

INTRODUCTION

Etude Critique de la Littérature consacrée aux Traitements de Fond de la Polyarthrite Rhumatoïde

Xavier LE LOËT, Alain CANTAGREL
au nom du groupe "Stratégies
Thérapeutiques dans la
Polyarthrite Rhumatoïde" (STPR)

La mise à disposition de nouveaux traitements de fond plus efficaces mais aussi souvent plus coûteux, une meilleure connaissance des facteurs pronostiques de la polyarthrite rhumatoïde (PR), une meilleure diffusion des outils de mesure de l'activité et de la sévérité de cette maladie, amènent à tenter de définir des stratégies de traitement de fond. C'est l'objectif que s'est fixé, en 2001, un groupe de douze rhumatologues hospitaliers issu du Club Rhumatismes et Inflammation (CRI) et dénommé "Stratégies Thérapeutiques dans la Polyarthrite Rhumatoïde" (STPR).

Aux fins d'atteindre cet objectif, plusieurs étapes ont été définies :

- analyser de façon critique les données de la littérature consacrées aux traitements de fond de la PR, en incluant les glucocorticoïdes administrés par voie générale,
- tenter d'identifier toutes les informations, qu'elles soient cliniques, biologiques ou radiologiques, susceptibles de guider le choix du traitement de fond lors des différents phases de la maladie.
- tester "in vitro" ces critères de choix sur des observations "papier", puis "in vivo" sur des observations réelles.

Cette monographie vise à présenter les résultats de cette première étape, à savoir l'étude de la littérature consacrées aux traitements de fond de la PR.

Pour ce faire, les membres du groupe ont analysé l'ensemble de la littérature, publiée en anglais ou en français, en consultant la base de données Medline depuis 1970. Ont été retenus tous les traitements ayant obtenu ou sur le point d'obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché. La liste des produits a été découpée, de

façon arbitraire en cinq groupes : dérivés auriques, d pénicillamine, tiopronine, sulfasalazine / glucocorticoïdes par voie générale / anti TNF , IL 1 Ra / méthotrexate, léflunomide, azathioprine / ciclosporine, antipaludéens de synthèse, minocycline.

L'analyse de chaque groupe a été réalisée par un binôme de lecteurs, à l'aide d'une grille dérivée de celle de l'ANAES ; les principaux items recueillis ont été : les caractéristiques de la PR ; la durée de l'étude ; les caractères de l'étude ; les variables prises en compte ; la "survie" et les effets indésirables du médicament ; les modalités de l'analyse statistique. A l'issue de cette analyse, chaque article était "accepté" ou "rejeté".

Cette monographie rassemble donc exclusivement les publications satisfaisant les conditions sus-décrites. Pour faciliter la lecture de chacun des articles , les principales études sont par ailleurs rassemblées sous forme de tableaux.

Cette première étape nous a paru indispensable malgré la valeur relative de ce type d'analyse critique et de la "médecine fondée sur les preuves" (1). C'est le préalable nécessaire avant d'élaborer un guide de stratégie des traitements de fond, comme il commence à en être publié dans d'autres pays (2).

REFERENCES :

1. Watson Buchanan W, Kean WF. Jugement clinique et médecine basée sur les preuves (evidence-based medicine). *Rev Rhum [Ed Fr]* 2001 ; 68 : 798-900.
2. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. *Arthritis Rheum.* 1996 ; 39 : 713-22

Xavier Le Loët :

Service de Rhumatologie, CHU de Rouen
Hôpitaux de Rouen et INSERM U 519,
IFR 23, Rouen

Alain Cantagrel :

Service de Rhumatologie,
CHU Rangueil de Toulouse et INSERM U 395,
Toulouse

SOMMAIRE

Efficacité et tolérance des corticoïdes utilisés en tant que traitement de fond dans la polyarthrite rhumatoïde

Jean Francis MAILLEFER, Alain SARAUX

Revue de littérature de l'efficacité et de la toxicité du methotrexate (MTX) à faibles doses dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR)

Jean-Marie BERTHELOT (1), Bernard COMBE (2)

Le Léflunomide

Bernard COMBE (2)

Biothérapies et Polyarthrite Rhumatoïde

Daniel WENDLING (3), Christian JORGENSEN (4)

Efficacité et sécurité d'emploi des sels d'or (*injectables et oraux*), des thiols (*D-Pénicillamine et Thiopronine*) et de la sulfasalazine dans la polyarthrite rhumatoïde - Lecture standardisée de la littérature

Michel DE BANDT, Olivier MEYER

Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

René-Marc FLIPO (5), Frédéric LIOTE (6) et le CRI

Etude de l'efficacité et de la tolérance de la minocycline dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Frédéric LIOTE (6), René-Marc FLIPO (5) et le CRI

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la ciclosporine Analyse critique de la littérature

René-Marc FLIPO (5), Frédéric LIOTE (6) et le CRI

Revue de littérature de l'efficacité, de la tolérance, et de la maintenance de l'azathioprine (AZA) dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes (PR)

Jean-Marie BERTHELOT (1)

(1) Service de Rhumatologie - Hôtel-Dieu - CHU Nantes - NANTES

(2) Service de Rhumatologie - Fédération de Rhumatologie - MONTPELLIER

(3) Service de Rhumatologie - CHU Jean MINJOZ - BESANCON

(4) Fédération de Rhumatologie - CHU Lapeyronie - MONTPELLIER

(5) Service de Rhumatologie - Hôpital R. Salengro - CHU - LILLE

(6) Service de Rhumatologie - Hôpital Lariboisière - PARIS

Efficacité et tolérance des corticoïdes utilisés en tant que traitement de fond dans la polyarthrite rhumatoïde

Jean Francis MAILLEFERT
Alain SARAUX

Le but de cette analyse est d'évaluer l'efficacité et la tolérance, et donc le rapport bénéfice risque, de la corticothérapie utilisée en tant que traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (PR).

L'efficacité des corticoïdes est bien démontrée à forte dose, mais leur intérêt pratique reste suspendue à la preuve de leur efficacité à faible dose en tenant compte de la prévalence des effets secondaires. En terme d'effets secondaires, nous n'avons pas cherché à remettre en cause leur existence, classique et bien connue, ni à discuter le fait que leur fréquence et leur gravité soit fonction du dosage journalier et de la durée de traitement, mais à apprécier leur prévalence chez les patients atteints de PR, et traités par corticothérapie en tant que traitement de fond.

Nous avons centré nos recherches sur les doses journalières les plus communément admises de la corticothérapie en tant que traitement de fond dans la PR, qui sont comprises entre 5 et 15 mg/j d'équivalent prednisone.

METHODES :

Les articles évaluant les bénéfices et les effets secondaires des corticoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde ont été recherchés en juin 2001 par Medline, à l'aide des mots clés suivants : "rheumatoid arthritis", "corticosteroids", "glucocorticoid", "side-effects", "adverse effects".

Les articles ont été retenus si les corticoïdes étaient utilisés plus de 3 mois, à une posologie de 5 à 15 mg d'équivalent prednisone, versus placebo ou un produit actif, dans le cadre d'un essai randomisé ou en cross over.

Le sujet ayant déjà été abordé par la Cochrane Database, nous avons vérifié qu'aucun article supplémentaires n'était cité par les auteurs.

Enfin, les citations semblant pertinentes relevées dans la bibliographie des articles obtenus préalablement ont été recherchées.

L'intention initiale était de ne retenir que les articles apportant des forces de recommandations de rang A ou B, selon les critères de l'OMS (essais comparatifs randomisés, méta-analyses), mais la pauvreté bibliographique dans ce domaine nous a conduit à

aussi analyser quelques articles de niveau C dans le cadre des effets secondaires...

RESULTATS :

1) Etudes randomisées

Sept études randomisées ayant pour objectif principal d'évaluer l'efficacité des corticoïdes à faible dose dans la polyarthrite rhumatoïde ont été publiées (1-7). Une étude s'est spécifiquement intéressée à l'évolution de la masse osseuse sans aborder parallèlement la question de l'efficacité (8). La sélection de l'étude citée en référence 1 est discutable dans la mesure où certains patients ont eu plus de 15 mg d'équivalent prednisone (les études ayant systématiquement plus de 15 mg ont été exclues).

Ces études sont suffisamment peu nombreuses pour pouvoir toutes être présentées sous forme de tableau : Le tableau I détaille le design de l'étude, et retrace brièvement les variables évaluées et les résultats observés en terme d'efficacité et d'effets secondaires.

En terme d'efficacité, les résultats sont globalement concordants entre les travaux. Il est possible de conclure que les corticoïdes sont supérieurs au placebo en terme clinique (2, 4, 5) et radiographique (3, 6), et égaux à l'aspirine (1). Néanmoins, certains travaux ne retrouvent pas ou peu de différence clinique (3) ou radiographique (5) avec le placebo, ce qui peut être dû à la taille de la population étudiée, et a justifié la réalisation de méta-analyses. De même, comparé à la chloroquine, les corticoïdes semblent à peine supérieurs en terme clinique à un mois, et ne le sont plus lors des visites de suivi ultérieures. Ils entraînent un rebond à l'arrêt (2), ce qui peut faire douter de leur intérêt pour passer un cap si une autre solution n'est pas envisagée à court terme. Les avantages disparaissent avec le temps (sauf la radiographie) (6).

Ces travaux permettent plus difficilement de répondre à la question des effets secondaires, pour 2 raisons : 1) leur but principal était en général une évaluation de l'efficacité clinique et/ou radiographique, et elles se sont très peu, voire pas du tout intéressées aux effets indésirables ; 2) toutes ces études (sauf une) ont été effectuées sur une courte période (maximum 2 ans), et n'apportent donc aucun élément sur la toxicité à long terme.

Ainsi, l'étude de van Gestel ne nous donne aucune information sur la tolérance (5). Celle Kirwan ne donne que des éléments très incomplets (pas de différence entre les groupes), mais sans que l'on sache vraiment comment les effets secondaires ont été évalués (les auteurs signalent seulement que les réactions indésirables ont été notées, que le poids et la tension artérielle ont été surveillés) (6).

L'étude de Stenberg (corticoïdes versus placebo avec cross-over) ne retrouve pas de différence entre la période corticoïdes et la période placebo en ce qui concerne le gain de poids, l'hypertension artérielle, la symptomatologie gastro-intestinale, l'insomnie, les douleurs ou spasmes musculaires, l'hyperglycémie, mais sans que l'on sache comment les effets secondaires ont été évalués (4). L'étude de Million ne permet pas non plus d'obtenir d'informations (3). Dans cette étude, 2 décès et 6 fractures étaient potentiellement liées aux corticoïdes. Il faut cependant signaler que certains patients du bras " corticoïdes " n'en n'ont en fait pas reçu, et que inversement, certains patients de l'autre groupe ont nécessité la prise de corticoïdes en cours de suivi.

L'étude publiée par l'Empire Rheumatism Council en 1955 a concerné une molécule peu utilisée de nos jours (1). Les patients ont été randomisés pour recevoir 75 mg d'acétate de cortisone ou de l'aspirine. Les effets secondaires ont été fréquents, mais le plus souvent considérés par les auteurs comme mineurs. Cependant, nous n'incluons pas ce travail dans l'analyse car, chez de nombreux patients, la dose de cortisone a été augmentée et a dépassé les 15 mg/j d'équivalent prednisone.

Le travail de Harris (2) comporte quelques informations sur la tolérance. Rappelons qu'il s'agit d'une étude comparant un traitement de prednisone 5mg/j à un placebo, donnés pendant 24 semaines. A 24 semaines, les auteurs signalent qu'il n'y avait pas de modification significative du poids, de la tension artérielle, des circonférences thoracique et abdominale, et de la cholestérolémie. L'examen ophtalmologique, effectué systématiquement à l'inclusion et à 24 semaines, n'était jamais modifié.

Chamberlain et Keenan ont suivis 49 patients randomisés pour recevoir en double aveugle 5, 3, ou 0 mg/j de prednisolone. D'autres thérapeutiques, en particulier les sels d'or, étaient autorisées. Les patients ont été suivis 3 ans, mais on ignore combien étaient encore dans l'étude après cette période. On sait simplement que 41 étaient toujours suivis à 2 ans (16 dans le groupe placebo, 9 dans le groupe 3 mg, et 16 dans le groupe 5 mg). La méthode de collection des effets secondaires n'est pas connue, si ce n'est que les patients ont bénéficié d'une cortisolémie, et d'un test au synacthène. Les auteurs n'ont pas constaté de différence entre les groupes en termes de fractures vertébrales et de dyspepsie. Un faciès cushingoïde était noté chez un des patients sous placebo, 2 de ceux traités par 3 mg, et 5 de ceux traités par 5 mg de prednisolone. A 2 ans, la cortisolémie était significativement plus basse dans le groupe prednisolone 5 mg, comparée à baseline et au groupe placebo.

La réponse au synacthène était diminuée dans les groupes prednisolone en comparaison avec baseline.

L'étude de van Schaardenburg a analysé de façon systématique l'évolution de la masse osseuse (7). Dans ce travail comparant un groupe de patients traités par chloroquine (28 patients) à un groupe de patients traités par prednisone (15 mg en traitement d'attaque puis décroissance selon possibilité) (28 patients), et à un groupe de témoins non malades, on notait à 2 ans une perte significative du contenu minéral osseux lombaire, et de la densité minérale osseuse au col fémoral chez les malades par rapport aux témoins, mais sans qu'il n'y ait de différence entre les 2 groupes de malades (BMC lombaire : - 1,8 % dans le groupe chloroquine contre - 3,6 % dans la groupe prednisone ; BMD fémorale : - 4,8 % groupe chloroquine contre - 6,3 % dans le groupe prednisone). On notait par ailleurs une diminution significative des phosphatases alcalines et de l'ostéocalcine sériques dans le groupe prednisone, non retrouvée dans le groupe chloroquine. En ce qui concerne les autres effets secondaires, le travail est beaucoup moins précis. On se contente de nous signaler que 3 patients du groupe prednisone ont stoppé le traitement en raison d'un syndrome cushingoïde.

Enfin, dans le travail de Laan (8), 39 patients présentant une PR ont été traités soit par corticoïdes (dose maximale 10 mg/j, dose moyenne 7,5 mg/j), soit par placebo. A 6 mois, la masse osseuse lombaire, mesurée par tomодensitométrie, était abaissée de 8,2 % dans le groupe corticoïdes, et de 1,3 % dans le groupe placebo. Les corticoïdes étaient ensuite arrêtés, et l'on notait dans les 6 mois suivants une ré-augmentation de la masse osseuse dans le groupe initialement traité par corticoïdes (+ 5,3 %, vs - 1,5 % dans le groupe placebo).

2) Méta-analyses

Quatre méta-analyses ont été retrouvées (10-13) (tableau II). Deux d'entre elles ne se sont pas intéressées aux effets secondaires (11, 12).

En terme d'efficacité, toutes démontrent un effet positif quoi que modeste des corticoïdes par rapport au placebo.

En terme de tolérance, la plus intéressante est celle de Gotzsche (10). Les auteurs manquent de données en ce qui concerne les effets secondaires. Parmi 8 études analysées, ils recensent 5 fractures sur 176 patients traités par corticoïdes, contre 2 chez 265 témoins traités par placebo ou aspirine. Aucun cas de cataracte n'est rapporté dans les études analysées. Les auteurs concluent que les effets secondaires semblent acceptables en utilisation à court et moyen terme.

Tableau I : Etudes Prospectives

réf	Critères d'inclusion 1-critères de PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur 4-autre	Méthodologie générale 1-Design 2-traitement a-molécule étudiée voie posologie nombre de patients b-comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	Critères d'évaluation 1-Efficacité a-cliniques b-biologique c-radiographiques 2-effets secondaires	Statistiques	Résultat : efficacité 1-clinique 2-biologique 3-radiologique	Résultats : effets secondaires
1	PR active ancienneté de 7.1 et 6.1 ans en moyenne	randomisé mais pas aveugle Cortisone 75 mg puis augmente ou diminue tant pour ne plus avoir la plupart des symptômes. Arrêt si besoin de plus de 100 mg 1 mois. Aspirine 4 g puis ajuste. 49 cortisone acetate vs 50 aspirine Evalués à 6 mois et à 1 an Dose souvent supérieure à 15 mg donc discutable ici	1-Emploi, Capacité fonctionnelle1-4 Atteinte articulaire1-3 sur 68 articulations RX tous 6 mois (évalué sur pincement érosion de poignet et VS 2- ?	Comparaison entre les groupes	Pas de différence à 6 mois et à 1 an, sauf sur taux d'hémoglobine	Exclues (de nombreux patients ont reçu plus de 15 mg/j d'équivalent prednisone
2	PR évolutive (3/5 paramètres), de plus d'un an d'évolution, sous or ou D-penicillamine	Double aveugle versus placebo 18 prednisone et 16 placebo pendant 24 semaines puis tous placebo placebo vs 5 mg prednisone 24w Puis tous placebo Evalués à 0, 12, 24, 32 w	1-*Dlr: 1-3 Gonf: 1-3 Dlr palp: 1-3 Au siege de Ritchie *Etat général raideur *vitesse de marche *VS *classe fonctionnelle *capacité fonctionnelle *RX: 0-3 2- TA Poids Circonférences abdominale et thoracique Cholestérolémie Examen ophtalmologique	Comparaison avant-après (et non entre les groupes)	*Amélioration de douleur, état général et VS sous prednisone (pas de réelle différence entre les groupes) *mais détérioration à l'arrêt (rebond)	Pas de variation significative des différents paramètres à 24 semaines, pas d'anomalies ophtalmo à 24 semaines

Tableau I : Etudes Prospectives

réf	Critères d'inclusion 1-critères de PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur 4-autre	Méthodologie générale 1-Design 2-traitement a-molécule étudiée voie posologie nombre de patients b-comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	Critères d'évaluation 1-Efficacité a-cliniques b-biologique c-radiographiques 2-effets secondaires	Statistiques	Résultat : efficacité 1-clinique 2-biologique 3-radiologique	Résultats : effets secondaires
3	PR depuis 2-24 mois Ttt fond selon nécessaire	Randomisé double aveugle versus placebo 53 actif/stéroïdes vs 50 repos pas corticoïdes corticoïdes/actif si besoin jusque 20mg vs pas corticoïdes/ repos si poussée ouverte Même médecin à entrée, tous 3 mois 1 an, 6 mois 5 ans puis final 10 ans	1-Raideur, gonflement, douleur, capacité fonctionnelle 1-5, RX (mains, genoux hanches) cotés 0-3 2- ?	A 10 ans restent 37/53 pour actif/ stéroïdes et 22/52 toujours repos non stéroïdes Compare en intention de traiter et toujours sous ttt	A 10 ans en ITT Clinique idem RX mains (MCP, IPP, poignets) mieux sous corticoïdes mais RX MTP moins d'ostéoporose sous repos sans corticoïdes	2 décès et 6 fractures potentiellement attribués aux corticoïdes (mais certains patients du groupe corticoïdes n'en n'ont pas eu et inversement
4	PR actives	Cross over vs placebo double aveugle 20mg J1-J5 puis 10mg J6-J10 et 5mg J11-J14 et ajusté selon poussée vs Placebo suivi 6 mois	1-Douleur globale, appréciation du médecin, raideur matinale, nombre d'articulations douloureuses et gonflées, VS, Hémoglobine 2- ?	Comparaison entre les groupes	Douleur globale, appréciation du médecin, et nombre d'articulations douloureuses mieux sous prednisone	Pas de différence entre les périodes pour la prise de poids, l'HTA, la symptomatologie digestive, l'insomnie, les douleurs ou spasmes musculaires, l'hyperglycémie
5	PR évolutives (3/5 paramètres), de plus d'un an d'évolution, ayant déjà eu un autre ttt de fond	Ttt fond or débuté 50 mg/w Placebo vs 10 mg prednisone 12w puis baisse 2.5mg/j ts 2w 20 placebo-or et 20 or-prednisone Suivi 44 semaines 1 seul examinateur, l'après midi, 0, 1, 2, 4, puis toutes les 4 semaines 44 semaines	1- DAS, Ritchie, gonflement, EVA appréciation patient, raideur, VS, HAQ, Sharp double aveugle 2- ?	Comparaison entre les groupes Exclusion des patients sortis d'essai pour inefficacité (5/7 ont placebo) et donc pas en intention de traiter	DAS, Ritchie, gonflement, EVA appréciation patient, VS, mieux sous prednisone à 12 semaines Courbes se rejoignent après 12 semaines Sharp pas de différence	?

Tableau I : Etudes Prospectives

réf	Critères d'inclusion 1-critères de PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur 4-autre	Méthodologie générale 1-Design 2-traitement a-molécule étudiée voie posologie nombre de patients b-comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	Critères d'évaluation 1-Efficacité a-cliniques b-biologique c-radiologiques 2-effets secondaires	Statistiques	Résultat : efficacité 1-clinique 2-biologique 3-radiologique	Résultats : effets secondaires
6	162 PR de moins de 2 ans active	Randomisé corticoïdes 7.5mg vs placebo -34 refus -61 prednisolone -67 placebo évaluation clinique tous les 3 mois et radiologique tous les ans	1-Larsen des mains, HAQ, douleur et gonflements des articulations périphériques, douleur sur EVA, CRP 2- Poids, TA, "Réactions indésirables notées	Lecture RX larsen Compare 2 groupes après transformation log des larsen	Radiographies: A un et 2 ans moins d'érosions si prednisolone Clinique: douleur et HAQ moindre à 3 mois si traité. CRP: pas de différences Autres traitements: pas de différence Tous les avantages sauf radiographiques disparaissent à un an	Pas de différence
7	52 PR ACR de moins de 2 ans actives	Randomisé corticoïdes 15mg puis diminué de 2.5 mg/j tous les mois jusque minimal efficace vs chloroquine 300mg 1 mois, 200 mg 1 mois puis idem ou 100 si effet secondaire et à 3 mois or si échec -28 prednisolone -28 chloroquine Evalués tous les mois 3 mois puis tous les 3 mois 2 ans Avis du patient par rapport au début en 4 points, HAQ, nombre de gonflements, ritchie, VS RX à 0, 12, 24 mois lues selon Kellgren	1- Avis du patient par rapport au début en 4 points, HAQ, nombre de gonflements, ritchie, VS RX à 0, 12, 24 mois lues selon Kellgren 2- BMC lombaire, BMD fémorale baseline et 2 ans Pas de différence	Intention de traiter, comparaison entre groupes	Seules -nombre d'articulations gonflées -et VS à un mois différent statistiquement.	BMC lombaire : - 1,8 % groupe chloroquine, vs - 3,6 % groupe prednisone BMD fémorale : - 4,8 % groupe chloroquine vs - 6,3 % groupe prednisone
8	PR	Randomisé double aveugle vs placebo Evaluation à 6 mois Puis arrêt corticoïdes et réévaluation à 6 mois Prednisone dose max 10 mg/j, moyenne 7,5 mg/j	1- ? 2- DMO lombaire par TDM			8,2 % gpe prednisone vs - 1,3 % à 6 mois. Ré-augmentation après arrêt prednisone (+ 5,3 % vs - 1,5 % entre 6 et 12 mois)

Tableau I : Etudes Prospectives

réf	Critères d'inclusion 1-critères de PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur 4-autre	Méthodologie générale 1-Design 2-traitement a-molécule étudiée voie posologie nombre de patients b-comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	Critères d'évaluation 1-Efficacité a-cliniques b-biologique c-radiographiques 2-effets secondaires	Statistiques	Résultat : efficacité 1-clinique 2-biologique 3-radiologique	Résultats : effets secondaires
9	PR	Randomisé double aveugle Suivi 2 ans 49 patients (41 completers) 5 mg vs 3 mg vs 0 prednisolone	1- Traitement associé, raideur matinale, douleur, force. 2- Test au synacthène, cortisolémie, "effets secondaires notés"	Intergroupe + vs baseline	Force, marche, grade fonctionnel; meilleur dans le groupe 5 mg.	Pas de différence pour les fractures et la dyspepsis. Faciès cushingoïde : 1 groupe placebo, 2 groupe 3 mg, 5 groupe 5 mg groupe 5 mg : diminution significative cortisolémie et du résultat du test au synacthène vs baseline et vs groupe placebo

Tableau II : Metanalyses

réf	Critères d'inclusion 1-critères PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur	Méthodologie générale 1-Design 2-traitement molécule étudiée voie posologie nombre de patients comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	Critères d'évaluation 1-Efficacité cliniques biologique radiographiques 2-effets secondaires	Statistiques	Résultat : efficacité 1-clinique 2-biologique 3-radiologique	Résultats : effets secondaires
10	PR	15 mg/j d'équivalent prednisone vs placebo et AINS	Raideur, Douleur, Force de préhension	Métanalyse Standardisation selon la taille de la population	10 études incluses dans la meta-analyse. Prednisolone est plus efficace que le placebo: Raideur, Douleur, Force de préhension (1.31; 95 0.78 to 1.83; 1.75; 0.87 à 2.64; 0.41; 0.13 à 0.69 respectivement). Prednisolone est plus efficace que AINS: Raideur, Douleur, (0.63; 0.11 to 1.16; 1.25; 0.26 à 2.24) mais pas pour la Force de préhension	Très peu d'éléments Conclusion hâtive "effets secondaires semblent acceptables"

Tableau II : Metanalyses

réf	Critères d'inclusion 1-critères PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur	Méthodologie générale 1-Design 2-traitement molécule étudiée voie posologie nombre de patients comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	Critères d'évaluation 1-Efficacité cliniques biologiques radiographiques 2-effets secondaires	Statistiques	Résultat : efficacité 1-clinique 2-biologique 3-radiologique	Résultats : effets secondaires
11	PR Faible dose (<15 mg/j)	15 mg/j d'équivalent prednisone vs témoins	Raideur, Douleur, Gonflements Force de préhension, VS	Méta-analyse Standardisation selon la taille de la population	9 études incluses dans la meta-analyse. Prednisolone est plus efficace que le placebo et AINS Prednisolone est aussi efficace que les traitements de fond classiques	?
12	PR Faible dose (<15 mg/j) plus de 3 mois	15 mg/j d'équivalent prednisone vs témoins	Appréciation médecin Appréciation malade, Raideur, Douleur, Gonflements Force de préhension, VS	Méta-analyse Standardisation selon la taille de la population	7 études incluses dans la meta-analyse. Prednisolone est plus efficace que le placebo dans 4 des 6 études.	?
13	PR		Masse osseuse	Méta-analyse	?	2 études randomisées, 8 cohortes pour un total de 66 patients traités par corticoïdes, 11 cohortes pour 371 patients non traités par corticoïdes Conclusion (hâtive) : peu d'éléments, perte augmentée à 1 an au col, puis possible stabilisation. Pas de perte pertinente au long cours si prednisone < 10 mg/j

Cette conclusion nous semble un peu rapide compte tenu du peu d'éléments à leur disposition, et a d'ailleurs fait l'objet de commentaires critiques dans un éditorial paru dans le même numéro de la revue (14).

La quatrième méta-analyse s'est exclusivement consacrée à l'évolution de la masse osseuse sous corticoïdes dans la PR (13). Les auteurs se déclarent déçus par le manque de données objectives disponibles dans la littérature. Ils ont analysés 2 études randomisées comparatives, 8 cohortes comportant 66 patients traités par corticoïdes, et 11 comportant 371 patients non traités par corticoïdes. Les 2 études randomisées ont déjà été traitées dans le paragraphe précédent (7, 8). Les cohortes étaient très inhomogènes: certaines ne comportaient que des femmes ménopausées, d'autres non (0 à 71 %), l'âge moyen allait de 37 à 63 ans, les durées d'évolution moyennes de la PR allaient de 1 à 17 ans, les patients prenaient parfois une supplémentation calcique, parfois non, les patients sous corticoïdes étaient parfois suivis dès l'instauration du traitement, parfois non, les doses moyennes allaient de 1-5 mg/j à 7 mg/j d'équivalent prednisone. Compte tenu de tous ces éléments, la conclusion des auteurs est très prudente. Ils suggèrent que, sur 1 an, la perte osseuse observée dans la PR est augmentée au col fémoral par la corticothérapie à petite doses. Cependant, certains éléments pouvant suggérer que la perte osseuse se stabilise ensuite, et qu'elle est réversible après l'arrêt du traitement, les auteurs suggèrent que cette perte n'est pertinente que chez les patients traités pendant une longue période à des doses supérieures à 10 mg/j d'équivalent prednisone. A nouveau, cette conclusion nous semble un peu rapide compte tenu du peu d'éléments à disposition des auteurs.

3) Etudes de cohorte

Les articles apportant des forces de recommandations de rang A ou B n'apportant que très peu d'éléments en terme d'effets secondaires, nous avons souhaité, bien que le niveau de preuve apporté soit plus faible, analyser les études effectuées à l'aide de cohortes. Ont été retenus trois travaux s'intéressant aux effets secondaires des corticoïdes (15-17), et 9 travaux portant sur la mortalité et ayant recherché une corrélation entre celle-ci et la corticothérapie orale au long cours (18-26).

Le premier travail de cohorte évaluant les effets secondaires des corticoïdes a comparé un groupe de 112 patients ayant reçu de la prednisone pendant au moins 1 an (durée moyenne 6,2 ans +/- 4,6 ; dose moyenne = 6,1 mg +/- 3,1) à 112 patients appariés pour le sexe, l'âge, la race, et la durée d'évolution (moyenne 4,9 ans à l'entrée dans la cohorte) (15).

A l'entrée, les 2 groupes étaient relativement comparables, mais les patients ayant par la suite pris de la prednisone présentaient probablement une affection plus active (facteurs rhumatoïdes plus souvent positifs, manifestations extra-articulaires plus fréquentes, VS moyenne plus élevée, nombre moyen de traitement de fond plus important). Les patients traités par prednisone ont statistiquement présenté plus d'infections sévères, de cataracte, et d'herpès que les autres. En revanche, il n'y avait pas de différence entre les groupes en ce qui concerne les hémorragies digestives ou les ulcères gastro-intestinaux, le diabète, l'infarctus myocardique, le glaucome, la mortalité, les fractures, les hémorragies digestives ou les ulcères gastro-intestinaux, les AVC, avec toutefois, en ce qui concerne les 3 derniers items, une prévalence 2 à 6 fois supérieure dans le groupe prednisone. En analyse multivariée, la prise de prednisone était explicative de la survenue d'un effet secondaire pour des doses moyennes supérieures à 10 mg/j (OR par rapport à absence de prednisone = 32,3, IC 95 % = 4,6-220), mais également pour des doses comprises entre 5 et 10 mg/j (OR = 4,5, IC 95 % = 2,1-9,6). En revanche, la prednisone à dose moyenne inférieure à 5 mg/j n'était pas associée à une augmentation du risque d'effet secondaire (OR = 1,9, IC 95 % = 0,8-4,7).

Le travail de McDougall et al (16) est relativement comparable au précédent. Il a été effectué à l'aide d'une cohorte de patients inclus entre 1966 et 1974, et suivis jusqu'en 1993. Les auteurs ont comparé 122 patients atteints de PR, ne prenant pas de prednisone à l'entrée dans la cohorte, mais en ayant pris pendant le suivi (moyenne 8 mg/j, dose cumulée = 17,1 g), avec 122 patients contrôles appariés pour l'âge, le sexe, la durée d'évolution, et l'appréciation globale du médecin (en utilisant les données obtenues juste avant la mise en route de la prednisone). Les événements évalués étaient la survenue de fractures, d'ostéonécrose aseptique (ONA), et de cataracte. Les 2 groupes étaient comparables à l'inclusion (notamment pour la VS, le taux d'hémoglobine, la classe fonctionnelle, et l'index de lansbury), sauf en ce qui concerne l'utilisation des traitements de fond, plus fréquente dans le groupe prednisone. La survie à 5, 10, et 15 ans a été identique entre les 2 groupes, ainsi que la fréquence de survenue d'ONA. En revanche, les fractures et la cataracte étaient plus fréquemment observées dans le groupe prednisone (31 vs 19 fractures, $p < 0,05$; 36 vs 22 cataractes, $p < 0,05$). La dose moyenne de prednisone était identique selon qu'il y ait ou non une complication (8,2 et 7,9 mg/j), mais les patients avec complication avaient une durée de traitement significativement plus longue (9,8 vs 5,1 ans, $p < 0,001$).

Les résultats de la dernière étude de cohorte abordant les effets secondaires des corticoïdes oraux dans la PR doivent être analysés avec précaution, ce travail n'ayant été publié, à notre connaissance, que sous forme de poster, il y a déjà 6 ans (17). Dans cette cohorte de 819 patients suivis en moyenne 14 ans, les patients ayant reçu de la prednisone à des doses et une durée supérieure à 15 mg.an (par exemple 5 mg/j pendant au moins 3 ans) avaient une augmentation de fréquence des cataractes (OR = 2,7 ; IC 95 % = 1,7-4,4), des ulcères gastro-intestinaux (OR = 2,2 ; 95 % CI = 1,4-3,4), des infections (OR = 1,8 ; 95% CI = 1,1-3) et, chez la femme uniquement, des fractures (OR = 2,4 ; 95 % CI = 1,2-4,6), ceci après ajustement pour l'âge, le sexe, la durée d'évolution, la VS, l'indice HAQ, le nombre d'articulations inflammatoires, les érosions péri-articulaires, et le tabagisme.

Ces 3 travaux suggèrent donc que l'utilisation de corticoïdes, même à petites doses, dans la polyarthrite rhumatoïde, s'accompagne d'une augmentation du risque d'effets secondaires notamment osseux, oculaires, infectieux, et gastro-intestinaux. Malheureusement, ils ne peuvent en aucun cas permettre de l'affirmer. En effet, on peut supposer que ce sont les patients présentant les maladies les plus actives qui ont bénéficié d'une corticothérapie, et il est possible que ce soit l'activité de la maladie, et non pas la thérapeutique, qui est à l'origine de ces effets secondaires. Ils ne permettent donc pas de répondre à la question. On note cependant que leurs résultats sont concordants, et que certains d'entre eux ont comportés une analyse multivariée incluant des paramètres de gravité et d'activité de la maladie (mais à l'entrée dans la cohorte et non pas tout au long du suivi).

Plusieurs auteurs ont recherché, à l'aide d'études de cohorte, des facteurs prédictifs de mortalité (globale ou cardio-vasculaire) dans la polyarthrite rhumatoïde. Les résultats en ce qui concerne la prise de corticoïdes sont contradictoires. Certains travaux retrouvent la corticothérapie orale comme facteur prédictif de mortalité (18-22), d'autres ne la retrouvent pas comme prédictif de mortalité globale (24, 25) ou cardiovasculaire (23, 26). L'analyse de ces différents résultats est donc difficile. Outre le fait qu'elle ne soit pas effectuée par tous, la constatation d'une augmentation de la mortalité chez les patients traités par corticostéroïdes ne permet pas de savoir si cette thérapeutique est un marqueur de sévérité ou si elle est elle-même facteur de mortalité. Le fait que la corticothérapie ait été retrouvée, dans certaines études, associée aux décès en analyse multivariée, et ce malgré l'inclusion dans le modèle de variables reflétant la sévérité de la maladie, comme le HAQ,

pourrait plaider, sans certitude, en faveur de la deuxième possibilité.

4) Prévention des effets secondaires

Nous n'avons retrouvé que deux études randomisées contrôlées. Elles concernent toutes les deux la prévention de la perte osseuse (27, 28). La plupart des grands travaux effectués sur la prévention de la perte osseuse accompagnant la corticothérapie au long cours ont inclus des patients traités pour toutes sortes d'affections. Or, l'inflammation systémique, potentiellement contrôlée par la corticothérapie, jouant probablement un grand rôle dans la physiopathogénie de l'ostéoporose de la PR, les résultats de ces travaux ne sont pas obligatoirement transposables aux patients atteints de cette affection.

Dans un premier travail, 66 patients traités par prednisone ont, après randomisation, été traités soit par calcium (1 g/j) et vitamine D (500 UI/j), soit par placebo (27). Vingt neuf patients n'ont pas poursuivi l'étude jusqu'à son terme (15 dans le groupe traité, 14 dans le groupe placebo). Ceux ayant terminé l'étude avaient une PR évoluant depuis en moyenne 10,5 ans (groupe traité) et 8,3 ans (groupe placebo). Les doses moyennes journalières de prednisone à l'inclusion étaient de 5,9 mg/j (groupe traité), et de 5 mg/j (groupe placebo), avec des doses cumulées de 10950 mg (groupe traité) et 5657 mg (groupe placebo). A 2 ans, il existait une différence significative entre les groupes en ce qui concerne la DMO lombaire (différence ajustée annuelle moyenne de 2,65 %) et au trochanter (différence ajustée annuelle moyenne de 2,08 %) en faveur du groupe traité. Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne le col fémoral et le triangle de Ward. Ce travail suggère l'intérêt de la prévention par calcium et vitamine D chez les patients déjà traités par corticothérapie. Les principales critiques sont des groupes un peu différents à l'inclusion, et la grande proportion de patients n'ayant pas terminé l'étude.

Dans la deuxième étude, les patients ont été inclus à l'instauration de la corticothérapie (7,5 mg/j de prednisone) (28). Il convient de signaler que du méthotrexate, qui n'est peut être pas dénué d'effets osseux, était instauré simultanément (7,5 mg par semaine). Cinquante patients ont été inclus. La moitié d'entre eux a reçu 10 mg par jour d'alendronate per os et 1 g/j de calcium, l'autre moitié n'a reçu que 1 g/j de calcium. Les patients du groupe alendronate tendaient à être plus âgés (moyennes de respectivement 51 et 42 ans), avec une durée d'évolution de la maladie plus longue (moyennes respectives de 101 et 73 mois).

A 6 mois, on notait une augmentation significative de la DMO lombaire dans le groupe alendronate (+ 4,9 %), et une stabilité dans l'autre groupe (+ 0,9 %). Il n'y avait pas de variation significative en ce qui concerne le col fémoral.

En somme, malgré quelques faiblesses, ces travaux suggèrent une efficacité en terme de masse osseuse de la prévention primaire ou secondaire de l'ostéoporose cortisonique de la PR par une supplémentation vitamino-calcique (vs placebo) ou par de l'alendronate (vs supplémentation vitamino-calcique). On regrettera bien entendu le suivi un peu court (notamment dans le deuxième travail), et la faible puissance statistique n'autorisant pas l'évaluation d'un éventuel effet anti-fracturaire, qui n'est donc pas prouvé dans la PR.

CONCLUSION :

En terme d'efficacité, les corticoïdes à faible dose sont plus efficaces que le placebo en terme clinique et radiographique. Ces résultats ne sont cependant validés qu'à court terme, alors que le bénéfice attendu serait à long terme, période où les effets secondaires sont plus volontiers attendus.

En terme d'effets secondaires, il est plus difficile de conclure. En effet, les travaux portant sur le sujet apportant des forces de recommandations de rang A ou B, selon les critères de l'OMS, ont été peu nombreux, et n'ont pas évalué les effets secondaires long terme, y compris en ce qui concerne l'ostéoporose cortisonique. Or, les données obtenues dans d'autres affections ne sont pas obligatoirement transposables à la PR, compte tenu des bénéfices attendus du traitement en termes de contrôle de la maladie (notamment en ce qui concerne l'ostéoporose). En conséquence, les effets indésirables, et le rapport bénéfice-risque de la corticothérapie à "petite" dose dans la polyarthrite rhumatoïde demeurent à évaluer, tout particulièrement à long terme. Il est d'ailleurs significatif que les résultats des mêmes études sont repris, mais avec une interprétation différente, par les auteurs pro ou anti corticoïdes (14, 29-31).

Ce manque de données est d'autant plus dommageable que, en général, les cliniciens demeurent circonspects avec ce type de traitement non pas en raison de doutes quant à leur efficacité, mais en raison d'inquiétudes en ce qui concerne leur toxicité (14). Il convient par ailleurs de se rappeler qu'il est sans doute illusoire d'espérer réaliser une grande étude randomisée comparative évaluant l'intérêt et la toxicité de la corticothérapie au long cours (10, 15 ans ou plus). Les données les plus fiables sur les effets secondaires à long terme ne pourront donc probablement être obtenues que par des études de cohortes,

dont nous avons vu que leur résultats suggèrent, mais sans permettre de l'affirmer, que l'utilisation de corticoïdes, même à petites doses, dans la polyarthrite rhumatoïde, s'accompagne d'une augmentation du risque d'effets secondaires notamment osseux, oculaires, infectieux, et gastro-intestinaux. Certains travaux suggèrent l'intérêt de la prévention de l'ostéoporose, au moins en termes de masse osseuse.

