



1 Place de la triple thérapie de fond dans la PR

Le grand débat

■ Pendant 90 minutes, un grand débat a confronté deux visions différentes de la stratégie thérapeutique à adopter dans la polyarthrite rhumatoïde : James O'Dell défendait la triple thérapie face à Ronald van Vollenhoven, partisan de l'association du méthotrexate aux anti-TNF.

Dr Edouard Pertuiset*

La stratégie thérapeutique la plus utilisée en pratique dans la prise en charge des PR débutantes est le méthotrexate (MTX) de première intention, associé ou non à une corticothérapie. En cas d'échec ou d'efficacité insuffisante du MTX, il est fréquent d'associer à l'heure actuelle un traitement biologique, les anti-TNF étant les plus utilisés.

La Triple thérapie de fond conventionnelle, que nous appellerons ici TTFC, associe méthotrexate (MTX), sulfasalazine (SSZ) et hydroxychloroquine (HCQ). Depuis presque vingt ans maintenant, James O'Dell, éminent rhumatologue du Nebraska et président de l'ACR en 2012, défend la supériorité de la triple thérapie par rapport à une monothérapie ou une bithérapie conventionnelle, comme en témoigne l'article publié en 1996 dans le *New England Journal of Medicine* (1), puis celui publié en 2002 dans *Arthritis Rheumatism* (2). Plus récemment, deux grands essais thérapeutiques, l'essai TEAR publié en 2012 (3)

et l'essai RACAT publié en 2013 (4) sont en faveur de la non-infériorité, chez les patients atteints de PR récentes et insuffisamment répondeurs au MTX, du TTFC par rapport à l'association MTX + anti-TNF (etanercept). En revanche, l'étude SWEFOT, rapportée par van Vollenhoven en 2009, est, dans cette situation, en faveur de la supériorité de l'association MTX + anti-TNF (infliximab) par rapport au TTFC (5). De même, les résultats à un an de l'étude IMPROVED sont en faveur, dans cette situation de réponse insuffisante au MTX de polyarthrites très récentes, d'une plus grande efficacité clinique de l'association MTX + anti-TNF (adalimumab) par rapport au TTFC (6).

Lors du congrès 2013 de l'ACR, un grand débat de 90 minutes, conduit presque à l'instar des débats politiques, avait été organisé confrontant O'Dell, comme défenseur de la triple thérapie, et van Vollenhoven, comme partisan de l'association MTX et anti-TNF. **O'Dell a posé l'équation suivante concer-**

nant le traitement de la PR : valeur = (efficacité - toxicité)/coût financier. Et le rhumatologue fut comparé à un clown jonglant avec trois boules : efficacité, tolérance et coût. **O'Dell alla même jusqu'à jongler sur l'estrade**, puis à proposer à son adversaire d'en faire autant !

La raison principale de cette actualité brûlante du TTFC est avant tout financière, comme cela est bien souligné par O'Dell dans le récent article du *New England Journal of Medicine* (4). En effet, le coût financier de la prise en charge thérapeutique de la PR est devenu très élevé et les "payeurs" des différents pays sont probablement à l'affût des moyens de contrôler cette dépense.

Au cours de ce congrès ACR 2013, Michaud et al. (7) ont rapporté l'analyse médico-économique de l'étude TEAR précitée et concluent à un rapport coût-efficacité en faveur du TTFC, plutôt utilisé en première intention qu'en seconde et à un mauvais rapport coût-efficacité de l'association MTX + anti-TNF.

*Centre hospitalier René-Dubos, Pontoise

Pour ces raisons, nous avons choisi d'exposer ici les données rapportées à ce congrès concernant les associations de traitements de fond conventionnels. Ces nouvelles données concernent essentiellement l'intérêt potentiel de cette approche en première intention dans les PR récentes.

L'ÉTUDE tREACH

L'étude tREACH (*the Rotterdam Early Arthritis Cohort*) est une étude hollandaise multicentrique (8) ayant eu pour but de comparer, dans des polyarthrites récentes, l'efficacité entre :

- d'une part, une triple thérapie de traitements de fond conventionnels (TTFC) versus une Monothérapie par MTX (MMTX) ;
- d'autre part, une corticothérapie orale versus une dose intramusculaire unique de corticostéroïde, comme traitement additionnel au traitement de fond conventionnel.

Il s'agissait d'une étude randomisée, en simple aveugle, réalisée chez des patients ayant une polyarthrite évoluant depuis moins d'un an et répondant aux critères de Leiden (Tab. 1) (9) en sélectionnant les patients ayant une forte probabilité (> 70 %) d'évoluer vers une polyarthrite chronique (score ≥ 6). L'algorithme de Visser et les critères ACR 2010 de PR ont les mêmes capacités d'identifier les patients à risque d'avoir une polyarthrite persistante à un an.

