

Quelle place pour les traitements de fond classiques?

Pr A Saraux
Service de Rhumatologie
CHU Brest



Prise en charge de la PR débutante

Débuter le traitement de fond le plus précocement possible

PR active sans signe de sévérité

Méthotrexate *per os* en première intention

- En l'absence de contre-indication
- Dose initiale : 10 mg/semaine à adapter au patient
- Associé aux folates
- Augmentation de dose : toutes les 4 à 8 semaines en cas d'insuffisance de réponse thérapeutique mesurée par le DAS 28⁴
- Dose maximale : 25 mg par semaine

Léflunomide :

20 mg par jour (pas de dose de charge)

ou

Sulfasalazine

1 g par jour puis augmenter par paliers hebdomadaires jusqu'à 2 à 3 g par jour

Si contre-indications

Si intolérance ou insuffisance de réponse

Méthotrexate forme parentérale (IM, SC)

+ gestes locaux (infiltrations)

PR active sévère d'emblée

Signes de sévérité :

- HAQ > 0,5
- ou lésions structurales à l'imagerie
- ou manifestations systémiques (autres que ténosynovites)

Association de traitement de fond

Par exemple :

Infliximab ou étanercept ou adalimumab + MTX

Par exemple :

MTX + sulfasalazine + hydroxychloroquine + corticoïdes

⚠ Prescription de corticoïdes

Toujours en association à un traitement de fond après diagnostic confirmé, l'indication et la durée sont du ressort de l'avis spécialisé, éventuellement, dans l'attente de l'effet des traitements de fond. Dose minimale efficace : ne pas dépasser 10 mg/jour ou 0,15 mg/kg/jour de prednisone *per os* ou équivalent.

Deux questions

- Les traitements de fonds classiques doivent-ils être abandonnés?
- Reste-t-il une place pour la double ou triple association de traitement de fond?
- Reste-t-il une place pour les corticoïdes?

Femme de 38 ans

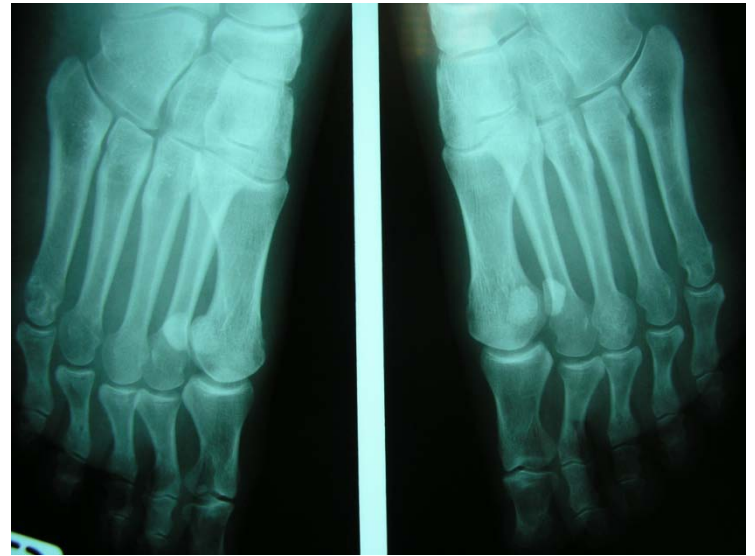
- PR certaine (FR +, anti-CCP à taux élevé) jusqu'à lors non traitée

- 60 kg; pas d'antécédent

- NAD = 6/28; NAG = 9/28

- VS = 46 mm; CRP = 38 mg/l

- Vous faites des radiographies :



Erosions

- Elle souhaite une biothérapie d'emblée comme seul traitement....

Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons

Niels Graudal,
Gesche Jürgens

Article first published online: 17 JUN 2010

DOI: [10.1002/art.27592](https://doi.org/10.1002/art.27592)

Arthritis & Rheumatism

Objectif

Objectif

Etudier les différences radiographiques de la PR selon le traitement utilisé seul ou combiné (DMARDs), glucocorticoïdes, et biologique.

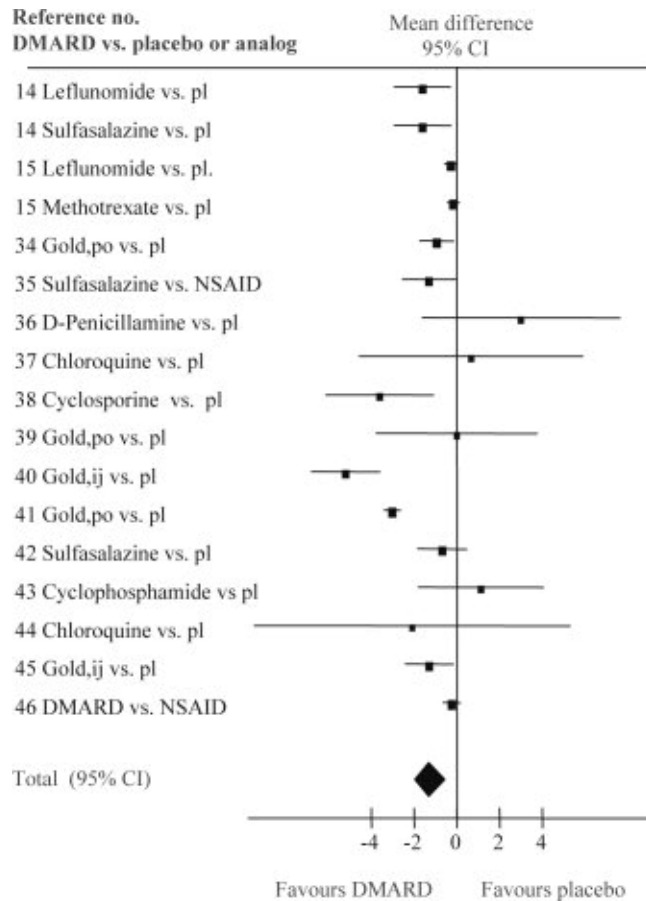
Méthode

Métaanalyse des études randomisées étudiant le pourcentage de taux de progression annuel selon le traitement dans les essais contrôlés (PARPR) en utilisant Review Manager 5.0 software selon le « Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement protocol ».

Résultats

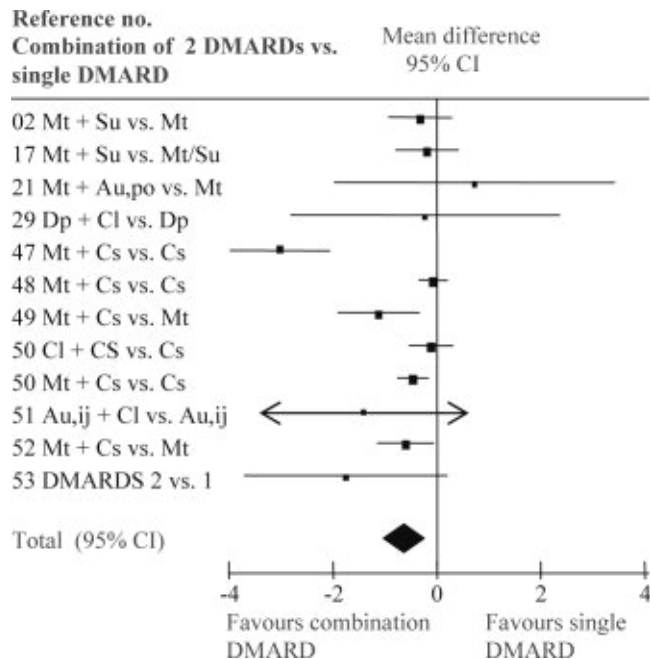
70 essais, 112 comparaisons, résumées en 21 méta-analyses.

DMARD vs Placebo



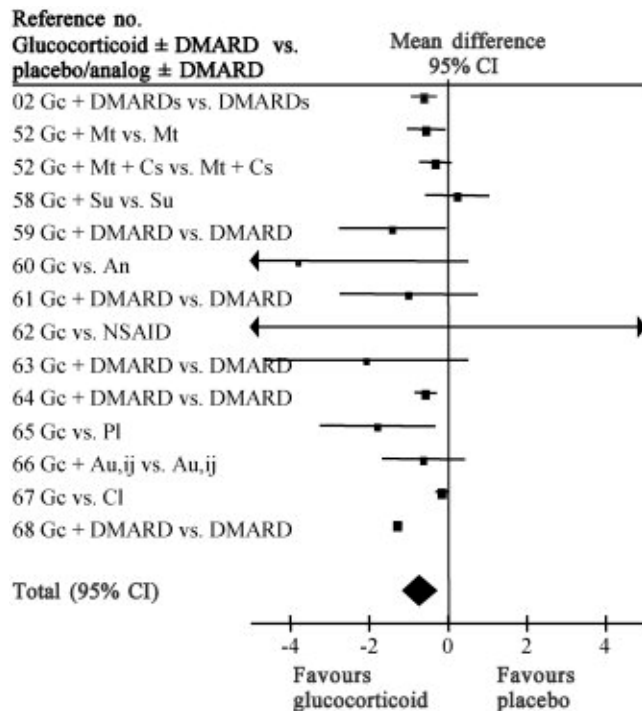
- *Figure 1.* un seul DMARD versus placebo (pl)
- chloroquine, injectable (ij) gold, and methotrexate. 95% CI = 95% confidence interval; po = per os; NSAID = nonsteroidal antiinflammatory drug

2 versus 1 DMARD



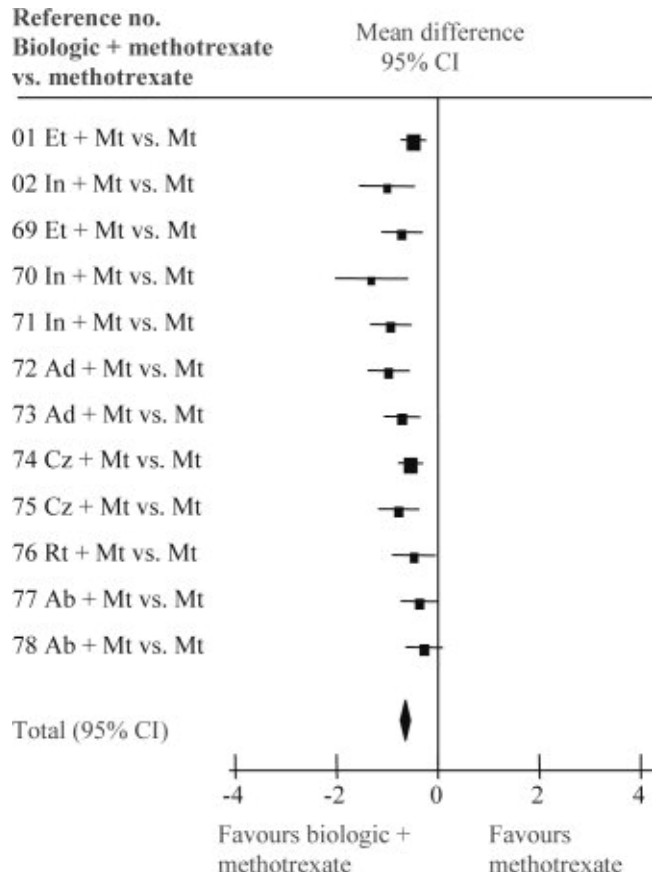
- *Figure 2.* meta-analysis des études 2 DMARDs versus 1 DMARD.
- methotrexate (Mt) and/or sulfasalazine (Su) and/or chloroquine (Cl) versus methotrexate or sulfasalazine or chloroquine. 95% CI = 95% confidence interval; Au = gold; po = per os; Dp = D-penicillamine; Cs = cyclosporin A; ij = injectable.