Il est donc difficile de conclure quant au rapport bénéfice-risque, ce qui explique que des opinions d'experts peuvent être parfaitement contradictoires en 2001, certains considérant qu'il est souhaitable de prescrire des faibles doses de corticoïdes dans la PR (32), d'autres de les proscrire (33)...

REFERENCES :

- 1- Empire Rheumatism Council. Multi-centre controlled trial comparing cortisone acetate and acetyl salicylic acid in the long-term treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1955; 14: 353-363.
- 2- Harris ED, Emkey RD, Nicols JE, Newberg A. Low dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: a double blind study. *J Rheumatol* 1983; 10: 713-721.
- 3- Million R, Kellgren JH, Poole P, Jayson MIV. Long-term study of management of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1984; i: 812-816.
- 4- Stenberg VI, Fiechtner JJ, Rice JR, Miller DR, Johnosn LK. Endocrine control of inflammation: rheumatoid arthritis double blind cross over clinical trial. *Int J Clin Pharm Res* 1992;12:11-18.
- 5- Gestel AM van, Laan RFJM, Haagsma CJ, Putte LBA van de, Riel PLCM van. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol* 1995;34:347-51.
- 6- Kirwan JR, and the arthritis rheumatism concil low-dose glucocorticoid study group. The effect of glucocorticoid on joint destruction in RA. *N Engl J Med* 1995; 333:142-146.
- 7- Van Schanderburg D, Valkema R, Dijkman BAC, Papapolos S, Zwiderman A, Han KH et al. Prednisone treatment of elderly-onset rheumatoid arthritis. Disease activity and bone mass in comparison with chloroquine treatment. *Arthritis Rheum* 1995;38:334-42.
- 8- Laan RFJM, van Riel PLCM, van de Putte LBA, van Erning LJTO, van't Hof MA, Lemmens JAM. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized control study. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 963-8.
- 9- Chamberlain A, Keenan J. The effects of low doses of prednisolone compared with placebo on function and on the hypothalamic pituitary adrenal axis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology and Rehabilitation* 1976 ; 15 : 17-23.
- 10- Gøtzsche PC, Johansen HK. Metaanalysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in RA. *BMJ*, 316, 1998, 811-818
- 11- Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum*, 1996, 39, 1818-1825.
- 12- Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Welch V, Shea B Wells G, Suarez-Almazor ME. *The cochrane library copyright 2001. Most recent Update. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001 (issue 1).*
- 13- Verhoeven AC, Boers M. Limited bone loss due to corticosteroids ; a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other disorders. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 1495-503.

- 14-** Dennison EM, Cooper C. Corticosteroids in rheumatoid arthritis. Effective anti-inflammatory agents but doubts about safety remain. *BMJ* 1998 ; 316 : 789-90.
- 15-** Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low dose corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis. A analysis of serious adverse events. *Am J Med*, 1994, 96, 115-123.
- 16-** McDougall R, Sibley J, Haga M, Russell A. Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 1207-13.
- 17-** Wolfe F, Furst D, Lane N, Anderson J, Hawley DJ. Substantial increases in important adverse events follow dose prednisone therapy of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 (Suppl) : S312.
- 18-** Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JFBloch DA, Williams A, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 481-94.
- 19-** Corbett M, Dalton S, Young A, Silman A, Shipley M. Factors predicting death, survival, and functional outcome in a prospective study of early rheumatoid disease over fifteen years. *Br J Rheumatol* 1993 ; 32 : 717-23.
- 20-** Leigh JP, Fries JF. Mortality predictors among 263 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991 ; 18 : 1307-12.
- 21-** Rasker JJ, Cosh JA. Cause and age at death in a prospective study of 100 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981 ; 40 : 115-20.
- 22-** Allebeck P, Rodvall Y, Allender E. Mortality in rheumatoid arthritis particularly as regards drug use. *Scand J Rheumatol* 1985 ; 14 : 102-8.
- 23-** Wallberg-Jonsson S, Öhman ML, Rantapää dahlqvist S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 445-51.
- 24-** Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, McShane DJ, Fries J. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986 ; 29 : 706-14.
- 25-** Jacobsson LTH, Knowler WC, Pillemer S, Hanson RL, Pettitt DJ, Nelson RG, et al. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima indians. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 1045-53.
- 26-** Jacobsson LTH, Turesson C, Hanson RL, Pillemer S, Sievers ML, Pettitt DJ, et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima indians. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 1170-6.
- 27-** Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamine D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125 : 961-8.
- 28-** Yilmaz L, Özoran K, Gündüz OH, Uçan H, Yücel M. Alendronate in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and glucocorticoids. *Rheumatol Int* 2001 ; 20 : 65-9.
- 29-** Boers. The case for corticosteroids in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999 ; 38 : 95-7.
- 30-** Kirwan JR, Balint G, Szebenyi B . Anniversary : 50 years of glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999 ; 38 : 100-2.
- 31-** Morrison E, Capell HA. Corticosteroids in rheumatoid arthritis - the case against. *Rheumatology* 1999 ; 38 : 97-100.
- 32-** Conn DL. Resolved: Low dose prednisone is indicated as a standard treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care*, 2001, 45: 462-467.
- 33-** Saag KG. Resolved: Low dose prednisone are neither safe nor effective for the long term treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care*, 2001, 45: 468-471.

Revue de littérature de l'efficacité et de la toxicité du methotrexate (MTX) à faibles doses dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR)

Jean-Marie BERTHELOT,
Bernard COMBE

Objectif :

Faire une synthèse des données de la littérature quant à :

- 1-l'efficacité du MTX sur l'activité clinique et radiologique de la PR
- 2-la toxicité du MTX dans la PR
- 3- l'apport de l'adjonction de folates pour atténuer cette dernière.

Résultats :

Le MTX ne bloque que très rarement la progression des lésions radiologiques, mais il freine indéniablement celle-ci chez la majorité des patients. Le MTX a induit à court terme une amélioration clinique supérieure au placebo pour tous les paramètres étudiés chez 10 à 70% des PR dans les études en double-insu. Au moins un tiers des PR tirent un bénéfice clinique majeur du MTX. Toutefois les rémissions durables sont des éventualités rares (de 0 à 8 %), et s'il n'y a que peu d'échappements pour des doses constantes de MTX, les meilleurs résultats sont obtenus avec les doses les plus élevées (15mg/semaine ou plus), souvent à l'origine d'effets indésirables mineurs. La maintenance du MTX reste néanmoins meilleure que celle des autres traitements de fond, et atteint une dizaine d'années chez près de la moitié des PR, cette maintenance étant toutefois assez souvent entrecoupée d'arrêts temporaires du fait d'effets indésirables mineurs. Ceci contribue à expliquer la première place accordée au MTX dans les préférences des praticiens quant au choix d'un traitement de fond. Toutefois la possibilité d'effets indésirables graves ne doit pas être oubliée, des complications létales pulmonaires et/ou hématologiques ayant été observées dans 11/3145 cas des 13 principales séries de patients rapportées. Il n'y a pas encore de preuves que l'apport de folates réduise la fréquence ou la gravité de ces complications graves. Par contre cette co-prescription améliore significativement la maintenance du MTX en diminuant sa toxicité hépatique, sans affecter l'efficacité clinique du MTX, du moins quand les folates sont donnés dose pour dose.

Conclusion :

L'optimisation et la validation internationale de scores de toxicité prenant en compte autant le point de vue des patients que des médecins pourrait permettre de réduire les divergences d'appréciation entre patients et médecins concernant le niveau de risque thérapeutique 'acceptable' pour le traitement de la PR. La première place actuelle du MTX dans l'arsenal thérapeutique des PR pourra être contestée si de nouveaux traitements qui ne requièrent pas la co-prescription du MTX font la preuve d'un profil bénéfice-risque plus favorable.

Le Methotrexate (MTX) était encore récemment le traitement de référence de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR), et beaucoup de travaux et revues lui ont été consacrés [1-9]. Les travaux cités ci-dessous ont été retrouvés après interrogations de la base-MedLine en utilisant les mots-clés : methotrexate et rheumatoid arthritis.

I - Efficacité du Methotrexate (MTX) par rapport aux placebos dans les études contrôlées

Cinq études contre placebo (300 patients en tout) ont été analysées dans la base de données Cochrane [10-16], toutes de bonne méthodologie [11]. Toutes les PR étudiées étaient anciennes, sévères, résistantes aux traitements de fond précédents. Les résultats des cinq études ont été regroupés. Cette méta-analyse conclut que les patients du groupe MTX avaient moins d'articulations douloureuses que ceux du groupe placebo (SMD de -0,86) [95% : -1,14 à -0,58]. Cette amélioration était importante, le chiffre habituellement obtenu pour les autres traitements de fond étant de l'ordre de -0,5. Ceci vaut aussi pour le nombre d'articles gonflés (SMD de -0,65) [95% : -0,95 à -0,36] ; pour la douleur globale (SMD de -1,02) [95% : -1,33 à -0,72] ; pour le jugement global du médecin (SMD de -1,15) [95% : -1,47 à -0,84] ; pour le jugement global du patient (SMD de -1,09) [95% : -1,40 à -0,78] ; et pour le statut fonctionnel (SMD de -1,48) [95% : -1,82 à -1,14]. L'étude récente de Cohen, ne donne pas assez de précisions pour pouvoir être interprétée [18].

L'efficacité clinique du MTX dans les PR a été évaluée par les instances de santé publique américaine depuis 1987 [19-22]. D'autres synthèses ont conclu que le MTX induit une amélioration clinique à court terme chez 10 à 70% des patients dans les études en double-insu contre placebo, au moins un tiers des PR tirant un bénéfice 'majeur' du MTX [23-24].

Une comparaison graphique des données obtenues dans chaque analyse Cochrane consacrée aux divers traitements de fond des PR, a été proposée [19]. Toutefois les auteurs ont rappelé à cette occasion que l'évaluation des traitements de la PR ne pouvait pas se résumer à l'étude des seuls nombres d'articulations douloureuses ou gonflées, et que les risques de décès, d'inconfort, de gêne fonctionnelle, de handicap, d'insatisfaction, et d'effets indésirables à long terme étaient aussi, voire plus, importants à considérer. Or ces données ne peuvent toutes être connues ou déduites à partir des études contrôlées contre placebo sur quelques semaines ou mois [19].

II - Principales études ouvertes de l'efficacité à long terme du MTX sur les signes cliniques de PR

Trois ans après avoir été inclus dans une étude en double-aveugle contre placebo avec cross-over, sur 26 patients ayant pris du MTX, 16 étaient encore sous traitement (16/26) (62%) [25]. En terme d'efficacité il n'y avait pas de différences d'efficacité entre le 36ème mois et les évaluations faites à 1 an pour les 16 patients encore sous traitement alors : 62% connaissaient alors une amélioration marquée. Toutefois, si 5/26 patients (19%) ont été très améliorés, aucun cas de rémission totale de la PR n'a été constaté [25]. A 11 ans 10/26 patients étaient encore sous MTX, et stables dans l'ensemble [26]. Le même auteur a rapporté les résultats d'une extension à 5 ans pour 123 patients d'une étude en double-insu contre auranofin [27]. Quarante-quatre patients du groupe MTX (36%) étaient sortis d'étude avant les 5 ans mais du fait d'une inefficacité dans 8 cas seulement (7%). Pour ces 71 compléteurs à 5 ans, le score moyen d'articulations douloureuses était passé de 21,4 à l'entrée dans l'étude à 7,9 à 5 ans, celui du nombre d'articulations gonflées de 18,2 à l'entrée à 6,6 à 5 ans, et la valeur de la VS de 42mm à l'entrée à 22mm à 5 ans. Ainsi il n'a pas été observé d'échappement entre les résultats à 6 mois et à 5 ans [27]. Toutefois, si 62% des patients satisfaisaient aux critères d'amélioration de Paulus, seulement 2% aux critères de rémission de Pinals, malgré (ou à cause de) l'obtention d'une baisse de la dose de prednisone de 6,7 +/- 0,4 mg/jour à 3,7 +/- 0,5 mg/jour [27].

L'étude montpelliéraine de 453 PR évoluant depuis 13,2 ans à l'introduction du MTX, malgré son caractère ouvert et la collection rétrospective de certaines données, est intéressante [28]. La durée moyenne de traitement était de 35 +/- 28 mois (3 à 106 mois). La dose moyenne de MTX était de 11,5 +/- 3,1 mg/semaine à la fin de l'étude (à 3 ans),

l'acide folique n'ayant été introduit que chez 64 patients (14,6%). Soixante pour cent des patients ont été considérés comme 'améliorés' selon le critère principal retenu, à savoir une décroissance de 30% d'au moins 3 des 4 paramètres suivants : nombre d'articulations douloureuses, score de Ritchie, nombre d'articulations gonflées, et valeur de la VS. Une amélioration a été notée pour tous les paramètres sauf la CRP : amélioration de l'index de Ritchie de 13,4 à 6,6 ; du nombre d'articulations gonflées de 7,6 +/- 4,9 à 4 +/- 4,2 ; de la VS de 46mm (+/- 30) à 31mm (+/- 23), et de la dose de prednisone quotidienne de 13,9 +/- 5,7mg à 9,7 +/- 4,9 mg, celle-ci ayant pu être totalement interrompue chez 18/140 (13%) des patients [28]. Toutefois seulement 28 patients (6,4%) étaient en rémission, depuis une moyenne de 8,9 +/- 6,1 mois. Au terme de ce suivi (sur 3 ans en moyenne) seulement 101 patients (23%) avaient arrêté leur traitement par MTX, et pour inefficacité dans seulement 20 cas (4%) [28].

L'intérêt de l'étude ouverte de Kremer et al [29] est la durée de traitement par MTX, en moyenne de 90 mois (8 ans) (de 79 à 107 mois). Avec ce recul, 18/29 patients prenaient encore du MTX. Le nombre d'articles douloureux était passé depuis l'introduction du MTX de 15,2 +/- 8,6 à 12,0 +/- 9,6 (NS), celui du nombre d'articles gonflés de 17,3 +/- 7,5 à 9,5 +/- 5,3 ($p = 0,0005$), la VS de 36 +/- 22,1 à 38,6 +/- 19,5 (NS), et le jugement du médecin de 2,4 +/- 0,68 à 1,6 +/- 0,6 [29]. L'étude de Rau et al [30] confirme aussi la rémanence de l'effet du MTX avec le temps : sur 271 PR traités par MTX pour des durées allant jusqu'à 108 mois, 191/271 patients (70%) étaient encore sous MTX à 1 an. Le nombre d'articles gonflés était passé de 17,9 +/- 7,3 à 8,9 +/- 4,1, et le chiffre de la VS de 56,6 mm à 31,4mm. Finalement, plus de 50% des patients s'étaient améliorés de plus de 50% pour le nombre d'articulations gonflées et pour le chiffre de la VS. Toutefois la PR n'était devenue très peu active que chez 8 à 14% des patients [30]. D'autres études ouvertes à long terme sont disponibles, mais dont les informations sur l'efficacité du MTX sont moins précises [31-33].

Au total, les données des principales études ouvertes ont confirmé l'efficacité clinique du MTX, mais aussi que celle-ci n'était pas constante, certains patients (de 20 à 40%) ne répondant pas de manière 'significative' à ce traitement, et que les rémissions ou quasi-rémissions restaient des éventualités rares (de 0% [25], à 2% [27], 6,4% [28], et 8 % des patients [30]). Ces travaux ont également appris que s'il n'y a que peu d'échappement pour des doses constantes de MTX [27] (maximum de 36% dans l'étude de Mielants où l'échappement est défini par une remontée de 30%

des indices d'activité [31]), les meilleurs résultats sont obtenus avec les doses les plus élevées de MTX.

3 - Toxicité du Methotrexate

Comme pour l'évaluation de l'efficacité, celle de la toxicité du MTX ne peut se faire seulement à partir des études contrôlées versus placebo : 1-biais de sélection des patients, et suivi étroit de ceux-ci ne correspondant pas aux conditions pragmatiques ; 2- trop faible nombre de patients et trop faible durée de suivi, ne permettant pas de repérer des effets graves de survenue différée ou 'rares' (ne touchant par exemple qu'un patient sur 100 à 1.000). Or, les seuils de fréquence de risques graves considérés comme acceptables diffèrent souvent d'un facteur 10 à 100 entre médecins et patients [32-33]. Une plus juste estimation de la toxicité requière de prendre en compte les études ouvertes à long terme, ainsi que les méta-analyses, dont celles consacrées aux effets indésirables les plus graves (toxicités pulmonaire, sanguine, hépatique, risques infectieux et oncogènes) [34-40].

Dans l'expérience de Weinblatt et al [25], si après 36 mois de traitement des effets indésirables mineurs étaient survenus chez 16 patients (62%) (nausées, alopecies, céphalées, stomatites, zona, diarrhées, leucopénies, thrombopénies, élévation des transaminases) aucun patient n'avait alors du arrêter définitivement le MTX [25]. De même après 11 ans de suivi, sur les 16/26 patients ayant alors interrompu le MTX, seulement 3/16 y avaient été contraints du fait d'une toxicité [deux pneumopathies (soit 12% des patients), et une alopecie (6%)], aucun cas de fibrose hépatique sévère n'ayant été constaté [26]. Dans une autre étude de 123 PR sous MTX, sur les 44 patients (36%) sortis d'étude avant 5 ans, seulement 8 l'avaient été en raison d'un effet indésirable : une cirrhose (1%) survenue après 4 ans de traitement chez un homme de 52 ans, 2 autres cas de cytolyse chronique (2%), 2 cas de leucopénie (2%), 1 cas de leucopénie avec thrombopénie (1%), 1 cas de céphalées (1%) et 1 cas de nausées persistantes [27].

Dans l'expérience des montpelliérains, si le MTX n'avait été interrompu du fait d'effets indésirables que dans 61 cas (soit 13% des patients), de tels effets avaient été notés chez 259 PR (59%), avec arrêt momentané du MTX chez 99 (22,7%) patients : 4 cas de noduloses (1%) et 4 cas de vascularites cutanées (1%) ayant conduit à l'arrêt du traitement ; des intolérances gastro-intestinales (19,7% des patients) ; hépatiques (élévation des transaminases) (12,8% des patients) ; respiratoires (6,4% des patients) ; hématologiques (4,4% des patients) ; une asthénie (3,4% des patients) ;

des intolérances du système nerveux central (2,8% des patients) ; cutanées (2,3% des patients) ; des infections (2,3% des patients) et des arthralgies post-prise dans 1,8% des cas [28]. La probabilité d'un effet indésirable à 5 ans était de 35% pour les signes cliniques et 23,5% pour les signes biologiques [28]. Dans le suivi par Rau et al de 271 PR jusqu'à 108 mois de traitement, si 83% des patients ont présenté des effets indésirables, le MTX n'a dû être arrêté de ce fait que chez seulement 45 patients (16,5%), les 16 (6%) décès constatés durant le suivi (d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire et de cancer) n'étant pas a priori liés à la prise du MTX [30]. Les 144 PR traitées à la dose de 8,2 mg/ semaine par McKendry et al, ont interrompu leur MTX du fait d'effets indésirables dans 43 cas (30%), dont 5 intolérances pulmonaires (3,5%), 8 leucopénies sévères (5,5%), 23 élévations des enzymes hépatiques (16%), 29 symptômes gastro-intestinaux (20%), 2 stomatites (2%), 2 alopecies (2%) et 1 rash (1%) [41].

D'autres séries rapportent des effets indésirables plus sérieux. Dans une cohorte de 128 PR traitées par MTX à une dose moyenne de 12,7 mg/ semaine et suivies jusqu'à 3 ans dans 49/128 cas, 23 (18%) des 49 arrêts ont été motivés par des effets indésirables survenus le plus souvent durant la première année de traitement, dont deux effets graves (2%) (une pneumopathie d'hypersensibilité (1%) et une pancytopenie (1%)) [42]. Dans la cohorte de PR rapportée par Kremer [29] portant sur 29 personnes traitées pendant une durée de 79 à 107 mois, la séquence des effets indésirables n'a pas diminué au fil du temps (85% des PR ayant fait in fine l'expérience); les effets sérieux n'y ont pas été exceptionnels : 2/29 patients ont fait une pneumopathie d'hypersensibilité (7%), et 22 épisodes de leucopénie ont été enregistrés. Dans une lettre ultérieure [43], l'auteur précise que 1 des 29 patients est décédé d'une pneumopathie d'hypersensibilité au MTX.

Dans l'expérience de Wluka et al [44] de 460 PR sous MTX avec un suivi jusqu'à 12 ans, le motif d'arrêt pour les 47% ne prenant plus de MTX était un effet indésirable dans 84 cas (45%), dont 13 cas de pancytopenies (3%) (dont 5 cas survenus 8 ans après le début du MTX) et 2 cas de pneumopathies au MTX (0,5%) (dont 1 avec pancytopenie), et un décès lié à une pancytopenie [44]. Des complications graves et létales ont de même été rapportées par Mielants et al [31]. Dans cette série de 92 PR d'âge moyen 58 ans, traitées par MTX à la posologie de 7,5 mg/ semaine, 25% des patients ont dû arrêter le MTX durant la première année en raison d'effets indésirables, dont deux patients décédés du fait d'une aplasie médullaire après 6 mois et 9 mois de traitement.

Ces aplasies létales ont sans doute été favorisées par l'apparition brutale d'une insuffisance rénale liée dans un cas à un accident vasculaire cérébral, et dans l'autre cas à un myélome non diagnostiqué au préalable [31]. Alarcon et al [38] font aussi état de décès dans leur expérience de 152 PR chez lesquelles le traitement par MTX avait été initié entre 1981 et 1986, et dont 30% environ prenaient encore ce traitement au bout de dix ans (des effets indésirables ayant été la cause de l'arrêt dans 53% des cas, dont 2 cas d'infections graves lors de cytopénies marquées). En effet les auteurs déplorent 1 cas de pneumopathie d'hypersensibilité mortelle [38]. Buchbinder et al [45] ont aussi recensé un décès qu'ils ont attribué au MTX dans une cohorte de 587 PR traitées en ambulatoire (conjonction d'une pancytopenie et d'une pneumopathie supposée d'hypersensibilité mais avec mise en évidence seconde de *Pneumocystis Carinii*). Les autres complications sérieuses du MTX relevées dans cette enquête ont été 2 autres cas de pneumopathie d'hypersensibilité, 12 cas de cytopénies sanguines marquées (dont 9 pancytopenies (1,5%) chez des patients de 60 à 78 ans prenant du MTX depuis une moyenne de 18 mois à des doses modérées de 6,9 mg/semaine (2,5 à 10mg)), 22 cas de nausées rebelles, 10 ulcérations orales, 7 cas de cytolyses marquées (élévation durable à plus de trois fois la normale)(mais aucun cas de cirrhose) [45].

Dans l'étude récente de Strand et al comparant l'efficacité à court terme du MTX et du leflunomide versus un placebo en insu, 5 effets sérieux ont été notés chez les 182 patients recevant du MTX dont 2 cas de pneumopathies incluant un décès (avec sepsis) [46]. De même dans la publication d'Emery et al comparant MTX et leflunomide [47], 2 des 498 patients sous MTX sont décédés durant l'étude du fait de complications pulmonaires du MTX et d'une pancytopenie [47].

3-3 : Le risque de complications létales chez un très faible pourcentage de patients est contre-balançé par une possible augmentation globale de la durée de vie pour l'ensemble des PR traitées

Une méta-analyse des travaux publiés détaillés ci-dessus aboutit, toutes durées de traitement par MTX confondues, à une fréquence de complications létales de 11/3145 patients (0/26 [26], 0/123 [27], 0/453 [28], 0/271/ [30], 0/144 [41], 0/128 [42], 1/29 [29], 1/460 [44], 2/92 [31], 3/152 [38], 1/587 [45], 1/182 [46], 2/498 [47]), soit un risque léthal de 0,35% (1 patient sur 300), non mentionné dans les publications consacrées aux causes de décès des PR faites à partir des déclarations aux centres de pharmacovigilance [48]. Toutefois des études autopsiques concernant les causes

de mortalité des PR retrouvent bien des chiffres de l'ordre de 1 décès du fait du MTX pour 800 PR [49]. Les travaux consacrés aux complications pulmonaires recourent ces données [50-51] (même si en dehors de ces complications le MTX n'aurait pas d'incidences significatives sur la fonction respiratoire [52]) avec des estimations pouvant aller à un décès pour environ 1.000 patients traités. Viennent ensuite les complications hématologiques [53-56], avec une estimation du risque léthal de l'ordre de 1/800 patients traités [56].

Il faut toutefois fortement pondérer ce risque avéré mais 'faible' de complications létales lors du traitement des PR par le MTX, d'une part par une possible réduction de la mortalité globale des patients chez les 'bons répondeurs' au MTX, notamment et surtout ceux présentant une forme sévère de PR [57] (risque relatif de surmortalité de 4 par rapport à une population contrôle du même âge pour les mauvais répondeurs versus 1,47 pour le sous-groupe de patients répondant bien au MTX) [57], d'autre part par le rôle d'une mauvaise observance ou de la PR dans la survenue de ces complications graves [58]. Récemment il a été suggéré que le MTX pourrait accroître la mortalité cardio-vasculaire chez les PR traitées par MTX et déjà affectées d'une pathologie cardio-vasculaire (par le biais de l'hyperhomocystéinémie induite par le MTX [59], qui pourrait être gommée par la prescription de folates [60]). Le risque d'un accroissement à long terme de l'incidence des cancers du fait de la prise de MTX reste difficile à évaluer. Le suivi de 459 PR australiennes traitées en ambulatoire par MTX (totalisant 4273 année-patients de traitement) sur une période moyenne de 9,3 années a permis de noter que 64/459 patients (14%) avaient développé un cancer durant la prise de MTX, incidence supérieure à celle d'une population de référence (risque relatif moyen de 1,5 [1,2-1,9], culminant pour les lymphomes non Hodgkiniens (risque relatif de 5,1), les mélanomes (risque relatif de 3) et les cancers du poumon (risque relatif de 2,9) [61]. Toutefois ce travail souffre de l'absence de vrai groupe contrôle, et selon une méta-analyse récente le risque de cancer ne serait pas accru de manière significative chez les PR par la prise de MTX [62], réserve faite de certains lymphomes cutanés et/ou liés à l'EBV [63] (mais sans augmentation démontrée de l'incidence globale des lymphomes [64-66] comme des décès). La fréquence de survenue d'une hépatopathie grave a été estimée 1 patient sur 1.000 environ après 5 ans de traitement [4,67-68] sans corrélation établie avec la dose totale de MTX (notamment avec la dose cumulée de 1.500 mg retenue par le passé dans le contexte des psoriasis [67]), leur attribution au seul MTX étant souvent

discutable du fait de la relative fréquence (2%) des lésions histologiques hépatiques chez des PR n'ayant pas été traitées par le MTX [69]. Il en est de même pour les complications infectieuses dans la revue de Boerbooms et al [70] qui soulignent que dans 27 articles rapportant le devenir des patients sous MTX, le pourcentage de patients présentant des complications infectieuses allaient de 2 à 30% [71] avec une moyenne de 12% [70], mais que ces infections étaient surtout le fait des PR les plus sévères qui pouvaient les avoir favorisées par d'autres motifs que la prise de MTX. Le MTX paraît néanmoins un co-facteur établi pour certaines infections à germes opportunistes comme les surinfections à *Pneumocystis Carinii* [70].

4 - Incidence de l'adjonction de folates à la prise de MTX sur le rapport bénéfice-risque

L'incidence de cette supplémentation a fait l'objet d'une revue Cochrane mise à jour en 1999 [72] des 7 études réalisées en double-insu et contre placebo chez des patients traités par MTX à une posologie inférieure à 20mg/semaine [73-79], portant sur 307 patients : 160 sous placebo et 147 sous acide folique (N = 67) ou acide folinique (N = 87). Une réduction de 79% de la fréquence des intolérances digestives a été notée avec l'acide folique [OR de 0,21 (95% : 0,10 à 0,44)], une différence un peu moindre et non significative ayant été notée pour l'acide folinique [OR de 0,57 (95% : 0,28 à 1,15)] [72]. Il n'a pas été noté d'incidence de la prescription de folates sur l'efficacité, sauf en ce qui concerne la réduction du nombre d'articles douloureux en cas de co-prescription de fortes doses d'acide folinique (SMD de 0,61). L'étude de la prévention ou non des signes hématologiques n'a pu porter que sur seulement 2 des 7 études sélectionnées : les auteurs ont conclu à l'absence de différences significatives entre les groupes folates et placebo [72].

Même si l'administration de 35mg de folates par semaine réduit de 20% l'aire sous la courbe de la concentration du MTX [80]. Ces conclusions ont été confortées depuis : absence d'incidence nette d'une supplémentation sur l'amélioration clinique [81-83] (malgré des doutes induits par certaines études [84]), du moins quand les folates sont donnés à peu près [85] dose pour dose, et intérêt des folates pour réduire la fréquence des signes digestifs [82-83, 86] et des anomalies biologiques hépatiques [83, 86-87]. Il a aussi été montré que cette co-prescription de folates contrecarrait l'élévation des taux d'homocystéine induite par le MTX [88-89]. Van Ede [83] a récemment randomisé 434 PR actives traitées par MTX en trois groupes : un groupe recevant 1mg/jour

d'acide folique, un groupe recevant 7,5mg/semaine d'acide folinique, et un groupe recevant un placebo, doses doublées à partir de 15mg/semaine de MTX. Trente-huit pour cent des patients du groupe placebo ont interrompu leur traitement du fait d'une mauvaise tolérance (essentiellement une plus grande fréquence de cytolyses hépatiques), versus 17% du groupe acide folique, et 12% du groupe acide folinique [83]. Aucune autre différence significative n'a été notée, tant en ce qui concerne la survenue d'autres effets indésirables (y compris les stomatites et les effets digestifs mineurs) qu'en ce qui concerne l'efficacité du MTX sur le contrôle de la PR, mis à part l'augmentation des doses de MTX de près de 3mg dans le groupe acide folique.

5 - Etude du maintien à long terme du MTX dans le traitement des PR

Selon les travaux les taux étaient de 62% à trois ans [24], 64% à 5 ans [26], et 38% à 11 ans [25] ; de 89 % à 2 ans, 73% à 5 ans, et 59% à 8 ans [27] ; de 75% à un an [30], 70% à un an [29], 62 % à 8 ans [28], et 66% à trois [31]. Une étude a recueilli le devenir de 460 PR traitées par MTX par 6 rhumatologues libéraux australiens depuis 1986. Au terme de 12 ans, 53% des patients prenaient encore ou à nouveau du MTX [32]. Toutefois 15% des patients avaient arrêté pendant au moins trois mois le MTX durant ce délai de 12 ans. De plus sur les 38% patients n'ayant jamais arrêté, seulement 17% prenaient le MTX en monothérapie [32]. D'autres ont aussi observé que la meilleure maintenance initiale du MTX (50% des PR encore traitées à trois ans, versus 33% des patients sous sels d'or ou antimalariques et 25% de ceux sous salazopyrine) tendait à diminuer ou disparaître au fil du temps [90]. Les facteurs influençant la maintenance du MTX ont été analysés chez 437 PR dont la durée de maintenance moyenne en monothérapie avait été de 41 mois (52 mois en tenant compte de la prise en association avec d'autres traitements de fond) [91]. Pour De la Mata et al la médiane était de 51 mois pour le MTX versus 40 mois pour l'azathioprine, 35 mois pour les sels d'or injectables et 16 mois pour la D-pénicillamine [92]. Ceci fait du MTX le traitement d'ancrage des PR, pour autant qu'il ne soit pas interrompu pour des motifs plus psychologiques qu'objectifs [93], du fait d'une impatience de résultats probants (alors que la durée entre l'introduction du MTX et le moment où les patients en tirent le plus de bénéfice était de 30 mois dans une étude récente de 437 PR sous MTX [94]).

En 1997 dans les PR évolutives, le premier traitement choisi était le MTX pour 79% des rhumatologues

américains et 69% des canadiens [95]. Toutefois un traitement de fond n'était en 1993-1995 pris aux USA que par 44% des PR, l'augmentation notée depuis 1980 étant surtout due à un recours croissant au MTX, pris en 1995 par 27% des PR américaines [96]. Un travail recueillant les points de vue de 645 rhumatologues américains concernant l'efficacité des traitements de fond a montré que ceux-ci plaçaient en premier le MTX [97]. Même en 2001, le MTX restait le traitement de référence aux USA pour les rhumatologues questionnés, devant l'etanercept et l'infliximab, réserves faites des PR les plus sévères [98]. En France, l'enquête de Sany et al [99] menée auprès de 373 rhumatologues ayant prospectivement colligé leurs prescriptions pour 1629 PR (évoluant depuis 8 ans en moyenne) a montré qu'en 1996, sur les 78% de patients avec un traitement de fond (dont seulement 6% en combinaison), le MTX était également de loin le plus prescrit (45%), suivi par l'hydroxychloroquine (17%), les sels d'or injectables (16%), la salazopyrine (12%), la tiopronine (9%) et la d-Pénicillamine (6%) [99]. La toute récente enquête PRACTIS sur 1109 PR prises en charge dans 82 centres hospitaliers français confirme ceci : le MTX était en cours chez 54% des patients (versus 72% prenant des corticoïdes), et 75% avaient eu du MTX depuis le début de leur maladie (versus 53% ayant eu des sels d'or) [100].

6 - Effet du MTX sur la prévention des lésions radiologiques

Les premières études suggéraient que les lésions radiologiques continuaient à progresser, sans différences à cet égard avec les autres traitements de fond [101] à l'exception de l'auranofin [102], un petit nombre seulement voyant leurs lésions se 'cicatriser' [103]. Chez 60/453 PR de l'étude de Bologna et al traitées en moyenne pendant 21+/-17,5 mois une dégradation nette du score de Larsen avait été observée pour l'ensemble des 60 patients, même si il n'avait pu être mis en évidence de progression dans 23/60 cas [28]. Dans le sous-groupe de 18 patients de Kremer encore sous MTX au terme de 90 mois de suivi, la dégradation des anomalies radiologiques était devenue significative à partir de la 5ème année en ce qui concerne les chondrolyses, et à partir de la 8ème année en ce qui concerne les érosions [29]. De même dans l'étude d'Hanrahan et al, où des radiographies avaient été pratiquées au début du traitement et à 2 ans chez 47/128 patients, la progression n'avait été que minime ou nulle (aggravation < ou = à 1 unité Sharp 1985) dans 18/47 cas (38%) [42]. Rau et al ont conclu à une moindre vitesse de progression du score de Larsen

sous MTX (de 0,005/mois durant la période de traitement par MTX versus 0,01 durant la période préalable) [104]. En fait seules quelques études récentes sont d'assez bonne méthodologie. Rich et al ont suivi 24 PR (au diagnostic) traitées par MTX pendant 10 mois, les radiographies de mains et de pieds ayant été lues en insu par deux lecteurs successifs [105]. Une progression radiologique a été notée (avec un recul moyen de 12 mois) chez 12 patients, et plus souvent dans le sous-groupe des 11/24 qui avaient des érosions au début de l'étude (73% versus 31%) ($p = 0,049$) [105]. Les auteurs montpelliérains [106] ont de même étudié en insu la progression radiologique de 29 PR débutantes traitées par MTX. Au terme de 13 +/- 3,8 mois le score de Larsen a cru de 15,8 +/- 15,8 à 23,8 +/- 17,2 (soit une progression annuelle de 7,4 points), et celui de Sharp de 4,4 +/- 7,2 à 8 +/- 11,4 (soit une progression annuelle de 3,3 unités) [106]. Enfin et surtout, deux travaux comparant le leflunomide au MTX ont comporté une étude rigoureuse de la progression des lésions sous ces traitements, et pu comparer celle-ci à court terme avec celle survenant dans un groupe placebo [46-47, 107-108]. Dans l'étude de Strand et al des radiographies des mains et des pieds ont été obtenues à la première visite et à 1 an pour 305/482 patients, et à la date de sortie d'étude pour 471/482 patients [46]. Une vitesse 'attendue' de progression du score a été déterminée en divisant le score radiologique moyen de chaque groupe par la durée préalable moyenne d'évolution de ces PR, soit 3,50 (groupe MTX), 3,30 (groupe leflunomide) et 3,68 (groupe placebo). En fait la progression observée après un an de traitement en insu chez les patients ayant bénéficié de radiographies n'a été que de 0,88 +/- 3,3 (groupe MTX) (138 patients avec radiographies /182) et 0,53 +/- 4,5 (groupe leflunomide) (131 patients/182) à comparer au 2,16 +/- 4,0 du groupe placebo (83 patients/118). Ces moindres progressions radiologiques dans les groupes MTX ($p = 0,02$) et leflunomide ($p < 0,01$) par rapport au groupe placebo étaient statistiquement significatives [46]. Dans l'étude d'Emery et al [47] comparant MTX et leflunomide, les clichés ont été relus en insu par le Dr Larsen au moyen de son score au terme d'un an de traitement. Une progression radiologique modérée a été notée dans les deux groupes (MTX et leflunomide) mais a été minime dans les deux bras : passage du score de Larsen de 1,25 +/- 0,48 à seulement 1,28 (501 patients sous leflunomide) et de 1,29 +/- 0,45 à 1,32 (498 patients sous MTX) [47]. Ainsi, si le MTX ne peut le plus souvent bloquer complètement la progression des lésions radiologiques, il freine indéniablement celle-ci chez la majorité des patients.

7 - Place du MTX dans les associations de traitements de fond

De nombreuses combinaisons ayant déjà été tentées, dont la plupart ont inclus le MTX, tant dans des stratégies d'escalade ('step-up') que de désescalade ('step-down'), avec ou sans corticoïdes [109-111]. L'intérêt à long terme de ces associations reste difficile à évaluer : si les premières études à court terme se voulaient plutôt optimistes, soulignant l'absence de majoration nette de toxicité à court terme liée à ces co-prescriptions [111-113], le recul du temps suggère qu'en terme d'efficacité ces combinaisons ne sont souvent ni synergiques ni additives, et que l'amélioration éventuelle reste modeste par rapport à la monothérapie d'ancrage (le plus souvent le MTX) [114-116], sinon nulle. Dans une synthèse récente de Garrood et Scott [117], les auteurs ont recensé 18 études contrôlées de bonnes qualités méthodologiques, portant sur 2221 PR. L'apport de la combinaison sur les paramètres cliniques n'était très nettement positif que dans 2/18 études (dont la combinaison methotrexate et ciclosporine) [118], restait modeste dans 6/18 études, tandis qu'aucune différence significative n'était notée dans 10/18 études [117]. La toxicité à long terme de ces associations reste également mal connue [119] et n'apparaît pas toujours d'emblée. Ceci vaut par exemple pour l'accroissement du risque d'hépatopathies graves lors des traitements combinés par leflunomide et MTX [120-121] et de l'élévation plus marquée du taux d'homocystéine lors des co-traitements par MTX et sulfasalazine [122]. Ces réserves ne valent peut-être pas autant pour le sous-groupe des PR débutantes où certaines études ont conclu à un apport net de la combinaison de MTX avec d'autres molécules (essentiellement la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine) [82,123] au moins par rapport à la salazopyrine en monothérapie. Toutefois ces résultats favorables n'ont pas été constatés dans d'autres études, dont celle de Proudman et al qui n'ont pas noté de différences dans les PR débutantes entre MTX+ciclosporine+corticoïdes et salazopyrine [124], et celle de Dougados et al entre salazopyrine+MTX versus l'un de ces deux traitements, malgré une tendance en faveur de l'association [125]. Par ailleurs beaucoup d'incertitudes persistent sur le bien-fondé de ces associations à long terme, si bien que d'autres études seront très bienvenues [126].