Les 281 patients inclus dans l'étude ont été randomisés en trois bras thérapeutiques d'introduction :

- A : TTFC (MTX 25 mg/s + SSZ 2 g/j + HCQ 400 mg/j) + dépomédrol 120 mg IM ;

- B : TTFC (idem au bras A) + corticothérapie orale à dose dégressive en débutant à 15 mg/j ;

- C : MMTX + corticothérapie orale à dose dégressive en débutant à 15 mg/j (idem au bras B).

Les patients ont été examinés tous les trois mois et le traitement a été adapté avec une stratégie de contrôle de la maladie, l'activité de la PR étant mesurée par le DAS44 et l'objectif thérapeutique ayant été fixé à une faible activité (DAS44 $\leq 2,4$). Si l'objectif n'était pas atteint lors d'une évaluation (DAS44 > 2,4), le traitement était intensifié par l'introduction d'une biothéra-

pie. En cas de rémission persistante (DAS44 $\leq 1,6$) à deux visites successives, le traitement de fond était allégé.

Les critères de jugement de l'étude étaient :

- **critères principaux** : évolution dans le temps de la réponse du DAS44 et du HAQ en utilisant les Aires sous la courbe (AUC) ;

- **critères secondaires** : progression radiographique à 12 mois, recours thérapeutique aux biothérapies, tolérance (effets indésirables).

Les caractéristiques des patients inclus dans les trois bras sont présentées dans le **tableau 2**.

Tableau 1 - Score de Leiden (9).

Critère	Score
- ≥ 6 semaines et moins de 6 mois	2
- ≥ 6 mois	3
Dérouillage matinal ≥ 1 heure	1
Arthrites ≥ 3 articulations*	1
Douleurs à la pression des métatarso-phalangiennes (<i>Squeeze test</i> positif)	1
Facteur rhumatoïde positif	2
ACPA (anti-CCP) positifs	3
Présence d'érosion radiographique (mains/pieds)	2

* sur 22 articulations ou groupes articulaires (MCP, IPP, IPD, MTP comptés comme une seule articulation de chaque côté)

Tableau 2 - Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude tREACH (8).

	TTFC + GC IM	TTFC + GC per os	MMTX + GC per os
N patients	91	93	97
Age moyen (ans)	53	54	54
Femmes	60 %	72 %	72 %
Durée d'évolution moyenne (jours)	162	184	154
FR positif	60 %	55 %	53 %
ACPA positifs	65 %	54 %	58 %
Pourcentage de patients avec érosions Rx	26 %	13 %	12 %
Pourcentage de patients répondant aux critères ACR 2010	97 %	95 %	98 %
DAS44 (moyenne)	3,28	3,40	3,38

TTFC : triple traitement de fond conventionnel (méthotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine)

MMTX : monothérapie par méthotrexate

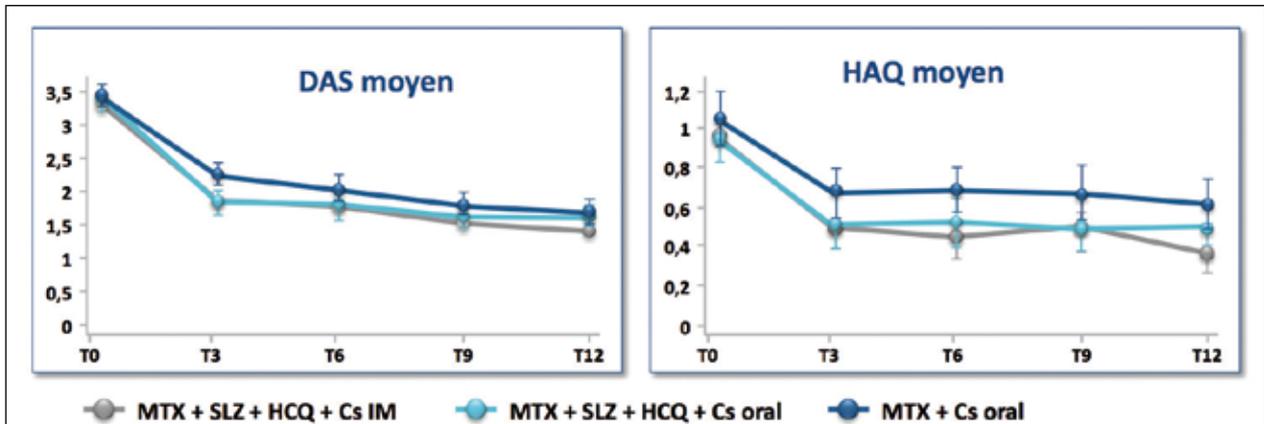


Figure 1 - Etude tREACH : évolution du DAS44 moyen au cours des 12 mois, dans les trois bras thérapeutiques : A (TTFC + GCIM), B (TTFC + GC per os) et C (MMTX + GC per os) (8).