Corticoïdes avec ou sans DMARD vs Placebo



- *Figure 3.* meta-analyse des études glucocorticoïdes (Gc) avec ou sans DMARD versus placebo
- methotrexate (Mt) and/or sulfasalazine (Su) and/or other DMARD versus methotrexate and/or sulfasalazine and/or chloroquine (Cl); for references 59 and 61, any DMARD versus any DMARD; for reference 63, gold (Au) or D-penicillamine or sulfasalazine or methotrexate; for reference 64, methotrexate or sulfasalazine; and for reference 68, methotrexate or gold. 95% CI = 95% confidence interval; Cs = cyclosporin A; An = analgesics; ij = injectable.

MTX plus biologique versus MTX



- *Figure 4.* meta-analyse des études biologique plus methotrexate (Mt) versus methotrexate seul.
- **et = etanercept; In = infliximab; Ad = adalimumab; Cz = certolizumab; Rt = rituximab; Ab = abatacept.**

Conclusion

Resultats

70 essais, 112 comparaisons, résumées en 21 meta-analyses.

Versus Pbo le PARPR était de 0.65% plus petit avec un seul DMARD ($P < 0.002$) et 0.54% plus petit dans le groupe corticoïdes ($P < 0.00001$).

Versus un seul DMARD, le PARPR était 0.62% plus petit dans le groupe association de DMARD ($P < 0.001$) et 0.61% plus petit en association biologique plus MTX ($P < 0.00001$).

Deux DMARDs plus bolus de corticoïdes en step down donne le même résultat que biologique plus MTX (-0.07% [95% confidence interval $-0.25, 0.11$]) ($P = 0.44$).

Conclusion

DMARDs, glucocorticoïdes, biologiques et corticoïdes réduisent la progression à un an radiographique (effet relatif de 48–84%).

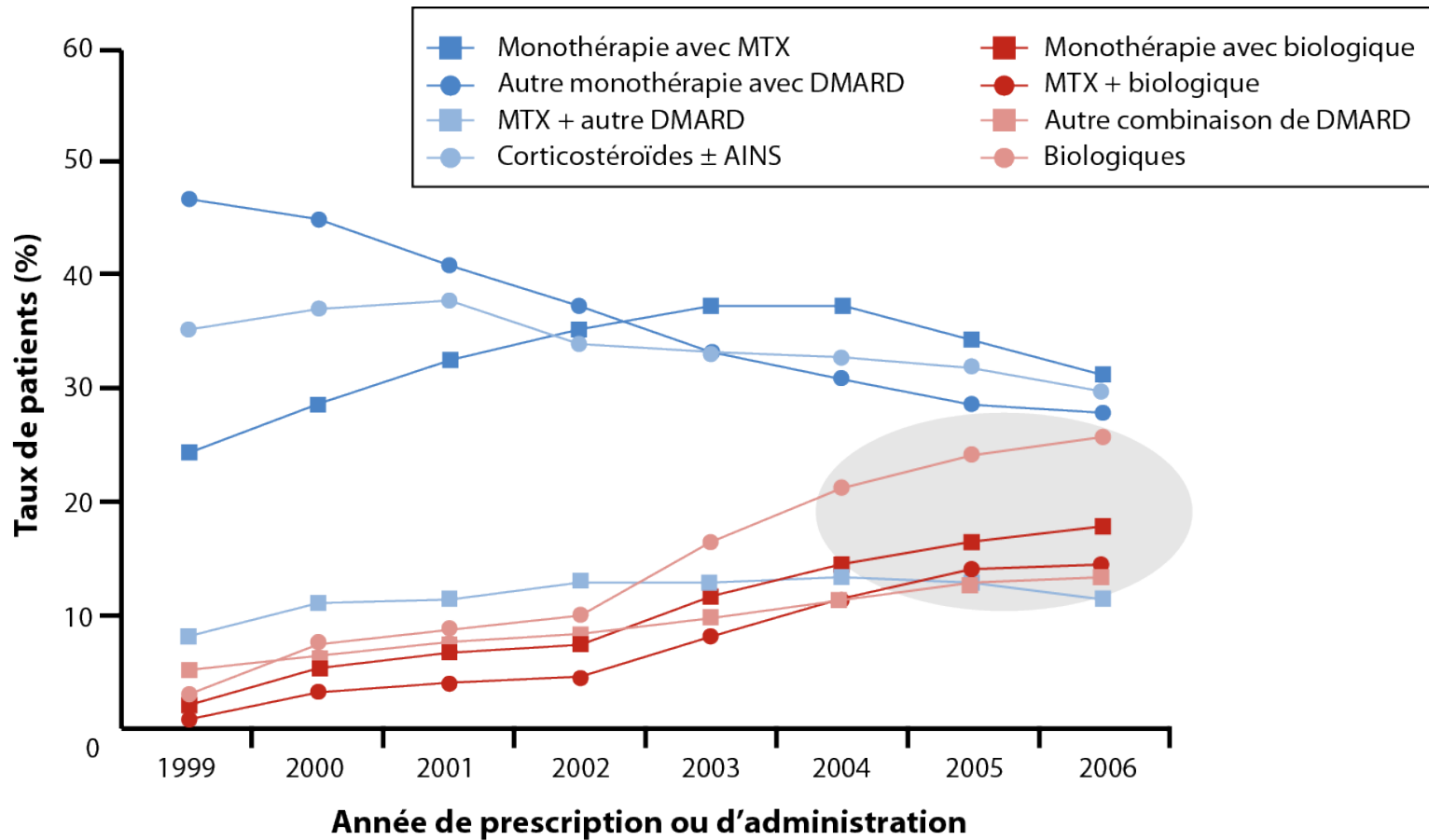
Une comparaison directe ne montre pas de différence biologique plus MTX et MTX plus corticoïdes.

« Consequently, biologic agents should still be reserved for patients whose RA is resistant to DMARD therapy ».

Addendum.

- Since the time this article was accepted for publication, the revised European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the treatment of RA were posted online to coincide with the EULAR Congress in Rome (June 2010). The recommendations state that, following a systematic review of the literature, combination-DMARD treatment has no additional effect beyond that of single-DMARD treatment. Therefore, it is recommended that in patients whose RA is not sufficiently responsive to therapy with a single DMARD, biologic agents should be initiated without first trying therapy with a combination of DMARDs. Our findings, which were based on a meta-analysis of published articles between 1955 and 2009, are in sharp contrast to the EULAR recommendations, which were based on a conventional systematic review of only a fraction of the published studies. Based on our findings, **we believe that biologic agents should be reserved for patients whose RA is not sufficiently responsive to treatment with a combination of DMARDs.**

Multiplicité des choix



* Les pourcentages dépassent 100 % car les patients peuvent recevoir plus d'une monothérapie par année

Femme de 38 ans

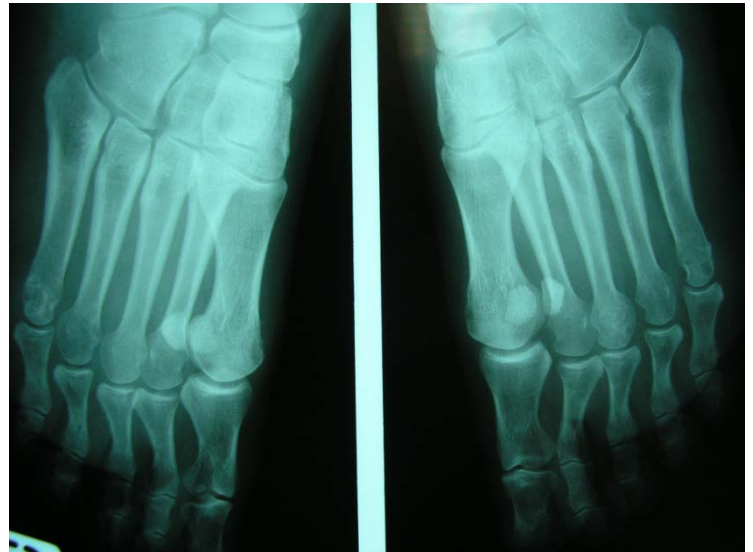
- PR certaine (FR +, anti-CCP à taux élevé) depuis deux ans

Vous la voyez alors qu'elle allait jusque là bien sous méthotrexate à 15 mg (posologie maximale tolérée)

- 60 kg; pas d'antécédent
- NAD = 6/28; NAG = 9/28
- VS = 46 mm; CRP = 38 mg/l
- Vous faites des radiographies :

Erosions stables

MTP 5 droite et gauche



-Elle n'est pas très motivée pour une biothérapie et vous non plus car sa sœur a une possible sclérose en plaque...

Question

Quel traitement prescrivez-vous ?

1. Prednisone ?

1. Si oui quelle posologie

2. AINS?

3. Infiltrations?

Si oui de quoi

4. Association de traitement de fond?

si oui laquelle?

5- Une biothérapie

si oui laquelle?

5. Plusieurs de ces solutions?

Femme de 38 ans

- Dans le même cas mais de PR certaine (FR +, anti-CCP à taux élevé) mais jusqu'à lors non traitée, auriez vous eu la même attitude et discuté une association de traitement de fond?