8 - Etudes consacrées au MTX dans la PR débutante

Il n'y a pas d'étude en double-insu contre placebo du MTX dans le contexte des PR débutantes. Par contre plusieurs études ont comparé dans ce contexte le MTX en monothérapie à d'autres traitements de fond. Celle de Dougados et al déjà citée [125], n'a pas noté de différences entre MTX et salazopyrine. Il en est de même dans l'étude d'Haagsma sur 105 PR débutantes comparant MTX et salazopyrine [126]. Les résultats de l'étude de Rau comparant MTX à 15 mg par semaine et les sels d'or injectables à 50mg par semaine chez 174 PR érosives débutantes n'ont pas mis en évidence de différences d'efficacité à un an malgré une petite supériorité des sels d'or, notamment en ce qui concerne l'obtention de rémission (24% contre 11% dans le groupe MTX). Certes les résultats ont été surtout exprimés en 'compléteurs' alors que 34/87 (39%) patients du groupe sels d'or avaient du arrêter leur traitement, versus 14/87 (16%) patients du groupe MTX [127]. Toutefois ces mêmes auteurs ont ensuite précisé qu'à 18 mois les résultats étaient statistiquement équivalents, mais toujours plus en faveur des sels d'or, car certaines améliorations cliniques durables avaient pu être notées chez les patients ayant développé un effet indésirable sous sels d'or [128]. Une étude en double-insu comparant l'etanercept au MTX à 20 mg par semaine dans les PR débutantes n'a de même pu mettre en évidence de différences cliniquement significatives entre les deux molécules [129]. En ce qui concerne l'infliximab, si l'intérêt de prescrire du MTX préalablement puis conjointement avec l'infliximab a été établi à partir d'une étude sur des PR anciennes [130] et que la co-prescription d'infliximab et de MTX chez des patients résistant au MTX a montré son efficacité [131] par rapport à la poursuite du seul MTX, il n'a pas encore été démontré dans des études randomisées MTX à 20mg/ semaine versus infliximab que l'infliximab avait une efficacité clinique supérieure, tant dans les PR établies que dans les PR débutantes.

REFERENCES

- 1- Albert DA, Aksentijevich S, Hurst S, Fries JF, Wolfe F. Modeling therapeutic strategies in rheumatoid arthritis : use of decision analysis and Markov models. *J Rheumatol* 2000; 27: 644-652.
- 2- Kremer JM. Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 695-706.
- 3- Lann RFJM, van Riel PLCM, van de Putte LBA. Leflunomide and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol* 2001 ; 13 : 159-163.
- 4- Alarcon GS. Methotrexate use in rheumatoid arthritis. A clinician's perspective. *Immunopharmacology* 2000 ; 47 : 259-271.
- 5- Van Ede AE, Laan RFJM, Blom HJ, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis : an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum* 1998 ; 27 : 277-292.
- 6- Furst DE. The rationale use of methotrexate in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1196-1204.
- 7- Kremer JM. Historical overview of the treatment of rheumatoid arthritis with an emphasis on methotrexate. *J Rheumatol* 1996; 23: 34-37.
- 8- Bannwarth B, Vernhes J, Schaeffer T, Dehais J. The facts about methotrexate in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum* 1995; 62: 471-473.
- 9- Bannwarth B, Labat L, Moride Y, Schaeffer T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs* 1994; 47: 25-50.
- 10- Suarez-Almazor ME, Belseck E ; Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford Update Software.*
- 11- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials : is blinding necessary ? *Control Clin Trials* 1996 ; 17 : 1-12.
- 12- Andersen PA, West SG, O'Dell JR, Via CS, Claypool RG, Kotzin BL. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1985 ; 103 : 489-496.
- 13- Furst DE, Erikson N, Clute L, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler JA. Adverse experience with methotrexate during 176 weeks of a longterm prospective trial in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990 ; 17 : 1628-1635.
- 14- Pinheiro GRC, Helfenstein M Jr, Ferraz MB, Atra E. Estudo controlado e randomizado a curto prazo com metotrexato na artrite reumatoide. *Rev Ass Med Brasil* 1993 ; 39 : 91-94.
- 15- Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 1985 ; 312 : 818-822.
- 16- 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 randomised controlled trial. *Arthritis Rheum* 1985 ; 28 : 721-730.
- 17- Thompson RN, Watts G, Edleman J, Esdaile J, Russell AS. A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984 ; 11 : 760-763.
- 18- Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis trial investigator group. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 1984-1992.
- 19- Tugwell P, Welch V, Suarez-Almazor M, Shea B, Wells G. Efficacy and toxicity of old and new disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (suppl 1): i32-i35.
- 20- Health and public policy committee, HPPC and American college physicians ACP 1987. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 418-419.
- 21- Tugwell P, Bennett K, Gant M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications, efficacy, and safety. *Ann Intern Med* 1987; 107: 358-366.
- 22- Tugwell P, Bennett K, Gant M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1989; 110: 581-583.
- 23- Tugwell P, Bennett K, Gant M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications, efficacy, and safety. *Ann Intern Med* 1987; 107: 358-366.
- 24- Tugwell P, Bennett K, Gant M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1989; 110: 581-583.
- 25- Weinblatt ME, Trentham DE, Fraser PA, Holdsworth DE, Falchuk KR, Weissman BN, et al. Long-term prospective trial of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 167-175.
- 26- 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 : 238-242.

- 27-** 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: 1492-1498.
- 28-** Bologna C, Viu P, Picot MC, Jorgensen C, Sany J. Long-term follow-up of 453 rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate : an open, retrospective, observational study. *Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 535-540.
- 29-** Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35 : 138-145.
- 30-** Rau R, Schleusser B, Herborn G, Karger T. Longterm treatment of destructive rheumatoid arthritis with methotrexate. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 1881-1889.
- 31-** Mielants H, Veys EM, van der Straeten C, Ackerman C, Goemaere S. The efficacy and toxicity of a constant low dose of methotrexate as a treatment for intractable rheumatoid arthritis : an open prospective study. *J Rheumatol* 1991 ; 18 : 978-983.
- 32-** Ho M, Lavery B, Pullar T. The risk of treatment. A study of rheumatoid arthritis patients'attitudes. *Br J Rheumatol* 1998;37: 459-460.
- 33-** Fraenkel L, Bogardus S, Concato J, Felson D. Unwillingness of rheumatoid arthritis (RA) patients to accept the risk of adverse effects (AES). *Arthritis Rheum* 2000 ;43 (9Suppl) :S141.
- 34-** Alarcon GS, Tracy IC, Blackburn WD Jr. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 671-676.
- 35-** Sandoval DM, Alarcon GS, Morgan SL. Adverse events in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 1995 ; 34: 49-56.
- 36-** RA clinical trial archive group. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 218-223.
- 37-** Bannwarth B, Vernhes J, Schaeferbeke T, Dehais J. The facts about methotrexate in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum* 1995; 62: 471-473.
- 38-** Alarcon GS, Tracy IC, Strand GM, Singh K, Macaluso M. Survival and drug discontinuation analyses in a large cohort of methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995 ; 54: 708-712.
- 39-** Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis : toxicity issues. *Br J Rheumatol* 1996 ; 35 : 403-406.
- 40-** van Ede A, Laan RFJM, Blom HJ, de Abreu RA, van de Putte LBA. Methotrexate in rheumatoid arthritis : an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Seminars Arthritis Rheum* 1998 ; 27 : 277-292.
- 41-** McKendry RJR, Dale P. Adverse effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 1850-1856.
- 42-** Hanrahan PS, Scrivens GA, Russell AS. Prospective long term follow-up of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis : Toxicity, efficacy and radiological progression. *Br J Rheumatol* 1989 ; 28 : 147-153.
- 43-** Kremer J. Safety, efficacy, and mortality in a long-term cohort of patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate : follow-up after a mean of 13,3 years. *Arthritis Rheum* 1997 ;40 : 984-985.
- 44-** Wluka A, Buchbinder R, Mylvaganam A, Hall S, Harkness A, Lewis D, et al. Longterm Methotrexate use in rheumatoid arthritis : 12 year followup of 460 patients treated in community practice. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 1864-1871.
- 45-** Buchbinder R, Hall S, Sambrook PN, Champion GD, Harkness A, Lewis D, et al. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis : a life table review of 587 patients treated in community practice. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 639-644.
- 46-** Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 2542-2550.
- 47-** Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000 ;39 : 655-665. reactions. *J Rheumatol* 2000 ;27 : 1171-1177.
- 48-** Blomqvist P, Feletelius N, Ekbohm A, Klareskog L. Rheumatoid arthritis in Sweden. Drug prescriptions, costs, and adverse drug reactions. *J Rheumatol* 2000 ;27 : 1171-1177.
- 49-** Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Isomäki H : Death attributed to antirheumatic medication in a nationwide series of 1,666 patients with rheumatoid arthritis who have died. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 2214-2217.
- 50-** Hilliquin P, Renoux M, Perrot S, Puechal X, Menkes CJ. Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996 ; 35 : 441-445.
- 51-** Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, Kaymakcian MV, Macaluso M, Cannon GW, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1829-1837.
- 52-** Beyeler C, Jordi B, Gerber NJ, Im Hof V. Pulmonary function in rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate : a longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1996 ; 35 : 446-452.
- 53-** Berthelot JM, Maugars Y, Hamidou M, Chiffolleau A, Barrier J, Grolleau JY, Prost A. Pancytopenia and severe cytopenia induced by low-dose methotrexate. Eight case-reports and a review of one hundred cases from the literature (with twenty-four deaths). *Rev Rhum [Engl. Ed]* 1995 ;62 : 477-486.
- 54-** Gutierrez-Urena S, Molina JF, garica CO, Cuellar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 272-276.
- 55-** Nygaard H. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis : comment on the article by Gutierrez-Urena et al. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 194-195.
- 56-** Kassai A, Rautenstrauch H. Incidence of pancytopenia with methotrexate treatment of rheumatoid arthritis in Germany : comment on the article by Gutierrez-Urena et al. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 195.
- 57-** 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 : 14-21.
- 58-** Jones M, Symmons D, Finn J, Wolfe F. Does exposure to immunosuppressive therapy increase the 10 year malignancy and mortality risks in rheumatoid arthritis ? A matched cohort study. *Br J Rheumatol* 1996 ; 35 : 738-745.
- 59-** Landewe RB, van den Borne BE, Breedveld FC, Dijkmans BA. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet* 2000 ; 355 : 1616-1617.
- 60-** Slot O. Changes in plasma homocysteine in arthritis patients starting treatment with low-dose methotrexate subsequently supplemented with folic acid. *Scand J Rheumatol* 2001 ; 30 : 305-307.
- 61-** Buchbinder R, Wluka A, Jolley D, Hall S, Harkness A, Lewis D, et al. Incidence of malignancy in a cohort of rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate in community practice. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 (9-Suppl): S-172 (Résumé).
- 62-** Beauparlant P, Papp K, Haraoui B. The incidence of cancer associated with the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1999 ; 29 : 148-158.
- 63-** Georgescu L, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis : what is the evidence of a link with methotrexate ? *Drug Saf* 1999; 1999: 475-487.
- 64-** Dawson TM, Starkebaum G, Wood BL, Wilkens RF, Gown AM. Epstein-Barr virus, methotrexate, and lymphoma in patients with rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome : case series. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 47-53.
- 65-** Bologna C, Picot MC, Jorgensen C, Viu P, Verdier R, et Sany J. Study of eight cases of cancer in 426 rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1997 ; 56 : 97-102.
- 66-** Moder KG, Tefferi A, Cohen MD, Menke DM, Luthra HS. Hematologic malignancies and the use of methotrexate in rheumatoid arthritis : a retrospective study. *Am J Med* 1995 ; 99 : 276-281. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 329-335.

- 67-** Walker AM, Funch D, Deryer NA, Tolman KG, Kremer J, Alarcon GS, et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 329-335.
- 68-** Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, Wilkens RF, Furst DE, Williams HJ, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 316-328.
- 69-** Ruderman EM, Crawford JM, Maier A, Liu JJ, Grvallese EM, Weinblatt ME. Histologic liver abnormalities in an autopsy series of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 210-213.
- 70-** Boerbooms AM, Kerstens PJ, van Loenhout JW, Mulder J, van de Putte LB. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 411-421.
- 71-** Schnabel A, Herlyn K, Burchardi C, Reinhold-Keller E, Gross WL. Long-term tolerability of methotrexate at doses exceeding 15mg per week in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996; 15: 195-200.
- 72-** Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford Udpate Software.*
- 73-** Buckley LM, Vacek PM, Cooper SM. Administration of folinic acide after low dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990 ; 17 : 1158-1161.
- 74-** Hanrahan PS, Russell AS. Concurrent use of folinic acid and methotrexate in rheumatoid arthriis. *J Rheumatol* 1988 15 : 1078-1080.
- 75-** Joyce DA, Will RK, Hoffman DM, Laing B, Blackbourn SJ. Exacerbation of rheumatoid arthritis in patients treated with methotrexate after administration of folinic acid. *Ann Rheum Dis* 1991 ; 50 : 913-914.
- 76-** Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, Alarcon GS. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis : implication for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 441-446.
- 77-** Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Young PK, Austin JV, Krumdieck CL, Alarcon GS. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 9-18.
- 78-** Shiroky JB, Neville C, Esadile JM, Choquette D, Zummer M, Hazeltine M, et al. Low-dose methotrexate with leucovorin (folinic acid) in the management of rheumatoid arthritis. Results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 795-803.
- 79-** Weinblatt ME, Maier AL, Coblyn JS. Low dose leucovorin does not interfere with the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis : an 8 week randomized placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 950-952.
- 80-** Bressolle F, Kinowski JM, Morel J, Pouly B, Sany J, et al. Folic acid alters methotrexate availability in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 2110-2114.
- 81-** Hunt PG, Rose CD, Mcllvain-Simpson G, Tejani S. The effects of daily intake of folic acide on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 2230-2232.
- 82-** Griffith SM, Fisher J, Clarke S, Montgomery B, Jones PW, Saklatvala J, et al. *Rheumatology* 2000 ; 39 : 1102-1109.
- 83-** Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, vand 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 Rheum* 2001 ; 44 : 1515-1524.
- 84-** Schiff MH. Leflunomide versus methotrexate. A comparison of the European and American experience. *J Rheumatol* 1999 28 (Suppl 112: 31-35).
- 85-** Endersen GK, Husby G. Folate supplementation during methotrexate treatment of patients with rheumatoid arthritis. An update and proposals for guidelines. *Scand J Rheumatol* 2001 ; 30 : 129-134.
- 86-** Ravelli A, Migliavacca D, Viola S, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. Efficacy of folinic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999 ; 17 : 625-627.
- 87-** Suzuki Y, Uehara R, Tajima C, Noguchi A, Ide M, Ichikawa Y, et al. Elevation of serum hepatic aminotransferases during treatment of rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate. Risk factors and response to folic acid. *Scand J Rheumatol* 1999 ; 28 : 273-281.
- 88-** Morgan SL, Baggott JE, Lee Y, Alarcon GS. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis : implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 441-446.
- 89-** Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL, van't Hof MA, Giesendorf BA, van Oppenraaij-Emmerzaal C, et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentration in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999 ; 58 : 79-84.
- 90-** Galindo-Rodriguez G, Avina-Zubieta JA, Russell AS, Suarez-Almazor ME. Disappointing longterm results with disease modifying antirheumatic drugs. A practice based study. *J Rheumatol* 1999; 26: 2291-2293.
- 91-** Ortendahl M, Schettler JD, Fries JF. Factors influencing length of time taking methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1139-1147.
- 92-** De La Mata J, Blanco FJ, Gomez-Reino JJ. Survival analysis of disease modifying antirheumatic drugs in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995 ; 54: 881-885.
- 93-** Listing J, Alten R, Brauer D, Eggens U, Gromnica-Ihle E, Hagemann D, et al. Importance of psychological well being and disease activity in termination of an initial DMARD therapy. *J Rheumatol* 1997; 24: 2097-2105.
- 94-** Ortendahl M, Holmes T, Schettler J, Fries JF. The methotrexate therapeutic response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 (9-Suppl): S-143 (Résumé).
- 95-** Maetzel A, Bombardier C, Strand V, Tugwell P, Wells G. How Canadian and US rheumatologists treat moderate or aggressive rheumatoid arthritis: a survey. *J Rheumatol* 1998; 25: 2331-2338.
- 96-** Ward MM. Trends in the use of disease modifying antirheumatic medications in rheumatoid arthritis, 1980-1995: results from the National Ambulatory Medical Care Surveys. *J Rheumatol* 1999; 26: 546-550.
- 97-** Wolfe F, Albert DA, Pincus T. A survey of United States rheumatologists concerning effectiveness of disease-modifying antirheumatic drugs and prednisone in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1998; 11: 375-381.
- 98-** Erkan D, Yazici Y, Fields T, Harrison MJ, Paget SA. 2000 versus 2001 : is there any change in rheumatologists'optimal choice of first-line rheumatoid arthritis (RA) therapy ? *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 (9-Suppl): S-320 (Résumé).
- 99-** Sany J, Dropsy R, Daures JP. Cross-sectional epidemiological survey of rheumatoid arthritis patients seen in private practice in France. Descriptive results (1629 cases). *Rev Rhum Eng Ed* 1998; 65: 462-470.
- 100-** Sany J, Bourgeois P, Saraux A, Durieux S, Lafuma A, Fagnani F, et al. Aspects actuels de la polyarthrite rhumatoïde en France : résultats I de l'étude PRACTIS. *Rev Rhum* 2001; 68 : 966 (Résumé).
- 101-** Alarcon GS, Lopez-Mendez A, Walter J, Boerbooms AMT, Russell AS, Furst DE, et al. Radiographic evidence of disease progression in methotrexate treated and non methotrexate disease modifying antirheumatic drug treated rheumatoid arthritis patients : a meta-analysis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1868-1873.

- 102-** Lopez-Mendez A, Daniel WW, Reading JC, Ward JR, Alarcon GS. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients enrolled in the Cooperative studies of the Rheumatic Diseases Program randomised clinical trial of methotrexate, auranofin, or a combination of the two. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 1364-1369.
- 103-** Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD, Sosman JL, Aliabadi JL, Baker N, et al. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results of a 36-week randomised trial comparing methotrexate and auranofin. *Arthritis Rheum* 1993, 36: 613-619.
- 104-** Rau R, Herborn G, Karger T, Werdier D. Retardation of radiologic progression in rheumatoid arthritis with methotrexate therapy. A controlled study. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 1236-1244.
- 105-** Rich E, Moreland LW, Alarcon GS. Paucity of radiographic progression in rheumatoid arthritis treated with methotrexate as the first disease modifying antirheumatic drug. *J Rheumatol* 1999; 26: 259-261.
- 106-** Maravic M, Bologna C, Daures JP, Jorgensen C, Combe B, Sany J. Radiologic progression in early rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 262-267.
- 107-** Leflunomide RA investigators group : Schiff M, Kaine J, Strand V, Sharp J. X-ray analysis of 12 months treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared to placebo or methotrexate. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41, S155.
- 108-** Sharp J, 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 : 495-505.
- 109-** Verhoeven AC, Boers M, Tugwell P. Combination therapy in rheumatoid arthritis: updated systematic review. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 612-619.
- 110-** Berthelot JM, Saraux A, Maugars Y, Prost A, Le Goff P. Is combination second-line therapy in rheumatoid arthritis more aggressive than helpful ? *Rev Rhum Engl Ed* 1999; 66: 224-228.
- 111-** 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 : 1287-1291.
- 112-** Stein CM, Pincus T. Combination treatment of rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17 (Suppl 18): S47-S52.
- 113-** Pincus T, O'Dell JR, Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 768-774.
- 114-** Rau R, Schleusser B, Herborn G, Karger T. Longterm combination therapy of refractory and destructive rheumatoid arthritis with methotrexate (MTX) and intramuscular gold or other disease modifying antirheumatic drugs compared to MTX monotherapy. *J Rheumatol* 1998; 25: 1485-1492.
- 115-** Rau R. Combination DMARD treatment with parenteral gold and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17 (6 Suppl 18) : S83-S90.
- 116-** Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, Apras S, Kiraz S, Ertenli I et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17 : 699-704.
- 117-** Garrood T, Scott DL. Combination therapy with disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2001; 15: 543-61.
- 118-** 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. The Methotrexate-Cyclosporine combination study group. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1843-1851.
- 119-** Capell HA. Disease modifying antirheumatic drugs: longterm safety issues. *J Rheumatol Suppl* 2001; 62: 10-15.
- 120-** Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1322-1328.
- 121-** Weinblatt ME, Dixon JA, Falchuk KR. Serious liver disease in a patient receiving methotrexate and leflunomide. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2609-2611.
- 122-** Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila 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: 1568-1573.
- 123-** Mottonen TT, Hannonen PJ, Boers M. Combination DMARD therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17 (6 Suppl 18): S59-S65.
- 124-** Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C, Griffiths B, Green MJ, McGonagle D, et al. Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomised study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intra-articular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1809-1819.
- 125-** Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis : a randomised, controlled, double-blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 220-225.
- 126-** Goekoop YP, Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BA. Combination therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 177-183.
- 127-** Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis : a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 1082-1088.
- 128-** Menninger H, Herborn G, Sander O, Blechschmidt J, Rau R. A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998 ; 37 : 1060-1068.
- 129-** 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 : 1586-1593.
- 130-** 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 alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 1552-1563.
- 131-** 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 : 1594-1602.

Le léflunomide

Bernard COMBE

PHARMACOLOGIE

Le léflunomide est un dérivé isoxazole. Le léflunomide (HWA 486) est une pro-droge qui est in vivo immédiatement transformée en son métabolite actif majeur (A771726) responsable de la quasi totalité de ses effets pharmacologiques.

Il existe un cycle entéro-hépatique et ce métabolisme s'effectue au niveau des cellules hépatiques et des cellules intestinales.

1°) Mode d'action :

Le mode d'action principal du léflunomide est connu (1). Il inhibe la dihydro-orotate déshydrogénase qui est un enzyme clé de la voie de biosynthèse de novo des pyrimidines. L'inhibition de cette enzyme réduit la synthèse d'ADN et d'ARN cellulaire. L'inhibition de la DHODH produit une réduction du pool des pyrimidines à l'origine d'un arrêt du cycle cellulaire des cellules sensibles, notamment des lymphocytes T activés. Ceux-ci utilisent 8 fois plus la voie des pyrimidines que celle des purines lors de leur prolifération.

Ce mode d'action du léflunomide est à rapprocher du rôle clé des lymphocytes T dans la pathogénie de la PR et explique que les premiers essais cliniques de ce nouveau médicament réalisés chez l'homme l'aient été dans la PR. A noter qu'il existe une voie de récupération des pyrimidines, ce qui permet d'éviter une cytotoxicité vis-à-vis des autres types cellulaires.

2°) Léflunomide et modèles animaux

Le léflunomide a été utilisé avec succès dans de nombreux modèles animaux de maladies autoimmunes et en particulier dans l'arthrite induite par l'adjuvant chez le rat, l'arthrite induite par le collagène de type II chez la souris, l'arthrite induite par des protéoglycannes chez la souris (1).

EFFICACITE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

1°) Etudes de phase II

Sept études de phase II ont été réalisées, dont une étude pivot contrôlée en double aveugle (5, 10, 25 mg/jour contre placebo) (2). Quatre cent deux patients atteints de PR ont été traités pendant 6 mois. L'efficacité a été confirmée contre placebo, la dose la

plus efficace étant celle de 25 mg/jour. Cependant, à cette dose, les effets secondaires étaient plus importants, notamment les diarrhées. Grâce à un modèle d'adaptation de posologie, la dose optimale retenue est celle de 20 mg par jour qui sera utilisée dans toutes les études ultérieures.

2°) Etudes cliniques de phase III :

Cette phase va comporter 3 études multicentriques internationales contrôlées en double aveugle (3,4,5).

L'étude US 301 (n = 482 patients) a comparé le léflunomide au placebo et au méthotrexate (MTX) sur une période de 12 mois aux Etats-Unis et au Canada (3)

L'étude MN 301 (n = 358) a comparé le léflunomide au placebo et à la sulfasalazine sur une période de 6 mois avec une extension à 12 mois pendant laquelle le groupe placebo a reçu de la sulfasalazine. Cette étude a été menée essentiellement en Europe mais également en Afrique du Sud, Australie et Nouvelle-Zélande (4). L'étude MN 302 (n = 999) a comparé le léflunomide et le MTX sur une période de 12 mois en Europe et en Afrique du Sud (5). Dans les trois études, le léflunomide a été administré à 100 mg par jour pendant 3 jours puis à 20 mg par jour en une prise. La sulfasalazine a été administrée à 2 g par jour dans l'étude MN 301 et le MTX à une posologie de 7,5 à 15 mg par semaine dans les études US 301 (moyenne = 10,6 mg) et MN 302 (moyenne = 11,1 mg). De l'acide folique a été administré conjointement au MTX à 2 mg par jour de manière systématique dans l'étude américaine et n'a pas été administré dans l'étude européenne.

L'ancienneté moyenne de la PR a varié selon les études de 3,7 à 7,6 ans. Environ 40 % des patients inclus dans les 3 études avaient une PR évoluant depuis moins de 2 ans. Soixante à 70 % des patients avaient du facteur rhumatoïde dans le sérum. En moyenne un traitement de fond avait été administré au préalable mais près de 40 % des patients n'en avaient jamais reçu avant l'entrée dans l'étude. Dans les études comportant du MTX ou de la sulfasalazine, les patients n'avaient jamais reçu l'un de ces médicaments auparavant.

Le critère d'efficacité clinique principal était le taux de répondeurs selon les critères de l'ACR 20 %. Selon ces critères, 51 à 55 % des patients traités par le léflunomide étaient répondeurs. Il y avait une différence significative par rapport au placebo (p < 0,01). Il n'y avait pas de différence par rapport à la sulfasalazine. Dans l'étude US 301, le léflunomide était légèrement supérieur au MTX alors que, dans l'étude MN 302, le MTX était supérieur au léflunomide (p < 0,05). Ces résultats étaient retrouvés pour tous les critères cliniques évalués, c'est-à-dire le nombre d'articulations douloureuses, le nombre

d'articulations gonflées, le jugement global d'activité de la PR par le médecin et par le patient. On peut noter, à ce propos, que l'efficacité du léflunomide est significativement plus rapide que les comparateurs.

Les capacités fonctionnelles évaluées par le score HAQ étaient significativement améliorées dans le groupe léflunomide par rapport au placebo ($p < 0,001$) mais également par rapport au MTX ($p < 0,01$) dans l'étude US 301 (6,7) et par rapport à la sulfasalazine ($p < 0,008$) dans l'étude MN 301. Il n'y avait pas de différence entre le léflunomide et le MTX dans l'étude MN 302.

Les paramètres biologiques étaient influencés parallèlement aux paramètres cliniques, notamment la vitesse de sédimentation et la C réactive protéine.

Les 3 études de phase III ont été prolongées sur une deuxième année (5,8,9). En dépit d'un certain nombre de perdus de vue, l'efficacité clinique se confirme à 2 ans avec des résultats en terme de pourcentage de patients répondeurs ACR 20, 50 et 70 identiques aux groupes MTX (5,9). Dans l'étude de Cohen et col. (9) respectivement 85 % et 79 % des patients traités par leflunomide et methotrexate ayant débuté la deuxième année de traitement, sont arrivés au terme des 24 mois de l'étude. Dans cette étude, l'amélioration du score HAQ à 24 mois avec le leflunomide était significativement supérieure à celle du groupe traité par methotrexate. Dans l'étude versus sulfasalazine, l'efficacité observée pendant la première année s'est maintenue jusqu'à 24 mois de traitement avec une amélioration significativement supérieure dans le groupe leflunomide par rapport au groupe sulfasalazine, concernant les critères : amélioration globale par le patient et par le médecin, pourcentage de patients répondeurs ACR 20 (82,2% versus 60%) et le score HAQ (8,10).

Deux cent quatorze patients inclus dans 2 de ces études de phase III et traités par leflunomide ont poursuivi le traitement en ouvert sur une période de 5 ans. En tout, 76,2 % des patients ont terminé l'étude d'extension ouverte (durée moyenne de traitement = 4,6 ans). Les résultats cliniques et fonctionnels obtenus après la première année se sont maintenus jusqu'à la cinquième année, confirmant une bonne maintenance thérapeutique de ce médicament (11). Une étude ouverte récente sur 969 patients a confirmé le bon rapport efficacité-toxicité du leflunomide sur une période de 1 an avec 69% de patients bons ou mauvais répondeurs et 63 % de patients toujours traités par le médicament au bout d'un an (12).

EFFICACITE RADIOLOGIQUE

Dans les 3 études, les clichés radiographiques des patients effectués sur les mains et les pieds ont été lus par la méthode de SHARP modifiée ou par la méthode de Larsen (13,14). Le léflunomide permet de ralentir significativement la progression radiographique sur 1 an par rapport au placebo ($p < 0,01$). Il y a également une tendance favorable par rapport à la sulfasalazine dans l'étude MN 301 mais ceci n'est pas significatif. Dans l'étude US 301, le léflunomide ralentit significativement plus que le MTX la progression radiographique ($p < 0,049$). Il n'y a pas de différence entre les deux produits dans l'étude MN 302 bien que la progression sous MTX soit légèrement inférieure à celle sous léflunomide. L'effet de ralentissement de la progression radiologique se confirme à 2 ans avec une stabilité du score de Larsen dans une étude (14) et une variation comparable du score de Sharp total dans les groupes MTX et leflunomide (9).

TOLERANCE

Le pourcentage d'arrêt pour effet indésirable a été comparable chez les patients traités par leflunomide, sulfasalazine et MTX et légèrement supérieur à ceux sous placebo. Les effets principaux sous leflunomide ont été les effets gastro-intestinaux à type de diarrhée retrouvés dans 26,7 % versus 11,9 % dans les études contre placebo. Dans la plupart des cas, les diarrhées régressent en dépit de la poursuite du léflunomide mais dans 1 à 4 % des cas, elles ont justifié son arrêt. Les nausées sont moins fréquentes que dans le groupe MTX. Une élévation des transaminases hépatiques est retrouvée chez les patients traités par leflunomide dans 5,8 à 10,2 % des cas, supérieur au groupe placebo (2,4 %), comparable aux groupes de patients traités par sulfasalazine et par MTX plus acide folique mais significativement inférieur aux patients traités par MTX seul. L'hypertransaminasémie régresse spontanément ou dès l'arrêt du traitement. De très rares biopsies hépatiques ont été réalisées et n'ont pas montré de lésions de fibrose. Parmi les autres effets secondaires, il faut noter une élévation des rash cutanés (10,8 à 12,4 %) comparable à la sulfasalazine et une fréquence également accrue de perte de cheveux. Une tendance à l'hypertension artérielle (HTA) a été notée dans les groupes Léflunomide mais les nouveaux cas d'HTA n'ont pas été plus fréquents que dans les groupes comparateurs. Les infections sont comparables au groupe placebo et moins importantes que dans le groupe MTX. Il n'a été constaté aucun effet indésirable hématologique, pulmonaire ou rénal significatif, alors qu'il y a eu deux cas d'agranulocytose dans le groupe sulfasalazine, 1 cas de thrombopénie dans le groupe sulfasalazine et un autre dans un groupe MTX.

**Tableau I : Le léflunomide : études de phase II et III
Méthodologies et résultats d'efficacité**

réf	Critères d'inclusion	Critères d'évaluation	Méthodologie générale	Statistiques	Résultat : efficacité
2	- 402 PR - Ancienneté moy. PR : 8,3 ans	Randomisée, double aveugle, 6 mois LEF 5 mg (n=95) LEF 10 mg (n=101) LEF 25 mg (n=104) Placebo (n=102)	- NAD* - NAG* - EG* patients - EG* médecin - HAQ - VS-CRP	ITT Comparaison entre groupes	- Placebo=LEF 5 mg - LEF 10 et 25 mg > 25 > 10 mg sur certaines variables - Efficacité clinique
3 13	- 358 PR - PR de moins de 2 ans 41% - Absence de tt fond antérieur 48% - Ancienneté moy. PR : 7 ans	Randomisée, double aveugle, 6 mois LEF 100 mg puis 20 mg (n=133)* SSZ 2 g (n=133) Placebo (n=92)	- Critères ACR - HAQ - Larsen et Sharp modifié	ITT Comparaison entre groupes	- LEF et SSZ > placebo - Efficacité plus rapide LEF - HAQ : LEF > SSZ
8	- 230 PR - Extension 1 an puis 2 ans étude précédente (sans placebo)	Randomisée, double aveugle, LEF 20 mg (n=80) SSZ 2 g (n=117)	- Critères ACR	ITT Comparaison entre groupes	- LEF > SSZ sur : - ACR 20 - EG patient - EG médecin - HAQ

LEF : léflunomide

SSZ : sulfasalazine

ITT : intention de traitement

* NAD : Nombre Articulations Douloureuses

NAG : Nombre articulations gonflées

EG : Evaluation globale

**Tableau II : Le léflunomide : études de phase II et III
Méthodologies et résultats d'efficacité**

réf	Critères d'inclusion	Critères d'évaluation	Méthodologie générale	Statistiques	Résultat : efficacité
4 7 13	- 482 PR - Ancienneté moy. PR : 6,8 ans - PR de moins de 2 ans : 37,2% - Absence de tt de fond antérieur : 43%	Randomisée, double aveugle, 12 mois LEF 100 mg puis 20 mg/j (n=182) MTX 7,5-15 mg/sem (n=182) Placebo (n=118) + acide folique 2 mg/j Evaluations cliniques et biologiques mensuelles	- Critères ACR - HAQ - Sharp modifié	ITT Comparaison entre groupes	- ACR 20 - LEF 52% - MTX 46% Placebo : 26% (p<0,0) - Efficacité plus rapide LEF vs MTX - Efficacité sur HAQ LEF > placebo et MTX
9	- 380 PR - Extension à 2 ans étude précédente	Randomisée, double aveugle, 6 mois LEF 20 mg/j (n=190) MTX 7,5-15 mg/sem (n=190)	- Critères ACR - HAQ - Sharp modifié	ITT Comparaison entre groupes	- Efficacité clinique et radiologique LEF =MTX - HAQ : LEF > MTX
5 13	- 999 PR - Ancienneté moy. PR : 3,7 ans - PR de moins de 2 ans : 44% - Absence de tt de fond antérieur : 47%	Randomisée, double aveugle, 12 mois LEF 20 mg/j (n=50) MTX 10-15 mg/sem (n=498) Absence d'acide folique	- Critères ACR - HAQ - Sharp modifié	ITT Comparaison entre groupes	- ACR 20 - MTX > LEF - Sharp : MTX = LEF
5		Randomisée, double aveugle LEF 20 mg/j (n=292) MTX 7,5-15 mg/sem (n=320)	- Critères ACR - HAQ - Sharp modifié	ITT Comparaison entre groupes	- Efficacité clinique et radiologique MTX = LEF

LEF : léflunomide

SSZ : sulfasalazine

ITT : intention de traitement

Il y a eu également 4 pneumopathies interstitielles dans les groupes de patients traités par MTX dont 1 ayant entraîné le décès du patient. Une fibrose pulmonaire sous MTX a également été observée. Pendant la deuxième année du traitement, les effets indésirables ont été moins fréquents (5,8,9,15) et aucun nouveau type d'effet secondaire n'a été observé, y compris dans l'extension de l'étude ouverte à 5 ans (11).

ASSOCIATION

Pour le moment, l'association du Léflunomide avec un autre traitement de fond de la PR n'est pas recommandé en Europe (alors qu'il n'y a pas de restriction aux Etats Unis). Des études d'association avec le Méthotrexate et la sulfasalazine sont en cours. Les premiers résultats d'association avec le MTX montrent une efficacité intéressante avec une tolérance satisfaisante mais les données complètes sur ces études ne sont pas encore publiées (16-18).

SURVEILLANCE

La surveillance clinique comporte notamment la recherche de troubles digestifs, cutanés et surtout la surveillance régulière de la pression artérielle.

La surveillance biologique doit comporter NFS plaquettes tous les 15 jours pendant les 6 premiers mois puis tous les 2 mois par la suite. Cette surveillance rigoureuse a été mise en place en dépit de l'absence de toxicité hématologique dans les études cliniques, en raison du mécanisme d'action cellulaire du médicament.

La surveillance biologique doit comporter également une surveillance des transaminases tous les mois pendant les 6 premiers mois puis tous les 2 mois par la suite en raison de l'observation de quelques hépatites sévères en pharmacovigilance.

PLACE DANS LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Le Léflunomide est indiqué dans le cadre de la PR active, quelque soit le degré de sévérité de la maladie, son niveau d'activité ou son stade d'ancienneté. Il peut donc être utilisé aussi bien en traitement de fond de première intention qu'en relais d'autres médicaments. Il n'y a pas d'études spécifiques disponibles dans le traitement des PR débutantes par le Léflunomide. Néanmoins dans les trois études de phase III environ 40% des patients inclus avaient une PR évoluant depuis moins de 2 ans et près de 40% de l'ensemble des patients n'avaient jamais reçu de traitement de fond avant l'entrée dans l'étude. Les données sur les

associations Méthotrexate-Léflunomide et Méthotrexate-Sulfasalazine devraient être disponibles prochainement.

FACTEUR DE COMORBIDITÉ

Le Léflunomide étant tératogène, il est contre-indiqué en cas de grossesse, d'allaitement et chez les femmes en période d'activité génitale ne prenant pas de contraception efficace. Il est également contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au Léflunomide. Il n'y a pas d'autre information dans la littérature quant aux facteurs de comorbidité. Il n'y a notamment pas de restriction à observer vis-à-vis de l'âge. Par précaution, le Léflunomide a une contre-indication relative chez les patients ayant une insuffisance médullaire ou une cytopénie sanguine importante chez les patients ayant une infection sévère évolutive ou une insuffisance rénale ou hépatique sévère.

NIVEAU DE PREUVE DES ETUDES

L'étude de phase II et les deux études de phase 3 randomisées contrôlées contre placebo sont de niveau I. Les trois études randomisées contrôlées contre traitement de fond comparateur (Méthotrexate, sulfasalazine) sont de niveau I (Tableaux 1 et 2).

REFERENCES :

1. Bartlett R.R., Brendel S., Zielinski T., Schorlemmer H.-U. léflunomide, an immunorestoring drug for the therapy of autoimmune disorders, especially rheumatoid arthritis. *Transplantation Proceedings*, 1996, 28, 3074-3078.
2. Madenovic V., Domljan Z., Rozman B. et coll.. Safety and effectiveness of léflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 1595-1603.
3. Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et coll. Efficacy and safety of léflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*, 1999, 353, 259-266.
4. Strand V., Cohen S., Schiff M., Weaver A., Fleischmann R., Cannon G., Fox R., Moreland L., Olsen N., Furst D., Caldwell J., Kaine J., Sharp J., Hurley F., Loew-Friedrich I. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch. Intern Med.*, 1999, 159, 2542-2550.
5. Emery P., Breedveld F.C., Lemmel EM. et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39 : 655-665.
6. Strand V., Tugwell P., Bombardier C., Maetzel A., Crawford B., Dorrier C., Thompson A., Wells G. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum.*, 1999, 42, 1870-1878.
7. Tugwell P., Wells G., Strand V. 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. *Arthritis and Rheum.*, 2000, 43, 506-514.

