

Recommandations

Recommandations de la Société française de rhumatologie
pour l'utilisation des agents anti-TNF α chez les personnes
souffrant de polyarthrite rhumatoïde

Recommendations of the French Society for Rheumatology.
TNF α antagonist therapy in rheumatoid arthritis \diamond

Bruno Fautrel ^{a,*}, Arnaud Constantin ^b, Jacques Morel ^c, Olivier Vittecoq ^d, Alain Cantagrel ^b,
Bernard Combe ^c, Maxime Dougados ^e, Xavier Le Loët ^d, Xavier Mariette ^f, Thao Pham ^g,
Xavier Puéchal ^h, Jean Sibilia ⁱ, Martin Soubrier ^j, Philippe Ravaud ^k,
pour le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI) et la Société française de rhumatologie

^a Service de rhumatologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
université Pierre-et-Marie-Curie–Paris-VI, 83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^b Service de rhumatologie, CHU de Rangueil, Toulouse, France

^c Fédération d'immunorhumatologie, CHU Lapeyronie, Montpellier, France

^d Service de rhumatologie, CHU de Rouen, Bois-Guillaume, France

^e Institut de rhumatologie, hôpital Cochin, Paris, France

^f Service de rhumatologie, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

^g Service de rhumatologie, hôpital La Conception, Marseille, France

^h Service de rhumatologie, centre hospitalier du Mans, Le Mans, France

ⁱ Service de rhumatologie, CHU Hautepierre, Strasbourg, France

^j Service de rhumatologie, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand, France

^k Département d'épidémiologie biostatistiques et recherche clinique, CHU Bichat, Paris, France

Reçu le 27 septembre 2005 ; accepté le 18 avril 2006

Disponible sur internet le 24 mai 2006

Résumé

Objectifs. – Établir au nom de la Société française de rhumatologie des recommandations pour l'utilisation en pratique quotidienne des anti-TNF α au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR).

Méthode. – La méthodologie recommandée par l'Anaes, la Collaboration AGREE et l'EULAR a été utilisée pour établir ces recommandations, structurées en trois thèmes : indication des anti-TNF α , initiation en pratique, surveillance et adaptation thérapeutique.

Résultats. – Pour retenir l'indication d'un traitement anti-TNF α chez une personne souffrant de PR : 1) le diagnostic de PR doit être certain ; 2) la PR doit être active depuis plus d'un mois — avec des éléments objectifs d'inflammation — ou évolutive sur le plan structural ; 3) un échec préalable au méthotrexate à dose optimale tolérée — ou à un autre traitement de fond en cas de contre-indication — est nécessaire ; 4) les contre-indications doivent avoir été recherchées. Lors de l'initiation d'un anti-TNF α : 1) un bilan préthérapeutique et complet doit être réalisé ; 2) les trois anti-TNF α peuvent être employés, leur efficacité étant superposable ; 3) l'association au méthotrexate est recommandée quel que soit l'anti-TNF α ; 4) le suivi des patients doit être régulier et standardisé. L'adaptation se fonde sur les règles suivantes : 1) l'objectif thérapeutique est la réponse EULAR ; 2) en cas de non réponse, il est possible de modifier la posologie ou la fréquence des injections, ou de remplacer un anti-TNF α par un autre ; 3) en cas d'intolérance à l'un des anti-TNF α , l'utilisation d'un autre anti-TNF α est possible selon la nature de l'effet indésirable

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bruno.fautrel@psl.aphp.fr (B. Fautrel).

\diamond Pour citer cet article, utiliser ce titre en anglais et sa référence dans le même volume de *Joint Bone Spine*.

observé ; 4) en cas de rémission, le traitement symptomatique doit être réduit, notamment la corticothérapie si elle est en cours ; en cas de rémission prolongée, il est possible de réduire soit le traitement anti-TNF α , soit le traitement de fond associé.

Conclusion. – Ces recommandations s’adressent aux praticiens pour les aider dans la gestion des anti-TNF α au quotidien chez les personnes souffrant de PR ; elles ne correspondent en aucun cas à des références opposables.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde ; Anti-TNF α ; Recommandation ; Pratique clinique ; Thérapie ; Traitement de fond

Keywords: Rheumatoid arthritis; TNF α antagonists; Recommendations; Clinical practice; Treatment; Disease-modifying antirheumatic drugs

1. Introduction

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a profondément évolué au cours des dernières années, aboutissant probablement à un meilleur pronostic fonctionnel et vital [1]. Cet état de fait est expliqué par l’apparition de nouvelles thérapeutiques et la définition de stratégies optimisées [2–4]. Ces avancées ont d’ores et déjà donné lieu à plusieurs recommandations pour la prise en charge de la maladie en pratique quotidienne, tant en France qu’en Europe [5–9].