- 60 kg; pas d'antécédents

- NAD = 6/28; NAG = 9/28

- VS = 46 mm; CRP = 38 mg/l

- Vous faites des radiographies : Erosions

MTP 5 droite et gauche stable

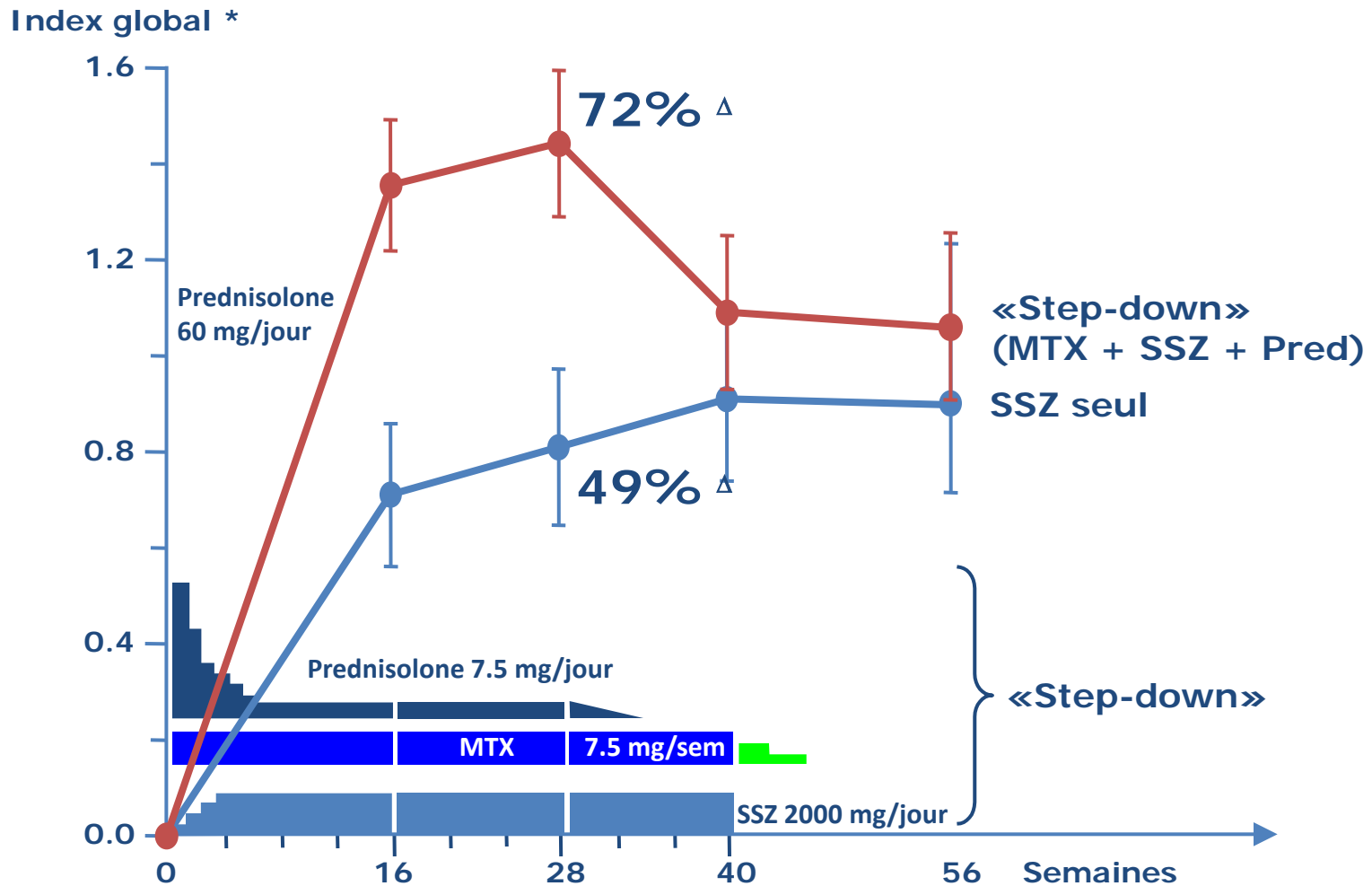
-Elle n'est pas très motivée pour une biothérapie et vous non plus car sa sœur a une possible sclérose en plaque...

Les grands progrès conceptuels

- La corticothérapie
- Le traitement précoce et adapté à la sévérité
- Le step down
- Le suivi serré
- L'association thérapeutique en cas d'échec

Les progrès stratégiques

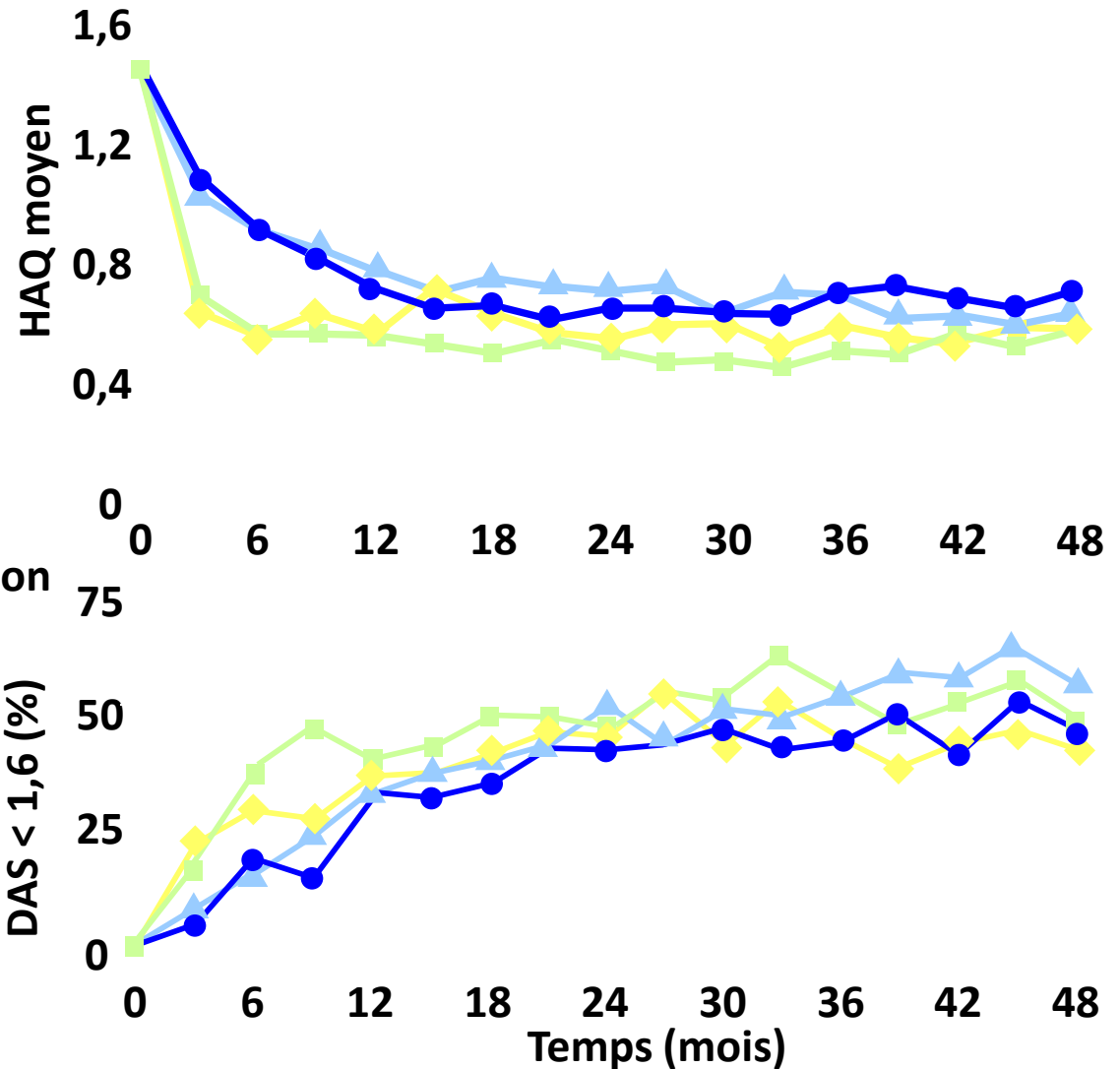
2tuded COBRA 155 patients avec PR récente (< 2 ans)



Les progrès stratégiques

Étude BeST :
résultats cliniques à 4 ans

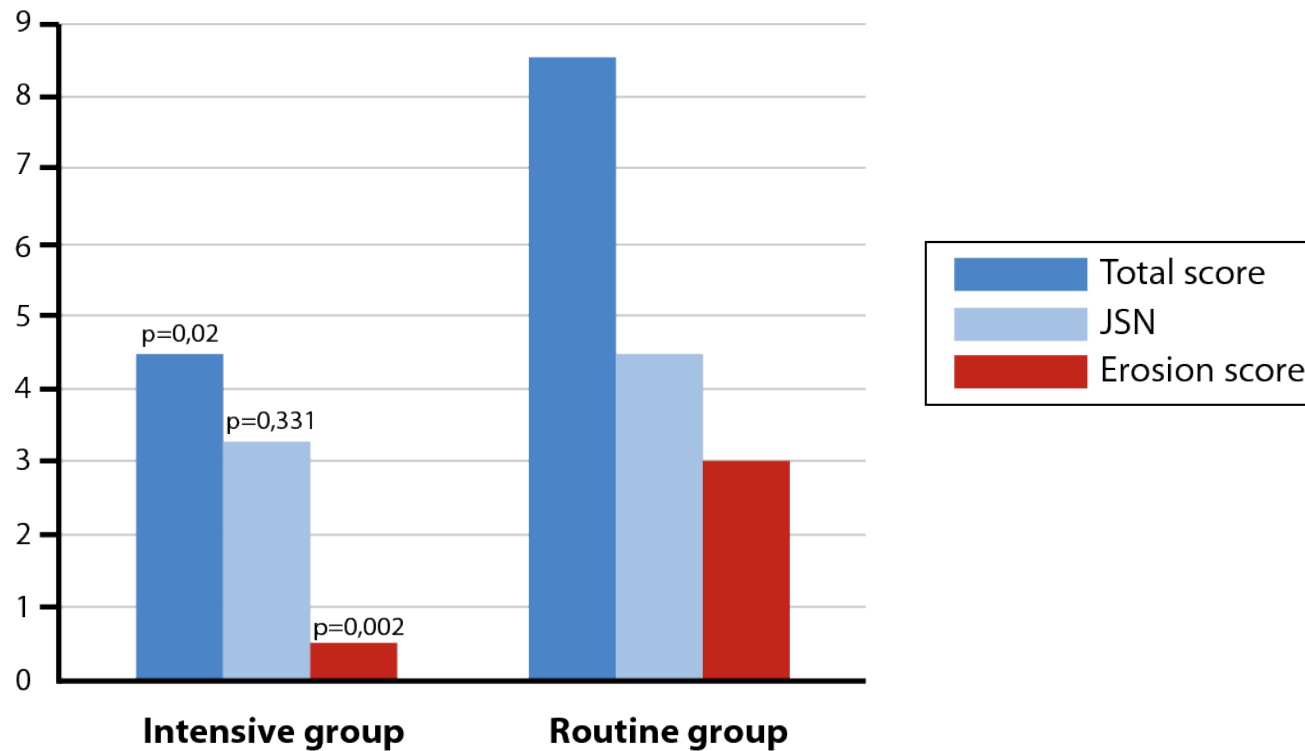
- ▲ Stratégie successive
- Stratégie additive
- ◆ Stratégie de combinaison
- Stratégie anti-TNF



➔ Aucune différence significative entre les 4 bras mais une efficacité plus rapide des stratégies « agressives » (bras 3 et 4)

Les progrès stratégiques

TICORA : progression des lésions structurales à 18 mois



Association de traitement de fond

- MTX+SSZ+HCQ
 - Etudes princeps
 - O'dell
 - PR en échec de DMARD
 - Sweefot
 - PR naïve de DMARD
 - Tear

