés.

Toxicité rénale : elle se manifeste par une augmentation de la créatinine pouvant évoluer vers une insuffisance rénale irréversible (par nécrose tubulaire et précipitation sous forme de cristaux en cas d'administration de fortes doses).

Toxicité hépatique : elle se traduit initialement par une augmentation des transaminases, le plus souvent réversible. Il a été cependant décrit des cas d'atteinte hépatique, de fibrose ou de cirrhose hépatique lors de traitement au long cours, lors d'utilisation de fortes doses, ou lors d'irradiation hépatique.

Toxicité digestive : nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, stomatite.

Toxicité cutané-muqueuse : éruption cutanée, érythème des extrémités, chute de cheveux. Photosensibilité. Ulcérations cutanées et muqueuses, à traiter par soins locaux ou généraux quand elles sont très étendues. De rares cas de dermatoses bulleuses et de vascularite ont été rapportés.

Manifestations allergiques : exceptionnellement, réactions allergiques : urticaires, œdème de Quincke, voire choc anaphylactique.

Toxicité pulmonaire : pneumopathies interstitielles, infectieuses ou immuno-allergiques. Le signe d'appel est souvent la toux. Il est nécessaire d'arrêter le traitement et d'effectuer de façon urgente des explorations pour classer cette pneumopathie : en effet, s'il s'agit d'une pneumopathie immuno-allergique le traitement par méthotrexate ne pourra pas être réintroduit. Exceptionnellement, des cas de fibrose pulmonaire ont été rapportés.

Manifestations toxiques générales sévères : l'ensemble des signes précédemment cités peuvent se cumuler et être très intenses, mettant alors en jeu le pronostic vital. Le patient présente alors une érythrodermie généralisée, puis une ulcération cutanée ou muqueuse touchant l'ensemble du tractus digestif.

Neurotoxicité : aux faibles doses, de rares patients ont rapporté des troubles cognitifs légers et transitoires, des troubles de l'humeur ou des dysesthésies crâniennes. Les troubles neurologiques sont le plus souvent réversibles sans séquelles mais peuvent être définitifs (en particulier chez des sujets ayant préalablement reçu une irradiation du SNC).

Infections : comme pour tous les autres produits immunosuppresseurs, le méthotrexate peut augmenter la sensibilité aux infections, y compris les infections opportunistes.

Autres : hyperthermie, aménorrhée, azoospermie, perte de la libido, impuissance, nodules rhumatoïdes.

Données de tolérance du LEF issues du RCP 2007

Classification des fréquences attendues :

fréquent > 1/100, < 1/10 ; peu fréquent > 1/1 000, < 1/100 ; rare > 1/10 000, < 1/1 000 ; très rare < 1/10 000.

Les effets secondaires suivants sont rencontrés.

Infections et infestations :

Rares : infections sévères, y compris états septiques pouvant être fatals. Comme les autres produits potentiellement immunosuppresseurs, le léflunomide peut augmenter la sensibilité aux infections, y compris aux infections opportunistes (cf. Précautions d'emploi). Ainsi l'incidence globale des infections peut augmenter (notamment les rhinites, bronchites et pneumonies).

Troubles hématologiques et du système lymphatique :

Fréquents : leucopénie (avec leucocytes > 2 G/l). Peu fréquents : anémie, thrombopénie modérée (plaquettes < 100 G/l). Rares : éosinophilie, leucopénie (avec leucocytes < 2 G/l), pancytopenie (probablement par mécanisme antiprolifératif). Très rares : agranulocytose.

L'utilisation récente, concomitante ou consécutive de produits potentiellement myélotoxiques peut être associée à un risque majoré d'effets hématologiques.

Le risque d'affections malignes, et notamment les syndromes lymphoprolifératifs, est augmenté lors de l'utilisation de certains produits immunosuppresseurs.

Troubles du système immunitaire :

Fréquents : réactions allergiques modérées. Très rares : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves, vascularite, y compris vascularite cutanée nécrosante.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquents : anorexie, amaigrissement (généralement non significatif). Peu fréquents : hypokaliémie.

Troubles psychiatriques : peu fréquents : anxiété.

Troubles du système nerveux :

Fréquents : céphalées, étourdissements, paresthésies. Très rares : neuropathie périphérique.

Troubles cardiaques :

Fréquents : augmentation modérée de la pression artérielle. Rares : hypertension artérielle sévère.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Rares : atteinte pulmonaire interstitielle (y compris des pneumopathies interstitielles), qui peut être fatale.

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquents : diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale (par exemple stomatite aphteuse ou aphtes buccaux), douleurs abdominales. Peu fréquents : perturbations du goût. Très rares : pancréatites.

Troubles hépato-biliaires :

Fréquents : élévation des paramètres hépatiques (transaminases, en particulier ALAT, plus rarement gamma-GT, phosphatases alcalines, ou bilirubine). Rares : hépatite, ictère/cholestase et très rarement, atteintes hépatiques sévères notamment insuffisance hépatique aiguë et nécrose hépatique aiguë pouvant être d'évolution fatale.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

Fréquents : accentuation de la chute naturelle des cheveux, eczéma, sécheresse cutanée, éruption (notamment éruption maculopapulaire), prurit. Peu fréquents : urticaire. Très rares : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :

Fréquents : ténosynovite.

Peu fréquents : rupture tendineuse.

Troubles généraux et liés aux conditions d'administration :

Fréquents : asthénie.

Une hyperlipidémie modérée peut survenir. Les taux d'acide urique diminuent généralement. Parmi les résultats biologiques dont la pertinence clinique n'a pas pu être établie, on peut citer des élévations peu importantes de la LDH et de la CPK ainsi qu'une diminution modérée de la phosphatémie qui a été notée de manière peu fréquente. Une diminution faible et réversible de la concentration du sperme en spermatozoïdes, du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes, ne peut être exclue.

Le métabolite actif du léflunomide, l'A 77 1726, a une longue demi-vie, habituellement de 1 à 4 semaines. En cas de survenue d'un effet indésirable grave du léflunomide ou s'il s'avère nécessaire, pour toute autre raison, d'éliminer rapidement l'A 77 1726 de l'organisme, il conviendra de suivre la modalité de *wash-out* décrite en Précautions d'emploi. La procédure peut être répétée autant de fois que nécessaire. En cas de réactions immuno-allergiques graves suspectées, telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou le syndrome de Lyell, une procédure de *wash-out* complète est essentielle.

Données de tolérance de la SSZ issues du RCP 2007

Les événements indésirables suivants sont retrouvés :

Augmentation des enzymes hépatiques, hépatite (exceptionnellement fulminante), pancréatite.
Rarement, syndrome néphrotique, protéinurie, hématurie, cristallurie. Néphrite tubulo-interstitielle.
Rarement, alvéolite fibrosante, pneumopathie interstitielle à éosinophiles. Dyspnée, toux.
Rarement, péricardite.

Troubles neurologiques : neuropathie périphérique, méningite aseptique, encéphalopathie.

Induction d'auto-anticorps, rarement : lupus érythémateux disséminé.

Acouphènes, vertiges, troubles du goût et de l'odorat.

Troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées, dyspepsie. exceptionnellement, colite pseudo-membraneuse.

Céphalées, fièvre, perte d'appétit.

Exanthème, urticaire, érythème et, plus rarement : cyanose, syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson, dermatite exfoliante, photosensibilité, alopecie, lichen plan.

Macrocytose pouvant être corrigée par l'administration de folates, anémie hémolytique, possibilité d'atteinte des 3 lignées avec, exceptionnellement, une atteinte médullaire.

Lymphadénopathie, maladie sérique, œdème de la face, arthralgies, myalgies.

Altérations modérées du spermogramme avec oligo-asthénospermie (troubles réversibles à l'arrêt du traitement en 3 à 6 mois).

Données de tolérance de l'HCQ issues du RCP 2007

Les événements indésirables suivants sont retrouvés :

Effets oculaires : des modifications au niveau de la cornée (œdème, dépôts cornéens) ont été rapportées. Soit elles sont asymptomatiques, soit elles provoquent des perturbations telles que des halos ou une photophobie. Elles sont réversibles à l'arrêt du traitement. Une vision floue due à des troubles de l'accommodation peut également survenir. Elle est dose-dépendante. Rarement rétinopathies avec des anomalies de la pigmentation rétinienne et amputation du champ visuel imposant l'arrêt immédiat du traitement. Ces atteintes rétinienne peuvent être asymptomatiques au début ou peuvent se manifester par la survenue de scotomes à type d'anneau paracentral et pericentral ou des scotomes temporaux.

Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhées, anorexie, douleur abdominale. Ces symptômes disparaissent généralement dès la réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement.

Effets cutanéomuqueux : prurit, éruption cutanée, modification ardoisée de la pigmentation de la peau ou des muqueuses, décoloration des cheveux. Ces anomalies disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. Quelques cas de dermite exfoliative et d'alopecie ont été rapportés. Possible aggravation d'un psoriasis, qui régresse à l'arrêt du traitement. Des éruptions bulleuses, incluant de très rares cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson, et une photosensibilité. Une pustulose exanthématique aiguë généralisée peut survenir.

Effets neuromusculaires : neuropathies surtout motrices, conduisant à une faiblesse progressive et à une atrophie des groupes de muscles proximaux.

Effets cardio-vasculaires : une cardiomyopathie a été rarement rapportée, elle peut se traduire par des troubles de la conduction (bloc de branche/bloc auriculoventriculaire) ou une hypertrophie ventriculaire.