REFERENCES (suite...) :

8. Scott DL, Smolen JR, Kalden JR, van de Putte LBA, Larsen A, Kvien TK, Schattenkirchner M, Nash P, Oed C, Loew-Friedrich I. 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 : 913-923
 9. Cohen S., Cannon G.W., Schiff M., Weaver A., Fox R., Olsen N., Furst D., Sharp J., Moreland L., Caldwell J., Kaine J., Strand V. Two-year, blinded randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44 : 1984-1992.
 10. Kalden JR., Scott DL., Smolen JS. et al. Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis-Longterm treatment with leflunomide versus sulfasalazine. *J Rheumatol* 2001; 28 : 1983-91.
 11. Kalden J, Schattenkirchner M, Sorensen H., Emery P., Deighton C., Rozman B., Breedveld F. Five year follow-up : efficacy and safety of leflunomide (LEF) in patients with active rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum.*, 2001, 44 (suppl.) S173
 12. Dougados M., Emery P., Lemmel EM et al. Maintenance rate of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis : relief 1 year data. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44 (suppl.) S173
 13. Sharp JT., Strand V., Leung H. et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, 495-505.
 14. Leung H., Hurley F., Strand V. Issues involved in a metaanalysis of rheumatoid arthritis radiographic progression. *Analysis issues. J Rheumatol* 2000; 27 : 544-8.
 15. Scott D.L., Cohen S.B., Emery P., Breedveld F., Kalden J., Strand V. Long-term safety of leflunomide (LEF) in patients with RA : 2 year integrated analysis. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44 (suppl.) S172
 16. Weinblatt M.E., Kremer J.M., Coblyn J.S., Maier A.L., Helfgott S.M., Morrell M., Byrne V.M., Kaymakjian M.V., Strand V. Pharmacokinetics, safety and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1999, 42, 1322-1328.
 17. Kremer J., Caldwell JR., Cannon GW. et al. The combination of leflunomide and methotrexate in patients with active Rheumatoid Arthritis who are failing on MTX treatment alone : a double-blind placebo controlled study. *Arthritis Rheum.*, 2000,43, S 224.
 18. Kremer J., Genoveses M., Cannon GW., Caldwell J., Cush J., et al. Combination of leflunomide (LEF) and methotrexate (MTX) in patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA) failing MTX monotherapy : an open-label extension study. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44 (suppl.) S144
-

Biothérapies et Polyarthrite Rhumatoïde

Daniel WENDLING,
Christian JORGENSEN

Les progrès parallèles des connaissances immunopathologiques de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et des biotechnologies ont permis de nouvelles approches thérapeutiques ciblées dans les maladies inflammatoires auto-immunes, et en particulier la PR. Après la relative déception des thérapeutiques antilymphocytaires, les biothérapies dirigées contre les cytokines ont permis de valider cette option, et inaugurent une nouvelle ère dans la prise en charge de la PR.

Actuellement, deux cytokines sont la cible de biothérapies validées dans la PR : l'interleukine 1 (IL-1) et le Tumor Necrosis Factor Alpha.

I - INTERLEUKINE-1 ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

L'IL-1 joue un rôle majeur dans la pathogénie de la PR (1,2) induisant la production de métalloprotéinases et de prostaglandines avec le TNF alpha (3) produits principalement par les monocytes-macrophages activés par le contact direct avec des cellules T stimulées.

L'IL-1 est un médiateur clé de la résorption osseuse et de la destruction cartilagineuse au cours de la PR (2,3). L'IL-1Ra est une cytokine existant à l'état naturel (4) : il s'agit d'un inhibiteur naturel de l'IL-1. Dans la synovite rhumatoïde, il a été mis en évidence un déséquilibre de ce système avec une production d'IL-1Ra inadéquate et insuffisante pour bloquer les effets proinflammatoires de l'IL-1 (5).

L'administration intra-articulaire d'IL-1 induit une inflammation locale. Les souris déficientes en IL-1Ra développent une arthropathie inflammatoire chronique ressemblant à la PR (4). Dans différents modèles animaux d'arthrite, il a été démontré que l'administration d'IL-1Ra permettait non seulement d'améliorer les symptômes cliniques (inflammation articulaire) mais également la destruction ostéo-cartilagineuse (3).

Expérience Clinique :

ANAKINRA est un IL-1Ra recombinant non glycosylé produit dans E.Coli qui a fait l'objet de plusieurs études de phase II et III dans la PR (3,6). Sa demi-vie est de 6 heures, et sa biodisponibilité de 95% après injection sous-cutanée (7).

- o une étude de phase II randomisée en double insu, publiée en 1996 (7), a inclus 175 PR de 56 ans d'âge moyen, actives, d'ancienneté moyenne de 12,7 ans . Une première phase a duré 3 semaines avec 9 groupes de traitement: 20, 70, ou 200 mg de rHu IL-1Ra administrés 1,3 ou 7 fois par semaine, puis maintien de la dose une fois par semaine pendant un mois.

La tolérance est bonne avec cependant des réactions au site d'injection chez 62 % des patients conduisant à des sorties d'essai dans 5 %. Des effets sérieux sont signalés dans 3%, avec une infection chez deux malades à la dose de 20 mg.

L'administration journalière est la plus efficace pour le nombre d'articulations tuméfiées, l'avis du patient, celui du médecin, la douleur, la CRP.

Des anticorps anti-rHuIL-1Ra sont trouvés chez 8 patients à 70 ou 200mg, sans relation avec la tolérance.

- o l'efficacité a été évaluée dans une cohorte plus large (8). Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique, en double insu ,contre placebo sur 24 semaines. 472 PR sont incluses ; entre 6 mois et 8 ans d'évolution (moyenne 4 ans).Le traitement de fond antérieur est arrêté 6 semaines avant l'inclusion. La moyenne d'âge est de 53 ans ; les patients sont répartis en 4 groupes : placebo, 30, 75 ,ou 150 mg/jour d'IL-1Ra par voie sous-cutanée. 19 à 34% des patients selon les groupes sont vierges de traitement de fond.

En terme de réponse ACR 20, le pourcentage de réponders est de 27 % dans le groupe placebo et 43% dans le groupe à 150 mg/ jour, seul groupe avec une différence statistiquement significative par rapport au placebo . En prenant les critères de Paulus à 20 %, les trois groupes verum sont différents du placebo .En évaluant isolément les indices HAQ, CRP et VS, une amélioration statistiquement significative est notée pour les 3 groupes versus placebo.

L'évaluation radiologique (score de Larsen) objective chez 74 % des patients une progression dans les deux groupes : 6,4 pour placebo :3,8 dans le groupe IL-1Ra, révélant une réduction de 41 % du taux de progression radiologique et de 46 % du nombre d'articulations avec érosions.

Les effets secondaires sont marqués par les réactions au site d'injection dans 50 à 80 % des cas, responsables d'arrêt du traitement dans 5 % des cas. Dans le groupe à 150 mg / j des infections ont été notées dans 15 à 17 % des cas (12 % dans le groupe placebo, NS), et 3 cas de neutropénie. La présence d'anticorps anti IL-1Ra est signalée 3 fois.

309 patients des 472 initiaux ont été suivis 24 semaines supplémentaires, les patients initialement sous placebo étant randomisés dans un des 3 groupes de traitement, avec amélioration clinique similaire au traitement actif (9) .

L'évaluation de l'effet structural radiologique a été repris par Jiang et coll. (10) chez ces 472 patients et un suivi des radiographies des mains à J0 (n=461), 24 semaines (n=347), et 48 semaines (n=248), en utilisant 2 systèmes de cotation : la méthode de Larsen et le score de Genant. Dès la 24^{ème} semaine on observe une réduction significative du score de Genant pour la progression du pincement articulaire et du score total dans tous les groupes de traitement, correspondant à une réduction de 38% pour les érosions, 58% pour le pincement et 47% pour le score total . En outre est observée une corrélation entre les scores de Larsen et de Genant à J0, 24 et 48 semaines . Les patients du groupe placebo initial ont été randomisés dans un groupe traitement pour la période 24 - 48 semaines ; durant cette période, la progression radiologique était inférieure à 50 % de celle de la période placebo . Dans le groupe traitement, le bénéfice se maintenait pendant la période 24-48 semaines, avec une progression radiologique plus lente que lors de la période 0 - 24 semaines .

L'effet sur le tissu synovial a pu être étudié chez 12 patients de la série initiale (11), avant et après traitement, avec réduction de l'infiltrat macrophagique et diminution d'expression de certaines molécules d'adhésion chez les patients traités par 150 mg .

Combinaisons thérapeutiques :

L'effet additif et même synergique de l'association d'IL-1 Ra au méthotrexate (12) ou à un anti-TNF alpha (13) a été observé sur les modèles animaux d'arthrite.

En clinique humaine, l'association d'IL-1Ra au méthotrexate a pu être évaluée dans une étude contrôlée en double insu (14), chez 419 PR actives malgré le méthotrexate, après randomisation entre placebo et différentes posologies comprises entre 0,04 et 2 mg/kg/j d'IL-1Ra pendant 24 semaines. Les résultats en intention de traiter démontrent une relation dose -réponse (p=0,003 à 24 semaines) et trouvent 23% de réponders ACR 20 dans le groupe méthotrexate+placebo contre 42% dans le groupe méthotrexate+IL-1Ra à 1mg/kg/j ;4% contre 24% en ACR 50 ; 0% contre 10% en ACR 70, tous résultats significatifs. Le début de la réponse ACR 20 se manifeste dès la 2^o à 4^o semaine. La tolérance est correcte ; les réactions au site d'injection sont l'effet secondaire le plus fréquent, dose dépendant (19 à 64 % dans les groupes Anakinra, 28% dans le groupe placebo).

Cinq arrêts de traitement sont liés à une leucopénie modérée ; aucune infection sérieuse n'a été rapportée . Des douleurs abdominales ont été signalées dans 6% des cas (1% dans le groupe placebo). Des anticorps anti Anakinra sont trouvés dans 2,7% des cas à une occasion, mais pas de façon permanente.

Des associations aux agents anti TNF ont été évaluées en clinique humaine (étude ouverte en association avec Etanercept ; étude de phase I avec un récepteur soluble de type I du TNF PEGylé) rapportées sous forme de résumé.

Conclusion :

L'IL-1Ra apparaît comme un agent biologique intéressant dans la thérapeutique de la PR . Avec un profil de tolérance acceptable, la preuve d'une efficacité clinique, l'efficacité d'une combinaison au méthotrexate, c'est surtout son aptitude à ralentir la progression radiologique dès la 24^{ème} semaine qui en fait l' intérêt . Des études complémentaires sont nécessaires pour situer la place exacte de cette biothérapie dans la stratégie thérapeutique de la PR.

II - Agents modulant le TNF alpha

Les agents modulant le TNF α (AMT) constituent les premiers médicaments issus de la biologie moderne ciblant une cytokine appliqués au traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Cette revue se propose de faire la synthèse des essais thérapeutiques publiés et de leurs niveaux de preuve. Il s'agit de thérapeutiques nouvellement mise sur le marché, dont les indications sont amenées à évoluer, et dont l'expérience clinique reste encore limitée. Le développement en cinq ans de ces molécules découle d'une démarche exemplaire où la recherche en immunologie conduit à des traitements efficaces et bouleverse la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

La mise en évidence du rôle clé du TNF α dans la synovite rhumatoïde qui a ouvert la voie des thérapeutiques ciblées sur les cytokines (15). Dans un premier temps, les chercheurs ont mis en évidence de fortes concentrations de TNF dans la synoviale de patients atteints de polyarthrite. Puis des modèles expérimentaux d'animaux transgéniques pour le TNF alpha ont montré que ces animaux développent spontanément une arthrite érosive. Ceci a conduit les auteurs anglais à développer des anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF et ont démontré l'efficacité de cette approche dans des modèles murins d'arthrite induite par le collagène. Les études cliniques de développement de ces anticorps monoclonaux dérivant de ces premières expériences ont débuté en 1994.

Infliximab : efficacité clinique :

Le premier agent modulant le TNF est un anticorps chimériques, le CA2. Il s'agit d'un anticorps monoclonal, dont la partie fonctionnelle reconnaissant le TNF (la partie " variable ") est d'origine murine, et la majeure partie restante humaine. Le premier travail avec cette molécule est une étude ouverte, portant sur 7 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (16). Les patients bénéficiaient de quatre perfusions de l'anticorps anti-TNF cA2. Les patients présentaient 80% de réponse clinique sur les critères de gonflement articulaire et une décroissance de la CRP chez tous les patients. Quatre des patients traités ont développés des anticorps IgG contre cA2. La tolérance du traitement était jugée acceptable : Un cas d'urticaire, une infection urinaire et deux sinusites chroniques. Trois des patients ont développé des facteurs antinucléaires mais pas de lupus induit. Cette étude ouvrait la voie à un deuxième travail de phase II.

Cette deuxième étude clinique portait sur 73 patients (17). Les patients étaient randomisés en double aveugle à la dose de 1 mg/kg, de 10 mg/kg ou ils recevaient du placebo. L'objectif de l'étude était l'évaluation dose-réponse et de la tolérance du traitement. Les patients recevaient une perfusion sur une durée de 4 semaines. 19 sur les 24 patients traités à 10 mg/kg présentaient une réponse clinique sur les critères ACR 20. Les articulations gonflées passaient de 21,8 à 8,6 en moyenne. La CRP passait de 64 mg/l à 35 mg/l à la 4^{ème} semaine. La tolérance était jugée acceptable.

En 1998, une deuxième étude de phase II est conduite sur 6 mois. Le traitement est alors combiné au Méthotrexate. Il s'agit d'une étude de niveau de preuve II en raison du faible nombre de patients avec l'objectif d'évaluer la tolérance de l'association du Méthotrexate dans l'anticorps cA2. Les patients étaient répartis en 7 groupes avec en moyenne 15 patients par groupe, donc un faible effectif. Ils recevaient 1, 3, 10 mg/kg ou du placebo associé ou non au Méthotrexate. Chez les patients traités par le cA2 on obtient 60% de réponse sur les critères ACR 20 et cette réponse clinique se maintient à 16,5 semaines en moyenne. Dans le groupe traité par l'anticorps seul sans Méthotrexate, la réponse clinique persistait 2,6 semaines puis s'estompait. Par ailleurs, on observait des anticorps dirigés contre le traitement chez 50% des patients lorsqu'ils n'étaient pas traités par le Méthotrexate. C'est un travail de phase II américain portant sur un faible nombre de patients. 28 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Méthotrexate ont été randomisés en quatre bras : des perfusions à 5, 10 ou 20 mg/kg ou du placebo (18). Les patients ont présenté une réponse ACR 20 chez 81% d'entre eux, soit 17 sur les 21

patients traités. La durée vie de la molécule se situe entre 9 et 12 jours. La tolérance est acceptable mais ce travail n'a rien apporté par rapport aux études précédentes. Ce travail a permis d'ouvrir la voie à une étude plus large avec l'objectif de prouver l'efficacité du traitement.

La démonstration de l'efficacité est obtenue en 1999 par l'étude ATTRACT de phase III multicentrique randomisée en double aveugle (19). Il s'agit d'une étude de niveau de preuve I, conduite avec une méthodologie rigoureuse. 428 patients ont pu être inclus dans cette étude qui portait sur 30 semaines. Le nombre de patients ayant interrompu l'étude est faible. Il n'y a pas de perdu de vue. Les patients présentaient une polyarthrite rhumatoïde évolutive traitée au moins depuis 3 mois par du Méthotrexate à une dose supérieure à 10 mg par semaine. Ils sont randomisés pour recevoir 3 mg/kg toutes les 4 semaines, 3 mg/kg toutes les 8 semaines, 10 mg/kg toutes les 4 semaines, 10 mg/kg toutes les 8 semaines. Les patients ont présenté 50% de réponse clinique sur les critères ACR 20 à la posologie de 3 mg/kg toutes les 8 semaines avec une faible différence entre les quatre groupes. 27% de ces patients présentaient une réponse sur les critères ACR 50. Les articulations gonflées passaient de 20 à 7 en moyenne et la CRP de 25 mg/l à 6 mg/l. Seul 16% des patients présentaient des facteurs antinucléaires au cours de l'étude et on notait un seul cas de lupus induit. Ce travail a par la suite été poursuivi par une étude radiographique sur les mêmes patients pendant un an.

Il s'agit des mêmes patients que ceux de l'étude précédente mais poursuivis pendant un an avec une comparaison radiographique (20). Chez les patients traités par Méthotrexate seul, le score radiographique augmentait de 7 point alors que sous Infliximab, le score n'a augmenté que de 0,6 points. Les auteurs retrouvent une augmentation de plus de 10% du score radiographique chez les patients sous Méthotrexate seul alors qu'il n'observent pas de progression chez les patients traités par l'anticorps. Ce travail a permis de montrer que les patients traités par l'anticorps anti-TNF bénéficient à la fois d'un effet sur l'inflammation articulaire mais également sur la progression radiographique de la maladie. Cette étude montre que l'Infliximab est un véritable traitement de fond modifiant le processus évolutif de la polyarthrite rhumatoïde.

Tolérance :

Les AMT sont des immunosuppresseurs, les effets secondaires attendus sont les infections (dont la tuberculose), les néoplasies et les maladies

autoimmunes induites. La positivité des antinucléaires ont été analysés chez 156 patients atteints de polyarthrites rhumatoïdes avant et après traitement par Infliximab. 22 d'entre eux ont présenté les anticorps antinucléaires positifs sur le test de Farr confirmé par radio-immuno-essai chez 8 d'entre eux à un titre élevé (5% des patients). Seul 1 patient a présenté un lupus clinique qui a régressé à l'arrêt du traitement. Le risque d'infections de la sphère Orl ou de pneumopathie semble comparable à la fréquence observée en cas de traitement par méthotrexate. En revanche une tuberculose est rapportée chez 70 patients traités, dont un tiers étaient des formes extra-pulmonaires disséminés (22). Il s'agit le plus souvent de tuberculose atypique par la localisation, la fréquence de l'atteinte extrapulmonaire et sa sévérité. Cette complication peut survenir dès la troisième perfusion. Enfin, il semble qu'en cas d'insuffisance cardiaque existante, l'infliximab puisse être délétère sur la fonction myocardique, mais les données ne sont pas publiées.

Etanercept :

A côté de l'anticorps monoclonal anti-TNF, une approche ciblée sur le TNF est rendue possible par l'utilisation de récepteurs solubles. Ainsi, une molécule de fusion comprenant une partie Fc d'immunoglobuline couplée à un récepteur P75 permet d'allonger la durée de vie de la molécule. Cette molécule administrée par voie sous cutanée est proposée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde dès 1997.

La première étude de phase II, multicentrique et randomisée sur 3 mois. Ce travail est de niveau de preuve II en raison du faible nombre de patients par bras (23). 180 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde réfractaire avec au moins un traitement de fond ont été traités pendant 3 mois. Il s'agit d'une étude dose-réponse de 0.25, 2 ou 16 mg/m² comparée à un groupe placebo. A la dose maximale de 16 mg/m² à 3 mois, 75% des patients atteignaient une réponse clinique sur les critères ACR 20 alors que seul 14% des patients traités dans le groupe placebo étaient améliorés. Dans ce groupe, le nombre d'articulations gonflées diminuaient de 61% et seulement de 25% dans le groupe placebo. La tolérance du traitement est acceptable et se limite à des infections de la sphère laryngée. Aucun auto-anticorps n'est apparu sous traitement. Il semble donc que la posologie efficace soit de 16 mg/m², que le traitement soit bien toléré mais le faible effectif de patients par groupe ne permet pas de conclure quant à l'efficacité. Deux ans plus tard, un deuxième travail plus complet portant sur un plus grand nombre de patients est alors publié (24). Il s'agit d'une étude de phase III, de bonne qualité

méthodologique. 234 patients ont été traités pendant 6 mois. Les patients randomisés recevaient soit 10 mg d'Etanercept, soit 25 mg d'Etanercept deux fois par semaine, soit du placebo. Dans le groupe de 25 mg, 78 patients ont été traités dont 59 ont fini l'étude. 12 patients n'ont pas répondu, 2 ont présenté des effets secondaires et 5 sont sortis pour violation de protocole. A 6 mois, 59% des patients présentent une réponse sur les critères ACR 20 contre 11% dans le groupe placebo. 40% de ces patients étaient répondeurs forts ACR 50. La tolérance est acceptable : irritation au point d'injection. Aucun anticorps neutralisant n'est détecté. 5% des patients présentent des anticorps anti-ADN mais aucun lupus induit. Ce travail conduit sur un grand nombre de patients et de méthodologie indiscutable permet de prouver que la posologie de 25 mg d'Etanercept est efficace dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

L' Etanercept est proposé en monothérapie mais peut être combiné avec le Méthotrexate. Cette étude de phase II portant sur un faible nombre de patients (n=89) est néanmoins bien conduite (25). Il s'agit d'un travail randomisé en double aveugle, de niveau de preuve I. Les patients traités par Méthotrexate avec un résultat incomplet reçoivent soit 25 mg d'Etanercept ou du placebo. Ce travail met en évidence un effet synergique entre le Méthotrexate et l'Etanercept. 71% des patients associant Etanercept et Méthotrexate ont une réponse clinique contre seulement 27% dans le groupe des patients traités par Méthotrexate seul. La CRP passe de 22 à 5 mg. On met en évidence des effets secondaires bénins (infection ORL, sinusite). 4 patients présentent des anticorps anti-ADN mais aucun n'a présenté de lupus clinique. La tolérance est donc jugée acceptable. Cette étude met en évidence le bénéfice de l'association Méthotrexate-Etanercept.

La deuxième question posée après avoir démontré l'efficacité porte sur la nécessité de traiter précocément les patients et si dans ces conditions on obtient une inhibition de la progression de la maladie. Les auteurs ont choisi de traiter des polyarthrites rhumatoïdes récentes de moins de 1 an d'évolution (26). C'est une étude de bonne qualité, de niveau de preuve I, randomisée, contrôlée et portant sur 632 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde déjà traités par du Méthotrexate à plus de 10 mg par semaine. Les patients ont été suivis pendant un an. En évaluant le score radiologique de Larsen, il est montré chez les patients traités par Méthotrexate seul une progression de 1,03 du score radiologique et de 0,47 chez les patients prenant de l'Etanercept à 25 mg deux fois par semaine. La différence est significative et prouve le ralentissement de la progression radiologique même si cette progression n'est pas nulle. La tolérance des deux traitements est équivalente. Il n'y a aucun stigmate

d'auto-immunité. Le nombre d'infections ORL est équivalent dans les deux groupes de patients. 37% des patients sous Méthotrexate ont présenté une élévation des transaminases. Il y a 2 cas de neutropénie sous Etanercept et 5 cas sous Méthotrexate. Par contre, ce travail ne met pas en évidence de différence clinique dans les deux groupes puisque à un an 72% des patients ont présenté une réponse ACR 20 sous Etanercept et 65% des patients sous Méthotrexate. Aucune différence d'efficacité clinique n'est mise en évidence entre l'Etanercept et le Méthotrexate à 12 mois. Il semble exister par contre un ralentissement de la progression radiologique de la maladie uniquement sur le nombre d'érosion. La preuve du bénéfice d'un traitement précoce par AMT n'est donc pas apportée, d'autant que dans ce travail les patients recevaient des doses initiales faibles de methotrexate.

Il existe en revanche une grande différence de coût entre le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par Méthotrexate et le traitement par Etanercept. Dans le travail médico économique suivant, le coût du traitement par Méthotrexate ou Etanercept est évalué en prenant compte uniquement le surcoût médicamenteux (27). Le travail ne tient pas compte des arrêts de travail, des coûts sociaux ou des coûts hospitaliers. Pour obtenir une réponse ACR 20 avec le Méthotrexate seul, il faut compter 1 100 Dollars dépensés à 6 mois alors qu'une triple thérapie associant Méthotrexate-Salazopyrine-antipaludéens nécessitent pour le même résultat 1 500 Dollars et que l'association Méthotrexate-Etanercept coûte 38 fois plus. Il reste néanmoins à évaluer ce surcoût par rapport aux conséquences sociales de la progression de la maladie à long terme.

Contrairement à l'infliximab, l'induction des anticorps antinucléaire reste exceptionnelle. Parmi les complications immunologiques, une affection démyélinisante est rapportée chez 20 patients (28). Le déficit neurologique s'installe rapidement, s'accompagne de fièvre et de paresthésies (9 fois) et de confusion mentale. Il s'y associe une névrite optique 4 fois. L'IRM cérébrale met en évidence des hypersignaux de la substance blanche proches de ceux observés au cours de la sclérose en plaque. Cette atteinte neurologique centrale régresse à l'arrêt du traitement et/ou avec des bolus de corticoïde.

Etanercept et arthrite juvénile :

Une première étude non contrôlée, ouverte, prospective sur 10 enfants est conduite en 2001 avec Etanercept qui met en évidence une diminution des gonflements articulaires chez ce faible nombre d'enfants (29). Néanmoins, il ne s'agit pas d'une étude contrôlée. Elle est considérée comme de niveau III.

Ce travail sera par la suite confirmé dans un étude de phase III (30). Il s'agit d'une étude bien menée, randomisée, contrôlée et de qualité I. 69 enfants de 4 à 17 ans ont été traités recevant 0,4 mg d'Etanercept par kg dans une première phase ouverte avant d'être randomisés à recevoir soit placebo, soit de poursuivre l'Etanercept pendant 4 mois. Sur la première partie de l'étude, 74% des enfants ont présenté une réponse thérapeutique avec une amélioration de plus de 30% des critères cliniques. Après randomisation, 81% des enfants sous placebo ont présenté une rechute alors que seul 28% des patients sous Etanercept ont fait une poussée. Le temps écoulé jusqu'à la rechute était de 116 jours sous Etanercept et de 28 jours sous placebo. La tolérance du traitement est jugée bonne. Il faut néanmoins remarquer qu'il s'agit d'une étude avec un faible effectif et que les patients étaient sélectionnés en fonction de leur réponse à l'Etanercept avant d'être randomisés. Enfin, on constate que malgré la poursuite du traitement, 28% des patients traités ont présenté une rechute de la maladie.

Mode d'action :

Le mode d'action principal de ces agents bloquant le TNF reste encore à discuter. L'inhibition de la cytokine explique l'effet sur l'inflammation. Des études séquentielles histologiques de patients traités ont montré une diminution du nombre de monocytes ou de lymphocytes T dans la synoviale de patients traités et tendent à montrer que les AMT inhibent les molécules d'adhésion. Une diminution de l'angiogénèse synoviale s'accompagne d'une baisse des taux de VEGF circulant pourrait expliquer en partie l'amélioration observée.

Un travail récent montre que le traitement par Etanercept potencialise la réponse immunologique Th1 attestée par une augmentation de la production d'Interferon (31). La production de TNF par les monocytes semble inchangée chez les patients traités. Enfin la réduction des érosions osseuses s'explique par l'inhibition de la sécrétion des métalloprotéases et l'induction d'ostéoprotégérine.

Perspectives :

La question principale encore non résolue concerne les indications thérapeutiques à retenir dans la PR : quels patients traiter ? L'AMM retient le traitement de la PR sévère et réfractaire en échec du méthotrexate. On estime que 10% des patients aujourd'hui bénéficient du traitement. Néanmoins il reste à définir le caractère sévère de la PR : évolution radiologique précoce ? génotype du patient ? persistance d'une inflammation biologique ? Des études médico-économiques sont également nécessaires pour évaluer le bénéfice social

et économique de ces traitement coûteux avant de pouvoir les généraliser aux autres patients ou de les instituer dès le début de l'arthrite.

Enfin, il convient de comprendre pourquoi 20 à 30% des patients ne répondent pas ou que très partiellement à ces nouveaux médicaments. En effet, certaines arthrites semblent TNFa-indépendantes. C'est chez ces patients qu'il conviendra peut être de combiner les AMT et les inhibiteurs de l'IL1 ou d'autres cytokines comme l'IL6. De plus, les patients présentent un rechute précoce à l'arrêt des AMT, il convient donc d'améliorer leur délivrance pour des traitements qui seront administrés pendant plusieurs années.

REFERENCES :

1. SCHIFF M. H., Role of interleukin-1 receptor antagonist in the mediation of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 2000 ; 59 (suppl 1) : 103-108
2. Van Den BERG W, Arguments for interleukin-1 as a target in chronic arthritis, *Ann Rheum Dis* 2000 ; 59 (suppl 1) : 81-84
3. DAYER J.M., FEIGE U, EDWARDS C.K., BURGER D, Anti interleukin-1 therapy in rheumatic diseases, *Curr Opin Rheumatol* 2001 ;13 :170-176
4. DINARELLO C.A., The role of the interleukin-1 receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1, *New Engl J Med* 2000 ; 343 :732-734
5. AREND W. P., Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis : the role of interleukin-1 receptor antagonist, *Semin Arthritis Rheum* 2001 ; 30 (suppl 2) :1-6
6. BRESNIHAN B, The safety and efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 2001 ; 30 (suppl 2) : 17-20
7. CAMPION G.V., LEBSACK M.E., LOOKABAUGH J, GORDON G, CATALANO M, and the IL-1Ra arthritis study group, Dose range and dose frequency study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 1092-1101
8. BRESNIHAN B, ALVARO-GARCIA J.M., COBBY M, DOHERTY M, DOMIJAN Z, EMERY P, et al, Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 2196-2204
9. NUKI G, ROZMAN B, PAVELKA K, LOOKABAUGH J, MUSUKIC P, Interleukin-1 receptor antagonist continues to demonstrate clinical improvement in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 (suppl) : S 224
10. JIANG Y, GENANT H.K., WATT I, COBBY M, BRESNIHAN B, AITCHISON R, McCRABE D, A multicentre ,double-blind, dose ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. Radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores, *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1001-1009
11. CUNNANE G, MADIGAN A, MURPHY E, FITZGERALD O, BRESNIHAN B, The effects of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovial membrane in rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 2001 ; 40 :62-69
12. BENDELE A, SENNELLO G, McABEE T, FRAZIER J, CHLIPALA E, RICH B, Effects of interleukin-1 receptor antagonist alone and in combination with methotrexate in adjuvant arthritic rats, *J Rheumatol* 1999 ;26 : 1225-1229
13. BENDELE A, CHLIPALA E.S., SCHERRER J, FRAZIER J, SENNELLO G, RICH W.J., EDWARDS C.K., Combination benefit of treatment with the cytokine inhibitors interleukin-1 receptor antagonist and PEGylated soluble tumor necrosis factor receptor type I in animal models of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2648-2659

14. COHEN S, HURD E, CUSH J.J, SCHIFF M.H, WEINBLATT M.E, MORELAND L.W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 614-62
15. Jorgensen C, Gay S. Genetherapy in osteoarticular disease: where are we? *Immunology today*, 1998, 19: 387-392
16. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor in patients with rheumatoid arthritis. *The Lancet* 1994; 344 : 1125-27.
17. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor versus placebo in rheumatoid arthritis. *The Lancet* 1994; 344: 1105-10.
18. Kavanaugh A, St Clair EW, MacCune WJ et al. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *Journal Rheumatology* 2000; 27 : 841-50.
19. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomised phase III trial. *The Lancet* 1999; 354 : 1932-39.
20. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW et al. Infliximab and Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 2000; 343 : 1594-602.
21. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43: 2383-90.
22. Keane J, Gershon S, Wise R.P. Tuberculosis associated with infliximab. *N Eng J Med*, 2001, 345, 1098-1104
23. Moreland LW, Scott MD, Baumgartner MD et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor fusion protein. *New England Journal Medicine* 1997; 337 : 141-47.
24. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130 : 478-86.
25. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al. A trial of Etanercept in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *New England Journal Medicine* 1999; 340 : 253-9.
26. Bathon JM; Martin RW, Fleischmann et al. A comparison of Etanercept and Méthotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343 : 1586-93.
27. Choi HK, Seeger JD et Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43 : 2316-27.
28. Mohan N, Edwards E, Cupps TR, Oliverio P, Sandberg G, Crayton H, Richert JR, Siegel JN. Demyelination occurring during antiTNF therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis and Rheumatism* 2001; 44 : 2862-69.
29. Kietz DA, Pepmueller PH et Moore TL. Clinical response to Etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of rheumatology* 2001; 28 : 360-62.
30. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 2000; 342 : 763-69.
31. Klareskog L. Increased peripheral T cell reactivity to microbial antigens and collagen type II in rheumatoid arthritis after treatment with soluble TNF receptors. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001 ;60 :133-9

Efficacité et Sécurité d'emploi des sels d'or (injectables et oraux), des thiols (D-Pénicillamine et Thiopronine) et de la sulfasalazine dans la Polyarthrite Rhumatoïde

Michel DE BANDT,
Olivier MEYER

Introduction et remarques préliminaires

L'analyse de la littérature, qui a été réalisée selon les recommandations de l'ANAES et la grille de lecture publiée, permet de retenir une quarantaine d'articles. Quatre molécules sont analysées. Il s'agit de la Salazopyrine, de la D-Penicillamine, des sels d'or (voie injectable et orale) et de la Tiopronine. Les niveaux de preuves recueillies sont souvent faibles.

Un certain nombre d'éléments "négatifs" apparaissent sur cette revue de la littérature et ils doivent rester présent à l'esprit lors de la lecture de cette analyse :

- Les évaluations des scores fonctionnels tels que le HAQ ne sont souvent pas pris en compte, essentiellement en raison de l'ancienneté des articles.
- Il n'est pas possible de dégager un ordre de priorités thérapeutiques dans telle ou telle situation particulière.
- Il n'est pas possible de dégager des indications thérapeutiques, c'est à dire des recommandations de traitement. Tout au plus peut-on dire qu'il s'agit de polyarthrites rhumatoïdes définies et que ces patients reçoivent un traitement, sans plus de précision, et que tel ou tel effet est observé sous traitement.
- Dans l'analyse des résultats, quand on parle de différences ou d'identités observées, il faut réaliser que l'on parle en termes d'absence de différence et non pas en termes d'équivalence thérapeutique, ce qui limite l'interprétation.

Ensuite, il est nécessaire de se souvenir qu'il s'agit d'analyses de travaux de littérature réalisés "en intention de traiter" ce qui fausse le résultat car les effets indésirables graves sont responsables de sorties d'étude des patients ce qui diminue considérablement mais de manière biaisée l'efficacité de certaines molécules. Notons que les "effets indésirables graves" sont définis au sens de la pratique des essais thérapeutiques et non au sens de la pratique clinique quotidienne.

Enfin, en aucun cas le prix des différents traitements, le coût de leur surveillance et le coût des effets secondaires liés à ces molécules n'est abordé et ne peut être évalué dans cette revue de la littérature. Les effets secondaires sont peu détaillés. Tout au plus sont-ils chiffrés de manière globale sans que l'on puisse avoir une échelle de pondération permettant d'apprécier la gravité moindre ou élevée de l'un ou l'autre d'entre eux.

Salazopyrine (SZP) :

1.1. SZP contre un placebo (tableau 1, références 1 à 7)

Sept études concernant 375 malades étudient l'efficacité de la SZP contre un placebo. A la dose de 1, 2 ou 3 g/j, la SZP est plus efficace que le placebo sur les signes cliniques d'inflammation et de fonction, et parfois la douleur. On ne note que peu ou pas d'effet

sur l'inflammation biologique et pas d'effet sur les destructions radiographiques.

1.2. SZP versus un autre DMARD

En ce qui concerne les polyarthrites récentes 6 études sont analysées regroupant 432 malades traités par SZP en monothérapie (tableau 2, références 8 à 13). On ne note pas de différence sur les critères cliniques par comparaison avec d'autres DMARDs en monothérapie, les autres critères ne sont pas évaluables.

En ce qui concerne les combinaisons thérapeutiques, celles comprenant de la SZP font moins bien (sur les critères cliniques) que d'autres DMARDs en plurithérapie sauf en ce qui concerne l'association SZP + MTX où le résultat est identique à la SZP seule. Sur les indices fonctionnels, la SZP fait moins bien le Leflunomide (score HAQ).

Tableau I : Comparaison de la salazopyrine contre un placebo

réf	Critères d'inclusion	Méthodologie générale	Critères d'évaluation	Statistiques	Résultat : efficacité	Résultats : effets secondaires
	1-critères de PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur 4-autre	1-Design 2-traitement a-molécule étudiée voie posologie nombre de patients b-comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	1-Efficacité a-cliniques b-biologique c-radiographiques 2-effets secondaires		1-clinique 2-biologique 3-radiologique	
1	critères ARA évolution < 12 mois pas TT antérieur 105 pts inclus, 53 traités	Prospectif, randomisé double insu, vs placebo, SZP orale 2gr/j, Durée 6 mois, pas de CS, 53 pts actifs	Biologique (VS, CRP, FR) clinique (Raisseur, TJC, SJC, EVA, ritchie...), fonction (HAQ, QDV), radio(Larsen)	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse non faite en ITT	-SZP > Pb sur TJC, SJC, Ritchie, ESR -Pas de différence pour : EVA, score radio, raideur matinale	24/53 EIG
2	critères ARA évolution < 12 mois pas TT antérieur, 80 pts	Prospectif, randomisé double insu, vs placebo, 40pts actif SZP orale 2gr/j, Durée 12 mois, CS 7,5 mg/j	Biologique (VS, CRP, FR) Clinique (Raisseur, TJC, SJC, EVA, ritchie...), fonction (HAQ, QDV), radio (Larsen) Taux rémission	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT	-Rémission id placebo (9 par groupe). -Effet radio id placebo. -Effet clinique > Pb (SJC, Ritchie, EVA, HAQ,) -Effet clinique id Pb (Raideur , opinion globale	8/38 EIG justifiant sortie étude groupe SZP. Inefficacité =14/40 (SZP) et 28/40 (Pb). 1 décès groupe SZP.
3	critères ARA évolution moy =6 ans nbre TT antérieur non précisés, 90 pts	Prospectif, randomisé double insu, vs placebo et autre DMARD (SO), 30 pts actif, SZP orale 3 gr/j, Durée 6 mois, Pas de CS	Biologique (VS, CRP, FR) Clinique (Raisseur, EVA, ritchie...), fonction (HAQ), Taux rémission non recherché. Pas de score radio.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse non faite en ITT	-SZP > placebo (Ritchie, VS, CRP, FR, HAQ) -Effet id placebo (EVA, activité globale.	Survie du traitement : 18/30 à 6 mois EIG : Pb = 16/30, SZP 12/30, SO 12/30 Inefficacité : pb 12, SO 2, SZP 1
4	critères ARA évolution moy 6,2 ans nbre TT antérieur non précisés, 86 pts	Prospectif, randomisé double insu, vs placebo, 50 pts actif, SZP orale 3 gr/j, Durée 3 mois, puis 9 mois ouvert, Pas de CS,	Biologique (VS, CRP, FR) Clinique (Raisseur, EVA, ritchie...), fonction (HAQ), Pas de score radio. Taux rémission non recherché.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse non faite en ITT,	-Rémission non précisé -Effet radio non mesuré. -Effet clinique > Pb (SJC, TJC, EVA, préhension), -Effet SZP id Pb (VS,Hb	Sortie étude pour EIG : 22/86 SZP= 17, Pb = 5 EIG sans sortie d'étude 33/86 SZP = 24, Pb = 9

Tableau I : Comparaison de la salazopyrine contre un placebo (suite...)

réf	Critères d'inclusion	Méthodologie générale	Critères d'évaluation	Statistiques	Résultat : efficacité	Résultats : effets secondaires
5	critères ARA évolution moy 5 ans nbre TT antérieur non précisés, 186 pts	Prospectif, randomisé double insu, vs placebo et autre DMARD (SO), 69 pts actif, SZP orale 3 gr/j, Durée 9 mois, CS < 10 mg/j	Biologique (VS, CRP, FR) Clinique (TJC, SJC fonction (préhension), opinion globale med et pt. Pas de score radio. Taux rémission non mesuré.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts défini à priori, analyse non faite en ITT, effectif correct.	- Rémission non précisé - pas mesure radio. - effet clinique SZP id placebo	Sortie d'étude : 77/186, SZP 22/69, SO 36/66, Pb 19/51. - PB : EIG 10/51, inefficacité 20/51. - SZP : EIG = 11/69, inefficacité 9/69 - SO : EIG 41/ 66, inefficacité 5/66
6	critères ARA évolution moy 9 ans nbre TT antérieur non précisés, 156 pts PR " peu actives "	Prospectif, randomisé double insu, vs placebo : 4 groupes de 39 pts : Pb, SZP 0,5G/j, SZP 1 gr/j et SZP 2 gr/j, Durée 6 mois, CS non précisé	Biologique (VS) Fonction (préhension), Opinion globale med et pt. Pas de score radio Taux rémission.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectif correct.	SZP 0,5 gr = placebo SZP 1 et 2 gr > Pb sur (VS, Préhension, opinion med et pt), Taux de rémission non calculée	EIG : Pb = 5, SZP 0,5 =8, SZP 1 =8, SZP 2 = 11. Inefficacité : Pb = 50% des pts, SZP 0,5 = 43% , SZP 1 = 30%, SZP 2 = 20%.
7	critères ARA évolution moy 3 ans SZP 1° TT pour 5/16 pts Total pts 32	Prospectif, randomisé double insu, vs placebo, SZP 2 gr/j, Durée 6 mois, Pas de CS 16 pts par groupe	Clinique (raideur, TJC, Ritchie, EVA) Biologique (VS, CRP, Hb) Fonction (préhension et Mc Conkey) Taux rémission.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectif faible.	SZP > Pb (TJC, Ritchie, EVA, VS, CRP et Hb et tests fonctionnels) Taux de rémission : 12,5% sous SZP	EIG : SZP = 9, Pb = 4. Arrêt pour inefficacité non calculé.