L’arrivée des anti-TNF α a bien entendu constitué une part importante de ces transformations. Ces agents nécessitent néanmoins une estimation adéquate du rapport bénéfice/risque étant donné leurs possibles effets indésirables graves, et un emploi raisonné en raison de leur coût [10–14]. Dans ce domaine précis, des recommandations ont déjà été proposées [15–17], mais une adaptation aux pratiques médicales françaises s’est avérée nécessaire. Le but des recommandations est d’homogénéiser les pratiques médicales, et ainsi d’optimiser et d’uniformiser la qualité des soins [18]. Il est important d’insister d’emblée sur le fait que de telles recommandations n’ont pas de caractère opposable. Si, à l’échelon individuel, le praticien estime qu’une ou plusieurs caractéristiques de son patient rendent la recommandation caduque ou inapplicable, il reste entièrement libre de s’en écarter, sous réserve que les raisons de l’écart à la règle générale soient explicites.

2. Méthodes

L’élaboration des recommandations a suivi la méthode proposée par l’Anaes pour l’établissement de recommandations pour la pratique clinique (RPC) [19], en respectant les éléments contenus dans la grille d’évaluation de la Collaboration AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) [20]. Le travail a été réalisé par trois groupes, coordonné par un rhumatologue hospitalo-universitaire (BF) :

- un groupe bibliographique constitué de trois rhumatologues hospitalo-universitaires (AC, JM, OV). Son rôle a été de revoir la littérature scientifique publiée entre 1980 et janvier 2005 sur l’utilisation des biothérapies au cours de la PR, à partir des bases de données PubMed et Cochrane Library, en prenant en compte leur niveau de preuve [21] ;
- un groupe d’experts, comprenant huit rhumatologues hospitalo-universitaires et un spécialiste en épidémiologie clinique. Le rôle de ce groupe a été de rédiger les recommandations après l’exposé des résultats de la revue de la

littérature par le groupe bibliographique. Ce travail de rédaction a été effectué au cours de deux réunions de travail et une conférence téléphonique de synthèse ;

- un groupe de lecteurs externes, constitué de trois rhumatologues hospitalo-universitaires, de trois rhumatologues hospitaliers, de quatre rhumatologues libéraux, d’un rhumatologue étranger de langue française, de quatre praticiens non rhumatologues, d’un pharmacien spécialiste de pharmacovigilance et d’un médecin de caisse d’assurance maladie. Les lecteurs externes ont validé la pertinence et la compréhensibilité des recommandations produites.

L’objectif était de définir les éléments nécessaires pour identifier les personnes souffrant de PR, candidates à un traitement par anti-TNF α , définir les modalités d’initiation d’un traitement anti-TNF α , préciser les adaptations éventuelles du traitement anti-TNF α en fonction de la réponse thérapeutique observée. Pour chaque point, une liste de questions a été proposée au groupe d’experts et trois à quatre questions ont été retenues. Les réponses à ces questions constituent la trame des recommandations.

Au terme du processus de production des recommandations par le groupe d’experts et de lecture par le groupe de lecteurs externes, le libellé final a été figé. À chaque recommandation, une force a été attribuée en fonction du niveau des preuves sur lequel elle se fonde [21].

3. Résultats

3.1. Indication d’un anti-TNF α chez une personne souffrant de polyarthrite rhumatoïde

3.1.1. Diagnostic de polyarthrite rhumatoïde

L’indication des anti-TNF α peut être considérée si le diagnostic de PR est certain (Fig. 1, point 1). Cette attitude est fondée sur plusieurs éléments : les données des essais thérapeutiques contrôlés (niveau 1b) [3,10,11,22–46], l’avis d’experts étrangers [15,17,47], les libellés d’AMM (autorisation de mise sur le marché) et l’avis des experts du groupe de travail (niveau 4). La référence aux critères de l’ACR est justifiée par le fait qu’il s’agit des seuls critères validés disponibles, même s’ils sont anciens et s’ils n’incluent pas des éléments diagnostiques plus récents tels que les anticorps anti-CCP et les moyens d’imagerie tels que l’échographie et l’IRM.