Effets hématologiques : des cas exceptionnels d'agranulocytose ou d'aplasie médullaire ont été rapportés. Possibilité de crise aiguë de porphyrie chez les sujets atteints de porphyrie intermittente ou d'hémolyse aiguë chez les porteurs d'un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Effets ototoxiques : acouphènes, vertiges, exceptionnels cas de surdité.

Effets sur le SNC : peu fréquemment, des céphalées, une nervosité, des psychoses et des convulsions ont été rapportées avec cette classe de médicament.

Effets hépatiques: augmentation des transaminases (exceptionnellement hépatite fulminante).

Données de tolérance des SdO issues du RCP 2007

Les événements indésirables suivants sont retrouvés :

Effets nécessitant l'arrêt du traitement :

Cutanés : prurit, éruptions, stomatite, érythrodermies, lichen arique.

Rénaux : néphropathie avec protéinurie.

Hématologiques : éosinophilie, neutropénie, thrombopénie ou aplasie médullaire avec pancytopenie.

Hépatiques : hépatite cholestatique.

Autres : pneumopathies (bronchiolite oblitérante, fibrose pulmonaire), vomissements, diarrhée, rectocolite ulcéronécrotique, douleurs abdominales, chrysiase cornéenne, complications neurologiques (polyradiculonévrite, encéphalopathie, atteinte des paires crâniennes, chorée fibrillaire de Morvan associant

fasciculations généralisées, insomnie, douleurs rebelles, amaigrissement, sueurs profuses, tachycardie, instabilités tensionnelles).

Effets ne nécessitant pas l'arrêt du traitement :

Irritation locale au point d'injection.

Arthralgies passagères les jours suivant l'injection.

Pigmentations bleutées des téguments dans les traitements prolongés.

Dépôts auriques cornéens ou cristalliniens.

Données de tolérance de l'AUR issues du RCP 2007

Les évènements indésirables suivants sont retrouvés :

Les évènements les plus fréquents sont digestifs (selles molles ou diarrhées), généralement transitoires ou cédant aux traitements symptomatiques ; ils surviennent assez souvent et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Nécessitent l'arrêt du traitement :

- les signes cutanés : prurit, éruptions, stomatite, érythrodermies, lichen aurique ;
- les néphropathies avec protéinurie ;
- les altérations hématologiques avec atteinte d'une lignée (éosinophilie, neutropénie, thrombopénie ou aplasie médullaire avec pancytopénie) ;
- les atteintes hépatiques (hépatite avec cholestase), pulmonaires (pneumopathie aurique), digestives (vomissements, diarrhées, saignements, douleurs abdominales), oculaires (chrysiase cornéenne, conjonctivite).

Données de tolérance de la DP issues du RCP 2007

Les évènements indésirables suivants sont retrouvés :

Agueusie.

Incidents digestifs : nausées, vomissements, diarrhée.

Effets indésirables justifiant en règle générale l'arrêt du traitement :

Cutanéo-muqueux : précoces : éruption, prurit. Tardifs : gingivite, stomatite, lésion aphtoïde, toxidermie, pemphigus.

Rénaux : protéinurie (arrêt du traitement surtout à partir de 1 g par 24 heures). Des cas d'atteintes rénales sévères ou de révélation tardive ont été rapportés : syndromes néphrotiques, insuffisances rénales aiguës, glomérulonéphrites parfois graves pouvant évoluer vers une insuffisance rénale chronique.

Respiratoires : des cas de pneumopathie interstitielle et de bronchiolite oblitérante ont été rarement rapportés. Elles sont semblables aux complications pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde et peuvent régresser à l'arrêt du médicament.

Hématologiques : thrombopénie. Des cas d'agranulocytose et d'aplasie médullaire ont été rapportés.

Auto-immunes : biologiques : apparition de facteurs antinucléaires, ne nécessitant pas l'arrêt du traitement.

Myasthénie, polymyosite, lupus induit.

Données de tolérance de la tiopronine issues du RCP 2007 :

Les évènements indésirables suivants sont retrouvés :

Cutanéo-muqueux : éruption, lichen, alopecie, gingivite, prurit, lésion aphtoïde. De très rares cas de toxidermie et un cas de pemphigus ont été rapportés nécessitant l'arrêt du traitement.

Agueusie : ne nécessite pas en général l'arrêt du traitement.

Gastro-intestinaux : nausées, diarrhée.

Rénaux : protéinurie (nécessitant un arrêt du traitement surtout à partir de 1 g/24 h).

Manifestations pulmonaires : des cas de pneumopathie interstitielle et de bronchiolite oblitérante ont été rarement rapportés. Elles sont semblables aux complications pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde et peuvent régresser à l'arrêt du médicament.

Hématologiques : ils sont rares mais nécessitent la surveillance régulière de la numération/formule sanguine (cf. Précautions d'emploi).

Thrombopénie : le plus souvent modérée et susceptible de régresser à la réduction de posologie (sous surveillance rapprochée) ; parfois majeure ou persistante, nécessitant l'arrêt du traitement. Leucopénie, agranulocytose imposant l'arrêt du traitement.

Hépatiques : des augmentations de transaminases ou des cas d'hépatites ont été signalés.

Dysimmunitaires : myasthénie, polymyosite, pemphigus (nécessitant l'arrêt du traitement). La tiopronine, comme toutes les substances comportant des groupements thiols dont la D-pénicillamine et le pyritinol, peut entraîner des lupus induits et des augmentations des facteurs antinucléaires.

Divers : épisode de fièvre ou de malaise général survenant après la prise des comprimés.

Données de tolérance de la MIN issues du RCP 2007

Les évènements indésirables suivants sont retrouvés :

Hématologiques : éosinophilie, neutropénie, thrombopénie, anémie hémolytique, agranulocytose (cas isolés).

Cardiaques : myocardite, péricardite

ORL : acuité auditive (diminution), acouphènes.

Dysthyroïdie.

Digestifs : diarrhée, nausée, vomissements, anorexie, dysphagie, entérocolite, œsophagite, ulcère œsophagien, glossite, pancréatite, entérocolite pseudomembraneuse

Fièvre.

Enzymes hépatiques (augmentation), ictère, bilirubinémie (augmentation), hépatite, insuffisance hépatique

Douleur articulaire, douleur musculaire, arthrite.

Sensation de vertige, vertige, céphalée.

Hypertension intracrânienne.

Urémie (augmentation), néphropathie interstitielle, insuffisance rénale aiguë.

Toux, dyspnée, infiltrat pulmonaire.

Érythème polymorphe, érythème noueux, érythème pigmenté fixe, photosensibilisation, prurit, éruption cutanée, urticaire, œdème de Quincke, dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, vascularite, alopécie (cas isolés).

Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, choc anaphylactique, hypersensibilité.

Syndrome lupique, maladie sérique.

Données de tolérance de la CsA issues du RCP 2007

Les évènements indésirables suivants sont retrouvés :

Effets indésirables fréquents :

Insuffisance rénale qui peut être de 2 types : aiguë, réversible, dose-dépendante, pouvant simuler une crise de rejet chez le transplanté rénal ; ou néphrotoxicité chronique avec fibrose interstitielle.

Hypertension artérielle.

Élévation transitoire de la bilirubinémie, des phosphatases alcalines et des gamma GT.

Hypomagnésémie.

Élévation de l'uricémie et éventuellement crise de goutte.

Élévation légère, réversible, des lipides sanguins.

Tremblements des extrémités. Paresthésies survenant en début de traitement et se manifestant par des sensations de brûlure des pieds et des mains.

Hypertrichose.

Œdème du visage et signes de rétention hydrosodée (notamment en cas de greffe de moelle osseuse).

Hypertrophie gingivale (favorisée par une mauvaise hygiène bucco-dentaire et l'utilisation de certaines dihydropyridines).

Troubles gastro-intestinaux (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée).

Effets indésirables rares ou exceptionnels :

Algies polyarticulaires, manifestations bilatérales et symétriques évocatrices d'algodystrophie, crampes musculaires.

Troubles neurologiques centraux, essentiellement crises de convulsives, plus rarement encéphalopathie avec syndrome confusionnel, coma, ataxie, troubles visuels rares, rarement œdème papillaire, secondaire à une hypertension intracrânienne, exceptionnellement cécité corticale.

Neuropathies périphériques, parésies.

Troubles hématologiques : anémie, thrombocytopénie ; plus rarement : syndrome hémolytique et urémique, d'origine microangiopathique (avec anémie et thrombocytopénie).

Acné, alopécie, éruption cutanée.

Hyperkaliémie.

Hépatotoxicité avec ictère et cytolysé. pancréatite.

Des syndromes lymphoprolifératifs et des tumeurs cutanées ont été rapportés, avec une fréquence et une distribution comparables à celles constatées avec d'autres immunosuppresseurs.

Données de tolérance de l'AZA issues du RCP 2007

Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature hématologique : leucopénie, thrombopénie, anémie, macrocytose, mégalo-blastose et hypoplasie médullaire. Ces effets sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement.

Plus rarement peuvent survenir :

Troubles gastro-intestinaux : nausées et vomissements, diarrhée sévère, anorexie.

Manifestations d'hypersensibilité : elles se traduisent habituellement par de la fièvre associée le plus souvent à : vertiges, arthralgies, vomissements, frissons, myalgies, éruption cutanée, pancréatite, hépatite, troubles du rythme, pneumopathie, hypotension, altération de la fonction rénale. Ces manifestations imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement.

Rares cas de maladie hépatique veino-occlusive fatale, décrits en majorité chez les patients transplantés, traités de façon chronique par l'azathioprine.

Cholestase et altération de la fonction hépatique, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement. Pancréatite, ulcère gastroduodénal, hémorragie gastro-intestinale, entérocolite nécrosante, perforation digestive.