Combinaison de traitements de fond

La « trithérapie » : MTX + SLZ + HCQ

- A 2 ans, % Pt avec amélioration ≥ 50 % du score de Paulus modifié
- MTX (33 %) vs SLZ + HCQ (40 %) vs MTX + SLZ + HCQ (77 %)
($p < 0,001$ et $p = 0,003$)
- PR en échec d'au moins 1 DMARD

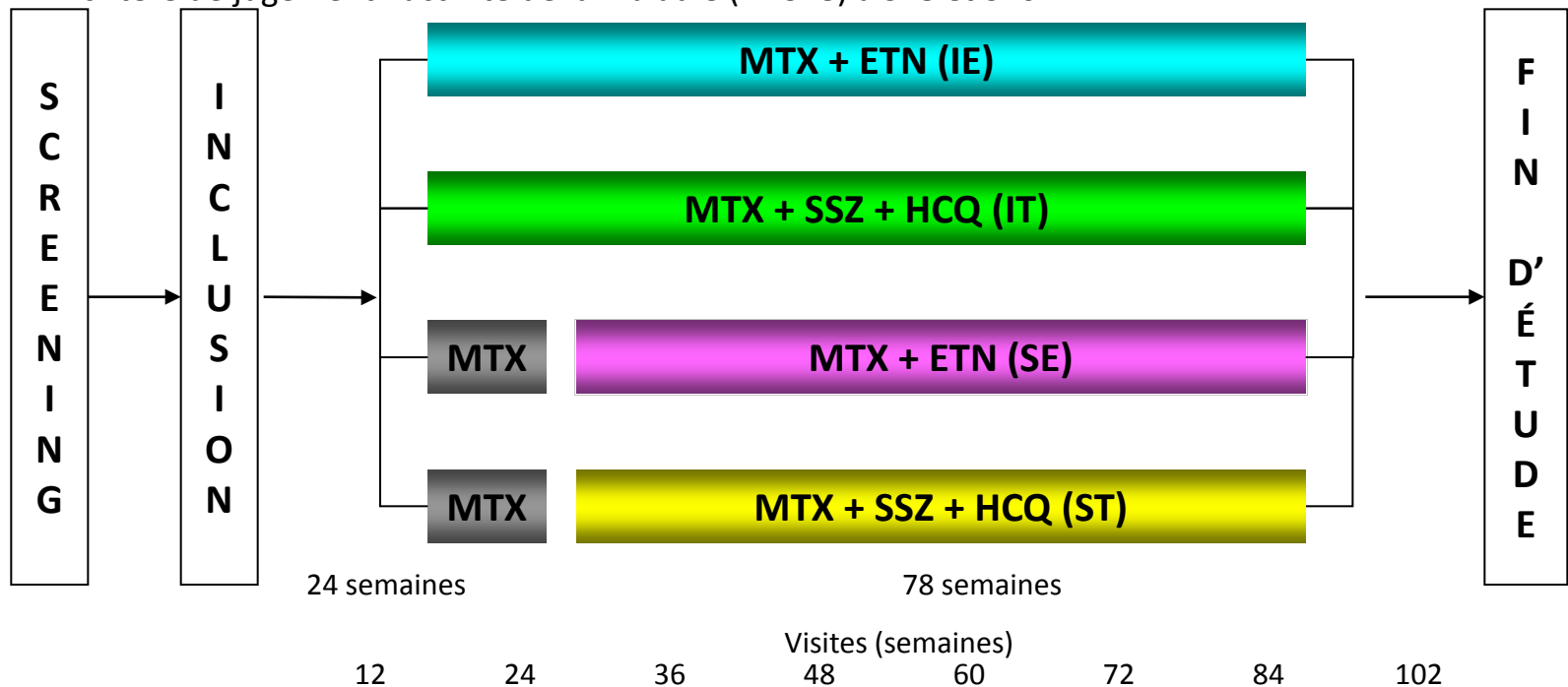
Combinaison de traitement de fond

La « trithérapie » : MTX + SLZ + HCQ

- A 2 ans, % de répondeurs ACR20 :
- MTX+SLZ (49 %) vs MTX+HCQ (60 %) vs MTX+SLZ+HCQ (78 %) ($p < 0,002$ et $p = 0,05$)
- PR évoluant en moyenne depuis 6,9 ans ... 59 % sous CS ...

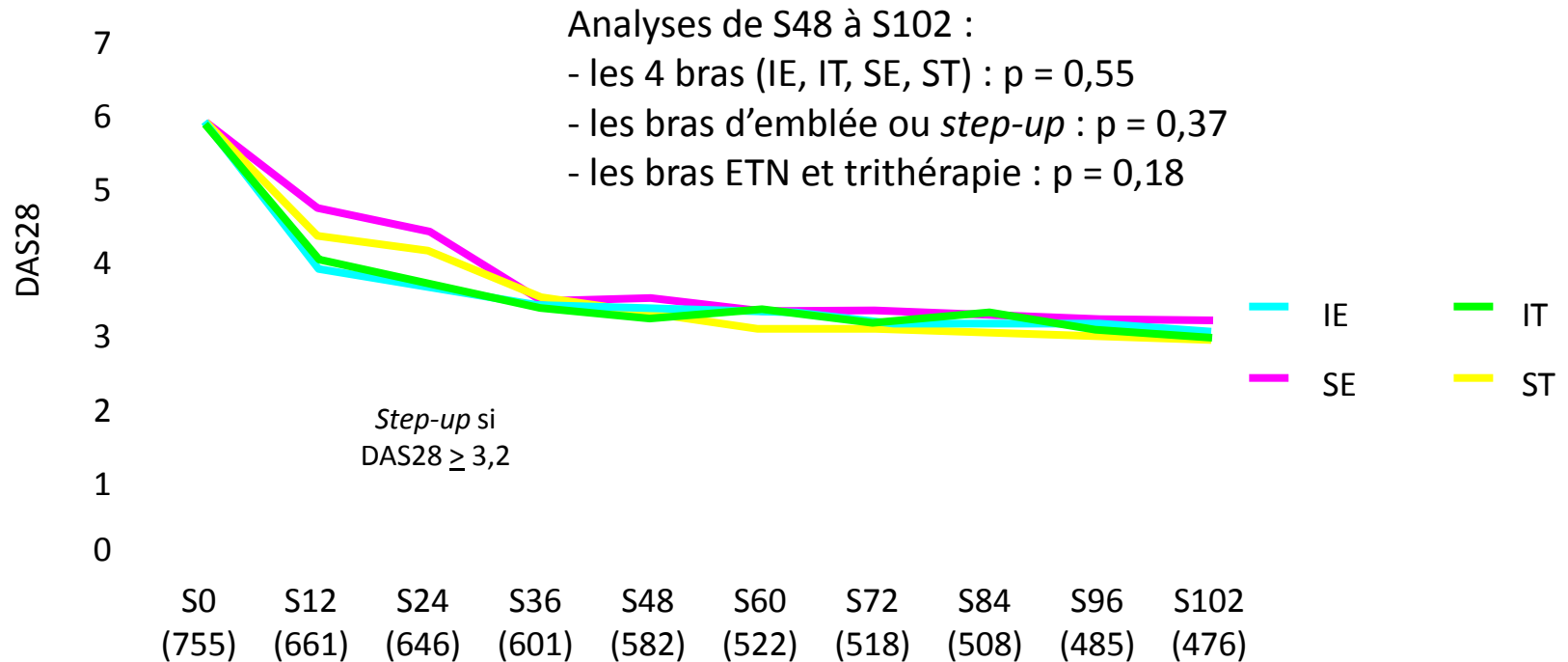
Trithérapie conventionnelle ou anti-TNF dans des PR récentes naïves de MTX : étude TEAR

- Essai randomisé contrôlé sur 755 PR récentes (< 3 ans)
 - objectif double (plan factoriel)
 - comparaison MTX + SSZ + HCQ et MTX + ETA
 - comparaison association d'emblée ou en *step-up*
 - âge : 49 ans, F : 72 %, FR+ : 90 %, durée de la PR : 4 mois
 - 75 % sans DMARD antérieur, 41 % corticothérapie, DAS28 à l'inclusion : 5,8
 - critère de jugement : activité de la maladie (DAS28) à S48 et S102



Trithérapie conventionnelle ou anti-TNF dans des PR récentes naïves de MTX : étude TEAR

- Résultats chez les patients ayant fini l'étude (*completers*)

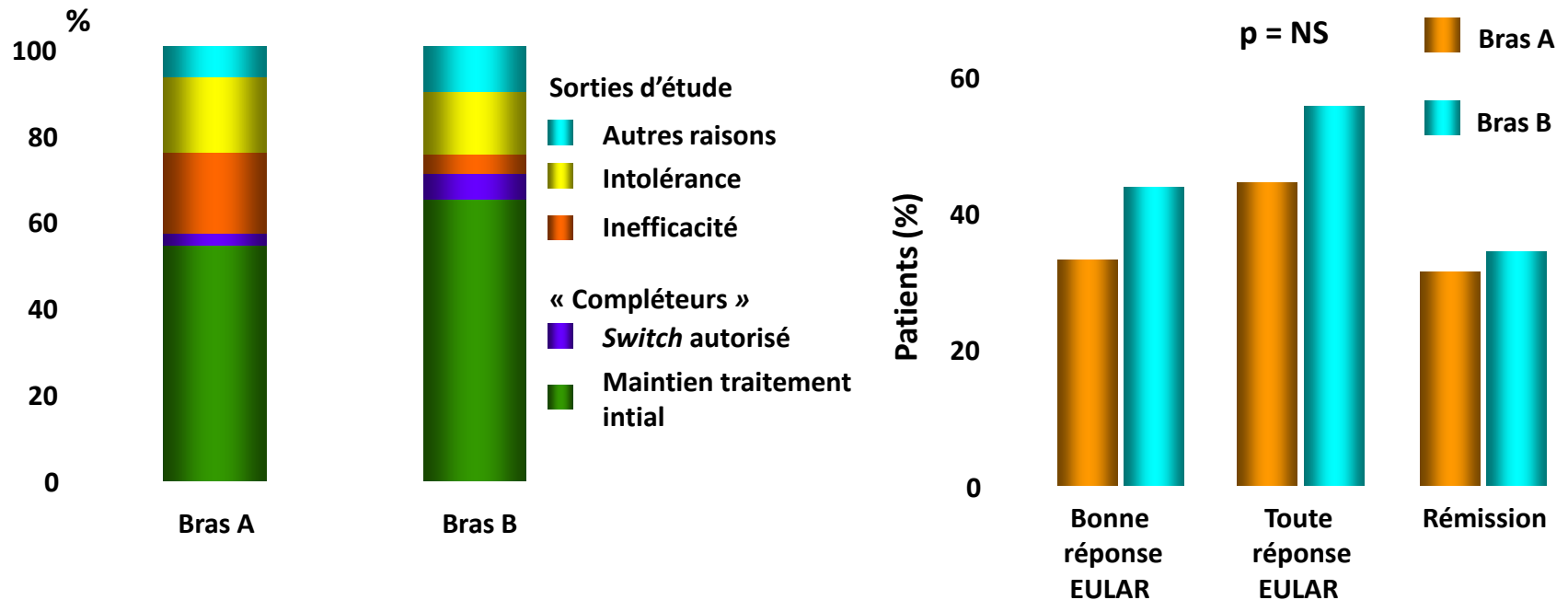


➡ **Pas de différence significative entre : trithérapie et ETN**
association d'emblée ou *step-up*