Figure 2 - Etude tREACH : évolution du score HAQ moyen au cours des 12 mois, dans les trois bras thérapeutiques : A (TTFC + GCIM), B (TTFC + GC per os) et C (MMTX + GC per os) (8).

L'évolution, dans chaque bras thérapeutique, au cours des 12 mois du score DAS44 et du score HAQ est représentée dans les figures 1 et 2. La comparaison de l'AUC du DAS44 entre les patients traités par TTFC et ceux traités par MMTX montre une réduction de -2,39 (IC 95 % : -4,77 à 0,00 ; p = 0,05) en faveur du TTFC et cette comparaison pour le score HAQ montre une réduction de -1,67 (IC 95 % : -3,35 à 0,02 ; p = 0,05). Ces différences apparaissent modérées et sont à la limite de la signification statistique. Pour le score d'activité DAS44, la différence s'observe principalement au cours des trois premiers mois, témoignant d'une réponse plus rapide sous TTFC par rapport à MMTX. Toutefois, le pourcentage de patients ayant eu recours à une intensification par adjonction d'une biothérapie (avec recours chez certains patients à un switch pour une 2^e biothérapie) est plus élevé dans le bras MMTX (bras C : 43 %) par rapport aux deux bras de TTFC (29 % dans le bras A et 26 % dans le bras B). Cela influence donc les courbes du DAS44 qui se rejoignent à 12 mois. A un an,

le pourcentage de patients ayant une progression radiographique n'est pas différent entre les trois bras : 19 % dans le bras A, 23 % dans le bras B et 21 % dans le bras C.

Il n'a été observé aucune différence d'efficacité entre les deux modalités d'utilisation de la corticothérapie. Il n'a pas été observé de différence de fréquence des effets indésirables et des effets indésirables sévères entre les trois bras thérapeutiques.

Ainsi, l'objectif thérapeutique était atteint plus rapidement avec le TTFC par rapport au MMTX et les patients initialement traités par TTFC ont eu moins souvent recours à une biothérapie que ceux traités par MMTX initialement. En revanche, en termes de stratégie, à un an, l'activité de la PR et la progression radiographique ne sont pas différentes. Les auteurs ont donc analysé le rapport coût-efficacité dans chaque bras thérapeutique au cours de la première année (10). L'efficacité étant estimée en termes de QALY (*Quality-Adjusted Life Years*). Le calcul du QALY représente à la fois la quantité et la qualité de vie induite par une intervention thérapeutique

(QALY = 1 représentant une année de vie en parfaite santé ; QALY = 0 représentant le décès ou un état de vie particulièrement mauvais). Dans la PR, le QALY représente l'efficacité de l'intervention thérapeutique qui peut être estimée à l'aide des mesures du DAS et du HAQ. Les coûts comportent les coûts directs, et notamment les coûts des traitements prescrits et consommés, et les coûts indirects liés à la perte de productivité. La comparaison entre les bras thérapeutiques montre que les coûts par QALY sont plus élevés dans le bras MMTX que dans les bras TTFC. On observe un surcoût direct dans le bras MMTX lié à environ 40 % de prescriptions supplémentaires de biothérapie ainsi qu'une tendance à une augmentation des coûts indirects dans le bras C. Ainsi, l'analyse médico-économique effectuée au cours de la première année est en faveur d'une prescription de première intention d'un TTFC et non d'une monothérapie par MTX.

L'ÉTUDE CareRA

L'étude CareRA (11) est une

étude institutionnelle multicentrique belge, randomisée, ayant eu pour but de définir la meilleure stratégie d'induction chez des patients atteints d'une PR récente avec des facteurs de risque péjoratifs : PR érosive avec auto-Ac ou DAS28 $\geq 3,2$; PR non érosive avec auto-Ac et DAS28 $\geq 3,2$. Cette étude compare les trois stratégies suivantes :

- bras COBRA classique qui comporte du MTX 15 mg/s (possibilité d'augmenter à 20 mg/s) + SSZ 2 g/j (mais sans ajout de l'HCQ) + prednisone 60 mg/j diminuée progressivement en 7 semaines à 7,5 mg/j ;
- bras COBRA Slim : MTX 15 mg/j (possibilité d'augmenter à 20 mg/s) + prednisone 30 mg/j diminuée progressivement à 5 mg/j en 6 semaines ;
- bras COBRA avant-garde : MTX 15 mg/j (possibilité d'augmenter à 20 mg/s) + léflunomide 10 mg/j + prednisone 30 mg/j diminuée progressivement à 5 mg/j en 6 semaines.