Tableau II : Salazopyrine contre un autre traitement de fond de la polyarthrite - PR récentes

réf	Critères d'inclusion	Méthodologie générale	Critères d'évaluation	Statistiques	Résultat : efficacité	Résultats : effets secondaires
	1-critères de PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur 4-autre	1-Design 2-traitement a-molécule étudiée voie posologie nombre de patients b-comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	1-Efficacité a-cliniques b-biologique c-radiographiques 2-effets secondaires		1-clinique 2-biologique 3-radiologique	
8	critères ARA évolution moy 13 mois 1° TT de fond, Total pts 60	Prospectif, randomisé double insu, PlaQ (200 mg) vs SZP 2 gr/j, Durée 48 semaines Pas de CS 30 pts par groupe	Critère unique : score radiologique	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectif faible.	Plus de progression de la destruction radiologique dans le groupe PlaQ que SZP	Courbe de survie sous traitement : 22/30 à 48 semaines
9	critères ARA évolution moy 4 mois 1° TT de fond, Total pts 155	Prospectif, randomisé double insu, MTX (7,5) + SZP (2 gr) vs SZP seule. Durée 12 mois CS 60 mg baissé à 7,5 à J42 77 pts par groupe Analyse à 6 et 12 mois	Clinique (TJC) Biologique (VS,) Fonction (préhension et Mac Master Quest). Opinion globale. Score radio. Taux de rémission	Analyse statistique adaptée, nbre de pts défini à priori, analyse en ITT, effectif correct.	A 6 mois, TT combiné > SZP seule sur tous les critères sauf radio. Effet initial des CS ++. A 12 mois, pas de différence entre les deux groupes, sauf sur critère radio ++	Finissent l'étude : 70/77 groupe SZP+MTX et 56/79 groupe SZP Arrêt pour absence d'effet : SZP 12 ; SZP+MTX = 4. Arrêt pour EIG : MTS+SZP =2, SZP = 11.
10	critères ARA évolution moy 12 mois 1° TT de fond, Total pts 105. PR actives (DAS>3) avec DR4/1 et/ou FR+	Prospectif, randomisé double insu, MTX (7,5) + SZP (2 gr) vs SZP vs MTX seul. Durée 12 mois CS non autorisé. 35 pts par groupe	Clinique (SJC, Ritchie, EVA) Biologique (VS, CRP) Fonction (HAQ préhension), Opinion globale. Pas score radio. Taux de rémission Objectif ppal : DAS	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT,	Amélioration de tous les paramètres entre début et fin d'étude, sans différence significative entre les 3 groupes	SZP = 12/34 sorties étude dont 9 pour EIG Total EIG idem dans les 3 groupes

Tableau II : Salazopyrine contre un autre traitement de fond de la polyarthrite - PR récentes (suite...)

réf	Critères d'inclusion	Méthodologie générale	Critères d'évaluation	Statistiques	Résultat : efficacité	Résultats : effets secondaires
11	critères ARA évolution moy < 12 mois 1° TT de fond, Total pts 205. PR actives (DAS>3) avec DR4/1 et/ou FR+	Prospectif, randomisé double insu, MTX (7,5) + SZP (3 gr) vs SZP vs MTX seul. Durée 12 mois CS non non précisé 68 pts par groupe	Clinique (TJC, Ritchie, EVA, raideur) Biologique (VS, CRP) Fonction (HAQ), Opinion globale. Score radio. Taux de rémission, DAS et ACR 20.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectif correct	Amélioration de tous les paramètres entre début et fin d'étude, sans différence significative entre les 3 groupes.	EIG : SZP = 45, MTX = 26, MTX+SZP = 86.
12	critères ARA évolution moy < 12 mois 1° TT de fond, Total pts 195. PR actives (DAS>3) avec DR4/1 et/ou FR+	Prospectif, randomisé double insu. Combinaison : MTX (7,5) + SZP (3 gr) + PlaQ (200) + CS, vs mono (SZP + CS 5mg) Durée 2 ans 97 et 98 pts par groupe	Critère principal : taux rémission Clinique (SJC) Biologique (VS) Fonction (HAQ). Score radio. ACR 20 et 50.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts défini à priori, analyse en ITT, effectif correct, mais résultats exploitables seulement à 6 mois +++	Plus de patients en ACR 50 dans le groupe combiné. Pas de différence en ACR 20 à 6 et 24 mois. Progression radio plus faible dans le groupe combi. Taux de rémission : plus forte dans groupe combiné (37 vs 18%).	EIG : 68/87 et 70/91 EIG nécessitant hospitalisation 3 (combi) et 5 (mono). Arrêts pour inefficacité : à 6 mois 51/98 pts sous SZP ont arrêté pour EIG ou inefficacité
13	critères ARA évolution moy 6 ans (50% < 2 ans) 1° TT (50% pts) Total pts 353. PR actives (DAS)	Prospectif, randomisé double insu. SZP (2 gr) ou Lef (20mg) ou PB (à 6 mois switch Pb vers SZP) CS fixe Durée 2 ans 133,133 et 92 pts par groupe	Critère principal : HAQ Clinique (SJC, TJC, raideur, EVA, opinion) Biologique (VS, CRP, FR) Score radio. ACR 20 et 50.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectif correct, 68% des patients sortis d'étude à 2 ans+++	Effet net sur tous les items du HAQ pour Lef >> SZP >> Pb	EIG mal détaillés. A 6 mois : Diarrhée (Lef 16% , SZP 9%), nausées (10 et 17%), alopécie (8 et 5%), cytolyse (3 et 5 pts), agranulocytose (0 et 2 pts), HTA (2% et 2%) Taux d'inefficacité non donné;

1.2. PR anciennes

En ce qui concerne les polyarthrites anciennes, 6 études ont analysé 389 malades traités par SZP seule (tableau 3, références 14 à 19 et tableau 4 référence 20). L'effet de la SZP est soit identique, soit inférieur à celui de la DP sur les signes cliniques. L'effet de la SZP est identique au MTX sur les signes cliniques. Il n'est pas observé de différence sur les signes radiographiques.

En ce qui concerne la durée de vie des traitements, on constate plus d'arrêts pour inefficacité sous SZP qu'avec l'Or injectable, mais moins d'effets secondaires graves qu'avec l'Or injectable.

2) Sels d'Or

2.1. Or oral

En ce qui concerne les effets de l'Or donné par voie orale, versus un placebo, deux études permettent d'évaluer 109 malades traités alors qu'ils souffraient de polyarthrite récente (tableau 5, références 21 et 22). Dans cette situation, l'Or oral est plus efficace que le placebo sur les signes cliniques inflammatoires, sur le score fonctionnel et sur le score de destruction radiologique(!).

Aucune étude ne permet d'évaluer l'intérêt de l'Or donné par voie orale versus placebo dans les polyarthrites anciennes.

La comparaison Or donné par voie orale versus d'autre DMARD est faite dans 3 études regroupant 257 malades, souffrant soit de polyarthrite ancienne (références 23 et 25), soit de polyarthrite récente (référence 24). L'analyse est faite dans les tableaux 6 (références 23, comparaison Or oral et DP) et tableau 7 (références 24 et 25, comparaison Or oral et MTX).

Il ressort de cette comparaison que la DP ou que le MTX sont plus efficaces que l'Or oral dans les polyarthrites anciennes, alors que le MTX est égal (!) ou supérieur à Or oral sur les signes cliniques mais qu'il est observé plus de destructions radiographique sous Or oral que sous MTX.

La comparaison entre l'Or donné par voie orale avec l'Or donné par voie injectable (IM) est faite dans 5 études traitant des polyarthrites anciennes et regroupant 232 malades (tableau 8, références 26 à 30). Il n'y a pas de travail similaire chez des patients souffrant de polyarthrite récente. On observe une efficacité identique(!) sur les paramètres cliniques inflammatoires, mais moins d'effets indésirables graves sous Or oral qu'injectable.

Tableau III : Salazopyrine versus un autre traitement de fond - PR anciennes

réf	Critères d'inclusion 1-critères de PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur 4-autre	Méthodologie générale 1-Design 2-traitement a-molécule étudiée voie posologie nombre de patients b-comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	Critères d'évaluation 1-Efficacité a-cliniques b-biologique c-radiographiques 2-effets secondaires	Statistiques	Résultat : efficacité 1-clinique 2-biologique 3-radiologique	Résultats : effets secondaires
14	critères ARA évolution moy 9 ans rang TT non précisé Total pts 63	Prospectif, randomisé simple insu. SZP (2 gr) vs DP (500mg) 31 pts par groupe 5 pts avec des CS durée 4 mois.	Variable principale : raideur, EVA , index articulaire (TJC), préhension, opinion globale. Pas score radio ni taux de rémission	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, type globale. analyse non défini, effectif faible,	Absence de différence d'effet sur les variables mesurées	EIG avec arrêt du TT : SZP =8/31, DP =12/32. Inefficacité : 4 dans chaque groupe
15	critères ARA évolution moy 1 an rang TT non précisé Total pts 44.	Prospectif, randomisé, pas d'insu. SZP (2 gr) vs DP (500mg) 28 et 27 pts par groupe CS et AINS autorisés durée 12 mois.	Variable principale : raideur, et compte articulaire, VS, Lee, Score radio Pas de taux de rémission	Analyse statistique non adaptée, nbre de pts non défini à priori, type analyse non défini, effectif faible,	Groupes hétérogènes. Supériorité de la DP sur la SZP sur les critères d'étude, Score radiologiques identiques.	Inefficacité : 4/26 DP et 15/20 SZP. EIG : DP = 6, SZP = 2
16	critères ARA évolution moy 7 ans rang TT = 2 Total pts 200.	Prospectif, randomisé pas d'insu SZP (max 4 gr) vs DP (max 1000mg) 102 et 98 pts par groupe CS non autorisé durée 2 ans.	Variable principale : raideur, EVA , VS Hb, Plaquettes, préhension, ACR 50 Pas score radio ni taux de rémission	Analyse statistique non décrite, nbre de pts non défini à priori, analyse non en ITT, effectif correct	Absence de différence d'effet sur les variables mesurées, à terme entre les deux groupes.	Inefficacité : SZP = 49% et DP = 60%. EIG : SZP = 52/102, DP = 39/98
17	critères ARA évolution moy 6,3 ans rang TT = 2 Total 62 pts PR actives.	Prospectif, randomisé double aveugle. SZP (max 3 gr) + Pb vs plaq (200mg) + Pb vs combi 29 pts SZP, 31 pts Pla, 31 pts Combi. CS non autorisé durée 6 mois.	Variable principale : raideur, EVA , VS, opinion globale. Score radio.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts défini à priori, analyse non en ITT, effectif faible	Pas de différence d'efficacité significative entre les groupes, quelque soit le critère analysé, et quelque soit le TT de fond antérieur (SO ou DP)	Inefficacité non précisé : 30% par groupe sortent de l'étude toutes raisons confondues EIG : SZP = 12, Pla =9, Combi = 8.
18	critères ARA évolution moy >6 mois rang TT = 2 Total 102 pts PR actives.	Prospectif, randomisé double aveugle. SZP (2 gr) + plaq (200mg) vs MTX (7,5- 17,5) vs combi des trois 36, 35 et 31 pts par groupe. CS autorisé < 10 mg. Durée 2 ans.	Variable principale : raideur, TJC, SJC, Ritchie, VS, opinion globale, Paulus 50% Pas de score radio. Pas taux rémission Variable ppal : nombre de pts sous TT à 2 ans	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectif faible	Association SZP +Pla moins efficace (40% ont un " Paulus 50% ") que la combinaison des trois (77%), mais aussi efficace que MTX seul (33%),	Arrêt TT pour EIG : Combi = 3, SZP+pla = 3, MTX seul = 7. Autres EIG non détaillés. Arrêt pour inefficacité non détaillé
19	critères ARA évolution moy 5 ans rang TT précisé (57% = 1° TT) Total 691 pts PR actives.	Retrospectif, ouvert SZP (2 à 3 gr) vs SO (50mgx20 sem + 50mg/mois) vs DP (750 mg) 327 pts SZP, 163 pts DP, 201 pts SO CS autorisé Suivi 5 ans	Variable principale : durée de maintenance thérapeutique	Analyse statistique non décrite, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectif fort	-Maintenance TT id à 5 ans dans chaque groupe (SO 18%, DP 17%, SZP 19%). -Arrêt pour inefficacité : SO 29%, DP 38%, SZP 41%. -SZP mieux tolérée à long terme que les deux autres	-Effets secondaires responsables d'arrêt : SO 57%, DP 41%, SZP 37% -Effets secondaires graves : SO 17,5%, DP 12,3% ; SZP 1,6%.

Tableau IV : Salazopyrine : meta analyses

réf	Critères d'inclusion	Méthodologie générale	Critères d'évaluation	Statistiques	Résultat : efficacité	Résultats : effets secondaires
	1-critères PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur	1-Design 2-traitement -molécule étudiée voie posologie nombre de patients -comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	1-Efficacité -cliniques -biologique -radiographiques 2-effets secondaires		1-clinique 2-biologique 3-radiologique	
20	critères ARA 15 études évolution moy 3 à 8 ans rang TT = non donné SZP 2 gr /j, au moins 6 mois	SZP vs Pb ou Plaq ou D ou SO	Variables retenues : Paulus, ACR 20 et 50, Compte articulaire, TJC et SJC. Biologie : VS Opinion globale patient et médecin.	Analyse statistique spécifique, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectif	-Effet SZP > PB sur toutes les variables analysées -Sortie d'étude pour EIG : SZP > Pb (24 vs 7%) -Sortie pour inefficacité SZP < Pb (8 vs 21%)	-SZP > Plaq pour raideur, VS et moins de sortie pour inefficacité, -SZP moins EIG que SO, mais plus d'inefficacité (13 vs 4%)
21	critères ARA, 6 études, 468 patients,	SZP vs Pb Etudes antérieures à 1997	Variables retenues : Compte articulaire (TJC, SJC), Biologie : VS Opinion globale patient et médecin. Indice fonction.	Analyse statistique spécifique,	Bénéfice statistique de la SZP sur le PB, Variables affectées : TJC, SJC, douleur, et VS	Plus d'EIG sous SZP que placebo. Plus d'arrêt pour inefficacité sor Pb que SZP Effets structuraux non démontrés

Tableau V : Intérêt de l'Or oral, PR récentes, versus placebo

réf	Critères d'inclusion	Méthodologie générale	Critères d'évaluation	Statistiques	Résultat : efficacité	Résultats : effets secondaires
	1-critères de PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur 4-autre	1-Design 2-traitement a-molécule étudiée voie posologie nombre de patients b-comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	1-Efficacité a-cliniques b-biologique c-radiographiques 2-effets secondaires		1-clinique 2-biologique 3-radiologique	
21	critères ARA évolution 12 mois pas TT antérieur, 138 pts 24 mois	Prospectif, randomisé double insu, vs placebo, 67 pts Oral 65 pts Pb Durée 24 mois, Pas de CS	Raiseur, SJC, Ritchie, EVA, L et WR, HAQ préhension score de Keitel, score radio (variable ppale), Activité globale Taux de rémission	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT	Moins de destruction sous ORal que Pb. Comparaisons sur les autres critères toutes en faveur Oral.	A 24 mois 52% pts restent sous ORal vs 37% Pb. Inefficacité : ORal 19%, Pb 49%. Intolérances ORal 28%, Pb 3%.
22	critères ARA évolution 2 ans TT antérieur non précisé 83 pts 24 mois	Prospectif, randomisé double insu, ORal vs placebo Durée 24 mois, CS associés, 42 pts Oral 41 pts placebo	SJC, TJC, FR, Keitel, activité globale, EVA, HAQ, raideur. score radio taux de rémission	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectifs	Efficacité ORal > Pb sur tous les paramètres. Prévention de la destruction par ORal	Sortie étude ORal 15/42, Pb 27/41 Inefficacité ORAL 19% Inefficacité Pb 49% Intolérance Oral 38% Intolérance Pb 3%

Tableau VI : Intérêt de l'OR oral versus DMARD - PR anciennes

réf	Critères d'inclusion	Méthodologie générale	Critères d'évaluation	Statistiques	Résultat : efficacité	Résultats : effets secondaires
	1-critères de PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur 4-autre	1-Design 2-traitement a-molécule étudiée voie posologie nombre de patients b-comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	1-Efficacité a-cliniques b-biologique c-radiographiques 2-effets secondaires		1-clinique 2-biologique 3-radiologique	
23	critères ARA évolution 16 ans TT antérieur non précisé 90 pts 12 mois	Prospectif, randomisé double insu, ORal vs DP 46 pts Oral 44 pts DP Durée 12 mois, CS chez 25%pts 10 mg/j	SJC, TJC, EVA préhension walking time, ACR 70, opinion globale. pas score radio ni taux de rémission	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectifs corrects	Efficacité DP > Oral pour toutes les variables sauf opinion globale pt.	Inefficacité : 9/44 ORal et 1/44 DP. Sortie étude ORal 18/44, DP 16/44 Toxicité : DP 13/44, ORal 6/44

Tableau VI : Or oral contre Méthotrexate - PR anciennes

réf	Critères d'inclusion	Méthodologie générale	Critères d'évaluation	Statistiques	Résultat : efficacité	Résultats : effets secondaires
24	critères ARA évolution < 6 mois Premier TT de fond 211 pts 48 semaines	Prospectif, randomisé double insu, ORal vs MTX vs Oral+MTX (Combi) 69 pts Oral 75 pts MTX 67 pts Combi CS chez 35%pts 10 mg/j	SJC, TJC, EVA, raideur, préhension HAQ Opinion globale. Score radio Larsen. Taux rémission.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectifs importants	Efficacité MTX = ORal += Combi Pour toutes les variables	Inefficacité : ORal 13%, MTX 7% Combi 2% Effets secondaires identiques dans chaque groupe.
25	critères ARA évolution 6 ans Premier TT de fond 281 pts 9 mois	Prospectif, randomisé double insu, ORal vs MTX 142 pts Oral 138 pts MTX CS non précisé	Score radio Larsen.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectifs importants	Efficacité MTX > Oral	Aggravation érosions MTX 54% Oral 64%, p=0,04 Aggravation pincements MTX 45% Oral 63%, p=0,007

**Tableau VIII : Comparaison Or par voie orale (OR AL)
et Or par voie injectable (OR IM) - PR anciennes**

réf	Critères d'inclusion	Méthodologie générale	Critères d'évaluation	Statistiques	Résultat : efficacité	Résultats : effets secondaires
26	critères ARA évolution >6 mois (?) Premier TT de fond 208 pts 21 semaines	Prospectif, randomisé double insu, ORal vs ORim vs Pb 72 pts ORal 75 pts ORim 46 pts Pb CS non précisé	SJC, TJC, EVA, raideur, préhension HAQ Opinion globale. FR Taux rémission. Pas score radio.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectifs corrects. Période courte.	0 rémission. Amélioration >50% : Orim 27%, Oral 25%, Pb 11%. Orim > Pb Et Oral > Pb	Orim peu différent du Pb en termes efficacité mais moins effets secondaires.
27	critères ARA évolution >6 mois (?) Premier TT de fond 24 pts suivi un an	Prospectif, randomisé double insu, ORal vs ORim vs Pb 10 pts ORal 14 pts ORim CS non précisé	SJC, TJC, EVA, raideur, préhension index global, VS. Taux rémission pas étudié. Pas score radio.	Analyse statistique non adaptée, nbre de pts non défini à priori, effectifs trop petit. Période courte.	0 rémission. Echappement : ORim 4/14 et ORal 3/10. Effets secondaires ORim 3/14, Oral 7/10. Efficacité id dans les deux groupes pour tous les autres paramètres	Trop petit effectif

**Tableau VIII : Comparaison Or par voie orale (OR AL)
et Or par voie injectable (OR IM) - PR anciennes (suite...)**

réf	Critères d'inclusion	Méthodologie générale	Critères d'évaluation	Statistiques	Résultat : efficacité	Résultats : effets secondaires
	1-critères de PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur 4-autre	1-Design 2-traitement a-molécule étudiée voie posologie nombre de patients b-comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	1-Efficacité a-cliniques b-biologique c-radiographiques 2-effets secondaires		1-clinique 2-biologique 3-radiologique	
28	critères ARA Durée évolution non précisé TT antérieur non précisé 90 pts TT au moins 24 mois évaluation à 3 ans	Prospectif, randomisé, ORal vs ORim vs PB 30 pts ORal 30 pts ORim 30 pts Pb Pas de stéroïdes.	Critères évaluation non définis a priori, objectifs principaux et secondaires non définis	Analyse statistique non adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectifs faibles. Période courte.	0 rémission. Le groupe Pb est orienté à 24 semaines vers ORim ou Oral : pas de comparaison avec ce groupe. Inefficacité Oral : 14/30. Aggravation à 3 ans : ORim 75% et Oral 80%	ORim = ORal pour le score radio, mais pas de comparaison possible avec le Pb Effets identiques sur HTA, VS, NFS, plaq Ritchie et préhension à 3ans entre ORim et ORal Maintient à 3 ans : ORal 23% et ORim57%
29	critères ARA Durée évolution 2 ans TT antérieur non précisé 122 pts durée 1 an	Prospectif, randomisé, ORal vs ORim 60 pts ORal 62 pts ORim stéroïdes autorisé < 20 mg/j	SJC, TJC, EVA, raideur, préhension index global, VS. Taux rémission pas étudié. Pas score radio.	Analyse statistique non adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse non en ITT, effectifs faibles. Période courte. 35/122 perdus de vue.	Effets indésirables graves : Orim 26%, Oral 10%, p<0,05. Efficacité identiques sur tous les paramètres et pour les patients ayant fini l'étude	Amélioration > 50% : identiques dans deux groupes à 12 et 48 semaines. Aucune rémission.
30	critères ARA Durée évolution 2 ans TT antérieur non précisé 122 pts durée 12 mois en aveugle + 2 ans en ouvert. Extension étude précédente	Prospectif, randomisé, double aveugle initial puis ouvert. ORal vs ORim 60 pts ORal 62 pts ORim stéroïdes : 25% pts sous ORal et 15% pts sous ORim.	SJC, TJC, EVA, raideur, préhension index global, VS. Taux rémission Score radio ajouté ensuite	Analyse statistique non adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectifs corrects. Méthodologie douteuse 35/122 perdus de vue.	Sortie étude à un an : 74% ORim et 20% ORal Effets indésirables graves à 3 ans 32 % Orim et 25% Oral, p NS. Efficacité identiques sur tous les paramètres, sauf score radio.	Aucune rémission. Progression des lésions radiologiques moindre sous ORim que sous ORal

2.2. Or injectable voie IM

Les études ouvertes ou en simple insu concernant des malades souffrant de polyarthrites anciennes et traités par de l'Or injectable sont au nombre de 6, regroupant 987 malades. On peut individualiser dans cette population un sous groupe de 102 PR récentes (*tableau 9 références 31 à 36*). Les posologie utilisées (25 mg, 50 mg et 150 mg/semaine) ont une efficacité identique sauf sur un seul critère, le taux de rémission complète. On observe plus de rémissions complètes avec la posologie de 150 mg que de 50 mg.

Dans tous les cas, une amélioration des signes cliniques d'inflammation et des signes biologiques inflammatoires est observée. Une amélioration fonctionnelle est notée si la PR est traitée précocement (< 2 ans). Les effets secondaires sont surtout observés

durant les 6 premiers mois de traitement. Mais aucun bénéfice n'est noté au terme de 5 ans de traitement par comparaison à une population non traitée.

Les études appréciant les effets de l'Or injectable versus un autre DMARD dans le traitement des polyarthrites anciennes et récentes ou semi-récentes sont au nombre de 3 (mais 4 publications) portant sur 389 malades traités (*tableau 10 références 37 à 40*). Il apparaît que l'Or injectable est comparable au MTX pour le taux de rémission clinique complète induit par le traitement, et que l'Or injectable est moins efficace que la CSA pour prévenir la détérioration radiologique. Enfin plus d'effets secondaires obligeant à l'arrêt du traitement sont observés sous Or injectable qu'avec le MTX ou la CSA.

Tableau IX : Traitement aurique en monothérapie au long cours Pas de placebo ni de produit de comparaison, PR anciennes

réf	Critères d'inclusion	Méthodologie générale	Critères d'évaluation	Statistiques	Résultat : efficacité	Résultats : effets secondaires
	1-critères de PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur 4-autre	1-Design 2-traitement a-molécule étudiée voie posologie nombre de patients b-comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	1-Efficacité a-cliniques b-biologique c-radiographiques 2-effets secondaires		1-clinique 2-biologique 3-radiologique	
31	critères ARA évolution 12 ans TT antérieur non précisé 574pts 36 mois Ouvert	Ouvert ORim 50 mg /sem CS et AINS autorisé libres. Obligation recevoir 2 ans de TT pour l'analyse. 248 pts perdus de vue	TJC et HAQ	Analyse statistique définie, nbre de pts non défini à priori, effectifs important	Avoir reçu 2 ans d'ORim n'apporte aucun bénéfice à 5 ans sur les deux variables.	Toxicité : MTX 16% vs Orim 53%.
32	critères ARA évolution : 102 PR récentes 328 PR anciennes TT antérieur non précisé	Prospectif, ouvert Orim 50mg/sem, Pas de CS prospectif	Raideur, EVA, VS, CRP. HAQ = critère ppal	Analyse statistique adaptée, nbre de pts défini à priori, effectif important	Seules les PR traitées tôt (<2 ans) ont un HAQ qui s'améliore significativement à 5 ans. Les critères secondaires sont tous améliorés à 5 ans dans tous les groupes	36% des pts encore soue traitement à 5 ans.
33	critères PR non détaillés PR anciennes 73 pts, suivi :6 mois TT antérieur non précisé	Ouvert ORim 25 mg/sem versus 50 mg/sem CS non précisé prospectif	Score radio Taux de rémission.	Analyse statistique non adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectifs réduits	36% en rémission complète à 11 mois. Aucune différence entre les deux dosages.	Inefficacité de 35%.
34	critères ARA évolution 8 ans TT antérieur non précisé 47 pts 1 an prospectif randomisé	Randomisé simple insu ORim 150 mg/sem (23pts) versus 50 mg/sem (24 pts) CS non précisé prospectif	Rémission : critère ppal ACR 50 et 25.	Analyse statistique non adaptée, nbre de pts non défini à priori, effectif réduit, analyse en ITT,	Taux de rémission identique -50mg : rémission complète 3/24, ACR 50 14/24 -150mg, rémission complète 6/23 ; ACR 50 10/23. Echec = 2/24 et 6/23.	Toxicité identiques entre les deux groupes.
35	critères PR non détaillés évolution 8 ans TT antérieur non précisé 97 pts rétrospectif	ORim Soit 50 mg /sem pdt 18 mois, Soit 50 mg/sem pdt 6 mois CS non détaillés	Rémission et toxicité	Rétrospectif	Rémission 8 pts dans groupe 6 mois Vs 39 pts (40%) dans groupe 18 mois.	Pas étude correcte de toxicité Toxicité semble baisser après 6 mois de TT.
36	critères ARA évolution non détaillée. TT antérieur = AINS seuls 94 pts ouvert prospectif	ORim 50 mg /sem Total 1gr CS non détaillés	Toxicité critère ppal. Critère évolutif global (rémission mieux, pareil, pire)	Prospectif	Réponse favorable : 70%pts, Rémission durable 10 pts Arrêt du TT : -échec 19pts, -rémission 10 pts, -effets indésirables 42 pts.	Fréquence des EIG maximale les 3 premiers mois de TT, décroissance rapide ensuite malgré poursuite du TT. Si bien toléré à 6 mois, forte probabilité bonne tolérance à 3 ans.

Tableau X : Comparaison Or Injectable (ORim) contre autre DMARD (MTX) - PR anciennes/semi récentes

réf	Critères d'inclusion	Méthodologie générale	Critères d'évaluation	Statistiques	Résultat : efficacité	Résultats : effets secondaires
	1-critères de PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur 4-autre	1-Design 2-traitement a-molécule étudiée voie posologie nombre de patients b-comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	1-Efficacité a-cliniques b-biologique c-radiographiques 2-effets secondaires		1-clinique 2-biologique 3-radiologique	
37	critères ARA évolution 3 ans TT antérieur non précisé 375 pts 18 mois	Prospectif, randomisé double insu, ORim vs CSA 183 pts Orim 177 pts CSA CS autorisés : 10 mg /j + infiltrations autorisées.	Raideur, Ritchie, EVA, VS et CRP Score radio = critère ppal Pas taux de rémission	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectifs importants	Moins de détérioration radiologique sous CSA que Orim. Les paramètres secondaires sont identiques dans les deux groupes.	Nombre effets secondaires graves identiques dans les deux groupes. Mais sortie étude pour effets secondaires plus fréquents dans Orim que CSA : 65pts vs 45 pts. Toxicité : DP 13/44, ORal 6/44
38	critères ARA évolution 12 mois TT antérieur non précisé 174 pts 12 mois	Prospectif, randomisé double insu, ORim vs MTX 87 pts ORim 87 pts MTX 15 mg CS max 10 mg /j chez 37% pts	Raideur, TJC, SJC, EVA, Hb, VS, CRP, Préhension, Score radio (sharp + larsen) Taux de rémission ACR 50.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts défini à priori, analyse en ITT, effectifs importants	Taux de rémission complète : 24% ORim vs 11,5% MTX. ACR50 : 76% ORim vs 68% MTX Echec : 19% Orim vs 14% MTX.	Nombre effets secondaires graves avec arrêt de TT : 39% ORim et 16% MTX. 20% des pts sous MTX contre 30% sous Orim n'ont pas de progression radiologique à 12 mois
39	critères ARA évolution 12 mois TT antérieur non précisé 174 pts 36 mois Double aveugle un an puis ouvert	Prospectif, randomisé double insu, puis ouvert ORim vs MTX 87 pts ORim 87 pts MTX 15 mg CS max 10 mg /j chez 37% pts	Raideur, TJC, SJC, EVA, Hb, VS, CRP, Préhension, Score radio (sharp + larsen) Taux de rémission : critère ppal ACR 50.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts défini à priori, analyse en ITT, effectifs importants	Taux de rémission id . -en ITT : MTX 34%, Orim 38% -en fin d'étude :MTX 60%, vs Orim 56% ACR50 : 29,6% ORim vs 29,6% MTX	Toxicité : MTX 16% vs Orim53%.
40	critères ARA évolution 2 ans. TT antérieur non précisé 541 pts 5 ans Aveugle prospectif, randomisé	Plaq 400 mg/j 173 pts DP 500mg/j 179 pts ORim 50 mg/sem, 119 pts ORal, 6mg/j, 70 pts. CS max 10 mg/j (<10% pts)	Critère ppaux = survie TT, rémission, sortie étude. Critères 2° : score fonction, score radio, VS, CRP, SJC et TJC	Analyse statistique adaptée, nbre de pts défini à priori, analyse en ITT, effectifs importants	Survie TT à 5 ans : DP 53%, ORim34%, ORal 31%, Plaq 30%. Effet comparable sur tous les autres paramètres.	Rémission complète <1% à 5 ans. Effets secondaires Orim 48 pts, DP= 36 pts, Plaq 20 pts, Oral 19 pts. Mortalité : 16pts, plaq =6, DP = 5, ORim= 4, ORal = 1.

3) Pénicillamine

3.1. Versus placebo

Une étude apprécie le bénéfice de la DP dans le traitement de polyarthrites récentes, en monothérapie, contre un placebo chez 33 malades. On ne note que peu ou pas d'efficacité clinique ou d'efficacité "radiographique" (tableau 11, référence 41).

En ce qui concerne les polyarthrites anciennes 3 études regroupant 254 malades traités permettent de retenir que la D-Pénicillamine est supérieure au placebo (tableau 12 références 42 et 43) en ce qui concerne les signes cliniques inflammatoires et les signes

biologiques inflammatoires; qu'en termes d'efficacité les doses de 600 mg = 1200 mg/jour sont équivalentes, mais que la tolérance est meilleure avec 600 mg/jour.

3.2. Versus autre DMARD

169 malade répartis dans trois études permettent d'apprécier les effets de la DP versus d'autres DMARD (tableau 13 références 43 à 47 et tableau 14 référence 48). La DP seule semble plus efficace que l'association DP plus Plaquenil dans le traitement des PR récentes ; la DP est équivalente à l'Or injectable en termes d'efficacité clinique et en nombre d'intolérances ; dans les PR anciennes la DP semble équivalente à l'azathioprine.

**Tableau XI : Traitement DP versus placebo
Polyarthrite récente**

réf	Critères d'inclusion	Méthodologie générale	Critères d'évaluation	Statistiques	Résultat : efficacité	Résultats : effets secondaires
	1-critères de PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur 4-autre	1-Design 2-traitement a-molécule étudiée voie posologie nombre de patients b-comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	1-Efficacité a-cliniques b-biologique c-radiographiques 2-effets secondaires		1-clinique 2-biologique 3-radiologique	
41	critères ARA évolution 2 ans. Premier TT de fond 74 pts 2 ans Double aveugle prospectif, randomisé	DP 500 à 750 mg/j 33 pts Placebo 41 pts. CS non autorisés	Critère ppal = score radiologique. VS, CRP, SJC et TJC, raideur, EVA, HAQ, Lee, index global.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectifs réduits	Pas effet supérieur au placebo au plan radiologique avec progression des lésions. Effet bénéfique modeste par rapport au placebo sur les autres variables.	21/33 pts sous DP terminent l'étude. Effets indésirables graves : 27% Taux de rémission de 12 et 13,5%, identique dans les deux groupes.

**Tableau XII : Traitement DP versus placebo
Polyarthrite anciennes depuis plus de 2 ans**

réf	Critères d'inclusion	Méthodologie générale	Critères d'évaluation	Statistiques	Résultat : efficacité	Résultats : effets secondaires
42	critères ARA évolution 9 ans. Au moins un TT de fond antérieur (Or) 220 pts 36 semaines Double aveugle prospectif, randomisé	DP 500 mg/j 86 pts DP 125 mg/j 87 pts Placebo 52 pts. CS < 10mg/j chez 27% pts	Critère ppal = rémission, HAQ, Critères secondaires : VS, CRP, SJC et TJC, raideur, EVA, HAQ, Lee, index global, circonférence des IPP. Pas de score radio.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectifs larges	DP 500 mg > Pb sur circonférence des IPP, force préhension (p<0,05) et opinion du patient. Pas de différence pour les autres paramètres entre DP (qq soit la doses) et Pb. 25 sortie d'étude à 500 mg	Plus d'effets indésirables graves à 500 que 125 mg de DP (19 arrêts contre 10). Pour " vieilles PR " DP = Placebo
43	critères PR non définis évolution inconnue > 6 mois Au moins un TT de fond antérieur 179 pts 24 semaines Double aveugle prospectif, randomisé	DP 5 mg/j (89 pts) dose placebo. versus DP 100 mg/j 90 pts CS non précisé.	Critère ppal = score radiologique. Critères secondaires : VS, CRP, SJC, raideur, HAQ, taux de rémission	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectifs corrects	28% de stabilisation radiologique dans groupe DP versus 2% dans groupe témoin. Supériorité de la DP vs Pb sur toutes les autres mesures. Opinion globale du médecin favorable (65% DP vs 27% témoins).	Plus d'effets indésirables graves à 100 mg que dans groupe témoin (34% vs 49%).
44	critères ARA évolution 8 ans TT de fond antérieur non précisé 121 pts 24 semaines Double aveugle prospectif, randomisé	DP 12 mg/j (43 pts) dose placebo. Versus DP 600 mg/j 34 pts Versus DP 1200 mg/j, 44pts CS <10mg/j chez 60% pts.	Critère ppal = avis du pt Critères secondaires : EVA, force préhension, VS, CRP, SJC, raideur, HAQ, taux de rémission, FR	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectifs faibles	Efficacité des deux doses 600 et 1200 mg identique entre elles, mais supérieure au placebo sur tous les critères analysés. Pas de score radio.	Plus d'effets indésirables graves à 1200 mg que dans groupe 600 mg : 48 pts 1200mg, 25 pts 600mg et 10pts 12 mg. Arrêt TT pour effet grave : 18 pts 1200mg, 9pts 600mg et 4 pts 12 mg.

Tableau XIII : TT DP versus autre DMARD

réf	Critères d'inclusion	Méthodologie générale	Critères d'évaluation	Statistiques	Résultat : efficacité	Résultats : effets secondaires
	1-critères de PR 2-durée d'évolution 3-traitement antérieur 4-autre	1-Design 2-traitement a-molécule étudiée voie posologie nombre de patients b-comparateur nombre de patients 3-dates des évaluations	1-Efficacité a-cliniques b-biologique c-radiologiques 2-effets secondaires		1-clinique 2-biologique 3-radiologique	
45	critères ARA évolution 2 ans. TT antérieur non précisé sauf Sel or 56 pts 2 ans Aveugle prospectif, randomisé	Plaq 2,2 mg/Kg/j, 18 pts DP 7 mg/Kg/j , 21 pts Combi 17 pts Randomisé, prospectif double insu. CS max 10 mg/j AAS et/ou AINS en continu	Raideur, force de préhension, score radio, VS, CRP, opinion globale.	Analyse statistique non adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse non en ITT, effectifs très faibles.	Groupe Combi s'améliore moins que les deux autres sauf pour le critère radiologique	Méthodologie criticable, effectifs très faible. Résultats meilleurs à 6 et 12 que 24 mois.
46	critères ARA évolution 6 ans. TT de fond antérieur non précisé 99 pts 24 semaines Double aveugle prospectif, randomisé	DP 1000 à 1800mg/j 46 pts Orim 50 mg/sem 40pts CS et AINS non précisé	EVA, raideur, TJC et SJC, ritchie, nombre de nodules, force de préhension, VS et FR.	Analyse statistique non adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectifs réduits. Durée suivi bref.	Doses de DP inadaptées aux pratiques usuelles. Pas de différence entre les deux groupes pour les paramètres étudiés.	Sortie à 6 mois 39/50 pour Orim et 43/46 pour DP.
47	critères ARA évolution 10 ans. TT de fond antérieur non précisé mais échec obligatoire de l'OR. 206 pts 24 semaines Double aveugle prospectif, randomisé	DP 10-12 mg/kg/j 102pts AZA 1,5 mg/kg/j 105 pts CS moyenne 6 mg/j chez 40 % pts	Critère ppal = rémission, et tolérance. Critères secondaires : VS, CRP, SJC et TJC, raideur, EVA, HAQ, Lee, index global, circonférence des IPP. Pas de score radio.	Analyse statistique adaptée, nbre de pts non défini à priori, analyse en ITT, effectifs larges	0 rémission. Effet comparable des deux molécules sur les paramètres étudiés.	Effets indésirables graves : 29% DP et 20% AZA. Sorties étude : 38/102 DP et 34/104 AZA Survie des TT : 63% d'arrêt à 6 mois (effet indésirables + échecs)

Tableau XIV : DP-Méta-analyse

réf	Critères d'inclusion	Méthodologie générale	Critères d'évaluation	Statistiques	Résultat : efficacité	Résultats : effets secondaires
Met 48	critères ARA 11 études Evolution moy 2 à 8 ans rang TT = non donné durée TT moyen de 24 à 52 semaines	DP vs Pb Dose moyenne de 300 à 750 mg/j Comparaison fréquente vs Sel d'or. CS souvent associés	Variables retenues : Paulus, ACR 20 et 50, Compte articulaire, TJC et SJC, raideur, scores fonctionnels (préhension) et peu de HAQ) Biologie : VS, CRP et FR Opinion globale patient et médecin. Peu score radio	Revue générale et pon pas méta- analyse vraie .	Effet supérieur au placebo. Effet identique au sels d'or. Effet radiologique non démonstré	Plus d'effets secondaires que l'Or. Peu de data de l'efficacité de la DP à long terme. Maintient à long terme faible (20% à 5 ans).