⚠ **Résultats de l'analyse en ITT non présentés : prudence !**

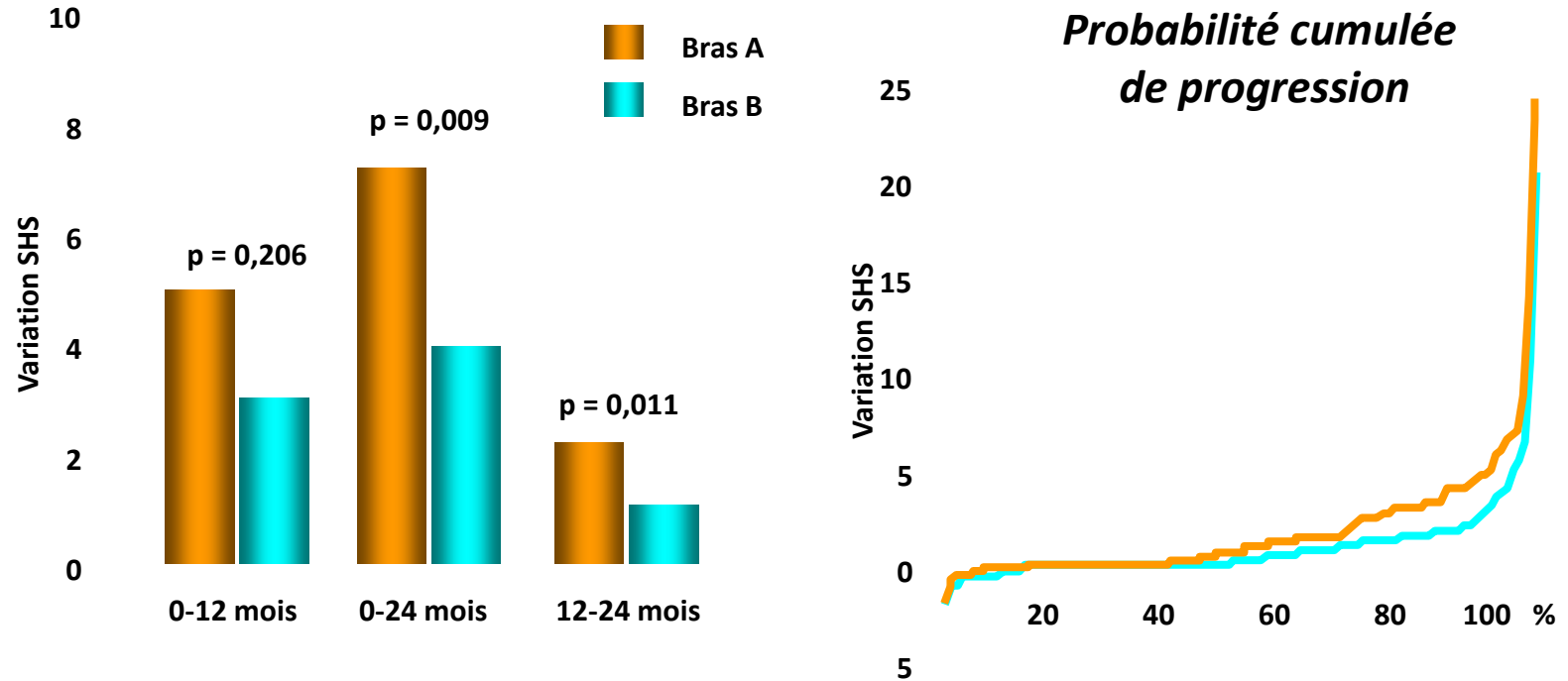
Trithérapie conventionnelle ou anti-TNF en cas de réponse inadéquate au MTX : étude SWEFOT (1)

- Essai contrôlé randomisé chez des PR actives (DAS28 > 3,2) sous MTX
 - 487 PR récentes : MTX 20 mg/semaine pendant 3-4 mois
 - À 4 mois, randomisation DAS28 > 3,2 : 258 patients (DAS28 moyen : 5,9)
 - A : MTX + SSZ + HCQ (si intolérance, recours à la CsA) ; n = 130
 - B : MTX + IFX (si intol., recours à l'ETN) ; n = 128
- Résultats à 2 ans
 - meilleur maintien thérapeutique dans le bras anti-TNF ($p < 0,05$)



Trithérapie conventionnelle ou anti-TNF en cas de réponse inadéquate au MTX : étude SWEFOT (2)

- Progression structurale à 2 ans sur le score de Sharp modifié (SHS)
 - Progression significativement inférieure dans le bras anti-TNF à 2 ans

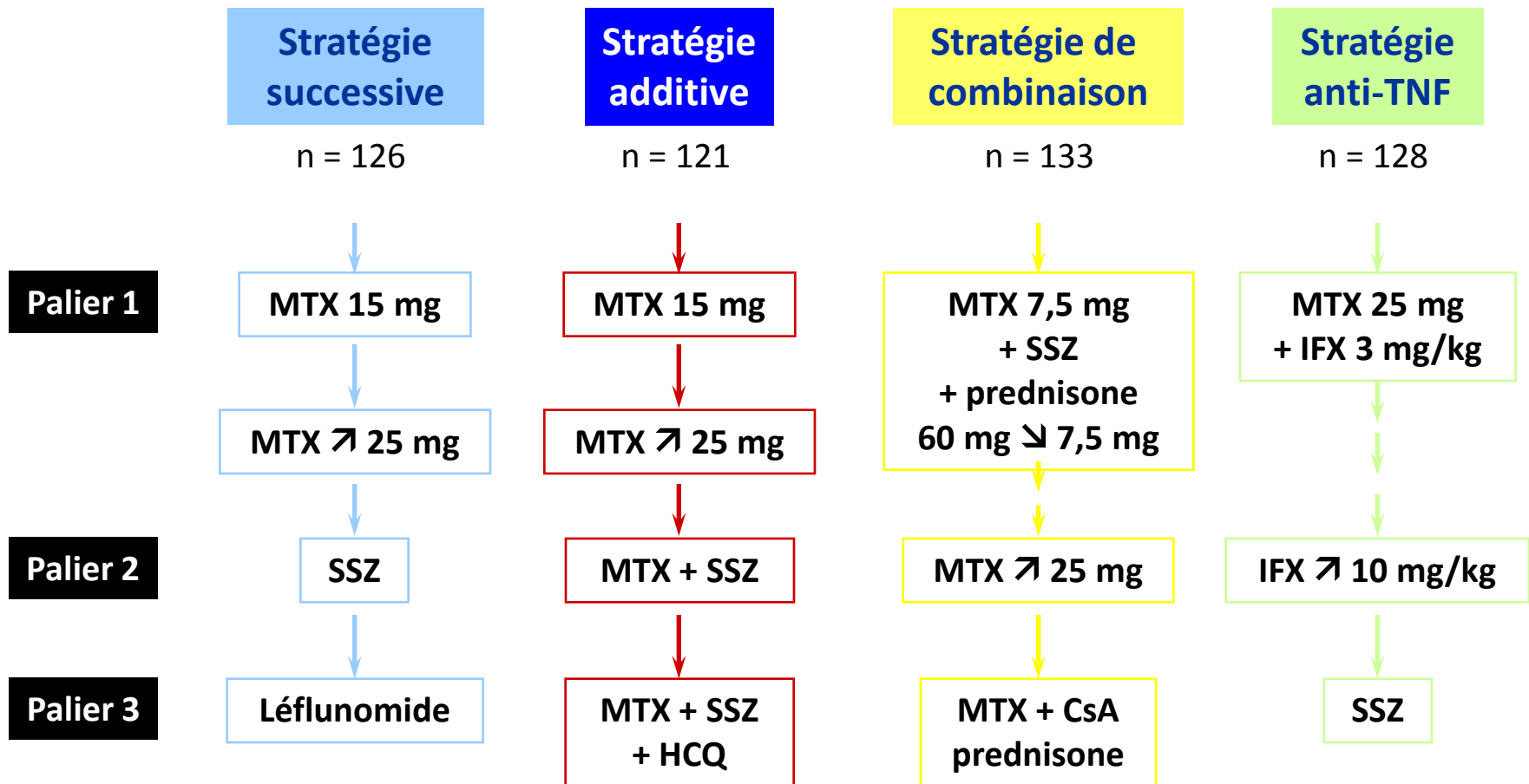


- ⇒ L'utilisation des anti-TNF chez les patients en réponse inadéquate au MTX est associée à
 - ⇒ un meilleur maintien thérapeutique à 2 ans
 - ⇒ une moindre progression structurale

Etude	Critère d'évaluation	Date	Résultats
O'Dell J, NEJM 1996	Indice de Paulus	1 an	77% triple vs 33% MTX (p<0,01)
O'Dell J, Arthritis Rheum 2002	ACR20	2 ans	78% vs 60% MTX+HCQ et 52% MTX+SSZ (p=0,05 et p=0,002)
van Vollenhoven RF, Lancet 2009 (swefot)	réponse EULAR		25% des patients dans le groupe triple association et 39% patients dans le groupe monothérapie (p=0,016)
van Vollenhoven RF, (Swefot) ACR 2009	* Progression du score total de Sharp * Bonne réponse EULAR	2 ans	* Progression 7,23 points triple vs 4,00 MTX + IFX (p=0,009) * pas de différence clinique
Möttönen T, Lancet 1997	Rémission selon les critères ACR	1 an	25% triple vs 11% monothérapie (p=0,01)
Moreland LW, ACR 2010 (TEAR)	DAS28 moyen	2 ans	Pas de différence clinique si naïf de MTX