L'étude est prévue pour deux ans et les premiers résultats d'efficacité et de tolérance à quatre mois ont été présentés à l'ACR en *Late Breaking Abstracts*.

Le but initial de cette étude était de démontrer la supériorité des bras A ou C par rapport au bras B. Parmi les 290 patients inclus, 98 ont été randomisés dans le bras A, 98 dans le bras B et 94 dans le bras C. Les résultats sont donnés en intention de traiter. Le principal critère de jugement était la rémission EULAR (DAS28-CRP < 2,6). Les critères secondaires comprenaient les réponses ACR, le HAQ et l'aire sous la courbe du DAS28-CRP.

La rémission EULAR à quatre mois n'est pas significativement

différente entre les trois bras (Fig. 3). En particulier, le taux de rémission EULAR est élevé dans le COBRA Slim (où seulement 15/98 patients ont augmenté le MTX à 20 mg/s à partir de S8) : 73,5 %. Les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 ne sont pas significativement différents entre les trois bras de traitement, avec en particulier un taux de réponse ACR50 d'environ 65 % pour le bras COBRA Slim (Fig. 4). Il n'existe pas de différence entre les bras thérapeutiques, ni pour les aires sous la courbe du DAS28 (Fig. 5), ni pour l'évolution du score HAQ. Il a été observé une moindre fréquence des effets indésirables liés au traitement dans le bras B (46,9 %) par rapport aux bras A (61,2 %) et au bras C (69,1 %). Il est difficile de comparer ces résultats avec ceux de l'étude tREACH, notamment car les résultats préliminaires ne sont fournis qu'à quatre mois et qu'il s'agit de doubles et non triples associations de traitements de fond classiques. Mais l'on note de très bons résultats de la monothérapie par MTX associée à une corticothérapie orale qui, il faut le souligner, est donnée à une posologie initiale supérieure (30 mg/j) à celle utilisée dans l'étude tREACH (15 mg/j).

Les taux de rémission obtenus avec la monothérapie par MTX + prednisone 30 mg/j (dose initiale) sont ici très proches de ceux obtenus avec le même type de schéma thérapeutique, mais avec une corticothérapie initiale supérieure (60 mg/j dose initiale) dans l'étude IMPROVED (6). Mais l'équivalence d'efficacité entre les bras thérapeutiques n'était pas attendue par les investigateurs de l'étude CareRA.

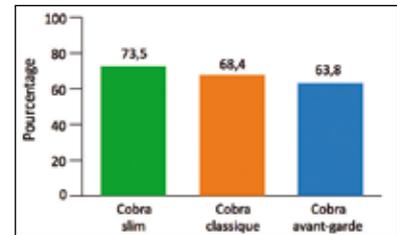


Figure 3 - Etude CareRA : pourcentage de rémission EULAR (DAS28-CRP < 2,6) dans les trois bras de traitement (11).

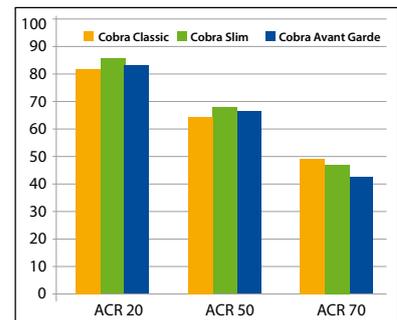


Figure 4 - Etude CareRA : pourcentage de réponse ACR20, 50 et 70 dans les trois bras de traitement (11).

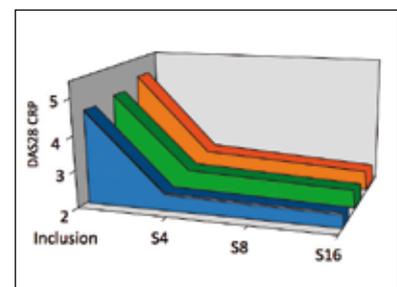


Figure 5 - Etude CareRA : aire sous la courbe du DAS28-CRP dans les trois bras de traitement (11).