Alopécie, réversible dans la majorité des cas.

Douleur articulaire et musculaire.

Insuffisance rénale.

Hypotension artérielle.

Diminution de la résistance aux infections, notamment en cas d'association avec des corticostéroïdes chez des patients transplantés.

Cancer de la peau, lymphome non hodgkinien, cancer du col utérin, sarcome de Kaposi, cancer de la vulve.

Données de tolérance du CYC issues du RCP 2007

Les événements indésirables suivants sont retrouvés :

La tolérance générale et locale du cyclophosphamide est bonne.

Une neutropénie et rarement une thrombopénie modérée voire une anémie peuvent être observées : elles sont toujours spontanément réversibles après diminution de la posologie ou à l'arrêt du traitement. En général, le nadir des leucocytes et plaquettes apparaît pendant les première et deuxième semaines de traitement ; ces effets sont généralement réversibles au bout de 3 à 4 semaines. Une anémie ne se développe généralement qu'au bout de plusieurs cycles de traitement.

Certains patients peuvent présenter des nausées associées ou non à des vomissements qui sont facilement prévenus ou supprimés par les anti-émétiques.

L'alopécie est inconstante, transitoire et réversible. Des modifications de la pigmentation des mains, des ongles et de la plante des pieds ont été signalées.

Dans de rares cas, une augmentation des transaminases, des ictères et des hépatites a été observée.

On a pu observer une maladie veino-occlusive du foie (MVO) chez environ 15 à 50 % des patients recevant du cyclophosphamide à forte dose en association au busulfan ou à une radiothérapie corporelle totale dans le cadre d'une transplantation allogénique de moelle osseuse. En revanche, on n'observe la MVO que rarement chez les patients souffrant d'anémie arégénérative et traités en monothérapie par forte dose de cyclophosphamide. Le syndrome se développe typiquement 1 à 3 semaines après la transplantation et se caractérise par une augmentation de poids subite, une hépatomégalie, une ascite et une hyperbilirubinémie, voire une insuffisance hépatique.

Les facteurs prédisposant au développement de la MVO sont des troubles hépatiques fonctionnels préexistants, un médicament hépatotoxique associé à une chimiothérapie à forte dose, en particulier quand le busulfan est utilisé comme alkylant dans le protocole de conditionnement.

Une aménorrhée ou une azoospermie sont possibles, voire définitives.

Comme pour tout traitement cytotoxique à doses cumulées élevées, le traitement par le cyclophosphamide peut être responsable de tumeurs secondaires. Le risque de développer une tumeur du tractus urinaire, comme un syndrome myélodysplasique pouvant évoluer en leucémie aiguë, est augmenté.

Autres effets indésirables :

- des cas de pseudo-sécrétions inappropriées d'hormone antidiurétique (SIADH) ont été décrits avec possibilité d'intoxication aiguë par l'eau ;
- des réactions d'hypersensibilité au cyclophosphamide, éventuellement accompagnées de fièvre, sont possibles et peuvent évoluer dans des cas isolés vers un état de choc ;
- des sensations vertigineuses associées à des troubles de la vision transitoires ont été rapportées ;
- des cas isolés de pancréatite aiguë ;
- de très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson et de toxidermie nécrosante ont été rapportés.

Annexe 12. Grille de Drummond

La grille méthodologique de Drummond *et al.* (319) contient les 6 points suivants :

1. A-t-on posé une question précise ?

L'étude a-t-elle pris en compte à la fois les coûts et les résultats du (des) programme(s) ?

L'étude compare-t-elle différentes options ?

1.3. Une perspective précise a-t-elle été adoptée et l'étude se place-t-elle dans un contexte décisionnel particulier ?

2. Les options concurrentes ont-elles été décrites de façon exhaustive ? (c'est-à-dire pouvez-vous dire qui ? a fait quoi ? à qui ? où ? et avec quelle fréquence ?)

Des options importantes ont-elles été omises ?

Une option « ne rien faire » a-t-elle été (devrait-elle être) envisagée ?

3. L'efficacité des programmes a-t-elle été établie ?

S'est-on appuyé sur un essai clinique randomisé et contrôlé ? Dans ce cas, le protocole de l'essai correspondait-il à ce qu'il adviendrait en pratique courante ?

L'efficacité a-t-elle été établie par une synthèse d'études cliniques ?

A-t-on utilisé des données d'observation ou des hypothèses pour établir l'efficacité ? Dans ce cas, comment les résultats s'en trouvent-ils biaisés ?

4. Les coûts et les conséquences les plus importants de chaque option ont-ils été identifiés ?

Le domaine d'investigation est-il suffisamment large compte tenu de la question posée ?

A-t-on examiné les différents points de vue pertinents ? (exemple : le point de vue de la société ; celui du patient et celui des tiers payant ; d'autres points de vue peuvent être pertinents dans une analyse particulière)

Les coûts en capital, de même que les coûts d'exploitation, ont-ils été inclus ?

5. Les coûts et les conséquences ont-ils été mesurés correctement, en unités physiques appropriées ? (exemple, nombre d'heures de soins infirmiers, nombre de consultations, journées de travail perdues, années de vie gagnées)

Tous les items identifiés ont-ils été mesurés ? Lorsqu'un item a été écarté, pouvait-on le considérer comme négligeable ?

Y avait-il des circonstances particulières (exemple, l'utilisation conjointe des ressources) qui rendaient le calcul difficile ? En a-t-on correctement tenu compte ?

6. Les coûts et les conséquences ont-ils été évalués de façon pertinente ?

Les sources d'information ont-elles clairement été identifiées ? (parmi les sources possibles, on peut citer les prix de marché, les préférences des patients, les décisions et les avis des professionnels de santé)

Les prix ont-ils été utilisés pour mesurer des gains ou des pertes de ressources ?

Comment a-t-on procédé pour estimer des prix de marché lorsqu'ils étaient absents (dans le cas par exemple d'un travail bénévole) ou lorsqu'ils ne reflétaient pas les valeurs réelles (dans le cas, par exemple, d'un organisme de soins subventionné) ?

6.4. L'évaluation des conséquences a-t-elle été bien adaptée à la question posée (c'est-à-dire a-t-on retenu le(s) type(s) d'analyse adéquat(s) : coût-efficacité, coût-utilité, coût-bénéfice) ?

Annexe 13. Liste des critères CHEC

Questions	YES	NO
1. <i>Is the study population clearly described?</i>		
2. <i>Are competing alternatives clearly described?</i>		
3. <i>Is a well-defined research question posed in answerable form?</i>		
4. <i>Is the economic study design appropriate to the stated objective?</i>		
5. <i>Is the chosen time horizon appropriate in order to include relevant costs and consequences?</i>		
6. <i>Is the actual perspective chosen appropriate?</i>		
7. <i>Are all important and relevant costs for each alternative identified?</i>		
8. <i>Are all costs measured appropriately in physical units?</i>		
9. <i>Are costs valued appropriately?</i>		
10. <i>Are all important and relevant outcomes for each alternative identified?</i>		
11. <i>Are all outcomes measured appropriately?</i>		
12. <i>Are outcomes valued appropriately?</i>		
13. <i>Is an incremental analysis of costs and outcomes of alternatives performed?</i>		
14. <i>Are all future costs and outcomes discounted appropriately?</i>		
15. <i>Are all important variables, whose values are uncertain, appropriately subjected to sensitivity analysis?</i>		
16. <i>Do the conclusions follow from the data reported?</i>		
17. <i>Does the study discuss the generalizability of the results to other settings and patient/client groups?</i>		
18. <i>Does the article indicate that there is no potential conflict of interest of study researcher(s) and funder(s)?</i>		
19. <i>Are ethical and distributional issues discussed appropriately?</i>		

Références

1. Osiri M, Robinson VA, Shea BJ, Strand V, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, **et al.** Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002;Issue 3:CD002047.
2. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea BJ, Tugwell P, Wells G. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1998;Issue 2:CD000957.
3. Maetzel A, Wong A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. Rheumatology 2000;39(9):975-81.
4. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum 2000;43(3):495-505.
5. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, Block S, Solomon SD, Merriman RC, **et al.** Methotrexate in rheumatoid arthritis. A five-year prospective multicenter study. Arthritis Rheum 1994;37(10):1492-8.
6. Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Progression in early erosive rheumatoid arthritis: 12 month results from a randomized controlled trial comparing methotrexate and gold sodium thiomalate. Br J Rheumatol 1998;37(11):1220-6.
7. Rau R, Herborn G, Menninger H, Blechschmidt J. Comparison of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis: 12 month data of a double-blind parallel study of 174 patients. Br J Rheumatol 1997;36(3):345-52.
8. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate. A randomized , controlled trial. Arthritis Res 2004;50(2):364-71.
9. van Ede AE, Laan RFJM, Rood MJ, Huizinga TWJ, Van de Laar MAFJ, van Denderen CJ, **et al.** Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. A forty-eight week, multicenter, randomized , double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Res 2001;44(7):1515-24.
10. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, Van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004;31(4):645-8.
11. Drosos AA, Tsifetaki N, Tsiakou EK, Timpanidou M, Tsampoulas C, Tatsis CK, **et al.** Influence of methotrexate on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a sixty-month prospective study. Clin Exp Rheumatol 1997;15(3):263-7.
12. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000;43(1):14-21.
13. Jeurissen MEC, Boerbooms AMT, van de Putte LBA, Doesburg WH, Lemmens AM. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind study. Ann Intern Med 1991;114(12):999-1004.
14. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, **et al.** Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med 1999;159(21):2542-50.
15. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, Merriman RC, Solomon SD, Wall B, **et al.** Low-dose methotrexate compared with auranofin in adult rheumatoid arthritis. A thirty-six-week, double-blind trial. Arthritis Rheum 1990;33(3):330-8.
16. Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD, Sosman JL, Aliabadi P, Baker N, **et al.** The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin. Arthritis Rheum 1993;36(5):613-9.
17. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO, Jr., Alarcon GS, Guttadauria M, Yarboro C, **et al.** Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid

arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985;28(7):721-30.

18. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, **et al.** Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985;312(13):818-22.

19. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999;(4):CD000951.

20. Griffith SM, Fisher J, Clarke S, Montgomery B, Jones PW, Saklatvala J, **et al.** Do patients with rheumatoid arthritis established on methotrexate and folic acid 5 mg daily need to continue folic acid supplements long term? *Rheumatology* 2000;39(10):1102-9.

21. Kahan A, Mödder G, Menkes CJ, Verrier P, Devaux JY, Bonmartin A, **et al.** ¹⁶⁹Erbium-citrate synoviorthesis after failure of local corticosteroid injections to treat rheumatoid arthritis-affected finger joints. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(6):722-6.

22. Maddison P, Kiely P, Kirkham B, Lawson T, Moots R, Proudfoot D, **et al.** Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology* 2005;44(3):280-6.

23. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B, **et al.** A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39(6):655-65.

24. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, **et al.** Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999;353(9149):259-66.

25. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sörensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B, **et al.** The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. A five-year follow up study. *Arthritis Res* 2003;48(6):1513-20.

26. Larsen A, Kvien TK, Schattenkirchner M, Rau R, Scott DL, Smolen JS, **et al.** Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during long-term treatment with leflunomide or

sulfasalazine. *Scand J Rheumatol* 2001;30(3):135-42.

27. Suarez-Almazor M, Belseck E, Shea B, Tugwell P, Wells G. Sulfasalazine for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998;Issue 2.

28. Weinblatt ME, Reda D, Henderson W, Giobbie-Hurder A, Williams D, Diani A, **et al.** Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J Rheumatol* 1999;26(10):2123-30.

29. Hannonen P, Möttönen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1993;36(11):1501-9.

30. Ebringer R. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19(11):1672-7.

31. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, van de Putte LB, Larsen A, Kvien TK, **et al.** Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001;60(10):913-23.

32. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;1(8646):1036-8.

33. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;Issue 4:CD000959.

34. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A, **et al.** Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year follow up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000;27(3):623-9.

35. Suarez-Almazor ME, Bennet KJ, Bombardier C, Clark P, Shea BJ, Tugwell P, **et al.** Injectable gold for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1997;Issue 4:CD00520.

36. Munro R, Hampson R, McEntegart A, Thomson EA, Madhok R, Capell H. Improved functional outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular

gold: results of a five year prospective study. Ann Rheum Dis 1998;57(2):88-93.

37. Suarez-Almazor ME, Spooner CH, Belseck E, Shea B. Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000;Issue 2:CD002048.

38. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Spooner CH. Penicillamine for treating rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000;Issue 4:CD004060.

39. Pasero G, Pellegrini P, Ambanelli U, Ciompi ML, Colamussi V, Ferraccioli G, **et al.** Controlled multicenter trial of tiopronin and d-penicillamine for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1982;25(8):923-9.

40. Amor B, Mery C, de Gery A. Tiopronin (N-[2-mercaptopropionyl] glycin) in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1982;25(6):698-703.

41. Tilley BC, Alarcon GS, Heyse SP, Trentham DE, Neuner R, Kaplan DA, **et al.** Minocycline in rheumatoid arthritis. A 48-week, double-blind, placebo-controlled trial. MIRA Trial Group. Ann Intern Med 1995;122(2):81-9.

42. Bluhm GB, Sharp JT, Tilley BC, Alarcon GS, Cooper SM, Pillemer SR, **et al.** Radiographic results from the Minocycline in Rheumatoid Arthritis (MIRA) Trial. J Rheumatol 1997;24(7):1295-302.

43. Wells G, Haguenaue D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell P. Cyclosporine for treating rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1998;Issue 2:CD001083.

44. Førre Ø. Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine. Results of a 48-week multicenter study comparing low-dose cyclosporine with placebo. Norwegian Arthritis Study Group. Arthritis Rheum 1994;37(10):1506-12.

45. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000;Issue 4:CD001461.

46. Hunter T, Urowitz MB, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. Azathioprine in rheumatoid arthritis. A long-term follow-up study. Arthritis Rheum 1975;18(1):15-20.

47. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000;Issue 4:CD001157.

48. Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. Rheumatology 2003;42(1):6-13.

49. Weinblatt ME, Maier AL, Fraser PA, Coblyn JS. Longterm prospective study of methotrexate in rheumatoid arthritis: conclusion after 132 months of therapy. J Rheumatol 1998;25(2):238-42.

50. Bettembourg-Brault I, Gossec L, Pham T, Gottenberg JE, Damiano J, Dougados M. Leflunomide in rheumatoid arthritis in daily practice: treatment discontinuation rates in comparison with other DMARDs. Clin Exp Rheumatol 2006;24(2):168-71.

51. Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M, **et al.** Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002;Issue 3:CD003785.

52. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, **et al.** Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet 1999;354(9194):1932-9.

53. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, **et al.** Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998;41(9):1552-63.

54. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, **et al.** Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med 2000;343(22):1594-602.

55. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, **et al.** Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2004;50(11):3432-43.

56. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, **et al.** Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1051-65.
57. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van der Heijde D, **et al.** Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement. A detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Res* 2005;52(4):1020-30.
58. Smolen JS, van der Heijde DMFM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, **et al.** Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab. Results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(3):702-10.
59. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, **et al.** The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities. A large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(4):1075-86.
60. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor a inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3782-9.
61. Stern R, Wolfe F. Infliximab dose and clinical status: results of 2 studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(8):1538-45.
62. Blumenauer B, Judd M, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg M, **et al.** Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003;Issue 3:CD004525.
63. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, **et al.** Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130(6):478-86.
64. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, **et al.** A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340(4):253-9.
65. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, **et al.** A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343(22):1586-93.
66. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, **et al.** Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9410):675-81.
67. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, **et al.** Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(4):1063-74.
68. van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, **et al.** Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(11):1478-83.
69. Bathon JM, Fleischmann RM, van der Heijde D, Tesser JR, Peloso PM, Chon Y, **et al.** Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(2):234-43.
70. Fleischmann RM, Baumgartner SW, Tindall EA, Weaver AL, Moreland LW, Schiff MH, **et al.** Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol* 2003;30(4):691-6.
71. Johnsen AK, Schiff MH, Mease PJ, Moreland LW, Maier AL, Coblyn JS, **et al.** Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study. *J Rheumatol* 2006;33(4):659-64.
72. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, **et al.** Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-

controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):353-63.

73. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, **et al.** Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1443-50.

74. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB, **et al.** Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(7):1232-42.

75. Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, Kremer JM, Martin RW, Schiff MH, **et al.** Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol* 2006;33(5):854-61.

76. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;Issue 3:CD005113.

77. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, **et al.** Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30(12):2563-71.

78. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, **et al.** Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):35-45.

79. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, **et al.** Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. A randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1400-11.

80. Breedveld FC, Han C, Bala M, van der Heijde D, Baker D, Kavanaugh AF, **et al.** Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment

of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):52-5.

81. van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, **et al.** Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):508-16.

82. van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, van Riel PL, **et al.** Efficacy and safety of the fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1168-77.

83. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):753-9.

84. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, **et al.** Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(7):889-94.

85. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54(6):1786-94.

86. Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PM, van Riel PL, **et al.** The influence of previous and concomitant leflunomide on the efficacy and safety of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis; a longitudinal observational study. *Rheumatology* 2005;44(4):472-8.

87. Combe BG, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, **et al.** Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006;65(10):1357-62.

88. Kalden JR, Antoni C, Álvaro-Gracia JM, Combe B, Emery P, Kremer JM, **et al.** Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(8):1620-31.

89. Kiely PD, Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. *Rheumatology* 2002;41(6):631-7.
90. Bingham SJ, Buch MH, Kerr MA, Emery P, Valadao Barcelos AT. Induction of antinuclear antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and leflunomide. *Arthritis Rheum* 2004;50(12):4072-3.
91. Hansen KE, Cush J, Singhal A, Cooley DA, Cohen S, Patel SR, **et al.** The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51(2):228-32.
92. Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL, Brocq O, Kara-Terki R, Loet XL, **et al.** Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J Rheumatol* 2006;33(5):865-9.
93. O'Dell JR, Petersen K, Leff R, Palmer W, Schned E, Blakely K, **et al.** Etanercept in combination with sulfasalazine, hydroxychloroquine, or gold in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(2):213-8.
94. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou A, I, Georgiadis AN, **et al.** Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(2):257-60.
95. Haraoui B, Keystone EC, Thorne JC, Pope JE, Chen I, Asare CG, **et al.** Clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept. *J Rheumatol* 2004;31(12):2356-9.
96. van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1195-8.
97. Cohen G, Courvoisier N, Cohen JD, Zaltini S, Sany J, Combe B. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(6):795-800.
98. Gomez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006;8(1):R29.
99. Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, Bratt J, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Adalimumab (Humira®) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade®) or etanercept (Enbrel®): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol* 2005;34(5):353-8.
100. Suarez-Almazor M, Ortiz Z, Lopez-Olivo M, Pak C, Skidmore B, Kimmel B, **et al.** Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: timing, dose escalation, and switching [Technology report n° 86]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
101. Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, Dubucquoi S, Duquesnoy B, Flipo RM. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology* 2006;45(9):1121-4.
102. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor α agent to a second anti-tumor necrosis factor α agent in patients with rheumatoid arthritis. Results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2006;56(1):13-20.
103. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Biobadaser Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):R72.
104. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP. Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2006;45(12):1558-65.
105. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JÅ, Geborek P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther* 2006;8(6):R174.
106. Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne PA, physicians SCQM. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):746-52.

107. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T, South Swedish Arthritis Treatment Group. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61(9):793-8.
108. Zink A, Listing J, Kary S, Ramlau P, Stoyanova-Scholz M, Babinsky K, **et al.** Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis* 2005;64(9):1274-9.
109. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295(19):2275-85.
110. Costenbader KH, Glass R, Cui J, Shadick N. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis [letter]. *JAMA* 2006;296(18):2201-4.
111. Okada SK, Siegel JN. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis [letter]. *JAMA* 2006;296(18):2201-2.
112. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, **et al.** Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345(15):1098-104.
113. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, **et al.** Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3403-12.
114. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, Biobadaser Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. A multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2122-7.
115. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP, **et al.** Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2368-76.
116. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development. Twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002;46(12):3151-8.
117. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50(6):1740-51.
118. Geborek P, Bladström A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, **et al.** Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):699-703.
119. Askling J, Foröd CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A, **et al.** Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64(10):1414-20.
120. Askling J, Foröd CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, **et al.** Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64(10):1421-6.
121. Mellemkjær L, Linet MS, Gridley G, Frisch M, Møller H, Olsen JH. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer* 1996;32A(10):1753-7.
122. Baecklund E, Ekbom A, Sparén P, Feltelius N, Klareskog L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ* 1998;317(7152):180-1.
123. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005;32(11):2130-5.
124. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ, **et al.** Tumor necrosis factor a antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2757-64.
125. Charles PJ, Smeenk RJT, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor a. Findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2383-90.

126. American College of Rheumatology, Kavanaugh A, Cush J, Mateson E. FDA Meeting March 2003: Update on the Safety of New Drugs for Rheumatoid Arthritis. Part II: CHF, Infection and other Safety Issues. 2003.
<<http://www.rheumatology.org/publications/hotline/0803chf.asp?aud=mem>> [consulté le 25-7-2006].
127. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure. Results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107(25):3133-40.
128. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004;116(5):305-11.
129. Askling J, For  d CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, C  ster L, **et al.** Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52(7):1986-92.
130. Tubach F, Ravaud P, Salmon-C  ron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F, **et al.** Emergence of *Legionella pneumophila* pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor- α antagonists. *Clin Infect Dis* 2006;43(10):e95-100.
131. Biancone L, Orlando A, Kohn A, Colombo E, Sostegni R, Angelucci E, **et al.** Infliximab and newly diagnosed neoplasia in Crohn's disease: a multicentre matched pair study. *Gut* 2006;55(2):228-33.
132. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, Tibbs AK, Sejismundo LP, Min YI, **et al.** Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1608-18.
133. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology* 2005;44(2):157-63.
134. National Institute for Clinical Excellence. Jobanputra P, Barton P, Stirling B, Fry-Smith A, Burls A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of new drug treatments for rheumatoid arthritis: etanercept and infliximab. 2001.
135. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations nationales Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α . Saint-Denis: Afssaps; 2005.
136. Fautrel B, Constantin A, Morel J, Vittecoq O, Cantagrel A, Combe B, **et al.** Recommandations de la Société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents anti-TNF α chez les personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2006;73(7):726-35.
137. Emery P, Reginster JY, Appelboom T, Breedveld FC, Edelmann E, Kekow J, **et al.** WHO Collaborating Centre consensus meeting on anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40(6):699-702.
138. Canadian Rheumatology Association. Haraoui B. Canadian rheumatology association position on the use of biologic agents for the treatment of rheumatoid arthritis 2004.
<<http://www.cra.ucalgary.ca/cra1/announcements/CRAFinalPositionStatement.PDF>> [consulté le 12-9-2005].
139. National Health Services, National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Technology Appraisal* 2002;36.
140. Clark W, Jobanputra P, Barton P, Burls A. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004;8(18).
141. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, **et al.** Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2196-204.
142. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, **et al.** Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate. Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Res* 2002;46(3):614-24.
143. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, **et al.** A multicentre, double blind, randomised, placebo

controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin-1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1062-8.

144. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester G, Tesser J, **et al.** Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis. A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Res* 2003;48(4):927-34.

145. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Res* 2002;46(11):2838-46.

146. Cohen SB, Woolley JM, Chan W. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves functional status in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(2):225-31.

147. Bresnihan B, Newmark R, Robbins S, Genant HK. Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(6):1103-11.

148. Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S, **et al.** The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis. Six-month observations of patients with comorbid conditions. *Arthritis Res* 2004;50(6):1752-60.

149. Tesser J, Fleischmann R, Dore R, Bennett R, Solinger A, Joh T, **et al.** Concomitant medication use in a large, international, multicenter, placebo controlled trial of anakinra, a recombinant interleukin-1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(4):649-54.

150. Watt I, Cobby M. Treatment of rheumatoid arthritis patients with interleukin-1 receptor antagonist: radiologic assessment. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30(5 Suppl 2):I-5.

151. Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, **et al.** Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350(25):2572-81.

152. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, **et al.** The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1390-400.

153. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, **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(9):2793-806.

154. Smolen JS, Emery P, Keystone EC, Breedveld F, Betteridge N, Burmester G, **et al.** Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-50.

155. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, **et al.** Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003;349(20):1907-15.

156. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, **et al.** Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144(12):865-76.

157. Genovese MC, Becker J, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, **et al.** Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *N Engl J Med* 2005;353(11):1114-23.

158. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, **et al.** Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIB, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res* 2005;52(8):2263-71.

159. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2807-16.

160. Weinblatt ME, Schiff MH, Goldman A, Kremer JM, Luggen M, Li T, **et al.** Selective co-

stimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66(2):228-34.

161. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, **et al.** Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137(9):726-33.

162. Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, Grant E, Fitzgerald A, Canvin J. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis. Results of the METGO study. *Arthritis Res* 2005;52(5):1360-70.

163. Gerards AH, Landewé RBM, Prins APA, Bruyn GAW, Goei Thé HS, Laan RFJM, **et al.** Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003;62(4):291-6.

164. Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, Panni B, Gallazzi M, Tosi S. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology* 2003;42(12):1545-9.

165. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, **et al.** Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(3):137-41.

166. Capell H, Madhok R, Porter D, Munro R, McInnes I, Hunter J, **et al.** Combination therapy with sulphasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in rheumatoid arthritis (ra) patients with a suboptimal response to sulphasalazine: Results from the double blind placebo controlled mascot study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:235-41.

167. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, **et al.** Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334(20):1287-91.

168. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, **et al.** Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications. Results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Res* 2002;46(5):1164-70.

169. Kremer J, Genovese M, Cannon GW, Caldwell J, Cush J, Furst DE, **et al.** Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(8):1521-31.

170. Stein CM, Pincus T, Yocum D, Tugwell P, Wells G, Gluck O, **et al.** Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks. An open-label extension study. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1843-51.

171. Goekoop-Ruiterman YP, Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, **et al.** Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3381-90.

172. 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* 2004;364(9430):263-9.

173. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MAFJ, Westhovens R, van Denderen JC, **et al.** Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350(9074):309-18.

174. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, **et al.** Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999;353(9164):1568-73.

175. ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, Vandenbroucke JP, van de Laar MAFJ, Markusse HM, **et al.** Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;347(8998):347-52.

176. Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM, **et al.** COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):347-56.
177. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, **et al.** Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs. Five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Res* 2004;50(7):2072-81.
178. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Julkunen H, **et al.** Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized follow-up trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(1):55-62.
179. Bingham SJ, Buch MH, Tennant A, Emery P. The impact of escalating conventional therapy in rheumatoid arthritis patients referred for anti-tumour necrosis factor- α therapy. *Rheumatology* 2004;43(3):364-8.
180. Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Shea B, Towheed T, **et al.** Celecoxib for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;Issue 4:CD003831.
181. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325(7365):619-26.
182. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, **et al.** Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 2000;284(10):1247-55.
183. Zhao SZ, Fiechtner JI, Tindall EA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT, **et al.** Evaluation of health-related quality of life of rheumatoid arthritis patients treated with celecoxib. *Arthritis Care Res* 2000;13(2):112-21.
184. Krug H, Broadwell LK, Berry M, DeLapp R, Palmer RH, Mahowald M. Tolerability and efficacy of nabumetone and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2000;22(1):40-52.
185. Moore RA, Derry S, Makinson GT, McQuay HJ. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R644-R665.
186. Tramèr MR, Moore RA, Reynolds DJM, McQuay HJ. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000;85(1-2):169-82.
187. Goldstein JL, Eisen GM, Burke TA, Pena BM, Lefkowitz J, Geis GS. Dyspepsia tolerability from the patients' perspective: a comparison of celecoxib with diclofenac. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(4):819-27.
188. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52(3):722-32.
189. del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44(12):2737-45.
190. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332(7553):1302-8.
191. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 2006;99(3):132-40.
192. Hernández-Díaz S, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98(3):266-74.
193. Salpeter SR, Gregor P, Ormiston TM, Whitlock R, Raina P, Thabane L, **et al.** Meta-analysis: cardiovascular events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2006;119(7):552-9.
194. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296(13):1633-44.

195. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, **et al.** Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352(11):1071-80.
196. Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, **et al.** Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368(9549):1771-81.
197. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, Fowler R, Finn P, Levin B, **et al.** Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation* 2006;114(10):1028-35.
198. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, Grönroos JM, Klaukka T, Idänpään-Heikkilä JE, **et al.** NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006;27(14):1657-63.
199. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, McLaughlin JK, Nørgård B, Friis S, **et al.** Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2005;165(9):978-84.
200. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005;165(5):490-6.
201. Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002;359(9301):118-23.
202. Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, Anderson GM, Kopp A, Naglie G, **et al.** Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163(4):481-6.
203. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, **et al.** Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365(9458):475-81.
204. Watson DJ, Rhodes T, Cai B, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002;162(10):1105-10.
205. Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162(10):1111-5.
206. Bannwarth B, Labat L, Moride Y, Schaeffer T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs* 1994;47(1):25-50.
207. Schneeweiss S, Solomon DH, Wang PS, Rassen J, Brookhart MA. Simultaneous assessment of short-term gastrointestinal benefits and cardiovascular risks of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs. An instrumental variable analysis. *Arthritis Rheum* 2006;54(11):3390-8.
208. Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russell AS. An evidence-based approach to prescribing nonsteroidal antiinflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheumatol* 2006;33(1):140-57.
209. National Institute for Clinical Excellence, National Health Services. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Technology Appraisal* 2001;27.
210. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drug in rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;CD000389.
211. Criswell LA, Robinson VA, Saag KKS, Sems KM, Shea BJ, Suarez-Almazor ME, **et al.** Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998;Issue 3:CD001158.
212. Kirwan JR, The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333(3):142-6.
213. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early

rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3371-80.

214. Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J, **et al.** Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004;63(7):797-803.

215. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136(1):1-12.

216. Jacobs JWG, van Everdingen AA, Verstappen SMM, Bijlsma JWJ. Follow-up radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1422-8.

217. Jacobs JW, Geenen R, Evers AW, van Jaarsveld CH, Kraaijaat FW, Bijlsma JW. Short term effects of corticosteroid pulse treatment on disease activity and the wellbeing of patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(1):61-4.

218. Choy EH, Kingsley GH, Khoshaba B, Pipitone N, Scott DL. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2005;64(9):1288-93.

219. Liebling MR, Leib E, McLaughlin K, Blocka K, Furst DE, Nyman K, **et al.** Pulse methylprednisolone in rheumatoid arthritis: a double-blind cross-over trial. *Ann Intern Med* 1981;94(1):21-6.

220. Williams IA, Baylis EM, Shipley ME. A double-blind placebo-controlled trial of methylprednisolone pulse therapy in active rheumatoid disease. *Lancet* 1982;2(8292):237-40.

221. Hansen TM, Dickmeiss E, Jans H, Ingemann HT, Ingeman-Nielsen M, Lorenzen I. Combination of methylprednisolone pulse therapy and remission inducing drugs in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987;46(4):290-5.

222. Smith MD, Ahern MJ, Roberts-Thomson PJ. Pulse steroid therapy in rheumatoid arthritis: can equivalent doses of oral prednisolone give similar clinical results to intravenous methylprednisolone? *Ann Rheum Dis* 1988;47(1):28-33.

223. Furtado RNV, Oliveira LM, Natour J. Polyarticular corticosteroid injection versus systemic administration in treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled study. *J Rheumatol* 2005;32(9):1691-8.

224. Little CV, Parsons T. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;Issue 4:CD002948.

225. Soeken KL, Miller SA, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* 2003;42(5):652-9.

226. Park J, Ernst E. Ayurvedic medicine for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34(5):705-13.

227. Chopra A, Lavin P, Patwardhan B, Chitre D. Randomized double blind trial of an ayurvedic plant derived formulation for treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27(6):1365-72.

228. Tao X, Younger J, Fan FZ, Wang B, Lipsky PE. Benefit of an extract of *Tripterygium Wilfordii* Hook F in patients with rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2002;46(7):1735-43.

229. Gibson RG, Gibson SL, MacNeill AD, Buchanan WW. Homoeopathic therapy in rheumatoid arthritis: evaluation by double-blind clinical therapeutic trial. *Br J Clin Pharmacol* 1980;9(5):453-9.

230. Haila S, Koskinen A, Tenovu J. Effects of homeopathic treatment on salivary flow rate and subjective symptoms in patients with oral dryness: a randomized trial. *Homeopathy* 2005;94(3):175-81.

231. Andrade LEC, Ferraz MB, Atra E, Castro A, Silva MSM. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1991;20(3):204-8.

232. Fisher P, Scott DL. A randomized controlled trial of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40(9):1052-5.

233. Sevar R. Audit of outcome in 455 consecutive patients treated with homeopathic medicines. *Homeopathy* 2005;94(4):215-21.
234. Brien S, Lachance L, Lewith GT. Are the therapeutic effects of homeopathy attributed to the consultation, the homeopathic remedy, or both? A protocol for a future exploratory feasibility trial in patients with rheumatoid arthritis. *J Altern Compl Med* 2004;10(3):499-502.
235. Champion P. Polyarthrite rhumatoïde et Pulsatilla. *Homéopath Eur* 2002;11(5):7-9.
236. Walach H. Reinventing the wheel will not make it rounder: controlled trials of homeopathy reconsidered. *J Altern Complement* 2003;9(1):7-13.
237. Jonas WB, Linde K, Ramirez G. Homeopathy and rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(1):117-23.
238. Wallen M, Gillies D. Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;Issue 1:CD002824.
239. Heuft-Dorenbosch LLJ, de Vet HCW, van der Linden S. Yttrium radiosynoviorthesis in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2000;59(8):583-6.
240. Jahangier ZN, Jacobs JWG, Lafeber FPJG, Moolenburgh JD, Swen WAA, Bruyn GAW, *et al.* Is radiation synovectomy for arthritis of the knee more effective than intraarticular treatment with glucocorticoids? Results of an eighteen-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3391-402.
241. D'Agostino MA, Ayrat X, Baron G, Ravaud P, Breban M, Dougados M. Impact of ultrasound imaging on local corticosteroid injections of symptomatic ankle, hind, and mid-foot in chronic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res* 2005;53(2):284-92.
242. Liepe K, Andreeff M, Wunderlich G, Kotzerke J. Radiation protection in radiosynovectomy of the knee. *Health Phys* 2005;89(2):151-4.
243. van Oosterhout M, Sont JK, Bajema IM, Breedveld FC, van Laar JM. Comparison of efficacy of arthroscopic lavage plus administration of corticosteroids, arthroscopic lavage plus administration of placebo, and joint aspiration plus administration of corticosteroids in arthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;55(6):964-70.
244. Ghattas L, Mascella F, Pomponio G. Hand surgery in rheumatoid arthritis: state of the art and suggestions for research. *Rheumatology* 2005;44(7):834-45.
245. Tran Van F, Obry C, Fardellone P, Decoopman M, Vives P. Réhabilitation du poignet dorsal rhumatoïde par l'intervention de Sauvé-Kapandji associée à une synovectomie-résection-stabilisation. *Ann Chir Main Memb Super* 1993;12(2):115-22.
246. Shaikh-Naidu N, Bozentka DJ, Katzman B, Beredjiklian P. Synovectomy of the wrist and tenosynovectomy of the extensor tendons. *Atlas Hand Clin* 2005;10(2):199-207.
247. Ryu J, Saito S, Honda T, Yamamoto K. Risk factors and prophylactic tenosynovectomy for extensor tendon ruptures in the rheumatoid hand. *J Hand Surg* 1998;23(5):658-61.
248. Ryu J, Umemura M, Aibe K, Honda T. Long-term results of synovectomy of the finger joints in rheumatoid arthritis. *Jpn J Rheumatol* 1998;8(3):261-73.
249. van der Lugt JCT, Rozing PM. Systematic review of primary total elbow prostheses used for the rheumatoid elbow. *Clin Rheumatol* 2004;23(4):291-8.
250. Gendi NST, Axon JMT, Carr AJ, Pile KD, Burge PD, Mowat AG. Synovectomy of the elbow and radial head excision in rheumatoid arthritis. Predictive factors and long-term outcome. *J Bone Joint Surg* 1997;79(6):918-23.
251. Fuerst M, Fink B, Rütger W. Survival analysis and longterm results of elbow synovectomy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(5):892-6.
252. Mansat P. Surgical treatment of the rheumatoid elbow. *Jt Bone Spine* 2001;68(3):198-210.
253. Kauffman JI, Chen AL, Stuchin S, Di Cesare PE. Surgical management of the rheumatoid elbow. *J Am Acad Orthop Surgeons* 2003;11(2):100-8.
254. Wakitani S, Imoto K, Saito M, Murata N, Hirooka A, Yoneda M, *et al.* Evaluation of surgeries for rheumatoid shoulder based on the destruction pattern. *J Rheumatol* 1999;26(1):41-6.