PR : stratégie

Étude BeSt : rappel du schéma

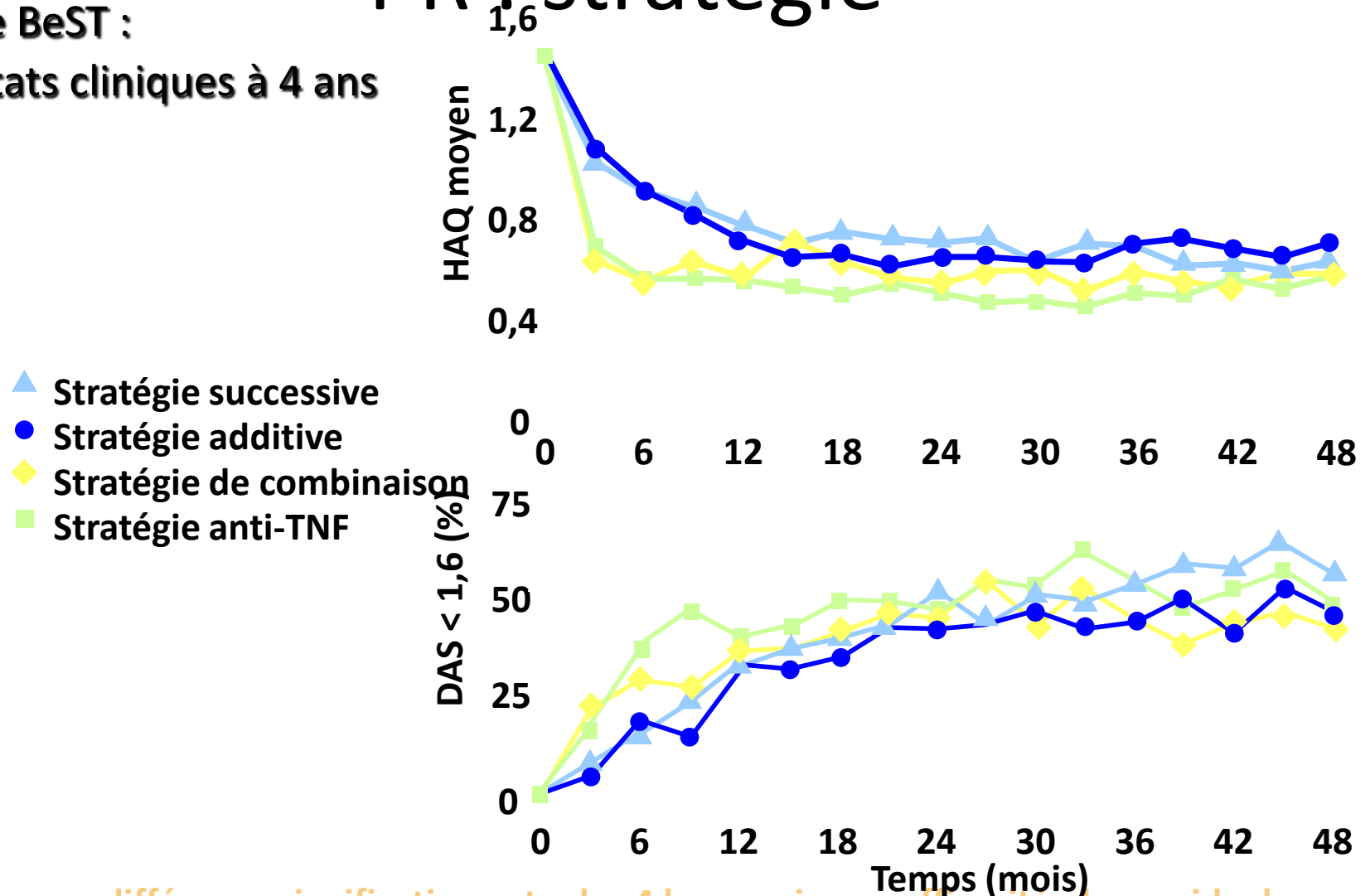


MTX : méthotrexate – SSZ : salazopyrine – IFX : infliximab
– HCQ : hydroxychloroquine – CsA : ciclosporine A

D'après Goekoop-Ruiterman (Arthritis Rheum 2005 ;52:3381 et Ann Intern Med 2007;146

PR : stratégie

Étude BeST :
résultats cliniques à 4 ans



➔ Aucune différence significative entre les 4 bras mais une efficacité plus rapide des stratégies « agressives » (bras 3 et 4)

PR : stratégie

Étude BeSt : rémission durable (> 6 mois) - DAS 44 < 1,6
sans traitement à 4 ans

■ Fréquence

	Stratégie successive	Stratégie additive	Stratégie de combinaison	Stratégie anti-TNF
n (%)	26 (14 %)	21 (12 %)	21 (8 %)	35 (18 %)

p = 0,02

➔ Le bras « anti-TNF » permet le meilleur maintien de la rémission complète sans traitement

■ Facteurs prédictifs à l'inclusion d'une rémission prolongée sans traitement

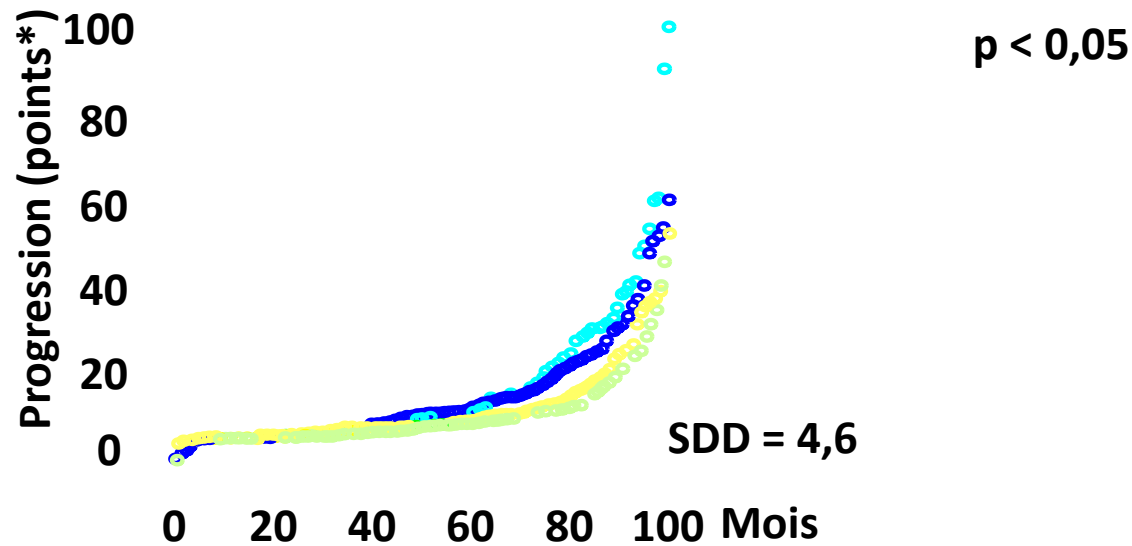
Facteur prédictif de rémission prolongée	Odds-ratio [IC ₉₅]
Absence d'anti-CCP	3,57 [1,94 ; 6,59]
Sexe masculin	2,31 [1,27 ; 4,20]
DAS (OR par point de DAS 44)	0,59 [0,39 ; 0,88]
Durée des symptômes à l'inclusion (/semaine)	0,98 [0,97 ; 1,00]
Douleur sur EVA (par point sur EVA)	0,98 [0,97 ; 1,00]

PR : stratégie

Étude BeSt : progression radiographique à 4 ans

■ Progression radiologique sur le score de Sharp modifié par Van der Heijde

	Stratégie successive	Stratégie additive	Stratégie de combinaison	Stratégie anti-TNF
Patients progressseurs (%)	51	54	38	31
Progression moy./médiane (points*)	11,7 (5,0)	9,7 (5,5)	6,7 (3,0)	5,4 (2,5)



➔ Les stratégies « agressives » permettent un meilleur contrôle de la progression structurale

Autres combinaisons de traitements de fond

- Revue systématique des RCT concernant les stratégies d'addition chez des répondeurs partiels au MTX
 - MTX + ciclosporine
 - MTX + léflunomide
 - Pas de données à long terme
 - Pas de données sur le plan structural
- Doublement du taux de répondeurs ACR20 à 6 mois

Combinaison de traitements de fond

Association MTX + Sels d'or : l'étude « METGO »

- PR active (NAD \geq 5, NAG \geq 4) malgré MTX (\geq 15 mg/s) depuis \geq 12 s
- Sels d'or (10 puis 25 puis 50 mg/s) + MTX (N = 38)

vs

- Placebo + MTX (N = 27)

- ACR 20 à S48 : 61 % vs 30 % (p = 0,014)
- ACR 50 (26 % vs 4 %) et ACR70 (21 % vs 0 %, p = 0,011)

Conclusion Trithérapie

- Pas de combinaison initiale puisque seuls les corticoïdes et les biologiques modifient la réponse au premier traitement
- En cas d'échec du MTX possibilité
 - D'association MTX, SSZ, HCQ si CI aux anti TNF et/ou peu destructeur car absence de preuve sur la radiographie
 - D'association MTX-sel d'or

Conclusion

- Il reste une place
 - Pour les traitements classiques
 - Seuls ou associés
- Avec en balance les biothérapies
 - Effets secondaires plus rares (mais graves)
 - Moins de contraintes (injections espacées)
 - Plus modernes
 - Plus chers.....