4) Thiopronine

Les études portant sur la Thiopronine sont peu nombreuses (*tableau 15 références 49 à 51*). Toutes concernent des polyarthrites anciennes et regroupent 141 malades, la comparaison est faite soit avec un placebo soit avec la DP.

Versus DP : la thiopronine est équivalente à la DP en terme d'efficacité de tolérance et d'effets secondaires. Versus placebo, la Thiopronine est supérieure au placebo sur les signes cliniques et biologiques

inflammatoires, mais pas sur les signes radiologiques.

REFERENCES :

Tableau 1 :

1. The Australian Multicentre Clinical Trial Group. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1672-1677
2. 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: 1501-1509
3. Pullar T, Hunter JA, Capell HA. Sulphasalazine in rheumatoid arthritis : a double blind comparison of sulphasalazine with placebo and sodium aurothiomalate. *Brit med J* 1993; 287: 1102-1104

REFERENCES :

Tableau 3 (suite) :

18. O'Dell JR, Haire CE, Erikson MSN et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *New Engl J Med* 1996; 334: 1287-1291
19. Situnayake RD, Grindulis KA, Mc Conkey B. Long term treatment of rheumatoid arthritis with sulphasalazine, gold, or penicillamine : a comparison using life-table methods. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 177-183

Tableau 4 et 5 :

20. Weinblatt ME, Reda D, Henderson W et al. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis : a metaanalysis of 15 randomized trials. *J Rheumatol* 1999; 26: 2123-2130
21. Suarez-Almazor ME, Beslsek E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Catabase Sust Rev* 200 (2), CD 000958.
22. Hochberg MC. Auranofin or D-penicillamine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 528-535

Tableau 6 :

23. Borg G, Allander E, Lund B et al. Auranofin improves outcome in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 1988; 15: 1747-1754

Tableau 7 :

24. Borg G, Allander E, Berg E, Brodin U, From A, Trang L. Auranofin treatment in early rheumatoid arthritis may postpone early retirement. Results from a 2-year double blind trial. *J Rheumatol* 1991; 18: 1015-1020
25. Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD 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: 613-619.

Tableau 8 :

26. Williams HJ, Ward JR, Reading JC et al. Comparison of auranofin, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 259-269
26. Ward JR, Williams HJ, Egger MJ et al. Comparison of auranofin, gold sodium thiomalate, and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1303-1314
27. Hull RG, Morgan SH, Parke AL, Childs L, Goldman M, Hughes GRV. A double-blind study comparing sodium aurothiomalate and auranofin in patients with rheumatoid arthritis previously stabilized on sodium aurothiomalate. *Int J Clin Pharm Res* 1984; 4: 395-401
28. Capell HA, Lewis D, Carey J. A three year follow-up of patients allocated to placebo, or oral or injectable gold therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1980; 45: 705-711
29. Schattenkirchner M, Bröll H, Kaik B, Müller-Fassbender H, Rau R, Zeidler H. Auranofin and gold sodium thiomalate in the treatment of rheumatoid arthritis : a one-year, double-blind, comparative multicenter study. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 167-174
30. Rau R, Schattenkirchner M, Müller-Fassbender H, Kaik B, Zeidler H, Missler B. A three year comparative study of auranofin and gold sodium thiomalate in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1990; 9: 461-474

Tableau 9 :

31. Epstein WV, Henke CJ, Yelin EH, Katz PP. Effect of parenterally administered gold therapy on the course of adult rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 1991; 114: 437-444
32. Munro R, Hampson R, McEntegart A, Thompson EA, Madhok R, Cappel H. Improved functional outcome patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular gold : results of a five year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 88-93
33. Sharp JT, Lidsky MD, Duffy J. Clinical responses during gold therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 540-549
34. Furst DE, Levine S, Srinivasan R, Metzger AL, Bangert R, Paulus HE. A double- blind trial of high versus conventional dosages of gold salts for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*

1977; 20: 1473-1480

35. Srinivasan R, Miller BL, Paulus HE. Long-term chrysotherapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 105-110

36. Kean WF, Anastassiades TP. Long term chrysotherapy. Incidence of toxicity and efficacy during sequential time periods. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 495-501

Tableau 10 :

37. Zeidler HK, Kvien TK, Hannonen P et al. Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 18 months of treatment : comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold. *Brit J Rheumatol* 1998; 37: 874-882
38. 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. *Brit J Rheumatol* 1997; 36: 345-352
39. Menninger H, Herborn G, Sander O, Blechschmidt J, Rau R. A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol* 1998; 37: 1060-1068
40. Jessop JD, O'Sullivan MM, Lewis PA et al. A long-term five-year randomized controlled trial of hydroxychloroquine, sodium aurothiomalate, auranofin and penicillamine in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol* 1998; 37: 992-1002

Tableau 11 :

41. Eberhardt K, Rydgren L, Fex E, Svensson B, Wollheim FA. D-penicillamine in early rheumatoid arthritis : experience from a 2-year double blind placebo controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 625-631

Tableau 12 :

42. Williams HJ, Ward JR, Reading JC et al. Low-dose D-penicillamine therapy in rheumatoid arthritis. A controlled, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 581-592
43. Shiokawa Y, Horiuchi Y, Honma M, Kageyama T, Okada T, Azuma T. Clinical evaluation of D-penicillamine by multicentric double-blind comparative study in chronic rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 1464-1472
44. Dixon AStJ, Davies J, Dormandy TL et al. Synthetic D-penicillamine in rheumatoid arthritis. Double-blind controlled study of a high and low dosage regimen. *Ann Rheum* 1975; 34: 416-421

Tableau 13 :

45. Bunch TW, O'Duffy JD, Tomkins RB, O'Fallon WM. Controlled trial of hydroxychloroquine and D-penicillamine singly and in combination in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 267-276
46. Huskisson EC, Gibson TJ, Balme HW et al. Trial comparing D-penicillamine and gold in rheumatoid arthritis. Preliminary report. *Ann Rheum Dis* 1974; 33: 532-535
47. Paulus HE, Williams HJ, Ward JR et al. Azathioprine versus D-penicillamine in rheumatoid arthritis patients who have been treated unsuccessfully with gold. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 721-727

Tableau 14 :

48. Munro R, Capell HA. Disease modifying drugs series : Penicillamine. *Brit J Rheumatol* 1997; 36: 104-109

Tableau 15 :

49. Amor B, Mery C, de Gery A, Zizi M. Tiopronine et polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 1986; 53: 39-43
50. Sany J, Combe B, Delecoeuillerie G, Brin S, Paolozzi L. Essai contrôlé comparatif de deux modalités d'administration de la tiopronine dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 1993; 60: 36S-44S
51. Pasero G, Pellegrini P, Ambanelli U et al. Controlled multicenter trial of tiopronin and D-penicillamine for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 923-929

Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

René Marc FLIPO,
Frédéric LIOTE et le CRI

Objectif :

Effectuer une revue critique de la littérature concernant l'utilisation de l'hydroxychloroquine (HCQ) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR).

Méthodes :

Analyse de la littérature en suivant la grille d'analyse de l'ANAES après recherche par interrogation Medline. Analyse critique complémentaire par des experts français membres du CRI.

Résultats :

Plus de 120 articles ont été analysés correspondant essentiellement aux études ouvertes, études contre placebo, contre comparateurs actifs, stratégies de combinaison, études de cohorte et méta-analyses. L'HCQ est un traitement cliniquement efficace à la dose de 200 à 400 mg/j en particulier en monothérapie dans le cadre de PR récentes, peu agressives. Son efficacité n'est pas documentée concernant l'amélioration de la fonction et de la qualité de vie. Son efficacité sur le plan radiologique n'est pas prouvée. Son profil de tolérance est excellent. L'atteinte rétinienne est exceptionnelle en l'absence d'insuffisance rénale, avec des posologies inférieures ou égales à 6,5 mg/kg de poids idéal et pour des durées de traitement inférieures ou égales à 10 ans. Seule l'association méthotrexate - sulfasalazine - HCQ semble apporter un réel bénéfice en termes d'efficacité.

Les antipaludéens de synthèse (APS) ou antimalariques sont des dérivés 4-aminoquinoléines, utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) depuis le début des années 1950 (1, 2). La spécialité Quinercyl® n'est plus disponible, la chloroquine (Nivaquine®) n'est plus qu'exceptionnellement utilisée en rhumatologie (toxicité oculaire plus importante... absence d'AMM...). Ainsi traiterons-nous électivement du sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil® - comprimés dosés à 200 mg soit 154 mg de chloroquine) qui

dispose d'une AMM pour la PR mais aussi le lupus. La posologie habituelle est de 400 mg/jour dans la PR, mais les risques oculaires, en partie dose dépendant, ont amené certains praticiens (notamment des ophtalmologistes) à préconiser des schémas de traitement au long cours de 20 jours/mois ou de 4 semaines/5, ou encore de 5 jours/7... mais aucune étude ne documente l'intérêt réel de ces schémas thérapeutiques (3). Par contre, il est bien établi aujourd'hui que la posologie d'hydroxychloroquine (HCQ) doit être = 6,5 mg/kg de poids idéal et par jour (4).

Les mécanismes d'action de l'hydroxychloroquine (HCQ) dans la PR sont nombreux, pour certains hypothétiques. Le principal reste l'action cellulaire du produit (base faible) dans le compartiment acide et notamment lysosomal (altérations des fonctions physiologiques à pH acide dont l'inhibition de divers processus intracellulaires) (5).

L'objectif de ce travail était d'analyser les données de la littérature permettant d'évaluer objectivement l'efficacité, la tolérance et le maintien de l'HCQ dans le traitement de la PR.

METHODES

Les articles évaluant les bénéfices et les effets secondaires de l'HCQ dans la PR ont été recherchés par interrogation Medline à l'aide des mots clés suivants : Rheumatoid arthritis, hydroxychloroquine, efficacy, side effects, adverse effects. Par ailleurs les citations les plus pertinentes relevées dans la bibliographie des articles indexés au Medline ont été recherchées.

RESULTATS

Efficacité clinique

- Etudes prospectives non contrôlées

Quelques études non contrôlées ont été réalisées avec la chloroquine ou l'HCQ et principalement entre les années 1950 et 1960 (1, 6).

- Etudes contrôlées contre placebo

Les APS ont fait l'objet d'une dizaine d'études contrôlées contre placebo dont cinq concernent plus spécifiquement la chloroquine.

à La première étude contrôlée contre placebo avec l'HCQ a été publiée par Mainland et al. (7). Il s'agissait d'une étude randomisée, réalisée en double insu contre placebo, et d'une durée de 6 mois à la dose moyenne de 600 mg/jour (19 malades dans le bras HCQ versus 21 dans le bras placebo). L'efficacité était retenue notamment sur une moindre prise d'antalgiques...

à Il y a eu ensuite l'étude d'Hamilton et al. publiée en 1962 (8), puis il faut attendre 1991 avec l'étude de Davis et al. (9) : étude randomisée, contrôlée, HCQ (400 mg/jour) versus placebo dans le cadre de PR de sévérité modérée sous AINS seuls. Avec un an de suivi, les auteurs retiennent l'efficacité de l'HCQ versus placebo.

à L'étude de Clark et al. (10) a été publiée en 1993 : étude contrôlée, randomisée, en double insu, HCQ (400 mg/jour) versus placebo sur une durée de 6 mois. 126 malades ont été inclus (121 en fin d'étude). Il s'agit de PR récentes évoluant depuis moins de 5 ans (en moyenne depuis 30 mois). Il existe une amélioration significative sur le score articulaire, la douleur, la force de préhension, l'opinion globale du malade et du médecin.

à L'étude la plus récente est l'étude intitulée HERA (Hydroxychloroquine in Early Rheumatoid Arthritis) (11) : étude prospective, randomisée, contre placebo réalisée en double insu et sur une durée de 36 semaines. Il s'agit de PR débutantes évoluant depuis moins de 2 ans et n'ayant jamais reçu de traitement de fond (durée d'évolution moyenne des symptômes = 9,2 mois, âge moyen des sujets = 53 ans). L'HCQ a été utilisée à la dose maximale de 400 mg/jour. 120 malades ont été randomisés. L'analyse est faite en ITT sur les critères principaux suivants : index articulaire (index composite à partir du nombre d'articulations douloureuses, du nombre d'articulations tuméfiées, de la force de préhension et de la durée du dérouillage matinal), un index douloureux (douleur évaluée à partir de l'AIMS et de l'EVA du HAQ), un index fonctionnel (à partir du HAQ, de l'AIMS, et du Mac Master Toronto Arthritis PPD questionnaire) et un index psychologique (à partir de l'AIMS).

À 36 semaines, l'HCQ est supérieure au placebo sur l'index articulaire ($p = 0,004$), l'index de douleur ($p = 0,007$), l'index fonctionnel ($p = 0,02$). Il n'y a pas de différence significative concernant l'index psychologique ($p = 0,83$). Il n'y a pas de différence significative en termes de tolérance.

Très récemment, Tsakonas et coll. (12) ont publié les résultats de l'étude HERA avec un suivi prospectif de 3 ans. 104 malades (87 % de l'effectif initial) ont été revus à 3 ans. Les auteurs constatent une amélioration significative des paramètres douleur et handicap dans le groupe qui a été traité initialement par HCQ (la différence n'est plus significative à 2 ans en ce qui concerne l'opinion globale du malade et du médecin). Cette différence persiste quel que soit le type de traitement de fond utilisé secondairement, ou de la coprescription ou non de corticoïdes, ou de la dose cumulée.

- Etudes HCQ versus autres traitements de fond (monothérapies)

Dans sa première méta-analyse, D. Felson (13) situait l'HCQ comme plus efficace que le placebo et l'auranofin mais inférieur aux sels d'or, D-pénicillamine, sulfasalazine et méthotrexate.

Une dizaine d'études ont été publiées comparant l'HCQ à un ou plusieurs autres traitements de fond de la PR.

à L'étude de Bird et al. (14) : absence de différence significative à 1 an entre HCQ et auranofin.

à L'étude de Nuver-Zwart et al. (15) : absence de différence significative sur le plan clinique entre HCQ et sulfasalazine dans le cadre de PR récentes.

à L'étude de van der Heijde et al. retrouvant pas de différence significative sur le plan clinique entre HCQ versus sulfasalazine (16) : importante étude multicentrique au cours de PR récentes ne.

à L'étude de Landewé et al. (17) : étude contrôlée réalisée en double insu sur une période de 24 mois et dans le cadre de PR débutantes : absence de différence significative entre HCQ et ciclosporine.

à L'étude de Jessop et al. (18) : étude ouverte, randomisée, dans le cadre de PR récentes (moins de 2 ans d'évolution et absence de traitement de fond préalable) 541 malades suivis sur une période de 5 ans étaient traités soit par HCQ soit par D-pénicillamine, soit par or injectable, soit par auranofin.

Le critère principal était le nombre de malades toujours sous traitement à 5 ans ou en rémission, soit respectivement 30 % versus 53 % versus 34 % versus 31 % (différences non significatives) ; de même la progression RX apparaît identique dans les 4 groupes avec une aggravation moyenne du score de Larsen de 17 points).

à L'étude de van Jaarsveld et al. (19) : importante étude multicentrique, randomisée, dans le cadre de PR récentes et avec un suivi de 2 ans : analyse comparative de trois stratégies, la première considérée comme d'efficacité "modeste" et retardée (HCQ avec relais éventuel vers l'auranofin) - la seconde considérée comme efficace mais d'action retardée (or injectable avec relais par D-pénicillamine) - et la troisième stratégie considérée comme efficace et ce de façon rapide (méthotrexate avec relais possible par sulfasalazine). En fin d'étude, le pourcentage de malades répondeurs est de 66 % versus 79 % versus 82 % ($p < 0,05$). Le pourcentage de malades en rémission est de 16 - 31 et 24 %. La progression radiographique apparaît par ailleurs plus importante dans le groupe HCQ (progression moyenne de 14 points versus 11 versus 10 - $p = 0,05$).

à L'étude de O'Dell et al. (20) : publication la plus récente ayant comparé dans le cadre de PR débutantes séropositives n'ayant jamais reçu de traitement de fond, l'HCQ versus minocycline. L'efficacité clinique

(jugée sur le pourcentage de répondeurs ACR 50 à 2 ans [60 % vs 33 %, $p = 0,04$] et la dose moyenne de corticoïdes [0,81 mg/j vs 3,21 mg/j, $p = 0,01$]) de l'HCQ apparaît significativement inférieure à celle de la minocycline dans le cadre de PR débutantes séropositives.

HCQ : place des associations

- Etudes ouvertes

Quelques études prospectives ouvertes ont été réalisées le plus souvent associant l'HCQ à un ou plusieurs immunosuppresseurs comme le méthotrexate, l'azathioprine ou le cyclophosphamide (21, 22, 23).

- Etudes contrôlées

Plus d'une dizaine d'études contrôlées ont été réalisées comparant notamment l'HCQ en monothérapie *versus* une ou plusieurs stratégies de combinaison. Les résultats ne montrent en règle aucune supériorité des traitements combinés *versus* monothérapies (24, 25, 26).

Quid de l'association HCQ + méthotrexate ?

Cette association a été prescrite dès le début des années 1990, préconisée notamment après la publication du travail de Fries et al. (27) : expérience pragmatique sur près de 2 600 PR, qui suggérait une moindre fréquence de l'hépatotoxicité du méthotrexate chez les malades recevant concomitamment de l'HCQ (explication secondairement par le biais d'une plus que probable diminution de l'aire sous la courbe du méthotrexate...).

- L'étude de Trnavski et al. (28) est une étude contrôlée, randomisée, réalisée en double insu sur une période de 6 mois : 20 malades ont reçu la combinaison de 200 mg d'HCQ par jour associés à un placebo *versus* 20 malades recevant HCQ + 7,5 mg/semaine de méthotrexate. Les conclusions vont dans le sens d'une légère supériorité d'action de la combinaison tant sur le plan clinique que radiologique *versus* monothérapie.

- L'étude de Ferraz et al. a été publiée en 1994 (29) : étude randomisée, réalisée en double insu *versus* placebo : 88 malades randomisés recevant soit méthotrexate (7,5 mg/semaine) + placebo *versus* HCQ (400 mg/jour) + placebo, soit la combinaison méthotrexate (7,5 mg/semaine) + chloroquine (250 mg/jour). Les auteurs constatent une amélioration significativement plus importante dans le groupe MTX et combinaison MTX + chloroquine *versus* HCQ seule mais sur 3 seulement des 7 paramètres cliniques analysés (et pas de différence significative concernant

la douleur...). La fréquence des effets indésirables notamment l'augmentation des transaminases est plus importante dans le groupe traitement combiné *versus* MTX seul.

- L'étude de Clegg et al. (30) : il s'agit d'une étude originale réalisée sur 60 semaines, mais divisée en deux parties : la première, étude ouverte concernant d'emblée la combinaison MTX (7,5 à 15 mg/semaine) et HCQ (400 mg/jour). En cas de réponse jugée bonne ou modérée, le MTX était interrompu et les malades alors randomisés en trois groupes (2ème partie réalisée en double insu) : un groupe ne recevant plus que de l'HCQ (et avec adjonction secondairement de MTX en cas d'apparition d'une poussée - $n = 40$), un deuxième bras ne recevant que de l'HCQ (avec adjonction d'un placebo en cas de poussée - $n = 41$) et un troisième groupe ne recevant qu'un placebo (et adjonction de MTX en cas de poussée - $n = 40$).

Le critère principal de jugement était le temps écoulé entre le moment de la randomisation et la survenue d'une rechute. Le critère secondaire de jugement était la durée de la rechute. 121 des 141 sujets ont été inclus dans la 2ème partie de l'étude. L'efficacité du traitement combiné lors de la 1ère phase était retenue sans différence significative (*a posteriori*) entre les 3 groupes. Le délai moyen de rechute est de 62 ± 34 jours (placebo MTX) *versus* 90 ± 112 (HCS MTX) *versus* 285 ± 105 (HCQ placebo). Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne le délai et la durée des rechutes.

Quid de la trithérapie HCQ+MTX+SLZ ?

- L'étude qui fait référence est celle publiée par O'Dell et al. en 1996 (31). 102 malades ont été randomisés en 3 bras, soit 36 ayant reçu du MTX seul, 35 une association HCQ + azulfidine et 31 la trithérapie par HCQ (400 mg/jour) + SLZ (1 g/jour) + MTX (7,5 à 17,5 mg/semaine). Les résultats sont analysés en intention de traitement avec un recul de 2 ans. Le pourcentage de répondeurs ACR 50 est respectivement de 33 % *versus* 40 % *versus* 77 % (différence significative). Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne la fréquence et la sévérité des effets indésirables. Les auteurs ont rapporté secondairement leur expérience avec un recul de 5 ans, les résultats se maintenant (32).

- L'étude plus récente de Calguneri et al. (33) est une étude prospective randomisée sur une période de 2 ans ayant évalué l'efficacité clinique et radiologique (Larsen) dans 3 groupes de malades. Le premier traité par monothérapie (soit MTX de 7,5 à 15 mg/semaine, soit SLZ de 1 à 3 g/jour, soit HCQ à la dose de 200 mg/jour) *versus* un second traité par une bithérapie (soit MTX + SLZ, soit MTX + HCQ) et un troisième

groupe par la trithérapie associant MTX + SLZ + HCQ. Il s'agit de 180 malades au total dont la maladie évolue en moyenne depuis 2,5 ans. Les auteurs constatent une amélioration significative dans les trois groupes, mais celle-ci est supérieure dans le groupe trithérapie versus bithérapie versus monothérapie.

- Plus récente encore est l'étude de Möttönen et al. (34) : il s'agit d'une importante étude multicentrique randomisée avec 2 ans de suivi ayant comparé la combinaison HCQ + SLZ + MTX + corticostéroïdes (n = 97) versus SLZ en monothérapie éventuellement associée à une corticothérapie (98 sujets). Le critère principal de jugement était le nombre de malades en rémission (analyse en ITT - 87 et 91 compléters). A 1 an, les résultats sont de 24/97 versus 11/98 (p = 0,011). A 2 ans, les chiffres sont de 36/97 versus 18/98 (p = 0,003). En termes de répondeurs ACR 50 %, la différence est significative à 1 an (75 % versus 60 %, p = 0,028), mais elle ne l'est plus à 2 ans (71 % versus 58 %, p = 0,058). Le profil de tolérance apparaît comparable entre les deux groupes.

- Réponse partielle sous traitement de fond

Deux études ont été publiées visant à analyser le bénéfice potentiel apporté par l'adjonction d'HCQ à des malades considérés comme répondeurs partiels et ce sous sels d'or injectables. L'étude de Porter et al. (35) ne fait pas apparaître de différence significative à l'inverse de l'étude antérieure de Scott et al. (36).

A notre connaissance, seule l'étude de van den Born et al. (37) évalue l'intérêt de l'adjonction d'un second traitement de fond chez des malades considérés comme répondeurs partiels sous APS. Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, d'une durée de 24 semaines. 88 malades ont été randomisés en trois bras : adjonction d'un placebo (n = 29), adjonction de ciclosporine à la dose de 1,25 mg/kg/j (n = 29) et adjonction de ciclosporine à la dose de 2,5 mg/kg/j (n = 30). Le critère principal de jugement (analyse en ITT) est le nombre d'articulations douloureuses.

Les auteurs constatent une réduction significativement plus importante du nombre d'articulations douloureuses uniquement dans le groupe traité à la dose de 2,5 mg/kg/j de ciclosporine (-2,2 ± 6,1 versus -2,2 ± 6,6 versus -5 ± 5,8, p = 0,04). La différence n'est pas significative en termes de répondeurs ACR (28 % versus 34 % versus 50 %, p = 0,07). Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne le nombre d'arrêts prématurés. Les auteurs constatent une augmentation significative de la créatininémie dans le groupe traité à 2,5 mg/kg/j de ciclosporine (p = 0,001).

Efficacité radiologique

Quelques études ont analysé en détail l'efficacité radiologique potentielle de l'HCQ dont le travail randomisé réalisé en double insu de D. van der Heijde et al. (16, 38) versus sulfasalazine avec des reculs de 1 puis 2 et même 3 ans. Quel que soit le score utilisé la progression radiologique est significativement plus importante chez les malades traités par HCQ (68 % de " progresseurs " entre T0 et 48 semaines sous HCQ versus 23 % sous SLZ, p < 0,05).

Sanders et al. (39) ont récemment publié une revue générale sur l'analyse de l'efficacité radiologique des APS. Huit essais contrôlés randomisés ont été retenus, dont 6 avec l'HCQ. Les conclusions vont dans le sens d'une efficacité faible, pour ne pas dire nulle, de l'HCQ sur le plan structural.

Tolérance

La tolérance de l'HCQ est habituellement considérée comme excellente. Néanmoins, sa potentielle toxicité oculaire et notamment rétinienne reste redoutée (bien qu'exceptionnelle)...

- Les complications oculaires

- Les dépôts cornéens

La kératopathie se présente comme des opacités ponctuées disséminées ou sous forme de lignes convergentes vers le centre de la cornée. Plus d'un malade sur deux n'a aucun signe fonctionnel. Les symptômes les plus habituels sont une impression de halo autour des sources lumineuses, une impression de brouillard, de manque de netteté de la vision, une photophobie... mais l'acuité visuelle n'est pas modifiée. Ces dépôts peuvent apparaître après 2 à 3 semaines seulement de traitement (5 % des cas dans l'expérience d'Easterbrouck). Ils sont presque toujours régressifs en quelques semaines après l'arrêt du traitement. Cette kératopathie n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement.

- Les troubles de l'accommodation :

Il s'agit de difficultés de l'accommodation cristallinienne par parésies des muscles ciliaires (neuromyopathie aux antipaludéens). Quelques rares cas de paralysies oculomotrices ont été rapportés.

- La rétinopathie aux antipaludéens de synthèse :

Cette complication décrite initialement dans les années 1950-1960 par des auteurs français est certainement la plus redoutée sous traitement antipaludéen au long cours. Longtemps asymptomatique, elle doit être systématiquement suspectée devant toute symptomatologie fonctionnelle visuelle et en

particulier une difficulté à la lecture par mauvaise ou non vision de certaines lettres, de certains mots, difficultés de vision à distance, survenue d'éclairs, d'une photophobie.

L'analyse du champ visuel est assez caractéristique avec mise en évidence d'un scotome péri- ou paracentral (parfois central), bilatéral et permanent. La perte du champ visuel central est toutefois devenue exceptionnelle de nos jours. Une diminution de l'acuité visuelle est possible.

Au fond d'oeil, il s'agit d'une atteinte maculaire avec dans un premier temps un oedème suivi d'une modification de la pigmentation. L'aspect le plus caractéristique est celui " en oeil-de-boeuf " comportant une hyperpigmentation granuleuse de la macula qui est entourée d'une zone de dépigmentation et un second anneau pigmenté. Dans les formes évoluées, il existe une perte complète de la pigmentation maculaire réalisant un véritable " trou ". Les anomalies sont en règle bilatérales et assez symétriques. L'atteinte reste électivement maculaire sauf dans certains cas très sévères (pâleur de la papille, modification pigmentaire de la rétine périphérique...).

La vision des couleurs est habituellement altérée (anomalie sensible mais peu spécifique).

Cette complication est considérée aujourd'hui comme tout à fait exceptionnelle, surtout en l'absence d'insuffisance rénale et pour des posologies quotidiennes = 6,5 mg/kg de poids idéal (40).

La récente observation de Warner (41) ne mentionne dans ces conditions que 6 observations alors que de très importantes séries (42, 43) ne retrouvent aucun cas documenté de maculopathie à l'hydroxychloroquine. Ainsi, cite-t-on habituellement l'étude de Levy et coll. (43) : analyse rétrospective réalisée à partir de plus de 1000 malades traités pour PR ou lupus, et ne retenant que 5 cas de possible rétinopathie (0,4 %), mais un seul cas documenté et confirmé par un collège de 5 experts ophtalmologistes (soit 0,08 %... et ceci chez une femme ayant un lupus et recevant de l'hydroxychloroquine à dose élevée puisque de l'ordre de 7 mg/kg/jour...).

Parmi les 7 observations actuellement donc retenues (40, 41, 44, 45, 46) de rétinopathie à l'hydroxychloroquine, 4 d'entre elles ont fait l'objet de traitements de très longue durée, supérieurs à 10 ans, et même 20 ans de traitement dans un cas. Pour les 3 autres, la durée de traitement est de 6,5, 8 et 8 années avec deux maladies lupiques et une PR.

L'intérêt du travail de Mavrikakis et al. (44) est de bien illustrer en l'occurrence l'importance de la durée de traitement : dans ce travail de suivi prospectif de 360 PR et lupus (dont 58 traités pendant plus de 6 ans), les auteurs n'ont constaté aucun cas de toxicité rétinienne pour des durées de traitement inférieures à 6 ans et

L'âge (> 65 ans) est un facteur de risque discuté. En fait, la difficulté principale réside dans le diagnostic différentiel avec une autre affection maculaire et notamment une maculopathie dégénérative (non exceptionnelle chez les sujets âgés) (40). Certains auteurs ont décrit des lésions maculaires semblables à celles de la maculopathie aux antipaludéens chez des PR n'ayant jamais reçu de chloroquine ou d'hydroxychloroquine (47).

D. Bienfang et al. (48) ont très récemment rapporté 6 cas de toxicité rétinienne symptomatique à l'hydroxychloroquine, en l'occurrence 3 PR, 2 lupus et une arthrose érosive. Ces observations ne remettent pas en cause les éléments discutés ci-dessus puisque 5 des 6 malades ont été traités pendant plus de 10 ans (de 11 à 36 ans de traitement...), que 4/6 ont eu des posologies supérieures à 6,5 mg/kg de poids idéal.

La quasi totalité des auteurs anglosaxons s'accordent pour retenir pour principales modalités d'évaluation (49) : l'étude de l'acuité visuelle, l'analyse de la vision des couleurs (plaques d'Ishihama... mais certains auteurs reprochent le caractère non standardisé de cette analyse de la vision des couleurs, le défaut parfois de coopération des malades... et la fréquence des anomalies de la vision des couleurs y compris chez les sujets témoins...), l'étude du champ visuel (grille d'Amsler en lumière rouge ou blanche, campimétrie de type Goldmann ou Humphrey... bien que certains auteurs rapportent l'absence de validation concernant l'utilisation régulière d'une grille d'Amsler par le malade lui-même...), et le fond d'oeil.

L'électrorétinogramme (recherche d'une diminution de l'amplitude de l'onde B...) n'est qu'exceptionnellement mentionné dans la littérature anglosaxonne. De nombreuses critiques ont été formulées vis-à-vis de cet examen et notamment la présence d'anomalies à l'électrorétinogramme chez près de 20 % des PR qui n'ont jamais reçu d'antipaludéens de synthèse (50). Ceci étant, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) a été modifié en 1998 après réévaluation par l'Agence du Médicament, à la lumière dit-on de travaux "récents", et l'électrorétinogramme reste mentionné dans le bilan initial d'un malade soumis à l'hydroxychloroquine.

Par contre, en ce qui concerne la surveillance, il est dit "l'électrorétinogramme, plus invasif, sera réitéré en fonction de l'évolution". Par contre, le suivi comporte un fond d'oeil, une étude de la vision des couleurs et une grille d'Amsler.

Il n'existe aucune position consensuelle concernant le rythme de surveillance ophtalmologique d'un malade traité par hydroxychloroquine (51).

Dans le RCP du Plaquenil®, il est proposé une surveillance ophtalmologique tous les 6 mois ou tous les ans. Les examens de contrôle peuvent être répétés

plus fréquemment lorsque la posologie dépasse 6,5 mg/kg de poids idéal, lorsque la durée de traitement est supérieure à 10 ans, lorsqu'il existe une insuffisance rénale chronique, que l'âge du patient est supérieur à 65 ans et que l'acuité visuelle est inférieure à 8 dixième.

- Les effets indésirables digestifs

Dans les études, la fréquence de survenue des autres effets indésirables sous HCQ est de l'ordre de 50 % ; effets indésirables en règle jugés de sévérité faible ou modérée, soit rarement à l'origine d'une interruption de traitement (52).

Ce sont les plus fréquents, volontiers dose dépendant. Il peut s'agir de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales, d'une diarrhée, d'une anorexie.

- Les effets indésirables cutanés

Ils peuvent survenir précocement : rashes morbilliformes, parfois prurigineux, stomatite, phénomènes de photosensibilisation (rarement alopecie). L'aggravation possible d'un psoriasis préexistant est une notion aujourd'hui controversée.

Certains s'observent après prises prolongées : blanchiment des phanères (chez les blonds...), pigmentation ardoisée ou brun-violacé de la peau, plaques pigmentées de la muqueuse buccale...

- Les neuromyopathies aux APS

Elles sont exceptionnelles (surtout sous HCQ) réalisant soit un tableau de myopathie proximale (faiblesse musculaire, abolition des réflexes ostéotendineux...), soit un tableau de cardiomyopathie (avec rares troubles de la conduction) (53, 54). Le taux de CPK est en règle normal. Les constatations anatomopathologiques sont particulièrement évocatrices (aspect de vacuoles disposées en roue, présence de corps curvilinéaires...). Ces neuromyopathies régressent à l'arrêt du traitement.

Certains effets indésirables n'ont été qu'exceptionnellement mentionnés : ototoxicité, toxicité hépatique (cytolysse, exceptionnelles hépatites fulminantes...), ou hématologique (agranulocytose...). Sur le plan rénal, une diminution de la clairance de la créatinine (de plus de 10 %) peut s'observer chez près de 15 % des sujets traités par HCQ (55). On peut ponctuellement observer des troubles neurologiques mineurs (insomnie, nervosité, céphalées, acouphènes, vertiges...).

Facteurs de comorbidité

Il n'y a pas d'information spécifique dans la littérature à ce sujet. Mais rappelons le risque mentionné (RCP) de crise aiguë de porphyrie chez des sujets ayant une

porphyrie intermittente ou d'hémolyse aiguë chez les sujets ayant un déficit en G6PD.

Le risque de toxicité oculaire pourrait être majoré chez les sujets âgés de plus de 65 ans, très exposés au soleil, et surtout ayant une insuffisance rénale. Le bilan ophtalmologique initial doit en fait d'abord et avant tout prévenir le risque d'aggravation d'une rétinopathie préexistante.

Place dans la PR

L'HCQ est encore fréquemment prescrite soit en monothérapie et le plus souvent alors face à une PR débutante jugée plutôt peu agressive, ou (et de plus en plus souvent aujourd'hui) en combinaison notamment au MTX. La principale cause d'arrêt est l'émission d'un jugement pour inefficacité avec une médiane de survie de traitement de l'ordre de 20 mois (56). En monothérapie, le taux de maintien thérapeutique de l'HCQ est relativement faible : 63 % à 1 an et 46 % à 2 ans dans le travail de Morand et al. (42) et 6,6 % à 4 ans (57).

Bibliographie APS :

1. Haydu GG. Rheumatoid arthritis therapy: rationale and use of chloroquine diphosphate. *Am J Med Sci* 1953;225:71-9
2. Kersley GD, Palin AG. Hydroxychloroquine therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1959;2:886-8.
3. Delcambre B. Les sels d'or et les antimalariques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Rhumatologie* 1982 ; 7 :371-5
4. Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol* 1997;36:799-805
5. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 1993 ;23 :82-91
6. Scull E. Chloroquine and hydroxychloroquine therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1962;6:502-12
7. Mainland D, Sutcliffe MI. Hydroxychloroquine sulfate in rheumatoid arthritis: a six month, double-blind trial. *Bull Rheum Dis* 1962;13:287-90
8. Hamilton EBD, Scott JT. Hydroxychloroquine sulfate('plaquenil') in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1962;5:502-12
9. Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Shadforth MF. Should disease-modifying agents be used in mild rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1991;30:451-4
10. Clark P, Casas E, Tugwell P, Medina C, Gheno C, Tenorio G, Orozco JA. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis; a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:1067-71
11. The HERA Study Group. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis. The HERA Study. *Am J Med* 1995;98:156-68
12. 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 followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000;27:623-9
13. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two meta-analyses. *Arthritis Rheum* 1990;33:1449-61
14. Bird HA et al. A single blind comparative study of auranofin and hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1984;3(suppl 1):57

Bibliographie APS (suite...) :

15. Nuver-Zwart IH, van Riel PLCM, van de Putte LVA, Gribnau FWJ. A double-blind comparative study of sulfasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: evidence of an earlier effect of sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 1989;48:389-95
16. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;1:1036
17. Landewé RBM, Goei The HS, van Rijthove AM, Breedveld FC, Dijkmans BAC. A randomized double-blind 24-week controlled study of low-dose cyclosporine versus chloroquine for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:637
18. Jessop JD, O'Sullivan MM, Lewis PA, Williams LA, Camilleri JP, Plant MJ, Coles EC. A long-term five-year randomized controlled trial of hydroxychloroquine, sodium aurothiomalate, auranofin and penicillamine in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998 ;37 :992-1002
19. van Jaarsveld CH, Jacobs JW, van der Veen MJ, Blaauw AA, Kruize AA, Hofman DM, Brus HL, van Albada-Kuipers GA et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis : a randomised controlled trial. On behalf of the Rheumatic Research Foundation Utrecht, The Netherlands. *Ann Rheum Dis* 2000 ;59 :468-77
20. O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA, Eckhoff PJ, Leff RD, Wees SJ et coll. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis. A two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum* 2001;44:2235-41
21. Langevitz P, Kaplinsky N, Ehrenfeld M, Pras M. Intractable RA - Treatment with combined methotrexate, azathioprine and hydroxychloroquine. *Br J Rheumatol* 1989 ;28 :271-2
22. McCarty DJ et al. Combination drug therapy of seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995 ;22 :1636-45
23. Biasi D, Caramaschi P, Carletto A, Pacor ML, Bambara LM. Combination therapy with hydroxychloroquine, gold sodium thiomalate and methotrexate in early rheumatoid arthritis. An open 3-year study. *Clin Rheumatol* 2000 ;19 :505-7
24. Bunch TW, O'Duffy JD, Tompkins RB, O'Fallon WM. Controlled trial of hydroxychloroquin and D-penicillamine singly and in combination in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:267-76
25. Gibson T, Emery P, Armstrong RD, Crisp AJ, Panayi GS. Combined D-penicillamine and chloroquine treatment of rheumatoid arthritis : a comparative study. *Br J Rheumatol* 1987 ;26 :279-84.
26. Faarvang KL, Egsmose C, Kryger P, Podenphant J, Ingeman-Nielsen M, Hansen TM. Hydroxychloroquine and sulphasalazine alone and in combination in rheumatoid arthritis: a randomised double-blind trial. *Ann Rheum Dis* 1993;52:711-5
27. Fries JR, Singh G, Lenert L, Furst DE. Aspirin, hydroxychloroquine and hepatic enzyme abnormalities with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1611-9
28. Trnavsky K, Gatterova J, Linduskova M, Peliskova Z. Combination therapy with hydroxychloroquine and methotrexate in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1993 ;52 :292-6
29. Ferraz MB, Pinheiro GRC, Helfenstein M. Combination therapy with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis. A multicenter randomized placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 1994;23:231-6
30. Clegg DO, Dietz F, Duffy J, Willkens RF, Hurd E, Germain BF et al. Safety and efficacy of hydroxychloroquine as maintenance therapy for rheumatoid arthritis after combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 1997;24:1896-902
31. 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
32. O'Dell JR. Combination DMARD therapy with hydroxychloroquine, sulfasalazine and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 1999 ;17(suppl 18) :S53-8
33. Calgüneri M, Pay S, Caliskaner Z, Apras S, Kiraz S, Ertenli I, Cobankara V. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999 ;17 :699-704
34. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, Laasonen L, Julkunen H et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis : a randomised trial. *Lancet* 1999 ;353 :1568-73
35. Porter DR, Capell HA, Hunter J. Combination therapy in rheumatoid arthritis - no benefit of addition of hydroxychloroquine to patients with a suboptimal response to intramuscular gold therapy. *J Rheumatol* 1993;20:645-9
36. Scott DL, Dawes PT, Tunn E et al. Combination therapy with gold and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1611-9
37. van den Borne BE, Landewé RB, Goei The HS, Rietveld JH, Zwinderman AH, Bruyn GA, Breedveld FC, Dijkmans BA. Combination therapy in recent onset rheumatoid arthritis : a randomized double blind trial of the addition of low dose cyclosporine to patients treated with low dose chloroquine. *J Rheumatol* 1998 ;25 :1493-8
38. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, van de Putte LB. Alternative methods for analysis of radiographic damage in a randomized, double blind, parallel group clinical trial comparing hydroxychloroquine and sulfasalazine. *J Rheumatol* 2000 ;27 :535-8
39. Sanders M. A review of controlled clinical trials examining the effects of antimalarial compounds and gold compounds on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000 ;27 :523-9
40. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine. *Ann Ophthalmol* 1991 ;23 :292-6
41. Warner AE. Early hydroxychloroquine macular toxicity. *Arthritis Rheum* 2001 ;44 :1959-61
42. Morand EF, McCloud PI, Littlejohn GO. Continuation of long term treatment with hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1318
43. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 1997 ;40 :1482-6
44. Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfrikakis PP, Vaiopoulos G, Rougas K. Retinal toxicity long term hydroxychloroquine treatment. *Ann Rheum Dis* 1996 ;55 :187-9
45. Thorne JE, MacGuire AM. Retinopathy after long term, standard doses of hydroxychloroquine. *Br J Ophthalmol* 1999 ;83 :1201-2
46. Weiner A, Sandberg MA, Gaudio AR, Kini MM, Berson EL. Hydroxychloroquine retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991 ;112 :528-34
47. Weise EE, Yarronzi LA. Ring maculopathies mimicking chloroquine retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1974 ;78 :204-10
48. Bienfang D, Coblyn JS, Liang MH, Corzilius M. Hydroxychloroquine retinopathy despite regular ophthalmologic evaluation : a consecutive series. *J Rheumatol* 2000 ;27 :2703-6
49. Easterbrook M. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *Int Ophthalmol Clin* 1999 ;39 :49-57
50. Pinkers A, Broekhuysse RM. The EOG in rheumatoid arthritis. *Acta Ophthalmol* 1983 ;61 :831-7
51. Blythe C, Lane C. Hydroxychloroquine retinopathy : is screening necessary ? *BMJ* 1998 ;316 :716-7
52. van Jaarsveld CHM, Jahangier ZN, Jacobs JWG, Blaauw AAM, van Albada-Kuipers A, Borg EJ ter et al. Toxicity of anti-rheumatic drugs in a randomized clinical trial of early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000 ;39 :1374-82
53. Estes ML, Ewing-Wilson SM, Mitsumoto H, Hanson M, Shirey E, Ratliff VB. Neuromyotoxicité de la chloroquine : perspectives cliniques et pathologies. *Am J Med* 1987 ;82 :447-55

Bibliographie APS (suite...) :

54. Avina-Zubieta JA, Johnson ES, Suarez-Almazor ME, Russell AS. Incidence of myopathy in patients treated with antimalarials. A report of three cases and a review of the literature. *Br J Rheumatol* 1995 ;34 :166-70
55. Landewé RBM, Vergouwen MSC, Goei The HS, van Rijthoven AWAM, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Antimalarial drug induced decrease in creatinine clearance. *J Rheumatol* 1995 ;22 :34-7
56. Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Longterm drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second line drugs and prednisone. *J Rheumatol* 1992;19:1885-94
57. Keysser M, Keysser G, Keysser C. Long-term application of disease modifying antirheumatological drugs (DMARD). A single-center, observational study of 1681 patients with rheumatoid arthritis (RA). *Z Rheumatol* 1999 ;58 :267-76

Etude de l'efficacité et de la tolérance de la minocycline dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Frédéric LIOTE,
René-Marc FLIPO

Objectif :

Effectuer, au moment de la mise sur le marché de nouveaux traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (PR), une revue critique de la littérature concernant l'efficacité et la tolérance de la minocycline dans le traitement de la PR.