LE MAINTIEN THÉRAPEUTIQUE DE LA TRIPLE THÉRAPIE

L'évaluation du maintien thérapeutique du TTFC dans la vie réelle a été faite dans la vaste cohorte observationnelle américaine de la NDB (*National Data Bank for Rheumatic Disease*) (12). Le premier enseignement de cette cohorte est le suivant : entre 1998 et 2012, parmi 10 156 patients atteints de PR, seulement 388 (3,8 %) ont dé-

buté un TTFC. Deux définitions ont été utilisées pour définir l'arrêt de la triple thérapie : une version stricte (A) dans laquelle l'association triple n'était plus prise en tant que telle (modification quelconque), une définition large (B) dans laquelle les patients n'étaient plus sous une combinaison quelconque de ces trois DMARDs ou si une biothérapie était associée à la triple thérapie. Le taux d'arrêt a été de 78,4 % (40,8 % par an) pour la définition A et de 55,7 % (23,5 % par an) avec la définition B. La médiane de "survie" du TTFC est de 14 mois selon la définition A et de 28 mois selon la définition B. Ces chiffres montrent que, dans la population de cette cohorte, le taux de maintien thérapeutique du TTFC est faible. Dans 41 % des cas d'arrêt, une biothérapie est utilisée après le TTFC. Il s'agit de la première étude analysant cette donnée. Néanmoins, il est important de préciser que cette population ne représente probablement pas une population de PR récentes et que l'ancienneté de la mala-

die et les traitements antérieurs utilisés sont indispensables pour analyser correctement le maintien thérapeutique dans la PR.

La question du maintien thérapeutique du TTFC en pratique courante apparaît comme fondamentale et nécessite l'analyse tout à la fois de la tolérance et de l'observance dans la vie réelle, ainsi que du maintien de l'efficacité avec le temps.

CONCLUSION

Les études actuelles donnent des résultats discordants concernant l'efficacité du TTFC en comparaison à celle de l'association MTX + anti-TNF chez les PR récentes non suffisamment contrôlées par le MTX. Le praticien doit rester dans l'expectative et doit tenir compte du meilleur traitement permettant d'éviter la progression structurale chez les PR les plus à risque. Concernant le traitement d'attaque des PR, il nous semble que le MTX en monothérapie reste la stratégie à privilégier, mais il

est nécessaire d'utiliser des posologies suffisantes de MTX et très probablement d'y associer une corticothérapie transitoire, mais à dose suffisante, et que l'on pourrait qualifier d'induction. La stratégie ciblée (objectif thérapeutique de rémission ou de faible activité) et l'adaptation rapide des traitements en fonction de la réponse observée constituent avec certitude l'armature indispensable à ces différentes options. Les analyses médico-économiques vont à l'évidence se développer et interviendront peut-être demain dans les recommandations qui nous seront faites. ■

Mots-clés : Polyarthrite rhumatoïde, Méthotrexate, Anti-TNF, Triple thérapie de fond conventionnelle

BIBLIOGRAPHIE

- O'Dell JR, Haire CE, Erikson N 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 : 1287-91.
- O'Dell JR, Leff R, Paulsen G 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 Rheum* 2002 ; 46 : 1164-70.
- Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 2824-35.
- O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 307-18.
- van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009 ; 374 : 459-66.
- Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis* 2013 May 28 [Epub ahead of print].
- Michaud K, Jalal H, Curtis J et al. Cost-effectiveness analysis of triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis : analysis based on the TEAR trial. *ACR 2013*, abstract 2646.
- de Jong PHP, Hazes JMH, Han KH et al. Initial triple DMARD therapy is more efficient than methotrexate monotherapy in recent onset rheumatoid arthritis ; 1-year data of a randomized clinical trial (tREACH). *ACR 2013*, Abstract 1693.
- Visser H, le Cessie S, Vos K et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 357-65.
- de Jong P, Weel A, Luime JJ et al. Better cost-effectiveness and worker productivity in triple DMARD therapy versus methotrexate monotherapy in early rheumatoid arthritis; cost-utility analysis of the treach trial. *ACR 2013*, Abstract 1772.
- de Cock D, Meyfroidt S, Joly J et al. For remission induction with glucocorticoid bridging, methotrexate monotherapy is as effective as a combination with other DMARDs, with fewer reported side effects: 4 months primary outcome of CareRA, a randomized induction strategy end treat to target trial in early RA. *ACR 2013*, Late breaking abstract 14.
- Pedro S, Wolfe F, Hawre J et al. Discontinuation rate in patients with RA of triple disease modifying antirheumatic therapy. *ACR 2013*, Abstract 1055.