255. Smith AM, Sperling JW, O'Driscoll SW, Cofield RH. Arthroscopic shoulder synovectomy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthroscopy* 2006;22(1):50-6.
256. Collins DN, Harryman DT, Wirth MA. Shoulder arthroplasty for the treatment of inflammatory arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86(11):2489-96.
257. Thomas T, Noël E, Goupille P, Duquesnoy B, Combe B. The rheumatoid shoulder: current consensus on diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine* 2006;73(2):139-43.
258. Waldman BJ, Figgie MP. Indications, technique, and results of total shoulder arthroplasty in rheumatoid arthritis. *Orthop Clin North Am* 1998;29(3):435-44.
259. Creighton MG, Callaghan JJ, Olejniczak JP, Johnston RC. Total hip arthroplasty with cement in patients who have rheumatoid arthritis. A minimum ten-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80(10):1439-46.
260. Tanaka N, Sakahashi H, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Volume of a wash and the other conditions for maximum therapeutic effect of arthroscopic lavage in rheumatoid knees. *Clin Rheumatol* 2006;25(1):65-9.
261. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishii S. Effects of needle-arthroscopic lavage with different volumes of fluid on knee synovitis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2002;21(1):4-9.
262. Klug S, Wittmann G, Weseloh G. Arthroscopic synovectomy of the knee joint in early cases of rheumatoid arthritis: follow-up results of a multicenter study. *Arthroscopy* 2000;16(3):262-7.
263. Momohara S, Ikeda M, Uchida K, Kawamura K, Mizumura T, Tomatsu T. Follow-up results of arthroscopic synovectomy for the rheumatoid knee. *Mod Rheumatol* 2001;11(3):205-9.
264. Dereymaeker GP, Van Eygen P, Driesen R, De Ferm A. Tibiotalar arthrodesis in the rheumatoid foot. *Clin Orthop Relat Res* 1998;(349):43-7.
265. Akagi S, Sugano H, Ogawa R. The long-term results of ankle joint synovectomy for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1997;16(3):284-90.
266. Belt EA, Kaarela K, Lehto MUK. Destruction and arthroplasties of the metatarsophalangeal joints in seropositive rheumatoid arthritis. A 20-year follow-up study. *Scand J Rheumatol* 1998;27(3):194-6.
267. Grob D, Schütz U, Plötz G. Occipitocervical fusion in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Orthop Relat Res* 1999;(366):46-53.
268. Dreyer SJ, Boden SD. Natural history of rheumatoid arthritis of the cervical spine. *Clin Orthop Relat Res* 1999;(366):98-106.
269. Nakamura H, Nagashima M, Ishigami S, Wauke K, Yoshino S. The anti-rheumatic effect of multiple synovectomy in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Int Orthop* 2000;24(5):242-5.
270. Nakamura H, Tanaka H, Yoshino S. Long-term results of multiple synovectomy for patients with refractory rheumatoid arthritis. Effects on disease activity and radiological progression. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(2):151-7.
271. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001;60(3):214-7.
272. Perhala RS, Wilke WS, Clough JD, Segal AM. Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1991;34(2):146-52.
273. Bridges SL, Lopez-Mendez A, Han KH, Tracy IC, Alarcon GS. Should methotrexate be discontinued before elective orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1991;18(7):984-8.
274. Carpenter MT, West SG, Vogelgesang SA, Casey Jones DE. Postoperative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. *Orthopedics* 1996;19(3):207-10.
275. Sany J, Anaya JM, Canovas F, Combe B, Jorgensen C, Saker S, *et al.* Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20(7):1129-32.
276. Jain A, Witbreuk M, Ball C, Nanchahal J. Influence of steroids and methotrexate on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery. *J Hand Surg [Am]* 2002;27(3):449-55.

277. Bibbo C, Anderson RB, Davis WH, Norton J. The influence of rheumatoid chemotherapy, age, and presence of rheumatoid nodules on postoperative complications in rheumatoid foot and ankle surgery: analysis of 725 procedures in 104 patients corrected. *Foot Ankle Int* 2003;24(1):40-4.
278. Kasdan ML, June L. Postoperative results of rheumatoid arthritis patients on methotrexate at the time of reconstructive surgery of the hand. *Orthopedics* 1993;16(11):1233-5.
279. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int* 2004;25(5):331-5.
280. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V, **et al.** Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;55(2):333-7.
281. Talwalkar SC, Grennan DM, Gray J, Johnson P, Hayton MJ. Tumour necrosis factor alpha antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint disease undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2005;64(4):650-1.
282. Wendling D, Balblanc JC, Brousse A, Lohse A, Lehuede G, Garbuio P, **et al.** Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor alpha treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis* 2005;64(9):1378-9.
283. Haute Autorité de santé. Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale. Recommandations pour la pratique clinique. À paraître. Saint Denis La Plaine: HAS; 2007.
284. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Vollenhoven RV, **et al.** The PREMIER study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):26-37.
285. Fransen J, Bernelot Moens H, Speyer I, van Riel PLCM. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64(9):1294-8.
286. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S93-9.
287. van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof M, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):34-40.
288. van Riel PL, van Gestel AM, van de Putte LB. Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis: steps towards an international consensus on prognostic markers. *Br J Rheumatol* 1996;35(Suppl 2):4-7.
289. GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2001.
290. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, **et al.** A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42(2):244-57.
291. Tugwell P, Wells G, Strand V, Maetzel A, Bombardier C, Crawford B, **et al.** Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve-month, placebo-controlled trial. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Res* 2000;43(3):506-14.
292. Greenwood MC, Doyle DV, Ensor M. Does the Stanford Health Assessment Questionnaire have potential as a monitoring tool for subjects with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2001;60(4):344-8.
293. van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, Landewé R, Codreanu C, Bolosiu HD, **et al.** Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis* 2005;64(11):1582-7.
294. Yazici Y, Kautiainen H, Sokka T. Morning stiffness in patients with early rheumatoid arthritis is associated more strongly with functional disability than with joint swelling and erythrocyte

sedimentation rate. J Rheumatol 2004;31(9):1723-6.

295. Symmons D, Tricker K, Roberts C, Davies L, Dawes P, Scott DL. The British Rheumatoid Outcome Study Group (BROSG) randomised controlled trial to compare the effectiveness and cost-effectiveness of aggressive versus symptomatic therapy in established rheumatoid arthritis. Health Technol Assess 2005;9(34).

296. Kirwan JR, Mitchell K, Hewlett S, Hehir M, Pollock J, Memel D, **et al.** Clinical and psychological outcome from a randomized controlled trial of patient-initiated direct-access hospital follow-up for rheumatoid arthritis extended to 4 years. Rheumatology 2003;42(3):422-6.

297. Hewlett S, Mitchell K, Haynes J, Paine T, Korendowych E, Kirwan JR. Patient-initiated hospital follow-up for rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000;39(9):990-7.

298. Vliet Vlieland TPM, Breedveld FC, Hazes JMW. The two-year follow-up of a randomized comparison of in-patient multidisciplinary team care and routine out-patient care for active rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1997;36(1):82-5.

299. Hulsmans HM, Jacobs JW, van der Heijde DM, Albada-Kuipers GA, Schenk Y, Bijlsma JW. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000;43(9):1927-40.

300. Sokka T, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P. Erosions develop rarely in joints without clinically detectable inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003;30(12):2580-4.

301. Molenaar ETH, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezemer PD, Boers M, Dijkmans BAC. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. Arthritis Rheum 2004;50(1):36-42.

302. Scheel AK, Hermann KGA, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, **et al.** Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. Ann Rheum Dis 2006;65(5):595-600.

303. Ontario Program for Optimal Therapeutics. Ontario treatment guidelines for osteoarthritis rheumatoid arthritis and acute musculoskeletal injury. Toronto: Publications Ontario; 2000.

304. Department of Health. Prodigy guidance - Rheumatoid arthritis 2005.

<<http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?qt=Rheumatoid%20arthritis>> [consulté le 1-7-2005].

305. Collège des économistes de la santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. Paris: CES; 2003.

306. Maravic M, Bozonnet MC, Sevezan A, Gasqueres D, PAstor J, Péré M, **et al.** Évaluation médico-économique préliminaire incluant la qualité de vie de la prise en charge multidisciplinaire de cas incidents de polyarthrite rhumatoïde vus en milieu hospitalier. Rev Rhum 2000;67(2):510-9.

307. Da Silva Simoes-Bossonnet C. Évaluation socio-économique de 63 cas incidents de polyarthrite rhumatoïde, ayant bénéficié d'une prise en charge pluridisciplinaire et suivis en milieu hospitalier pendant deux ans [thèse de médecine]. Université Montpellier I - UFR de médecine ed. Montpellier: 2003.

308. Sany J, Bourgeois P, Saraux A, Durieux S, Lafuma A, Daurès JP, **et al.** Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in France: a study of 1109 patients managed by hospital based rheumatologists. Ann Rheum Dis 2004;63(10):1235-40.

309. Guillemin F, Durieux S, Daurès J, Lafuma A, Saraux A, Sibilia J, **et al.** Costs of rheumatoid arthritis in France: a multicenter study of 1109 patients managed by hospital-based rheumatologists. J Rheumatol 2004;31(7):1297-304.

310. Maravic M, Berge C, Daures JP, Boissier MC. Practices for managing a flare of long-standing rheumatoid arthritis: survey among French rheumatologists. Clin Exp Rheumatol 2005;23(1):36-42.

311. Fender P, Païta M, Salanave B, Ganay D, Allemand H. Dépenses du régime général de l'Assurance maladie en 1994 pour les trente affections de longue durée. Rev Med Ass Mal 2000;4:37-46.

312. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, Vallier N, Salanave B, Weill A. Coût des trente affections de longue durée pour l'Assurance maladie. Points de Repères 2006;3.

313. Fender P, Paita M, Ganay D, Benech JM. Prévalence des trente affections de longue durée pour les affiliés au régime général de l'Assurance

maladie en 1994. Rev Epidemiol Santé Publique 1997;45(6):-454.

314. Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie. Note sur le régime des affections de longue durée (ALD). Séance du 28 avril 2005 2005.

<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/hcaam/notice_280405.pdf> .

315. Verstappen SMM, Verkleij H, Bijlsma JWJ, Buskens E, Kruize AA, Heurkens AHM, **et al.** Determinants of direct costs in Dutch rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis 2004;63(7):817-24.

316. Leardini G, Salaffi F, Montanelli R, Gerzeli S, Canesi B. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. Clin Exp Rheumatol 2002;20(4):505-15.