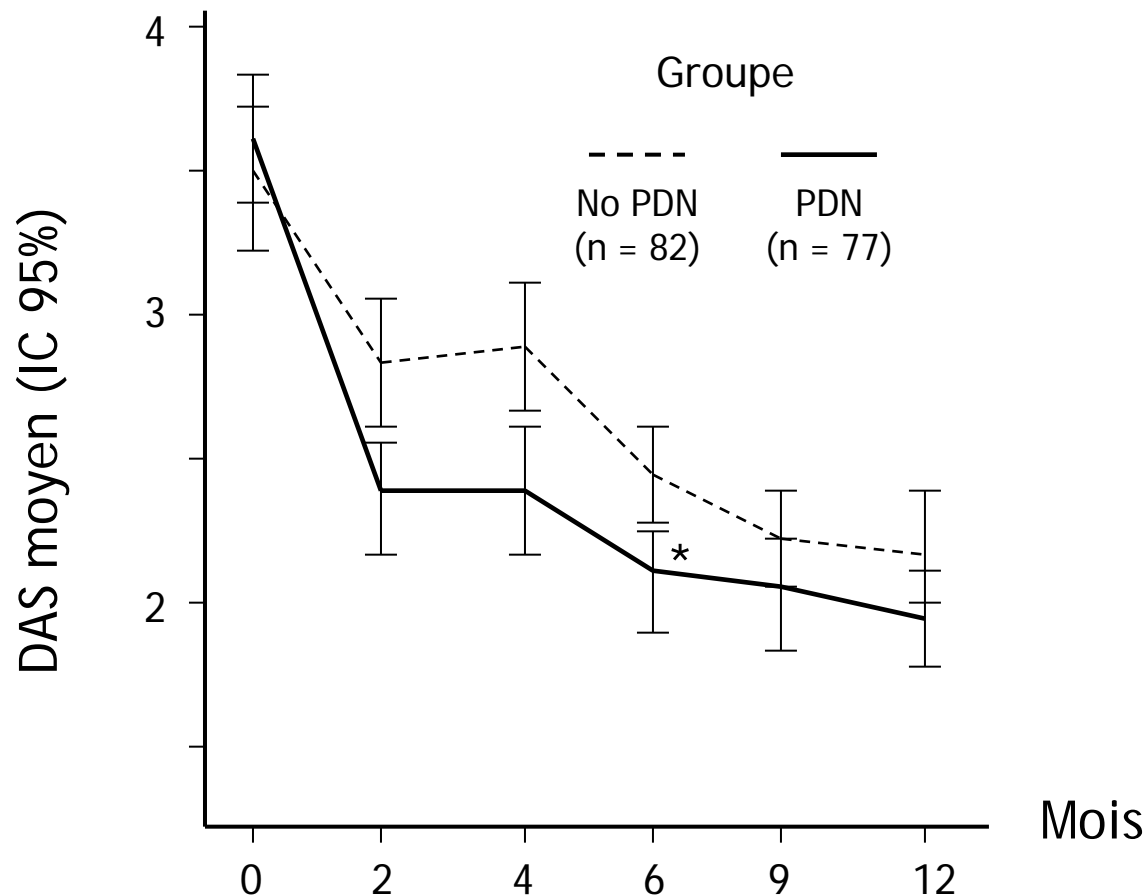


PR récente et prednisone à faible dose

- Dans la PR récente, pour savoir si une corticothérapie précoce à faible dose est susceptible d'accélérer le contrôle de la maladie et d'obtenir un meilleur taux de rémission.
- 210 PR récentes (< 1 an) répondant aux critères ACR de PR.
- Protocole thérapeutique débutant par MTX 10 mg/semaine, avec une titration jusqu'à 20 mg/semaine, puis MTX + anti-TNF, afin d'obtenir un DAS < 2,4.
- Randomisation pas de corticothérapie associée (no PDN) vs corticothérapie par prednisone à faible dose (12,5 mg/jour pour 2 semaines, ensuite abaissée à 6,25 mg/jour).
- Critère principal :
 - Rémission (DAS < 1,6),
 - Rechute ou rémission non durable (= élévation secondaire du DAS \geq 1,6)

PR récente et prednisonne faible dose

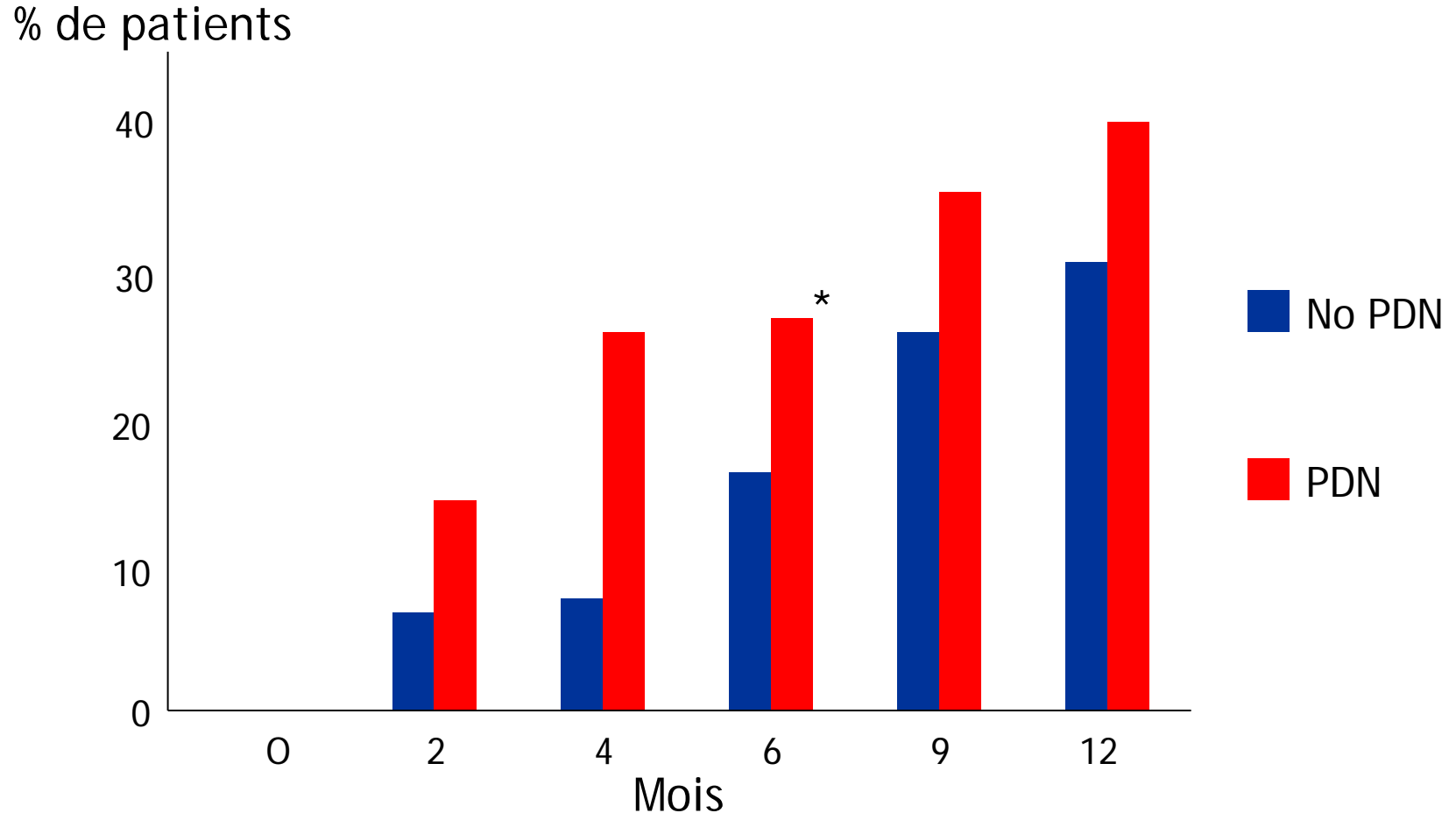
Activité de la maladie sur 12 mois



* Pour les valeurs moyennes du DAS et des intervalles de confiance à 95% dans les groupes prednisonne et non prednisonne, la différence des DAS moyens à 6 mois est statistiquement significative entre les 2 groupes ; $p = 0,0012$

PR récente et prednisone faible dose

Rémission clinique sur 12 mois

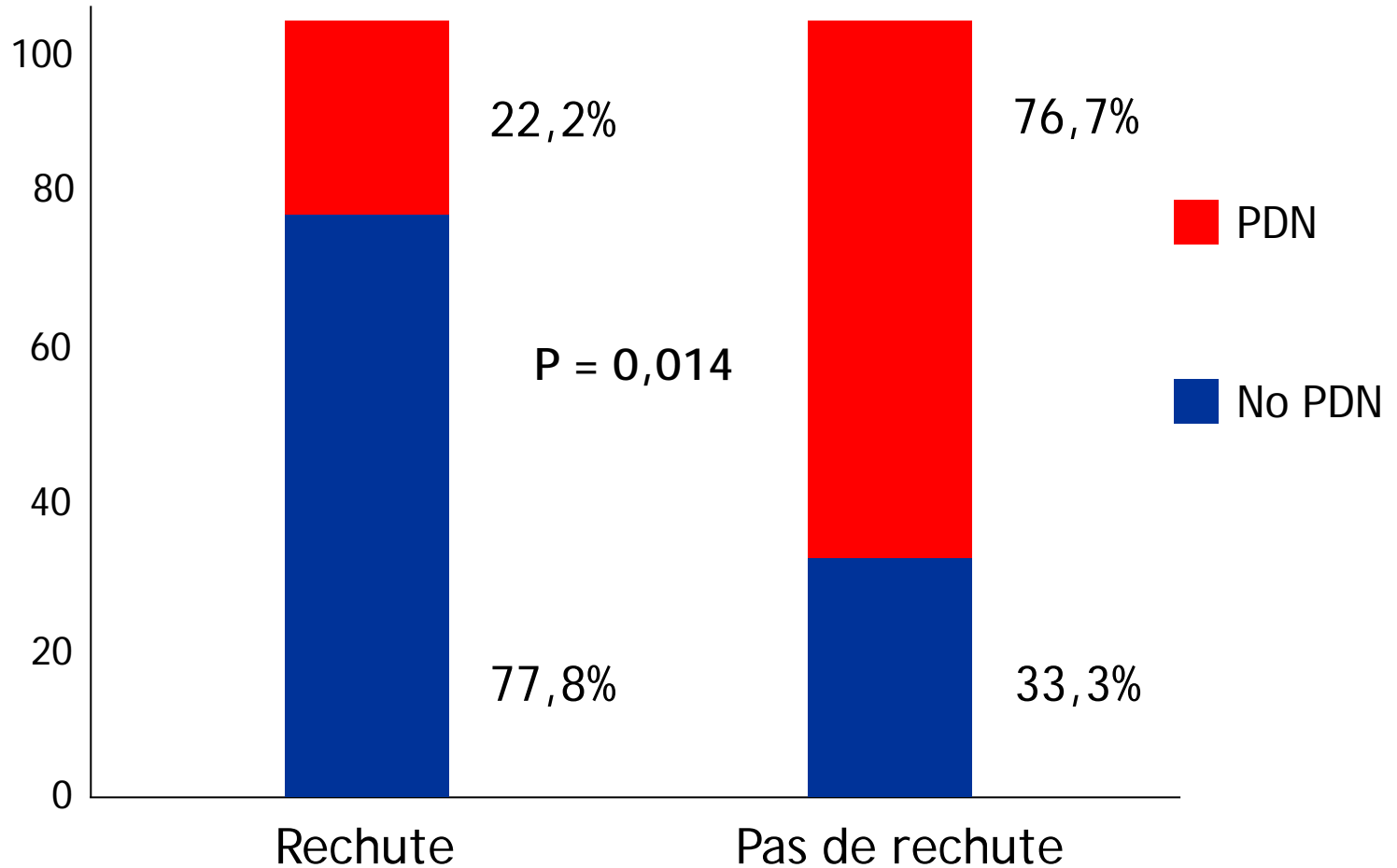


* $p = 0,006$ à 6 mois

PR récente et prednisone faible dose

Rémission clinique durable

% de patients



P = 0,014; Odds ratio = 4,48, IC95% = [1,35;14,81]

EULAR 2009 - D'après une communication de M. Todoerti - OP-0130

Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl3):112



PR récente et prednisone faible dose

Conclusions

Dans la PR récente, un traitement précoce avec de faibles doses de prednisone, en association au traitement de fond conventionnel, conduit à :

Un contrôle plus précoce de la maladie avec un plus fort taux de rémission.

Une plus forte probabilité de rémission durable sur le long terme.

BARFOT study

- OBJECTIF: Évaluer la rémission et la radiographie à 4 ans selon qu'un traitement par prednisolone est prescrit 2 ans
- METHODS:
 - 150 sur 211 éligibles patients randomisés 7.5 mg encore suivis à 4 ans prednisolone (P) ou placebo (NoP)
 - 8 du groupe P ont stoppé, 16 ont pris plus
 - 7 du groupe non P en ont finalement pris
 - Rémission si DAS 28<2.6.

Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study (BARFOT study).

Ann Rheum Dis. 2009 Apr;68(4):508-13

BARFOT study

- RESULTATS

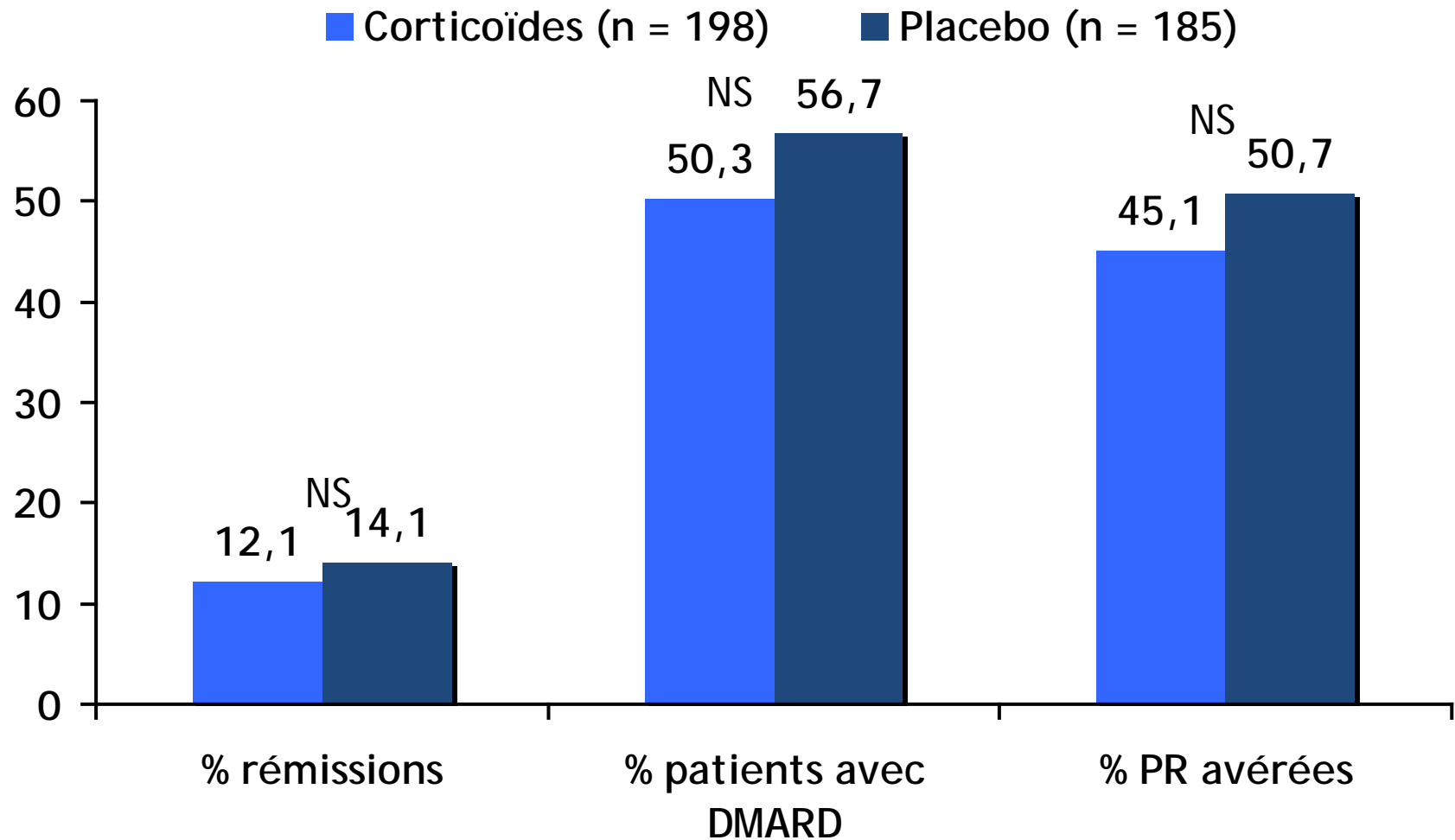
- 64% femmes et 64% FR+,
- Durée de la maladie: 6 mois.
- A 2 ans
 - rémission P et NoP 55 vs 30%, $p = 0.003$.
 - Longitudinal analyse: plus de rémission si P
 - Patients en rémission à 2 ans ont un Sharp plus bas total Sharp à 2 et 4 ans.
 - DMO similaire selon que rémission ou non et selon le traitement
- CONCLUSION:
 - Prednisolone 7.5 mg plus DMARD augmente les chances de rémission
 - Bénéfice clinique et radiographique.




Polyarthrite indifférenciée et bolus de corticoïde : étude SAVE (Stop Arthritis Very Early)

- Etude multicentrique, randomisée en double aveugle
- Arthrites indifférenciées récentes (< 16 semaines d'ancienneté)
- 1 injection IM , soit de 120 mg de méthylprednisolone (n = 198), soit de placebo (n = 185)
- Suivi effectué sur 12 mois
- Critère principal d'évaluation : rémission sans traitement à 1 an

Polyarthrite indifférenciée et bolus de corticoïdes - Etude SAVE à 1 an





Etude SAVE - Conclusion

- Le pourcentage de patients en rémission à un an est faible (< 15%) et près d'une polyarthrite indifférenciée est devenue une PR avérée.
- Le traitement très précoce des arthrites indifférenciées par corticothérapie initiale à dose forte apporte un soulagement symptomatique à la 2^e semaine.
- Contrairement à l'étude STIVEA, le bénéfice initial de la corticothérapie en injection initiale unique ne se maintient pas à 6 mois ou à 1 an.
- A 1 an, il n'y a pas de différence concernant le pourcentage de patients en rémission, celui des patients prenant un traitement de fond et celui des patients avec diagnostic de PR avérée.

STIVEA

- arthrites récentes (4-11 semaines)
- ≥ 2 arthrites des mains
- 113 IM steroids, vs 132 to placebo.
- 3 IM de 80 mg methylprednisolone à une semaine d'intervalle.
- Suivi 12 mois

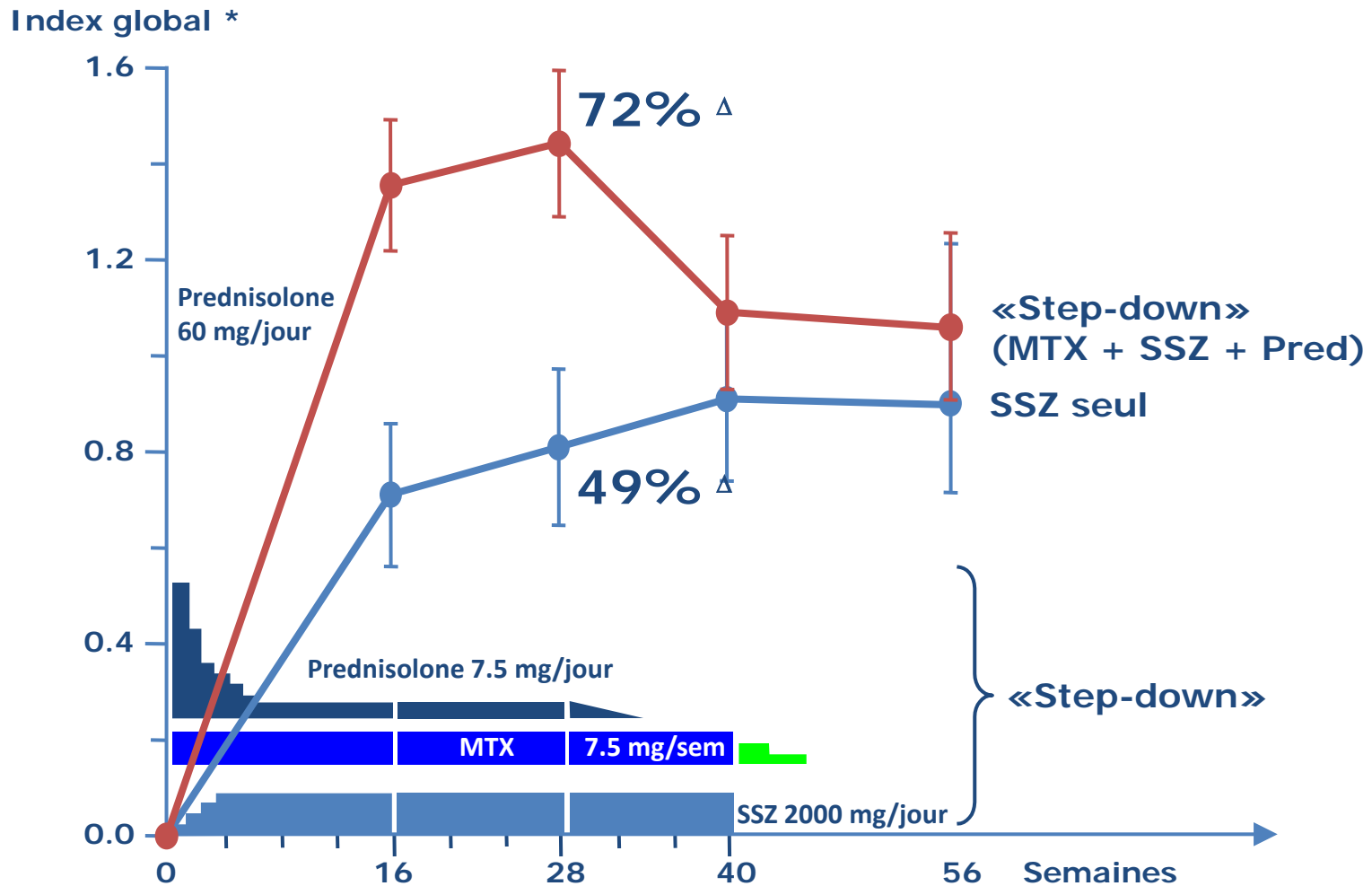
Verstappen SMM, McCoy M, Roberts C, et al. A 3-week course of IM steroid injections may prevent the progression of very early inflammatory polyarthritis: Results of the STIVEA trial Presented at: EULAR 2008; June 11-14, 2008; Paris, France. Abstract OP-0041.

STIVEA

- A 6 mois 78% du groupe placebo vs 62% sous corticoïdes sont adressés au rhumatologue et groupe placebo a plus souvent un traitement
- A un an 60% ont des arthrites dans le groupe placebo contre 50% dans l'autre (20% sans arthrite à un an sous corticoïdes contre 10% sous placebo).
- Arthrite indifférenciée chez 19% du groupe placebo et 20% à un an

Etude COBRA

155 patients avec PR récente (< 2 ans)



Conclusion

Corticoïdes

- Combinaison initiale logique et l'absence de biologique sur les formes actives ou destructrices
- Mais difficulté de leur arrêt