Méthodes :

Travail en binôme avec suivi de la grille d'analyse de la littérature publiée par l'ANAES, assorti des remarques et modifications apportées par la lecture critique d'experts français membres du CRI.

Résultats :

Plus de 40 articles ont été analysés (études ouvertes, études contre placebo, contre comparateurs actifs, traitements combinés, études de cohorte, méta-

analyses). La minocycline apparaît efficace surtout dans les PR récentes. Son efficacité sur le plan structural n'est pas démontrée. La tolérance est globalement bonne. Exceptionnelles sont les observations de lupus induits dans le cadre du traitement de la PR.

La minocycline est un dérivé semi-synthétique de la tétracycline, proposé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) de l'adulte depuis 1985 (1, 2). Son efficacité a été évaluée initialement dans deux études ouvertes (3,4) (*tableau I*), puis dans 3 essais thérapeutiques randomisés contre placebo avec analyse en intention de traitement (5, 6, 7) (*tableau II*). Un seul essai récent avec un comparatif actif (hydroxychloroquine) est actuellement disponible (8), ce qui ne permet pas de définir de façon précise la place de la minocycline dans l'arsenal thérapeutique de la PR.

Méthodes :

Les articles évaluant les bénéfices et les effets secondaires de la minocycline dans la PR ont été recherchés par Medline à l'aide des mots-clés suivants : "rheumatoid arthritis", "minocycline", "efficacy", "side effects", "adverse effects". Par ailleurs, les citations semblant pertinentes et relevées dans la bibliographie des articles obtenus préalablement ont été recherchées.

Résultats :

- Efficacité clinique

La première étude ouverte (3) a analysé le rapport efficacité/tolérance de la minocycline utilisée entre 100 et 400 mg/jour chez 10 sujets ayant une PR ancienne résistante et sur une durée de 16 semaines. Une amélioration clinique est suggérée dès la 4ème semaine. Un arrêt a été justifié par la survenue de vertiges. La 2ème étude ouverte (4) est un essai thérapeutique sur 48 semaines, à la dose de 200 mg/jour et chez 18 sujets ayant aussi une PR ancienne, qualifiée de réfractaire. Les auteurs ont constaté 3 arrêts pour inefficacité et 2 pour effets indésirables.

Tableau I : Minocycline et PR : études de niveau 3

	Type d'essai	Durée	N	PR	Efficacité	Tolérance
Breedveldt (1990) (3)	Etude ouverte (100 à 400 mg/j)	16 s	10	PR anciennes "résistantes"	- Amélioration à 4 semaines	1 arrêt pour vertige (7 effets indésirables)
Langevitz (1992) (4)	Etude ouverte (200 mg/j)	48 s	18	PR anciennes "résistantes"	- Poussée à l'arrêt 3 arrêts pour inefficacité	2 arrêts pour effets indésirables

Trois essais randomisés versus placebo ont été secondairement publiés sur un effectif total de 172 malades dans le groupe minocycline et 173 dans le groupe placebo (5, 6, 7). Le tableau II reprend les principales caractéristiques de ces 3 essais de niveau 1. La minocycline, à la dose de 200 mg/jour (2 prises à 100 mg), a une efficacité confirmée mais modeste sur les paramètres cliniques usuels (diminution moyenne de l'indice de Ritchie de 21 à 18 dans l'étude de Kloppenburg et coll. (5), amélioration d'au moins 50 % du nombre d'articulations gonflées chez 54 % des sujets sous minocycline versus 39 % dans le groupe placebo dans l'étude de Tilley et coll. (6), diminution du nombre d'articulations douloureuses de 56 % versus 41 % dans cette même dernière étude ...). L'efficacité clinique pourrait différer selon l'ancienneté de la polyarthrite rhumatoïde : la réduction de la raideur matinale n'est pas significativement différente entre les deux groupes dans les PR dont l'ancienneté est supérieure à 8 ans d'évolution. Pour autant, le nombre de répondeurs définis par une amélioration de 50 % des paramètres composites est significativement en faveur du groupe minocycline dans les PR récentes de moins de 1 an d'évolution [65 % dans le groupe minocycline versus 13 % dans le groupe placebo (7)]. Le délai d'action de la minocycline n'est pas clairement défini. Dans une étude ouverte (3), ce délai est suggéré comme étant de 4 semaines. Par contre, chez un malade répondeur, l'arrêt du médicament s'accompagne d'une rechute de la maladie. Avec un recul de 4 ans, le taux de rémission apparaît plus élevé chez les malades traités par minocycline (7). L'effet de la minocycline sur les manifestations extraarticulaires de la maladie est inconnu : un seul cas clinique à notre connaissance a été publié avec utilisation de la minocycline chez un malade porteur d'une vascularite leucocytoclasique (9).

- Efficacité biologique :

Le traitement par minocycline s'accompagne d'une diminution de la vitesse de sédimentation globulaire et surtout du taux de C-réactive protéine plasmatique. Cette dernière constatation résulte probablement d'une diminution des taux sériques d'interleukine 6. Un travail a démontré la diminution possible, voire la disparition des facteurs rhumatoïdes de type IgM ou IgA mais aussi la diminution totale des IgM et des IgA (10).

- Efficacité radiologique :

L'efficacité de la minocycline sur les lésions ostéoarticulaires n'a été évaluée que dans deux études (11). La première (5), après 26 semaines de traitement, ne fait apparaître aucune différence significative (indice de Sharp). La seconde (12), avec un recul de 48

semaines, ne fait pas non plus apparaître de différence significative entre les deux groupes qu'il s'agisse du score d'érosion, du score de pincement, du nombre d'articulations indemnes à l'entrée et développant secondairement des érosions.

- Tolérance :

La tolérance de la minocycline est globalement bonne. Les effets secondaires ne semblent pas dépendre de la concentration plasmatique du médicament (13), mais sont principalement d'ordre toxique ou immunoallergique.

Les effets secondaires précoces : les plus fréquents sont des nausées, voire une diarrhée (jusqu'à 30 % des malades), une sensation de vertige ou un vertige vrai (5 à 40 %), une sensation de tête vide ou de céphalées (10 %), ou une perturbation du goût (10 %). Certains de ces effets secondaires, notamment centraux, pourraient être réduits en commençant à la posologie de 100 mg/jour pendant la première semaine.

Les effets secondaires tardifs : il s'agit principalement de la survenue d'une hyperpigmentation ardoisée des téguments, voire des muqueuses (gencive, paroi jugale) ou des dents (14). Cette hyperpigmentation s'observe volontiers après 1 an de traitement (apparition parfois plus précoce, dès le 3ème mois) et surtout chez le sujet âgé. Ces lésions cutanées peuvent exceptionnellement se compliquer de lésions nécrotiques. Elles régressent en règle très lentement à l'arrêt du médicament. La possibilité d'un traitement par laser a été signalée pour les formes localisées.

Les effets secondaires les plus graves sont d'origine immunoallergique. Ont été décrits un syndrome d'hypersensibilité, quelques cas de maladie sérique, d'urticaire, une pneumopathie éventuellement compliquée de pleurésie (caractérisée en particulier par la présence de polynucléaires éosinophiles dans le sang et le lavage alvéolaire) ; un syndrome de détresse respiratoire est possible. L'évolution est habituellement favorable après arrêt du médicament et corticothérapie générale.

Plus d'une soixantaine de cas de lupus induits sous minocycline ont été décrits au cours de ces dix dernières années. Il s'agit principalement de malades traités pour acné (15). A notre connaissance, deux cas seulement ont été publiés dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde (15, 16). Des critères d'imputabilité sont nécessaires pour retenir ce diagnostic de façon rigoureuse : sur le plan clinique, ces lupus ne s'accompagnent pas en règle d'atteinte cardiaque, ni rénale ni neurologique. Les anticorps antinucléaires sont positifs avec relation chronologique entre la prise de minocycline et la survenue du lupus. Dans quelques cas, des anticorps anti-DNA natif ont été retrouvés voire des anticorps anticytoplasme des

Tableau II : Minocycline et PR : essais de niveau 1

	Kloppenborg (1994) (5)	Tilley (1995) (6)	O'Dell (1997) (7)
N. patients Minocycline (M)	40	109	23
Placebo (P)	40	110	23
Age moyen (ans)	56	54	41
Durée PR (ans)	13	8	0,4 (< 1 an)
Durée de l'essai (semaines)	26	48	24 (12 + extension 12)
Association	Méthotrexate (addition au MTX)	Non (arrêt 1 mois avant)	Non
ITT	Oui	Oui	Oui
Critères de l'ACR	Non	ACR 20 %	Non - Composite 50 %
Autres scores		Paulus 20 %	
Taux de réponse	15 répondeurs Vs 7 (p =0,05) M > P	Synovite, Ritchie (p=0,02) M > P	15 / 23 M 3 / 23 P Paulus 20 % : 41 % versus 28 % (p=0,04) ACR 20% : 44 % vs 26 % (p=0,004)
Niveau de preuve	1	1	1
Tolérance	40 % vertiges... 5 arrêts EI versus 1		Arrêt EI : 0 (M) 1 (P)

polynucléaires sans spécificité ou de type antimyéloperoxydase. La régression des signes s'observe après l'arrêt de l'antibiotique. Si ces lupus induits surviennent volontiers après 1 an de traitement, la réintroduction s'accompagne volontiers de la réapparition du tableau lupique.

Quelques cas d'hépatite cytolytique avec ictère, de type auto-immun, associés à d'autres signes de lupus et à la présence d'anticorps antinucléaires ont été décrits après des traitements de durée variable. Plusieurs cas d'hépatite fulminante ont été signalés, de mécanisme mixte, toxique et allergique. L'évolution a parfois été fatale.

- Place au sein d'une association :

La minocycline a parfois été associée au méthotrexate (17). Toutefois, ni l'efficacité ni la tolérance de cette association ne peut être établie en raison de la rareté des données.

- Surveillance :

La surveillance clinique comporte la recherche de troubles digestifs, de sensation vertigineuse, de céphalées, de signes respiratoires. L'hyperpigmentation cutanée doit être signalée aux

patients et recherchée régulièrement mais ne constitue pas une cause d'arrêt.

La surveillance biologique doit comporter une NFS avec numération plaquettaire, dosage des transaminases. Le rythme de surveillance n'est pas défini. On pourrait proposer un contrôle biologique mensuel voire bimensuel au cours des trois premiers mois de traitement. La recherche d'anticorps antinucléaires avant mise sous traitement est souhaitable à titre de référence (16).

Place dans la polyarthrite rhumatoïde

La minocycline peut être utilisée dans les polyarthrites notamment récentes. Une étude très récente a comparé en double insu et sur deux ans le rapport efficacité/tolérance de la minocycline versus hydroxychloroquine dans le traitement de formes débutantes (moins de 1 an d'évolution - absence de traitement de fond) de PR séropositives (8). Soixante patients ont été randomisés recevant soit 200 mg/jour de minocycline, soit 400 mg/jour d'hydroxychloroquine. Sur les deux critères principaux de jugement (pourcentage de répondeurs à 2 ans ACR 50 % et dose moyenne de corticoïdes), il existe une différence significative en faveur de la minocycline

(respectivement 60 % versus 33 %, $p = 0,04 - 0,81$ mg de prednisolone/jour versus 3,21 mg/jour, $p < 0,01$) (O'Dell - 2001). L'association de la minocycline au méthotrexate nécessite des analyses complémentaires. L'efficacité apparaît moindre au cours de PR de plus de 5 ans d'évolution ; néanmoins son utilisation au cours de PR réfractaires peut être envisagée.

- Facteurs de comorbidité :

Il n'y a pas d'information dans la littérature quant aux facteurs de comorbidité.

- Niveau de preuve des études :

La minocycline a donc fait l'objet de deux études ouvertes initiales de niveau 3. Les trois études randomisées, contrôlées, contre placebo sont de niveau 1. Secondairement, deux études rétrospectives ont été publiées (niveau 5) (17, 18) (tableau III). On ne dispose que d'une très récente étude contrôlée contre un comparateur actif (hydroxychloroquine) et dans le cadre de PR séropositives débutantes.

REFERENCES :

1. Breedveld FC. Minocycline in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997 ;40 :794-6
2. Toussirot E, Despaux J, Wendling D. Minocycline et les autres tétracyclines ont-elles une place en rhumatologie ? *Rev Rhum (ed Fr)* 1997 ;64 :555-61
3. Breedveld FC, Dijkmans BA, Mattie H. Minocycline treatment for rheumatoid arthritis : an open dose finding study. *J Rheumatol* 1990 ;17 :43-6
4. Langevitz P, Bank I, Zemer D, Book M, Pras M. Treatment of resistant rheumatoid arthritis with minocycline : an open study. *J Rheumatol* 1992 ;19 :1502-4
5. Kloppenburg M, Breedveld FC, Terwiel JPh, Mallee C, Dijkmans BAC. Minocycline in active rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1994 ;37 :629-36
6. 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. *Ann Intern Med* 1995 ;122 :81-9

7. O'Dell JA, Haire CE, Palmer W, Drymalski W, Wees S, Blakely K et al. Treatment of early rheumatoid arthritis with minocycline or placebo. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1997 ;40 :842-8
8. O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA, Eckhoff PJ, Leff RD, Wees SJ, Sems KM et coll. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis. A two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum* 2001 ;44 :2235-41
9. Houck HE, Kauffman CL, Casey DL. Minocycline treatment for leukocytoclastic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 1997 ;133 :15-6
10. Kloppenburg M, Dijkmans BA, Verweij CL, Breedveld FC. Inflammatory and immunological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis patients treated with minocycline. *Immunopharmacology* 1996 ;31 :163-9
11. Alarcon GS, Bartolucci AA. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or minocycline. *J Rheumatol* 2000 ;27 :530-4
12. 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 :1295-302.
13. Kloppenburg M, Mattie H, Douwes N, Dijkmans BAC, Breedveld FC. Minocycline in the treatment of rheumatoid arthritis : relationship of serum concentrations to efficacy. *J Rheumatol* 1995 ;22 :611-6
14. Assad SA, Bernstein EF, Brod B, James WD. Extensive pigmentation secondary to minocycline treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001 ;28 :679-81
15. Lawson TM, Amos N, Bulgen D, Williams BD. Minocycline-induced lupus : clinical features and response to rechallenge. *Rheumatology* 2001 ;40 :329-35
16. Marzo-Ortega H, Misbah S, Emery P. Minocycline induced autoimmune disease in rheumatoid arthritis : a missed diagnosis ? *J Rheumatol* 2001 ;28 :377-8
17. Elkayam O, Yaron M, Zhukovsky G, Segal R, Caspi D. Toxicity profile of dual methotrexate combinations with gold, hydroxychloroquine, sulphasalazine and minocycline in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 1997 ;17 :49-53
18. Lai NS, Lan JL. Treatment of DMARDs-resistant rheumatoid arthritis with minocycline : a local experience among the Chinese. *Rheumatol Int* 1998 ;17 :245-7

Tableau III : Minocycline et PR : études de niveau 5

	ELKAYAM (1997) (7)	LAI (1998) (18)
Type d'essai	Rétrospectif	Rétrospectif
Nombre de malades	N = 127	N = 7
Type de malades	NP	PR " réfractaires "
Traitements	MTX + Or (N = 42) MTX + HCQ (N = 86) MTX + SASP (N = 86) MTX + Mino (N = 126) MTX seul (N = 126)	M + ?
	% EI = 25 % (MTX + Mino) versus 14 % (MTX + Or) versus 23 % (MTX seul)	Efficacité soulignée Bon profil de tolérance
	% d'arrêts pour EI et inefficacité : MTX + Mino > MTX + Or ($p < 0,05$)	

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la ciclosporine - Analyse critique de la littérature

René Marc FLIPO,
Frédéric LIOTE et le CRI

Objectif :

Effectuer, au moment de la mise sur le marché de nouveaux traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (PR), une revue critique de la littérature concernant l'utilisation de la ciclosporine dans le traitement de la PR.

Méthodes :

Travail en binôme avec suivi de la grille d'analyse de la littérature publiée par l'ANAES, assorti des remarques et modifications apportées par la lecture critique d'experts français membres du CRI.

Résultats :

Plus de 120 articles ont été analysés (études ouvertes, études randomisées contre placebo, contre comparateurs, traitements combinés, études de cohorte et méta-analyses). La ciclosporine est un traitement efficace de la PR avec un taux de maintien thérapeutique de l'ordre de 40 % à 1 an, plus important lorsqu'il s'agit de PR d'évolution récente. Elle peut être efficace sur certaines manifestations extraarticulaires de la maladie. Son efficacité sur le plan radiologique est suggérée dans plusieurs études contrôlées. L'adjonction de ciclosporine à petite dose chez un malade répondeur partiel au méthotrexate est bénéfique. Le principal effet indésirable est sa néphrotoxicité justifiant le suivi strict des recommandations internationales édictées quant à la prescription et au suivi d'un malade traité par ciclosporine.

La ciclosporine A est un undécapéptide cyclique extrait de la culture d'un petit champignon (*Tolypocladium inflatum*). Neuf ciclosporines ont été identifiées dont trois possèdent une action immunosuppressive (ciclosporines A, C et G). La ciclosporine A (ciclosporine) exerce un effet immunosuppresseur relativement sélectif sur la population lymphocytaire CD4 via l'inhibition de la transcription de cytokines comme l'interleukine 2 (1). La polyarthrite rhumatoïde (PR) constitue à l'heure actuelle la seule affection rhumatologique pour

laquelle la ciclosporine (Sandimmun®) a obtenu en 1993 une extension d'autorisation de mise sur le marché (2). Plus récemment a été développée une microémulsion stable de ciclosporine destinée à améliorer la biodisponibilité du traitement (Néoral®) (3).

Les modalités d'utilisation de la ciclosporine sont actuellement parfaitement bien définies et reprises dans plusieurs réunions internationales de consensus ; la posologie habituelle au départ étant 2,5 mg/kg/j jusqu'à un maximum de 5 mg/kg/j (4, 5, 6, 7).

METHODES :

Les articles évaluant les bénéfices et les effets secondaires de la ciclosporine dans la PR ont été recherchés par interrogation Medline à l'aide des mots clés suivants : " rheumatoid arthritis ", " ciclosporine ", " efficacy ", " side effects ", " adverse events ". Par ailleurs, toutes les citations semblant pertinentes relevées dans la bibliographie des articles sélectionnés ont été recherchées.

RESULTATS :

- Efficacité clinique

- Etudes prospectives non contrôlées

De nombreuses études ouvertes, prospectives, non contrôlées ont été publiées ; les plus anciennes avec des posologies initialement élevées (de 5 à 10 mg/kg/j) à l'image des habitudes thérapeutiques en transplantation (8, 9, 10, 11, 12). Les publications plus récentes (avec une posologie initiale plus faible (en règle de 2,5 mg/kg/j) ont pour principal intérêt de préciser le taux de maintien thérapeutique dans le cadre de PR le plus souvent anciennes, réfractaires (taux de maintien à 1 an de l'ordre de 40 %) (13, 14, 15).

Le taux de maintien thérapeutique est plus élevé lorsque l'on s'adresse à des polyarthrites récentes [68 % à 1 an (16), 75 % (17)].

- Etudes contrôlées contre placebo

La ciclosporine a fait l'objet de 5 études contrôlées contre placebo, affirmant l'efficacité de ce traitement.

- La première a été publiée en 1986 (18). Il s'agit d'une étude randomisée, réalisée en double insu, contre placebo (36 malades). La posologie initiale est très élevée, de 10 mg/kg/j avec secondairement diminution jusqu'à 5 mg/kg/j. L'efficacité a été retenue notamment sur la diminution de la douleur.

- La deuxième étude est celle publiée par Dougados et al. (19). Cinquante-deux sujets ont été inclus dans cette étude contrôlée, double aveugle, randomisée. Il

s'agissait de PR anciennes. La posologie initiale était de 5 mg/kg/j. La durée de l'étude est de 4 mois. Le nombre de malades considérés comme bons répondeurs a été de 54 % dans le groupe ciclosporine versus 8 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). Cinq des 7 variables ont été significativement améliorées dans le groupe ciclosporine versus placebo (pas d'amélioration significative de la VS).

- L'étude de Tugwell et al. a été publiée en 1990 (20). Cette étude contrôlée, randomisée en double insu a porté sur 144 malades ayant une polyarthrite ancienne et sévère. La posologie initiale était de 2,5 mg/kg/j. L'analyse a été faite en intention de traitement. Cette étude démontre l'efficacité significative de la ciclosporine sur tous les paramètres cliniques. Il n'y a pas eu d'amélioration significative sur la VS.

- L'étude de Forre et al. (21) est une étude double aveugle, randomisée, réalisée chez 122 malades et sur une durée de 48 semaines. La PR évoluait en moyenne depuis 8 ans. La ciclosporine a été débutée à la dose de 5 mg/kg/j. Tous les malades ont fait l'objet d'une petite corticothérapie.

Une amélioration significative a été constatée dans le groupe ciclosporine pour tous les paramètres cliniques habituellement utilisés dans les essais thérapeutiques. Il y a eu 7 arrêts pour inefficacité dans le groupe ciclosporine versus 35 dans le groupe placebo. Sur le plan biologique, il n'y a pas eu d'amélioration significative ni de la VS ni de la CRP.

- L'étude la plus récente est celle de Altman et al. (22). Dans cette étude, les malades ont été randomisés en trois bras : 61 malades traités par placebo, 89 traités par une petite dose de 1,5 mg/kg/j et 94 traités à la dose de 2,5 mg/kg/j. Après 8 semaines de traitement, les auteurs soulignent la supériorité d'efficacité du traitement à 2,5 mg/kg/j. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne le groupe placebo et les malades traités à 1,5 mg/kg/j.

Nous pouvons rapprocher de cette étude le travail plus ancien de Yocum et al. (23). Dans cette étude, les malades étaient randomisés en deux groupes : ciclosporine à posologie élevée (10 mg/kg/j) versus ciclosporine à faible dose (1 mg/kg/j). Cette étude réalisée en double aveugle sur une durée de 6 mois démontrait la supériorité d'efficacité du groupe traité à dose élevée.

- Etudes versus autres traitements de fond (monothérapies)

- Ciclosporine versus azathioprine

Quatre études contrôlées ont été réalisées. Initialement, l'étude de Forre et al. (24) soulignait une supériorité d'efficacité potentielle de la ciclosporine à forte dose (10 mg/kg/j) versus azathioprine (2,5 à 3 mg/kg/j) ; étude réalisée chez 24 sujets sur une période de 26

semaines. Les autres études n'ont pas retrouvé de différence significative entre ces deux traitements (25, 26).

- Ciclosporine versus D-pénicillamine

Il s'agit de l'étude de van Rijthoven et al. (27) : étude contrôlée, randomisée, en double insu, réalisée chez 92 malades et sur une période de 6 mois (ciclosporine : 5 mg/kg/j). Cette étude ne fait pas ressortir de différence significative entre les deux traitements.

- Ciclosporine versus sels d'or injectables

Il s'agit de l'étude allemande de Zeidler et al. (28). Cette étude concerne le traitement de PR récentes (évoluant en moyenne depuis un an), actives et relativement sévères. C'est une étude ouverte, contrôlée, randomisée, multicentrique avec évaluation clinique sur 15 mois, et radiologique à 18 mois. 375 malades ont été randomisés, soit 187 traités par ciclosporine (104, soit 56 % en fin d'étude) et 188 sous sels d'or injectables dont 87 (46 %) en fin d'étude.

L'analyse en ITT ne fait pas ressortir de différence significative en ce qui concerne le critère principal de jugement (évaluation radiologique : score de Larsen-Dale), ni pour les critères cliniques. Si on ne considère que les " completers ", le score d'érosions progresse moins sous ciclosporine que sous sels d'or ($p = 0,04$). Il n'y a pas de différence significative sur le plan clinique. Toutefois, un travail complémentaire montrera que le HAQ à 3 ans est significativement plus bas dans le groupe ciclosporine versus sels d'or (-0,54 versus -0,45, $p = 0,04$) (29).

- Ciclosporine versus antipaludéens de synthèse

Les premiers résultats ont été publiés en 1994 par Landewé et al. (30). Il s'agit de PR débutantes ; 22 malades ont été randomisés dans chaque groupe recevant soit 300 mg/j de chloroquine (dose secondairement diminuée à 100 mg/j) ou 2,5 mg/kg/j de ciclosporine. La durée de l'étude est de 24 semaines. Les auteurs ne retrouvent pas de différence significative entre les deux groupes ni, secondairement, avec un recul de 1 puis 2 ans (31).

- Ciclosporine versus méthotrexate

Cette comparaison a été réalisée électivement dans le cadre de PR débutantes. Le premier travail a été publié en 1998 (32). Vingt malades ont été randomisés en deux bras : 10 ont reçu du méthotrexate (7,5 mg/semaine) versus 10 de la ciclosporine à la dose de 200 mg/j. Avec un recul de 6 mois, les auteurs constatent une amélioration clinique et biologique significative dans les deux groupes sans différence. Les résultats se maintiennent à 1 an et de façon comparable entre les deux traitements.

L'étude grecque de Drosos et al. a été publiée en 2000 (33). Il s'agissait de PR évoluant depuis moins de 3 ans, n'ayant jamais reçu de traitement de fond. Cent trois malades ont été randomisés, 52 traités par ciclosporine à la dose de départ de 3 mg/kg/j et 51 par méthotrexate à la dose de 0,15 mg/kg/semaine. L'évaluation clinique à 2 ans ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes qu'il s'agisse des paramètres cliniques, biologiques et même radiologiques (79 % de malades répondeurs sous ciclosporine versus 82 % sous méthotrexate).

- L'étude GRISAR

L'étude italienne GRISAR (34) est une étude ouverte, randomisée, réalisée chez 340 PR évoluant en moyenne depuis 1,4 ans et dont 94 n'avaient jamais reçu de traitement de fond. Cent soixante-sept ont été traités par ciclosporine (3 mg/kg/j) et 173 par un autre traitement de fond conventionnel (mais rarement le méthotrexate).

L'analyse clinique et radiologique a été effectuée en ITT après un an de traitement. Les auteurs illustrent une efficacité clinique identique dans les deux groupes. En revanche, les auteurs ont constaté de façon significative une moindre progression du score de Larsen-Dale et du score d'érosions dans le groupe ciclosporine.

- Ciclosporine : place des traitements combinés

- *Ciclosporine + sels d'or*

Cette association a été évaluée dans deux études (35, 36), mais n'apparaît pas supérieure aux sels d'or seuls.

- *Ciclosporine + antipaludéens de synthèse*

L'expérience hollandaise a été publiée en 1998 (37). Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, réalisée en double insu dans le cadre de PR récentes. Dans une première phase, les auteurs ont traité les malades par chloroquine en monothérapie à la dose de 300 puis 100 mg/jour (16 semaines). Dans une deuxième phase, les malades ont été randomisés avec adjonction d'un placebo (n = 29), ou adjonction de la ciclosporine à la dose de 1,25 mg/kg/j (n = 29), ou adjonction de ciclosporine à la dose de 2,5 mg/kg/j (n = 30). Le critère principal de jugement était le score d'articulations douloureuses. Deux cent trois malades ont effectué la première phase de l'étude et 88 ont été randomisés dans la deuxième phase (71, soit 85 % de "completers").

L'analyse en ITT ne montre pas de différence significative concernant le nombre de répondeurs ACR (28 % sous placebo, 34 % à 1,25 mg/kg et 50 % à 2,5 mg/kg, p = 0,07), mais concernant le critère principal de jugement, la diminution moyenne est de 2,2 dans le

groupe placebo, de 2,2 dans le groupe à 1,25 et de 5 dans le groupe 2,5 (p 0,04).

- *Ciclosporine + salazopyrine*

Cette association n'a fait l'objet que d'une étude ouverte, prospective, sur une durée de 1 an (38). Quarante-cinq malades ont été traités et les auteurs signalent un gain thérapeutique dès le 3ème mois de traitement.

- Quid de l'association méthotrexate-ciclosporine?

- L'étude de Bensen (35) constitue l'une des premières études ouvertes soulignant l'efficacité potentielle de l'adjonction de ciclosporine à la dose de 2,5 mg/kg/j à des malades répondeurs partiels sous méthotrexate.

- L'étude la plus démonstrative est celle de Tugwell et al. publiée en 1995 (39). Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, en double insu, sur une période de 6 mois. Cent quarante-huit malades répondeurs partiels au méthotrexate ont été randomisés en deux bras : soit adjonction d'un placebo (n = 73), ou adjonction de la ciclosporine à la dose de 2,5 mg/kg/j (n = 75). Les auteurs montrent une amélioration significative du nombre d'articulations gonflées et douloureuses, de l'opinion globale du malade et du médecin, de la douleur et de la fonction (HAQ). Le nombre de répondeurs ACR 20 est de 48 % versus 16 % (p < 0,001).

Les résultats à la 48ème semaine (essai en ouvert) ont été publiés par Stein et al. en 1997 (40). Les auteurs ont constaté le maintien du bénéfice clinique avec un recul de 48 semaines. Dans le groupe placebo, l'addition secondairement de la ciclosporine s'est traduite par un bénéfice qui a conduit à l'absence de toute différence significative entre les deux groupes à la 48ème semaine.

- L'autre étude importante est l'étude intitulée "Name IT" (présentée par Allard et al. au congrès EULAR de Juin 2000) (41) : étude prospective, randomisée, réalisée en double insu comparant sur une période de 48 semaines chez des répondeurs partiels au méthotrexate le bénéfice de l'addition de la ciclosporine versus placebo dans le cadre de PR sévères débutantes (évoluant depuis moins de 4 ans). Le critère principal de jugement est le nombre de répondeurs ACR 20 % (analyse en ITT). 152 et 154 malades ont pu être inclus (durée d'évolution moyenne de la maladie = 30 mois). Le nombre de répondeurs ACR 20 est de 60,7 % versus 47,4 % (p = 0,02). Il y a par ailleurs une amélioration significative de la qualité de vie jugée par le score SF36. Par contre, il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne la progression radiographique.

- L'association méthotrexate-ciclosporine a fait l'objet par ailleurs de quelques études prospectives, ouvertes

(42, 43, 44).

La récente publication de Marra et al. (17) est une étude de cohorte portant sur 133 sujets dont 20 % font l'objet d'une combinaison ciclosporine et méthotrexate ; cette étude démontre que la coprescription de méthotrexate apparaît comme le principal facteur prédictif de maintien à long terme de la ciclosporine ($p = 0,012$ - analyse multivariée).

- L'étude de Proudman et al. (45) est une étude prospective, randomisée, ayant pour objectif de comparer dans le cadre de PR récentes et sévères la combinaison méthotrexate-ciclosporine-corticothérapie versus sulfasalazine en monothérapie. Quatre-vingt-deux malades dont la maladie évoluait depuis moins d'un an et sans traitement de fond antérieur ont été randomisés en deux groupes, soit 40 pour le groupe traitement combiné et 42 sous sulfasalazine seule. Le critère principal de jugement était le nombre de malades répondeurs ACR 20 % à la 48ème semaine. Les résultats sont de 58 % de répondeurs dans le groupe combinaison versus 45 % sous salazopyrine seule ($p > 0,05$). Les auteurs ne constatent pas non plus de différence sur la progression radiographique (progression du score articulaire en moyenne de 1 versus 1,25, $p = 0,28$). La seule différence est efficacité plus rapide dans le groupe traitement combiné versus monothérapie (évaluation au 3ème mois)

Méta-analyses :

Trois méta-analyses ont inclus les données des résultats obtenus lors de traitements par la ciclosporine.

- La première a été publiée en 1993 (46) à partir des 5 études dites pivot. L'efficacité de la ciclosporine jugée sur un score composite a été calculé à 0,44 versus 0,04 pour le placebo ($p < 0,001$). La ciclosporine peut apparaître quelque peu pénalisée puisque la VS est un paramètre pris en considération (or celle-ci est habituellement non améliorée de façon significative sous ciclosporine).

- D. Felson et al. (47) ont présenté sous forme de résumé une méta-analyse concernant les essais thérapeutiques avec la ciclosporine utilisée à la dose initiale de 2,5 à 3 mg/kg/j. Les auteurs ont effectué un calcul en fonction notamment de la prise en considération ou non de la vitesse de sédimentation. A partir de 70 études (6 446 sujets), le score composite calculé a donné les résultats suivants : 0,57 pour le méthotrexate, 0,55 pour l'azathioprine, 0,5 pour la ciclosporine et la sulfasalazine, 0,48 pour les antipaludéens de synthèse, 0,42 pour la D-pénicillamine et les sels d'or, et enfin 0,29 pour

l'auranofin.

- Francon et al. (48) ont présenté aussi sous forme de résumé une troisième méta-analyse à partir cette fois ci de 47 articles dont 6 études retenues in fine soit 867 sujets dont 430 traités par ciclosporine. Ces auteurs n'ont pas retrouvé de différence entre la ciclosporine et les autres traitements de fond.

Efficacité sur les manifestations extraarticulaires

Quelques observations isolées ont suggéré l'intérêt potentiel de la ciclosporine sur le versant extraarticulaire de la maladie : pneumopathie interstitielle et fibrose rhumatoïde (49, 50, 51), atteinte hématologique sévère notamment dans le cadre d'un syndrome de Felty (52), vascularite rhumatoïde (53) ou kératolyse et sclérite nécrosante (54, 55).

Efficacité radiologique :

Six études sont disponibles chez l'homme, suggérant un effet de la ciclosporine en terme de ralentissement des lésions.

- L'étude scandinave de Forre et al. (21) est une étude contrôlée, randomisée, versus placebo, d'une durée de 48 semaines. L'analyse radiologique (score de Larsen, score d'érosions) a été effectuée en aveugle des données cliniques par un radiologue (radiographies des mains, des poignets, des chevilles et des pieds). Les résultats à la 48ème semaine sont en faveur d'une moindre progression des signes radiologiques dans le groupe ciclosporine : progression du score de Larsen de $-0,01 \pm 0,04$ dans le groupe ciclosporine versus $0,17 \pm 0,05$ dans le groupe placebo ($p < 0,004$) et progression du score d'érosions de $0,06 \pm 0,3$ sous ciclosporine versus $1 \pm 0,35$ sous placebo ($p < 0,04$). Ces conclusions doivent être interprétées à l'aune d'une dose initiale élevée de ciclosporine (5 mg/kg/j), de la fréquente coprescription de corticoïdes et surtout du nombre de malades évalués en fin d'étude ne représentant qu'à peine 50 % de l'effectif initial.

- L'étude GRISAR (36) apporte des éléments complémentaires s'adressant notamment à des PR plus récentes et avec un très faible effectif de perdus de vue. Les radiographies des mains, des poignets, des pieds ont été évaluées indépendamment par trois radiologues, en aveugle, et selon trois protocoles différents de lecture. Les critères utilisés ont été le score de Larsen-Dale pour 32 articulations, et le nombre d'articulations ayant des érosions juxtaarticulaires. L'évaluation a été effectuée après 1 an de traitement. A 1 an, 62 % des malades étaient toujours sous ciclosporine alors que pour les 173 sujets du groupe "autre traitement de fond", 39 changements thérapeutiques avaient été nécessaires.

Sur le plan radiologique, les auteurs constatent une moindre progression du score de Larsen-Dale et du score d'érosions dans le groupe ciclosporine qu'il s'agisse d'une analyse portant sur la totalité de l'effectif ou d'une analyse en sous-groupe notamment en distinguant les sous-groupes de malades n'ayant aucun signe érosif au début de l'étude. Le score d'érosions à 1 an est de $1,3 \pm 3,1$ versus $2,4 \pm 3$ ($p < 0,001$) et le score articulaire global de $3,6 \pm 8,9$ versus $6,9 \pm 9,1$ ($p < 0,001$). Chez les sujets indemnes d'érosion à l'entrée, des érosions apparaissent chez 10,8 % des sujets traités par ciclosporine versus 51,8 % dans l'autre groupe ($p = 0,00005$). Les auteurs italiens ont présenté sous forme de résumés les résultats de cette étude GRISAR jusqu'à un recul maximal de 5 ans. A 5 ans, ils montrent que la progression radiologique est significativement plus importante lorsqu'on utilise initialement un traitement de fond classique par rapport à la ciclosporine (56).