317. Ruof J, Hülsemann JL, Mittendorf T, Handelsmann S, von der Schulenburg JM, Zeidler H, **et al.** Costs of rheumatoid arthritis in Germany: a micro-costing approach based on healthcare payer's data sources. Ann Rheum Dis 2003;62(6):544-9.

318. Michaud K, Messer J, Choi HK, Wolfe F. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis. A three-year study of 7,527 patients. Arthritis Rheum 2003;48(10):2750-62.

319. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. Paris: Economica; 1998.

320. Hochberg MC, Tracy JK, Flores RH. A cost-minimization analysis based on a systematic review of randomized placebo-controlled trials of the addition of biologic agents to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis[abstract]. Arthritis Rheum 2002;46(9 Suppl):S95.

321. Brennan A, Bansback N, Martha K, Peacock M, Huttner K. Methods to analyse the economic benefits of a pharmacogenetic (PGt) test to predict response to biologic therapy in RA, and to prioritise further research [abstract]. ACR 66th Annual Scientific Meeting 2002.

322. Kobelt G, Eberhardt K, Jönsson L, Jönsson B. Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. Arthritis Rheum 1999;42(2):347-56.

323. Kobelt G, Jönsson L, Henriksson F, Fredrikson S, Jönsson B. Cost-utility analysis of

interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. Int J Technol Assess Health Care 2000;16(3):768-80.

324. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Burls A. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2002;6(21).

325. Jobanputra P, Wilson J, Douglas K, Burls A. A survey of British rheumatologists' DMARD preferences for rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2004;43(2):206-10.

326. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, **et al.** A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. Health Technol Assess 2006;10(42):1-248.

327. Fautrel B, Woronoff-Lemsi MC, Ethgen M, Fein E, Monnet P, Sibilia J, **et al.** Influence des pratiques médicales sur les coûts de traitement de la polyarthrite rhumatoïde par biothérapie anti-TNF α en France. Rev Rhum 2005;72(12):1306-13.

328. van der Heijde DM, van't Hof M, 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 1990;49(11):916-20.

329. Prevoo ML, van't Hof M, 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 1995;38(1):44-8.

330. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. Arthritis Rheum 1998;41(10):1845-50.

331. Prevoo ML, van Gestel AM, van THM, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. 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(11):1101-5.

332. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grieve P, **et al.** Clinical studies with an articular index for the assessment

of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. Q J Med 1968;37(147):393-406.

333. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31(3):315-24.

334. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. Arthritis Rheum 2005;52(9):2625-36.

335. 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 2005;23(5 Suppl 39):S100-S108.

336. Guillemin F, Briancon S, Pourel J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : adaptation française du health assessment questionnaire (HAQ). Rev Rhum Mal Osteartic 1991;58(6):459-65.

recommandation suspendue

Participants

Sociétés savantes et associations professionnelles

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- Société française de rhumatologie (SFR)
- Collège français des enseignants de rhumatologie (Cofer)
- Société nationale française de médecine interne (SNFMI)
- Société française de radiologie et imagerie médicale (Sfrim)
- Société française de biochimie et d'immunochimie (SFBC)
- Société française d'immunologie (SFI)
- Société française de médecine générale (SFMG)
- Société française de thérapeutique du généraliste (SFTG)
- Société française de médecine physique et de réadaptation (Sofmer)
- Société française de kinésithérapie (SFK)
- Association française pour la recherche et l'évaluation en kinésithérapie (Afrek)
- Association nationale des kinésithérapeutes salariés (ANKS)
- Association française de lutte anti-rhumatismale (Aflar)
- Association française des polyarthritiques (AFP)
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
- Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (Apnet)
- Société d'évaluation et de traitement de la douleur (SETD)
- Conseil national de l'ordre des pharmaciens (Cespharm)
- Société française de santé publique (SFSP)
- Fédération nationale des podologues (FNP)

Comité d'organisation

Pr Philippe Bertin, rhumatologue, algologue, Limoges

Dr Sylvain Bouquet, généraliste, Villepinte

Mme Christine Cheyron, masseur-kinésithérapeute, Paris

Pr Pascal Claudepierre, rhumatologue, Créteil

Dr Richard Damade, médecine interne, Chartres

Dr Catherine Deguines, chef d'unité Afssaps, Saint-Denis

Pr Maxime Dougados, rhumatologue, Paris

Pr Jean-Luc Drapé, radiologue, Paris

Pr Claude Dreux, Cespharm, ordre des pharmaciens, Paris

Dr Nathalie Dumarcet, chef de projet Afssaps, Saint-Denis

M. Marin-Philippe Durafourg, masseur-kinésithérapeute, Courbevoie

Dr Jean-François Eliaou, immunologiste, Montpellier

Pr Liana Euller-Ziegler, rhumatologue, Nice

Mme Laurence Fond-Harmant, sociologue, médecin de santé publique, Luxembourg

M. Jean-Pierre Godard, masseur-kinésithérapeute, Vitry-sur-Seine

Dr Lucile Musset, immunologiste, Paris

M. Louis Olié, podologue, Montpellier

Dr François Rannou, médecine physique et de réadaptation, Paris

Dr Pascale Santana, généraliste, Paris

Pr Alain Saraux, rhumatologue, Brest

Pr Daniel Wendling, rhumatologue, Besançon

Groupe de travail

Pr Bernard Combe, rhumatologue, Montpellier, président du groupe de travail

Dr Adeline Ruyssen, rhumatologue, Paris, chargée de projet

Dr Gaël Mouterde, rhumatologue, Montpellier, chargé de projet

Dr Joëlle Favre-Bonté, chef de projet, HAS, Saint-Denis

Mme Célia Primus, chef de projet, HAS, Saint-Denis

M. Georges Chyderiotis, biologiste, Lyon

Dr Emmanuel Corbillon, HAS, Saint-Denis

Dr Sylvie Fabre, rhumatologue, Montpellier

Pr René-Marc Flipo, rhumatologue, Lille

Dr Gaëtan Gentile, généraliste, Puyricard

Dr Joëlle Goetz, biologiste, Strasbourg

Dr Ahmed Hassairi, généraliste, Peyrat-la-Nonière

Pr Olivier Hauger, radiologue, Bordeaux
Dr Sarah Koné, HAS, Saint-Denis
Dr France Lecoq-d'André, rhumatologue, Paris
Dr Yves Le Noc, généraliste, Nantes
Pr Pierre Lévy, maître de conférence en économie, Paris
Pr Philippe Liverneaux, chirurgien orthopédique, Illkirch
Dr Philippe Loré, rhumatologue, Tulle
Dr Albane Mainguy, chef de projet HAS, Saint-Denis
Dr Milka Maravic, rhumatologue, Paris

Dr Antoine Martin, médecin interniste, Saint-Brieuc
M. René Mazars, représentant de l'association française des polyarthritiques (AFP), Luc-la-Primaude
Pr Olivier Meyer, rhumatologue, Paris
Dr Gilles Morlock, rhumatologue, Carcassonne
Mme Claire Sévin, pharmacien, Clamart
Dr Pierre Taupin, médecin de santé publique, biostatisticien, Paris
Dr Isabelle Yoldjian, chef de projet Afssaps, Saint-Denis

Groupe de lecture

Dr Yannick Allanore, rhumatologue, Paris
Pr Zahir Amoura, médecine interne, Paris
Pr Bernard Bannwarth, rhumatologue, thérapeutique, Bordeaux
Mme Claire Bayart, enseignante, Strasbourg
Dr Jean-Marie Berthelot, rhumatologue, Nantes
Dr Jean-Paul Billot, médecin gériatre, homéopathe, Paris
Dr Patrick Boumier, rhumatologue, Amiens
Dr Éric Bouquillard, rhumatologue, Saint-Pierre de la Réunion
Dr Philippe Breuillard, rhumatologue, Gonesse
Pr Alain Cantagrel, rhumatologue, Toulouse
Dr Jean-Christophe Charrié, généraliste, phytothérapie, La Rochelle
Dr Daniel Chénebit, rhumatologue, Montluçon
Dr Arnaud Constantin, rhumatologue, Toulouse
Dr Vincent Diebolt, rhumatologue, Obernai
Dr Jean-Marc Ducloux, rhumatologue, Tulle
Dr Nicole Fabien, pharmacien biologiste, Lyon
Pr Christian Fontaine, chirurgien orthopédique, Lille
Dr Laure Gossec, rhumatologue, Paris

Pr Éric Houvenagel, rhumatologue, Lomme
Pr Thierry Judet, chirurgien, Garches
Dr Céline Kormann-Serre, généraliste, Villepinte
Dr Grégoire Lambert de Cursay, rhumatologue, Brive-la-Gaillarde
Pr Jean-Denis Laredo, radiologue, Paris
Dr Hoang-Anh Lê, médecin-conseil, Paris
Dr Patrick Lebrun, rhumatologue, Metz
Dr Mireille Lestrade, rhumatologue, Paris
Dr Anne Mayoux-Benhamou, médecine physique et réadaptation, Paris
Pr Charles-Joël Menkès, rhumatologue, Paris
Dr Henri Nataf, rhumatologue, Mantes-la-Jolie
Dr Isabelle Négrier, rhumatologue, Limoges
Mme Patricia Preiss, secrétaire générale de l'Association française des polyarthritiques (AFP), Paris
Dr Xavier Puéchal, rhumatologue, Le Mans
Dr Jean-Philippe Sanchez, rhumatologue, Billère
Pr Jean Sibia, rhumatologue, Strasbourg
Dr Elisabeth Solau-Gervais, rhumatologue, Poitiers
Pr Jean-Paul Tillement, pharmacologue, Bois-le-Roi