- Les auteurs allemands (28) ont étudié de façon ouverte mais randomisée l'efficacité de la ciclosporine versus sels d'or dans le cadre de PR récentes, actives. Trois cent soixante-quinze malades ont été inclus dans cette étude. L'évaluation radiologique a porté sur le score de Larsen-Dale avec un recul de 10 et 18 mois. Les malades ont été stratifiés en fonction de la prise ou non de corticoïdes. L'analyse en ITT ne montre pas de différence significative, sauf pour le sous-groupe des "completers" qui termine l'étude à 18 mois avec un score d'érosions significativement inférieur dans le groupe ciclosporine ($p = 0,041$). Kvein a présenté les résultats de cette dernière étude avec un recul de 3 ans (29). Deux cent soixante-dix-huit sujets ont fait l'objet de l'analyse en ITT avec respectivement 56 et 44 completers à 3 ans (ciclosporine - sels d'or). Les auteurs ne retrouvent alors aucune différence significative qu'il s'agisse du score de Larsen, du nombre d'articulations avec au moins une érosion, du nombre total d'érosions.

- Rappelons l'étude de Drossos et al. (33) qui a comparé dans le cadre de PR d'évolution récente la ciclosporine versus méthotrexate. Avec un recul de 42 mois, les auteurs grecques ne retrouvent pas de différence significative en termes de progression radiologique (stabilité dans 37 cas et aggravation radiologique 4 fois/41 dans le groupe ciclosporine - stabilité dans 39 cas et aggravation dans 3 cas dans le groupe méthotrexate).

- L'étude Name IT (41) s'adressait elle-aussi aux PR débutantes avec étude comparative entre la combinaison méthotrexate et ciclosporine ($n = 152$) versus méthotrexate + placebo ($n = 154$). Avec un

recul de 48 semaines, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant le score de Larsen-Dale, le nombre d'érosions, le nombre d'articulations avec au moins une érosion.

Sandimmun® versus Néoral® :

L'existence à l'échelon individuel d'une biodisponibilité très variable de la ciclosporine a conduit en particulier dans le cadre de la transplantation d'organes à concevoir une nouvelle formulation galénique. Ceci explique la mise récente sur le marché de la ciclosporine microémulsion : Néoral®.

Cranney et al. (3) ont effectué une importante revue générale sur le Néoral® en présentant notamment les avantages pharmacologiques de cette nouvelle galénique ; meilleure biodisponibilité observée essentiellement chez les malades qui étaient antérieurement de mauvais absorbeur pour le Sandimmun®.

Deux importantes études randomisées, contrôlées, en double insu ont démontré l'équivalence en termes d'efficacité de la ciclosporine-Sandimmun® versus ciclosporine-Néoral®. Il s'agit tout d'abord de l'étude d'Anderson et al. (57) et celle de Yocum et al. (58). Une troisième étude a rapporté le maintien de l'efficacité thérapeutique lors d'une conversion dose pour dose (59).

Tolérance :

La tolérance de la ciclosporine est dominée par deux effets indésirables principaux que sont l'hypertension artérielle et les altérations de la fonction rénale avec augmentation de la créatininémie.

- Les effets indésirables néphrologiques

La ciclosporine peut être responsable d'altérations rénales fonctionnelles, réversibles, rendant compte notamment de l'augmentation de l'uricémie, de l'urée sanguine, de la créatininémie, de la kaliémie et de la diminution de la magnésémie (60). La survenue de lésions anatomiques irréversibles est toutefois aujourd'hui exceptionnelle en cas de respect des règles de prescription édictées au cours de ces dernières années (4, 5, 6, 7).

La ciclosporine conduit à une diminution moyenne de la clairance de la créatinine de 15 %. Vingt à 50 % des malades vont présenter au moins une fois un épisode d'augmentation de la créatininémie, mais ceci n'est à l'origine de l'arrêt définitif du traitement que dans 5 % des cas en moyenne. A l'arrêt du traitement, les taux de créatinine retournent à la normale dans un délai moyen de 1 à 3 mois. L'amélioration de la tolérance rénale

grâce au respect des règles actuelles de prescription a été récemment illustrée par le travail de van den Borne et al. (61).

Trois importantes publications font état de résultats anatomopathologiques : l'étude de Feutren et al. (62) comporte l'analyse de 192 ponctions-biopsies rénales dont 41 cas de néphropathie recensés illustrant le caractère dose-dépendant de cette néphrotoxicité avec rôle associé de l'âge et de l'augmentation sous traitement de la créatininémie, d'où les conclusions édictées alors de ne pas dépasser la dose maximale de 5 mg/kg/j et de limiter la poursuite du traitement avec des valeurs de la créatininémie au maximum majorées de 30 % de leur valeur préthérapeutique.

Les travaux de Rodriguez et al. (63) et surtout de Landewé et al. (64) permettent une analyse dans le premier cas du registre international des ponctions-biopsies rénales et dans le deuxième l'étude d'une cohorte de 11 cas.

Le registre international mentionne 60 PR dont 48 avaient été traitées par ciclosporine au moment de la biopsie. Cinq cas de néphropathie induite à la ciclosporine ont été retenus, mais il n'y avait aucun cas de PR traitée après 1990. Aucun cas de néphropathie induite à la ciclosporine n'est observé dans la série hollandaise (64).

- Pour prévenir cette néphrotoxicité potentielle, il est donc établi de ne jamais recourir à des doses supérieures à 5 mg/kg/j, de ne pas autoriser d'augmentation de la créatininémie supérieure à la valeur préthérapeutique majorée de 30 % et de limiter si possible le nombre de facteurs de risque comme l'âge ou la coprescription de médicaments néphrotoxiques. En ce qui concerne la coprescription d'AINS, leur rôle aggravant est controversé (65, 66, 67).

- Hypertension artérielle

Sous ciclosporine, on constate en moyenne une augmentation de 10 mm pour la pression artérielle systolique et 5 mm pour la diastolique. Les chiffres tensionnels sont en règle stabilisés après 6 mois de traitement, mais une hypertension définie par une systolique supérieure ou égale à 160 et/ou une diastolique supérieure ou égale à 95 s'observe chez près de 15 % des malades (2).

Initialement il était préconisé de réduire les posologies de ciclosporine. A l'heure actuelle, on peut proposer la coprescription d'un traitement antihypertenseur (5, 6, 7). On utilise volontiers un inhibiteur calcique n'interférant pas avec la ciclosporine comme la nifédipine, l'amlodipine ou l'isradipine. Dans ces conditions, le traitement n'est que rarement interrompu pour hypertension artérielle.

La ciclosporine n'a pas d'effet mutagène ni dépresseur médullaire ni d'inhibition des fonctions leucocytaires ou macrophagiques.

- Ciclosporine et néoplasies

- Dans la première série publiée par Arellano et al. (68), 17 affections néoplasiques sont rapportées au cours de PR traitées par ciclosporine : 4 cancers cutanés dont 2 mélanomes, 1 lymphome malin de type B et 12 tumeurs solides (3 cancers du sein, 2 du côlon, 2 pulmonaires...). Ces données de pharmacovigilance reposent sur plus de 1 000 PR traitées par ciclosporine. Le risque relatif de développement d'une affection maligne est statistiquement plus élevé (risque relatif de 3,6 contre 1,4), augmentation principalement liée à la plus grande fréquence des cancers cutanés.

- En 1996, une importante revue générale a été effectuée par Lamarque et al. (69). Les auteurs ont calculé une incidence de survenue de néoplasies (quel que soit le type) de 0,22 % pour le psoriasis (à partir de plus de 50 000 cas traités), de 0,2 % au cours de la PR (sur près de 24 000 traitements), et pour une fréquence de 2,63 % en transplantation d'organe (où les doses utilisées sont beaucoup plus importantes).

Concernant spécifiquement la PR, les auteurs ont retrouvé 12 cancers cutanés et 4 hémopathies dont 1 myélome et 3 lymphomes. Le risque relatif de cancer cutané est calculé dans la PR à 2,61 (IC 95 % = 1,35-4,56). Le risque relatif de lymphome malin non hodgkinien est de 10,7 (IC 95 % = 2,21-31,31)... pour un risque relatif de lymphome au cours de la PR qui varie entre 3 et 24 dans la littérature (et sans ciclosporine...).

--> L'étude la plus récente sur le sujet est le travail hollandais de van den Borne et al. (70). Il s'agit d'une étude de cohorte, rétrospective, où 208 PR traitées par ciclosporine ont été comparées à 415 PR n'ayant pas reçu de ciclosporine. La médiane de suivi est de 5 ans. Quarante-huit cancers ont été observés dont 8 sous ciclosporine et 40 sous autres traitements. Le risque relatif de cancer au cours de la PR (pour les deux groupes) est de 0,4 (IC 95 % = 0,19-0,84). Deux lymphomes malins ont été observés sous ciclosporine versus 6 sous autres traitements (risque relatif = 0,67 ; IC 95 % = 0,14-3,27). En ce qui concerne les cancers cutanés, deux ont été observés sous ciclosporine et 12 sous autres traitements, soit un risque relatif de 0,33 (IC 95 % = 0,08-1,49).

- Les effets indésirables digestifs

Un tiers à 50 % des sujets traités par ciclosporine peuvent rapporter des effets indésirables digestifs, volontiers dose-dépendant : dyspepsie, nausées, vomissements, épigastralgies, diarrhée...

- Les effets indésirables neurologiques

Retrouvés en moyenne dans 10 % des cas : céphalées, crampes, vertiges, paresthésies transitoires. Un tremblement, volontiers transitoire, pourrait être associé à une hypomagnésémie. Des myopathies ont été décrites à titre tout à fait exceptionnel dans le cadre de la transplantation.

- Hypertrichose

Cet effet indésirable classique de la ciclosporine est signalé en moyenne chez un malade sur trois.

- Hyperplasie gingivale

Le risque de gingivite hypertrophique serait efficacement prévenu par une excellente hygiène bucco-dentaire (soins de détartrage, brossage soigneux répété des dents...). La fréquence de l'hyperplasie gingivale varie entre 5 et 15 % des cas.

- Effets indésirables cutanés

Ils sont relativement rares et non spécifiques : rash, prurit.

- Gynécomastie

Il s'agit d'un effet secondaire possible de la ciclosporine, mais très rarement mentionné dans le cadre du traitement de la PR.

- Effets indésirables hépatiques

Le risque d'hépatite cytolytique est rare, a priori dose-dépendant. Une augmentation des transaminases a été notée dans 22 % des cas dans la série de Landewé et al. (16).

- Hyperuricémie et goutte

L'hyperuricémie est fréquente sous ciclosporine, reflétant l'atteinte fonctionnelle rénale. La survenue d'accès goutteux et d'une goutte tophacée n'a cependant jamais été rapportée à notre connaissance dans le contexte de la PR (alors que cette complication est tout à fait classique chez les transplantés).

Ciclosporine et grossesse :

La ciclosporine n'est pas tératogène, mais son utilisation lors d'une grossesse doit toutefois être particulièrement prudente.

- Facteurs de comorbidité

S'il n'y a pas d'information spécifique dans la littérature à ce sujet, c'est au prorata des effets indésirables potentiels notamment néphrologiques que l'on peut se référer. Toute néphropathie et/ou thérapeutique réduisant la fonction rénale constitue de prime abord au minimum une contre-indication

relative à la ciclosporine. La ciclosporine étant métabolisée par ailleurs en particulier par le foie grâce au système oxydasique microsomal du cytochrome p450, il faut par ailleurs rester prudent face à de nombreuses interactions médicamenteuses (antifongiques, macrolides et apparentés, diurétiques, certains inhibiteurs calciques, cimétidine...).

Place dans la PR :

A l'heure actuelle, en France, la ciclosporine est indiquée pour les formes actives et sévères de PR, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication des traitements classiques, y compris le méthotrexate. Le traitement s'adresse donc préférentiellement à des polyarthrites anciennes, évoluant volontiers depuis plus de 10 ans, et ayant fait l'objet des traitements de fond classiques dont le méthotrexate. La stratégie de combinaison chez les répondeurs partiels au méthotrexate reste peu utilisée en France, en raison notamment des risques potentiels néphrologiques (risque majoré en théorie par la coprescription de méthotrexate, ciclosporine et bien souvent des AINS).

- Recommandations d'utilisation

Plusieurs réunions d'experts ont permis d'établir de façon consensuelle les principales recommandations de prescription et surtout de suivi d'un malade traité par ciclosporine (Sandimmun® et Néoral®) (4, 5, 6, 7)

REFERENCES :

1. Yocum D. Immunological actions of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32 (suppl 1):38-41.
2. Dijkmans BAC, van Rijthoven AWAM, Goei The HS, Boers M, Cats A. Cyclosporin in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:30-6
3. Cranney A, Tugwell P. The use of Neoral in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:479-88.
4. Panayi GS, Tugwell P. The use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis: conclusions of an international review. *Br J Rheumatol* 1994;33:967-9.
5. Tugwell P. International consensus recommendations on cyclosporin use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995;50 (suppl):48-56.
6. Panayi GS, Tugwell P. The use of cyclosporin A microemulsion in rheumatoid arthritis: conclusions of an international review. *Br J Rheumatol* 1997;36:808-11.
7. Cush JJ, Tugwell P, Weinblatt M, Yocum D. US consensus guidelines for the use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1176-86.
8. Hermann B, Müller W. Die therapie der chronischen polyarthritiden mit cyclosporin A, einens neuen immun-suppressivum. *Aktuelle Rheumatologie* 1979;4:173-86.
9. Dougados M, Amor B. Cyclosporin A in rheumatoid arthritis: preliminary clinical results of an open trial. *Arthritis Rheum* 1987;30:83-6.
10. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fraser PA, Anderson RJ, Spragg J, Trentham DE, Austen KF. Cyclosporin: a treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:11-17.
11. Dougados M, Duchesne L, Awada H, Amor B. Assessment of efficacy and acceptability of low dose cyclosporin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989;48:550-6.

REFERENCES (suite...) :

12. Madhok R, Torley HI, Capell HA. A study of the longterm efficacy and toxicity of cyclosporine A in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1485-9
13. Flipo RM, Bertin Ph, Combe B, Reigneau O, Bourdeix I, Dougados M, Arnaud M et coll. Etude du rapport efficacité/tolérance de la ciclosporine à faibles doses dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère. *Rev Rhum (ed. Fr)* 1994;61:805-12.
14. Malaise MG, De Keyser P, De backer M, van Lierde MA, Lesaffre. The use of Sandimmun® (cyclosporin A) in severe refractory rheumatoid arthritis: the Belgian experience. *Clin Rheumatol* 1995;15 (suppl 2):26-32
15. Carpentier N, Bertin P, Druet Cabanac M, Abdeddaim M, Vergne P, Bonnet C, Trèves R. Evaluation du taux de maintien thérapeutique à long terme de la ciclosporine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum (ed. Fr)* 1999;66:281-6.
16. Landewé RBM, Goei The HS, van rijthoven AWAM, Rietveld JR, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Cyclosporine in common clinical practice: an estimation of the benefit/risk ratio in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21:1631-6
17. Marra CA, Esdaile JM, Guh D, Fisher JH, Chalmers A, Anis AS. The effectiveness and toxicity of cyclosporin A in rheumatoid arthritis: longitudinal analysis of a population-based registry. *Arthritis Rheum* 2001; 45:240-5.
18. van Rijthoven AWAM, Dijkmans BAC, Goei The HS, Hermans J, Montnor-Beckers ZLMB, Jacobs PCJ, Cats A. Cyclosporin treatment for rheumatoid arthritis: a placebo-controlled double-blind, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 1986;45:726-31.
19. Dougados M, Awada H, Amor B. Cyclosporin in rheumatoid arthritis: a double blind, placebo controlled study in 52 patients. *Ann Rheum Dis* 1988;47:127-33.
20. Tugwell P, Bombardier C, Gent M, Bennett KJ, Bensen WG, Carette S et al. Low-dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1990;335:1051-5
21. Forre O, the Norwegian Arthritis Study Group. 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. *Arthritis Rheum* 1994;37:1506-12.
22. Altman RD, Schiff M, Kopp EJ. Cyclosporine A in rheumatoid arthritis : randomized, placebo controlled dose finding study. *J Rheumatol* 1999 ;26 :2102-9
23. Yocum D, Klippel JH, Wilder RL, Gerber NL, Austin HA III, Wahl SM, Lesko L et al. Cyclosporin A in severe, treatment-refractory rheumatoid arthritis. A randomized study. *Ann Intern Med* 1988;109:863-9
24. Forre O, Bjerkhoel F, Salvesen CF, Berg KJ, Rugstad HE, Saelid G, Mellbye OJ, Kass E. An open controlled, randomised comparison of cyclosporine and azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Arthritis Rheum* 1987;30:88-92.
25. Ahern MJ, Harrison W, Hollingsworth P et al. A randomized double-blind trial of cyclosporine and azathioprine in refractory arthritis. *Aust N Z J Med* 1991 ;21 :844-9.
26. Krüger K, Schattenkirchner M. Comparison of cyclosporin A and azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis - Results of a double-blind multicentre study. *Clin Rheumatol* 1994;13:248-55
27. van Rijthoven AWAM, Dijkmans BAC, Goei The HS, Meijers KAE, Montnor-Beckers ZLBM, Moolenburgh JD, Boers M, Cats A. Comparison of cyclosporin and D-penicillamine for rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, multicenter study. *J Rheumatol* 1991;18:815-20
28. Zeidler HK, Kvien TK, Hannonen P, Wollheim FA, Forres O, Geidel H et al. Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 18 months of treatment: comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold. *Br J Rheumatol* 1998;37:874-82.
29. Kvien TK. Three-year changes in radiographic damage and physical disability in 278 rheumatoid arthritis (RA) patients randomized to gold (GST) or cyclosporin (CYA). *Arthritis Rheum* 1998;41:S154.
30. Landewé RBM, Goei Thè HS, van Rijthoven AWAM, Breedveld FC, Dijkmans BAC. A randomized, double-blind, 24-week controlled study of low-dose cyclosporine versus chloroquine for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;27:637-43.
31. van den Borne BEEM, Landewé RBM, Goei The HS, Breedveld FC, Dijkmans BA. Low dose cyclosporine in early rheumatoid arthritis: effective and safe after two years of therapy when compared with chloroquine. *Scand J Rheumatol* 1996;25:307-16.
32. Chiriac C, Poparda O, Rezus E, Florica B, Chiriac M. Comparaison entre le méthotrexate et la cyclosporine A dans la polyarthrite rhumatoïde récente. *Rev Rhum (Ed Fr)* 1998;65:792
33. Drosos AA, Voulgari P V, Katsaraki A, Zikou AK. Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study. *Rheumatol Int* 2000;19:113-8.
34. Pasero G, Priolo F, Marubini E, Fantini F, Ferraccioli G, Magaro M et al. Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum* 1996;39:1006-15.
35. Bensen W, Tugwell P, Roberts RM, Ludwin D, Ross H, Grace E, Gent M. Combination therapy of cyclosporine with methotrexate and gold in rheumatoid arthritis (2 pilot studies). *J Rheumatol* 1994;21:2034-8.
36. Bendix G, Bjelle A. Adding low-dose cyclosporin A to parenteral gold therapy in rheumatoid arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1996;35:1142-9
37. van den Borne BEEM, Landewé RBM, Goei The HS, Rietveld JH, Zwinderman AH, Bruyn GAW et al. Combination therapy in recent onset rheumatoid arthritis: a randomized double blind trial of the addition of low dose cyclosporine to patients treated with low dose chloroquine. *J Rheumatol* 1998;25:1493-8.
38. Rojkovich B, Hodinka L, Balint G, Szegegi G, Varju T, Tamasi L, Molnar E, Szilagyi M, Szocskik K. Cyclosporin and sulfasalazine combination in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1999;28:216-21
39. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137-41.
40. 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. *Arthritis Rheum* 1997;40:1843-51.
41. Allard S. A double-blind randomised controlled study to compare methotrexate plus Neoral versus methotrexate plus placebo in subjects with early severe RA. *EULAR Nice Juin 2000*.
42. Danieli MG, Fratini M, Rossetti L, Giovagnoni A, Amici F, Danieli G. Therapy of refractory rheumatoid arthritis. Cyclosporin and methotrexate combination. *Recenti Prog Med* 1998;89:7-13
43. Pascalis L, Aresu G, Pia G. Long-term efficacy and toxicity of cyclosporin A + fluocortolone + methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:679-88
44. Johns K, Littlejohn G. Clinical experience with combination disease-modifying antirheumatic drug therapy with cyclosporine. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17 (suppl 18):S91-S94
45. Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C, Griffiths B, Green MJ, McGonagle D et coll. Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum* 2000;43:1809-19
46. Wells G, Tugwell P. Cyclosporin A in rheumatoid arthritis: overview of efficacy. *Br J Rheumatol* 1993;32 (suppl 1):51-6
47. Felson DT, Anderson JJ, Chernoff MC, Meenan RF. The comparative efficacy of cyclosporine (CS) and other second line drugs in rheumatoid arthritis (RA): update of a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 1995;38 (suppl);S283.

48. Françon C, Carton M, Monteiro I, Beauchet A, Le Parc JM. Efficacité de la cyclosporine A (CSA) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) : une méta-analyse. *Rev Rhum* 1998;65:793.
49. Alegre J, Teran J, Alvarez B, Viejo JL Successful use of cyclosporine for the treatment of aggressive pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990 ;33 :1594-6
50. Puttick MPE, Klinkhoff AV, Chalmers A, Ostrow DN. Treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine. *J Rheumatol* 1995;22:2163-5
51. Ogawa D, Hashimoto H, Wada J, Ueno A, Yamasaki Y, Yamamura M, Makino H. Successful use of cyclosporin A for the treatment of acute interstitial pneumonitis associated with RA. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1422-4
52. Fujii T, Yajima T, Kameda H, Mimori T, Akizudi M, Ikeda Y. Successful treatment with cyclosporin A of pure red cell aplasia associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:1803-5
53. Peichl P, Schmidt M, Zamani O, Broll H. Alprostadil (PGE 1) and cyclosporin A in treatment of vasculitis in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1997;56:89-91
54. McCarthy JM, Dubord PJ, Chalmers A, Kassen BO, Rangno KK. Cyclosporine A for the treatment of necrotizing scleritis and corneal melting in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1358-61
55. Wilson DM, John GR, Callen JP. Peripheral ulcerative keratitis - an extracutaneous neutrophilic disorder: report of a patient with RA, pustular vasculitis, pyoderma gangrenosum, and Sweet's syndrome with an excellent response to cyclosporine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:331-4
56. Ferraccioli GF, Marubini E, Della Casa-Alberighi O, Magaro M, Salvarani C et al. Cyclosporine is a disease-controlling antirheumatic therapy (DC-ART): The 5-year results of the Grisar study. *Ann Rheum Dis* 2000;59 (suppl):36.
57. Anderson IF, Helve T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Gilboe IM, Nissila M et al. Conversion of patients with rheumatoid arthritis from the conventional to a microemulsion formulation of cyclosporine : a double blind comparison to screen for differences in safety, efficacy, and pharmacokinetics. *J Rheumatol* 1999 ;26 :556-62.
58. Yocum DE, Allard S, Cohen SB, Emery P, Flipo RM, Goobar J, Jayawardena S et al. Microemulsion formulation of cyclosporin (Neoral) vs Sandimmun: comparative safety, tolerability and efficacy in severe active rheumatoid arthritis. On behalf of the OLR 302 Study Group. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:156-64
59. Flipo RM, Emery P, Scott DG, Situnayake RD, Prowse PJ, James DW, Cawley MI et coll. Safety and tolerability of conversion from stable Sandimmun maintenance treatment to Sandimmun Neoral in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1263-9
60. York P. Chronic cyclosporine nephrotoxicity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:4-5
61. van den Borne BEEM, Landewé RBM, Goei The HS, Breedveld FC, Dijkmans BA. Cyclosporin A therapy in rheumatoid arthritis: only strict application of the guidelines for safe use can prevent irreversible renal function loss. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:254-9
62. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1992;326:1654-60.
63. Rodriguez F, Krayenbühl JC, Harrison WB, Forre O, Dijkmans BAC, Tugwell P et al. Renal biopsy findings and followup of renal function in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporin A. An update from the International Kidney Biopsy Registry. *Arthritis Rheum* 1996;39:1491-8.
64. Landewé RBM, Dijkmans BAC, van der Woude FJ, Breedveld FC, Mihatsch MJ, Brujin JA. Longterm low dose cyclosporine in patients with rheumatoid arthritis: renal function loss without structural nephropathy. *J Rheumatol* 1996;23:61-4.
65. Altman RD, Perez GO, Sfakianakis GN Interaction of cyclosporine A and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1992 ;93 :396-402
66. Tugwell P, Ludwin D, Gent M, Roberts R, Bensen W, Grace E, Baker P. Interaction between cyclosporin A and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 1997;24:1122-5
67. Kovarik JM, Mueller EA, Gerbeau C, Tarral A, Francheteau P, Guerret M. Cyclosporine and nonsteroidal antiinflammatory drugs: exploring potential drug interactions and their implications for the treatment of rheumatoid arthritis; *J Clin Pharmacol* 1997;37:336-43.
68. Arellano F, Krupp P. Malignancies in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporin A. *Br J Rheumatol* 1993 ;32 (suppl 1) :72-5.
69. Lamarque V, Monka C, Commare MC, Krupp P. Risk of malignancies in patients treated with Sandimmun® for autoimmune diseases. in : Touraine JL et al. (eds). *Cancer in transplantation. Prevention and treatment. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers* 1996, p 141-148.
70. van den Borne BEEM, Landewé RBM, Houkes I, Schild F, van der Heyden PCW, Hazes JMW, Vandenbroucke JP et al. No increased risk of malignancies and mortality in cyclosporin A treated patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1930-7.

Revue de littérature de l'efficacité, de la tolérance, et de la maintenance de l'azathioprine (AZA) dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes (PR)

Jean-Marie BERTHELOT

1 - Efficacité de l'azathioprine (AZA) (Imurel®) par rapport aux placebos dans les études contrôlées.

Trois études contre placebo de bonne méthodologie ont été analysées de manière extensive dans la base de données Cochrane [1-4]. Cette méta-analyse porte sur 81 patients et conclut que les 40 patients du groupe AZA avaient moins d'articulations douloureuses (Standard Mean Deviation (SMD) de -0,98) [95% : -1,45 à -0,50], moins d'articulations gonflées, (SMD de -2,44 [95% : -3,79 à -1,10]), et moins de douleurs : amélioration du SMD de -1,05 [95% : -1,85 à -0,25]. Ces améliorations sont importantes, le chiffre habituellement obtenu pour les autres traitements de fond étant de l'ordre de -0,5. Toutefois ces conclusions positives doivent être tempérées par le faible nombre de patients étudiés. Par ailleurs l'amélioration de la VS n'atteint pas la significativité : [WMD de -12,94 [95% : -33,94 à +8,05]. Une étude non prise en compte par la base Cochrane a montré chez 32 PR préalablement sous AZA que l'arrêt de l'AZA en double-insu induisait un rebond net des douleurs et de la raideur matinale [5].

3053 débuts de traitements (7278 années-patients) au moyen d'un index composite de toxicité créé par l'auteur, aboutit au classement suivant (en allant du plus toxique au moins toxique) : 1-l'indométacine (3,99) (et d'autres AINS) ; 2-l'AZA (3,92 +/- 0,39) ; 3-la prednisone (3,83 +/- 0,39) ; 4 -le MTX (3,82 +/- 0,35) ; 5-la D-pénicillamine (3,38 +/- 0,36) ; 6-les sels d'or injectables (2,27 +/- 0,17) ; 7-l'hydroxychloroquine (1,38 +/- 0,15) [19]. Dans l'étude de McKendry et al la toxicité à court terme de l'AZA a été jugée comparable à celle du MTX [20]. Dans le contexte des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la fréquence des cytopénies sous AZA a été évaluée à 5%, dont 1% de leucopénies sévères (moins de 3.000/mm³), et 0,3% de pancytopenies, conduisant au décès dans la moitié des cas (1 patient/400) [21]. Ces complications hématologiques sont survenues à tout moment (de la 2ème semaine de traitement à 11 ans). Des intolérances immédiates et parfois graves de type immuno-allergiques (fièvre, hyperleucocytose, frissons, hépatotoxicité, renforcement des douleurs articulaires/musculaires, et diverses réactions cutanées jusqu'à des pemphigus [22]) doivent être connues. Leurs fréquence varie de 1% à 12% selon les séries de patients, ces signes apparaissant de quelques heures à 6 semaines après le début du traitement et régressant souvent en deux à trois jours à l'arrêt de l'AZA [23-24]. La fièvre peut aussi être due à une réactivation bactérienne (dont la tuberculose) ou virale, des cas de mononucléoses infectieuses graves ayant été rapportés [25]. Les études ont surtout porté sur la réactivation d'infections à tropisme digestif et/ou hépatique : des cas de diarrhées majeures ont ainsi été signalés [26-27], et des réactivations d'hépatites B et C, qui doivent inciter à une recherche préalable d'une infection antérieure par ces virus avant prescription d'AZA [28-29]. Le risque d'un accroissement de l'oncogénicité est sans doute à l'origine des principales réticences à la prescription d'AZA dans les PR . En fait, il n'a pas été démontré formellement dans le contexte des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [30], et son existence a surtout été authentifiée dans le contexte des transplantations où le risque de lymphome est triplé en cas d'adjonction à la ciclosporine d'AZA et de corticoïdes, notamment en cas de surdosage [31]. Lors du traitement des PR, si un premier travail sans groupe contrôle sur 643 PR avait conclu que le risque ultérieur de développer une pathologie lymphomateuse était multiplié par 13 pour les patients traités par cyclophosphamide ou AZA [32], des études ultérieures ont contesté ces chiffres, et suggéré que l'incidence accrue des lymphomes était surtout due à l'activité de ce sous-groupe de PR [33-34]. Dans l'étude rétrospective de Jones avec groupe contrôle comparant le devenir à 10 ans de 259 PR anglaises ayant pris de

l'AZA à 368 PR américaines n'en ayant pas pris, le risque relatif de cancer était accru de 1,5 (0,9 à 2,3) chez les patients sous AZA, surtout du fait d'un accroissement du risque d'hémopathies d'un facteur 7 (OR de 0,9 à 56,5) [35]. Il est toutefois important de remarquer que le taux de mortalité à dix ans dans ces deux sous-groupes (paramètre plus important que l'incidence des cancers) était quasi-identique (OR de 1,1 en défaveur du groupe AZA) [35].

4 - Dépistage des sujets à risques d'effets secondaires.

Cette toxicité (surtout l'immédiate), pourrait être réduite par le dépistage des patients à risque, porteurs d'une déficience d'une des voies enzymatiques de catabolisme de l'AZA : TMPT, HGPRT, 5'nucléotidase, purine nucléotide phosphorylase [36], et xanthine-oxydase (à suspecter en cas d'hypouricémie (< 50 micromoles / l). Ceci vaudrait surtout pour la TMPT (thio-méthyl-purine-transférase), un taux bas ayant été noté chez 50% des PR présentant une intolérance à l'AZA versus 5% des témoins [36]. Ce déficit peut être identifié par méthode biochimique ou par biologie moléculaire, 4 allèles mutés rendant compte de 75% des mutations de TMPT, la présence d'une mutation, même hétérozygote, augmentant très nettement le risque hématologique de l'AZA. Toutefois l'absence de ces polymorphismes ne met pas à l'abri de complications, notamment hépatiques, et même des pancytopenies peuvent survenir. Malgré ces limites, cette recherche paraît tout à fait souhaitable, 1% environ des individus étant homozygotes pour ces mutations, et environ 10% hétérozygotes.

5 - Etude de la maintenance à long terme de l'AZA dans le traitement des PR.

Ceci pourrait sans doute changer le profil bénéfice-risque de l'AZA, et améliorer sa maintenance dans la PR qui, sans être très mauvaise (à 6 mois de 62% [8], à un an de 45% [9], et à 4 ans de 34% [37]) paraît un peu moins bonne que celle du MTX : ainsi dans l'étude de McKendry et Cyr les maintenances étaient pour l'AZA de 66% à un an, 50% à un an et 45% à trois ans, versus 75%, 58% et 50% pour le MTX [20]. L'AZA arrivait quand même en troisième position en terme de maintenance (derrière le MTX et les sels d'or) dans l'étude de De la Mata portant sur 991 traitements de fond chez 629 PR [38].

6 - Effet de l'AZA sur la prévention des lésions radiologiques.

Une seule étude est disponible, qui a comparé en intention de traiter la progression des lésions aux mains et pieds à 24 et 48 semaines [8]. Moins de nouvelles érosions ont été constatées dans le groupe MTX (en moyenne 2 : [95% : 0,2 à 3,9]), que dans le groupe AZA (en moyenne 3,5 : [95% : 1,3 à 5,8]). Pour le score total (érosions + chondrolyses), et même en analyse en 'compléteurs' l'aggravation à 48 semaines était encore moindre chez les 24 patients encore sous MTX que dans le groupe des 12 patients encore sous AZA (aggravation de 4,0 +/- 1,0 versus 7,6 +/-1,8). Une stabilisation radiologique avait été notée après 48 semaines chez 10% des patients sous AZA versus 29% des patients sous MTX [8].

7 - Place de l'AZA dans les associations de traitements de fond.

Très peu de travaux sont disponibles, qui montrent un accroissement net de la toxicité [8-9]. De ce fait la combinaison n'est pas conseillée [39], réserve faite peut-être de l'association aux anti-TNF-alpha, qui reste à valider.

REFERENCES :

1. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford Update Software.*
2. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials : is blinding necessary ? *Control Clin Trials* 1996 ;17 :1-12.
3. Urowitz MB, Gordon DA, Smythe HA, Pruzanski W, Ogryzlo MA. Azathioprine in rheumatoid arthritis : a double-blind cross-over study. *Arthritis Rheum* 1973 ;16 : 411-419.
4. Woodland J, Chaput DeSaintonge DM, Evans SJW, Sharman VL, Currey HF. Azathioprine in rheumatoid arthritis : double-blind study of full versus half doses versus placebo. *Ann Rheum Dis* 1981 ;40 : 359-368.
5. De Silva M, Hazleman BL. Long-term azathioprine in rheumatoid arthritis : a double-blind study. *Ann Rheum Dis* 1981 ; 40 : 560-563.
6. Hunter T, Urowitz MB, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. Azathioprine in rheumatoid arthritis. A long-term follow-up study. *Arthritis Rheum* 1975 ; 18 : 15-20.
7. Hamdy H, McKendry RJR, Mierins E, Liver JA. Low-dose methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A twenty-four-week controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1987 ; 30 : 361-368.
8. Wilkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, McKendry RJR, Berger RG, Box JH, et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35 : 849-856.
9. Wilkens RF, Sharp JT, Stablein D, Marks C, Wortmann R. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of the two, in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week controlled trial with radiologic outcome assessment. *Arthritis Rheum* 1995 ;38 :1799-1806.
10. Jeurissen MEC, Boerbooms AMT, van de Putte LBA, Doesburg WH, Mulder J, Rasker JJ et al. Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 961-973.
11. Kerstens PJ, Boerbooms AM, Jeurissen ME, de Graaf R, Mulder J, van de Putte L. Radiological and clinical results of longterm treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and azathioprine. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 1148-1155.
12. Dwosh IL, Stein HB, Urowitz MB, Smythe HA, Hunter T, Ogryzlo MA. Azathioprine in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977 ;20 :685-692.
13. Paulus HE, Williams HJ, Ward JR, Reading JC, Egger MJ, Coleman ML, et al. Azathioprine versus D-penicillamine in rheumatoid arthritis patients who have been treated unsuccessfully with gold. *Arthritis Rheum* 1984 ; 27 : 721-728.
14. Westedt ML, Dijkmans BA, Hermans J. Comparison of azathioprine and methotrexate in rheumatoid arthritis : an open-randomized clinical study. *Rev Rhum* 1994 ; 61 : 591-597.
15. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35 : 1117-1125.
16. Singh G, Fries JF, Spitz P, Williams CA. Toxic effects of azathioprine in rheumatoid arthritis. A national post-marketing perspective. *Arthritis Rheum* 1989 ; 32 : 837-843.
17. Keysser M, Keysser G, Keysser C. Long-term application of disease modifying antirheumatic drugs (DMARD). A single-center, observational study of 1681 patients with rheumatoid arthritis (RA). *Z Rheumatol* 1999 ; 58 : 267-276.
18. Singh G, Fries JF, Williams CA, Zatarain E, Spitz P, Bloch DA. Toxicity profiles of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991 ;18 : 188-194.
19. Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA. The relative toxicity of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 297-306.
20. McKendry RJR, Cyr M. Toxicity of methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 685-689.
21. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease : 27 years of experience. *Gut* 1993 ;34 : 1081-1085.
22. Hermanns-Le T, Pierard GE. Azathioprine-induced skin peeling syndrome. *Dermatology* 1997 ; 194 : 175-176.
23. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, Kruijsen MW. Azathioprine induced febrile chills, rash, and hepatotoxicity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990 ; 49 : 25-27.
24. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Gonzalez-Gay MA, Armona J, Fernandez-Sueiro JL, Gonzales-Vela M, et al. Acute febrile toxic reaction in patients with refractory rheumatoid arthritis who are receiving combined therapy with methotrexate and azathioprine. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 1016-1020.
25. Garrido Serrano A, Perez Martin F, Guerrero Igea FJ, Galbarro Munoz J, Palomo Gil S. Fatal infectious mononucleosis during azathioprine treatment in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2000 ;23 : 7-8.
26. Cox J, Daneshmend TK, Hawkey CJ, Logan RF, Walt RP. Devastating diarrhoea caused by azathioprine : management difficulty in inflammatory bowel disease. *Gut* 1988 ; 29 : 686-688.
27. Marbet U, Schmid I. Severe life-threatening diarrhea caused by azathioprine but not by 6-mercaptopurine. *Digestion* 2001 ; 63 : 139-142.
28. Pol S, Cavalcanti R, Carnot F, Legendre C, Driss F, Chaix ML, et al. Azathioprine hepatitis in kidney transplant recipients ? A predisposing role of chronic viral hepatitis. *Transplantation* 1996 ; 61 : 1774-1776.
29. Mok MY, Ng WL, Yuen MF, Wong RXS, Lau CS. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000 ; 18 : 363-368.
30. Sandborn WJ. Azathioprine : state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998 ; 225 : 92-99.

REFERENCES (suite...) :

- 31.** Oellerich M, Schutz E, Armstrong VW. Monitoring of cyclosporin and azathioprine in organ transplantation. *Drug Metabol Drug Interact* 1997; 14: 17-31.
 - 32.** Kinlen NJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive therapy. *Am J Med* 1985 ; 78 : 44-49.
 - 33.** Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; 85 : 307-311.
 - 34.** Matteson EL, Hickey AR, Maguire L, Tilson HH, Urowitz MB, et al. Occurrence of neoplasia in patients with rheumatoid arthritis enrolled in a DMARD registry. *J Rheumatol* 1991 ;18 :809-814.
 - 35.** Jones M, Symmons D, Finn J, Wolfe F. Does exposure to immunosuppressive therapy increase the 10 year malignancy and mortality risks in rheumatoid arthritis ? A matched cohort study. *Br J Rheumatol* 1996 ; 35 : 738-745.
 - 36.** Stolk JN, Boerbooms AMT, de Abreu RA, de Koning DGM, van Beusekom HJ, Muller WH, et al. Reduced thiopurine methyltransferase activity and development of side-effects of azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1858-1866.
 - 37.** Keysser M. Therapy of rheumatoid arthritis with azathioprine- results of an open long-term study of at least 4 years with 528 patients. *Z Rheumatol* 1993 ; 52 : 133-137.
 - 38.** De la Mata J, Blanco FJ, Gomez-Reino JJ. Survival analysis of disease modifying antirheumatic drugs in spanish rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 881-885.
 - 39.** Goekoop YP, Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BA. Combination therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 177-183.
-