Force D Niv. 1b / 4	1 – Diagnostic de la PR	<p>PR certaine</p> <ul style="list-style-type: none"> - répondant aux critères de l'ACR 1987 : - diagnostiquée par un médecin spécialiste ayant une expertise dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde
↓		
Force D Niveau 1b	2 – Activité inflammatoire et sévérité structurale de la PR	<p>PR active ou évolutive sur le plan structural :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Activité inflammatoire, persistante depuis au moins 1 mois, définie par : <ul style="list-style-type: none"> . DAS28 > 5,1 ou DAS28 ≥ 3,2 avec une corticodépendance ET . Signes objectifs d'inflammation, cliniques (synovites) ou biologiques (VS ou CRP) - Evolutivité structurale, définie par l'apparition et/ou l'aggravation des lésions sur 2 examens radiographiques successifs
↓		
Force D Niveau 1b / 4	3 – Traitements antérieurs de la PR	<p>PR en échec du MTX, pris pendant au moins 3 mois à dose optimale tolérée (0,3 mg/kg/sem sans dépasser 25 mg/semaine)</p> <p>En cas d'intolérance ou de contre indication au MTX, échec à un autre traitement de fond ayant une efficacité structurale (léflunomide ou sulfasalazine), maintenu(s) pendant au moins 3 mois à dose optimale tolérée (léflunomide 20 mg/j – sulfasalazine 40 mg/kg/j)</p> <p>Exceptionnellement, PR vierge de traitement de fond ayant une atteinte structurale précoce et sévère</p>
↓		
Force D Niveau 3 / 4	4 – Comorbidités à rechercher	<p>Contre-indications absolues ou relatives :</p> <p>Infections aiguës ou chroniques, qu'elles soient bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires (en particulier la tuberculose, le VIH et l'infection chronique par le VHB)</p> <p>. Situation à haut risque d'infection :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ulcère cutané - Antécédent de tuberculose non traitée - Sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois - Cathétérisme urinaire à demeure <p>Néoplasie ou hémopathie, sauf carcinomes basocellulaires et des cancers traités depuis plus de 5 ans et considérés comme guéris</p> <p>. Lésion précancéreuse (polypes coliques ou vésicaux, dysplasie du col de l'utérus, gammopathie monoclonale, myélodysplasie) en l'absence de l'avis d'un cancérologue ou d'un hématologue.</p> <p>Maladie démyélinisante</p> <p>. Insuffisance cardiaque sévère</p> <p>. Grossesse ou allaitement</p>

Fig. 1. Recommandations pour les indications des anti-TNF α .

3.1.2. Activité inflammatoire et sévérité structurale de la polyarthrite rhumatoïde

Pour justifier un traitement anti-TNF α , la PR doit être active ou évolutive sur le plan structural (Fig. 1, point 2). Dans les essais publiés, l'activité inflammatoire était définie par :

- soit un nombre minimal d'articulations gonflées (supérieur ou égal à six, voire dix ou 12 dans certains essais), un nombre minimal d'articulations douloureuses (supérieur ou égal à six, parfois neuf ou 12) et un syndrome inflammatoire biologique (VS > 28 mm à la première heure ou CRP > 15 ou 20 mg/L) [3,22–24,26–32,34–36,39,40,44,45,48]. Quelques études n'ont utilisé que les critères cliniques d'activité et non le critère biologique [25,33,42,43].
- soit une valeur élevée de DAS44 (pour 44 articulations) supérieure à 3,2 [38,41].

Dans les présentes recommandations, l'utilisation du DAS28 (portant sur l'examen de seulement 28 articulations) pour quantifier l'activité inflammatoire de la PR a été justifiée par sa large utilisation en pratique courante [6] et l'association observée entre son utilisation régulière et un meilleur contrôle de l'activité inflammatoire de la maladie [49]. Le seuil de 5,1 correspond à une activité inflammatoire élevée [50], proche de celle des patients inclus dans les essais. Il a cependant semblé utile aux experts d'abaisser ce seuil à 3,2 pour des patients nécessitant des doses élevées de corticoïdes, c'est-à-dire corticodépendants. En effet, il existe maintenant de nombreuses études démontrant l'effet délétère de la corticothérapie sur l'os, la peau, les vaisseaux et le cristallin, même à des doses considérées comme faibles (inférieures à 10 mg/j) [51,52]. Il n'existe pas de définition univoque de la corticodépendance à l'heure actuelle et il est de ce fait difficile d'en fournir un seuil

précis. Néanmoins, les experts s'accordent sur la nécessité de ne pas dépasser la dose de 0,1 à 0,2 mg/kg par jour d'équivalent prednisonne ; le choix de la dose à ne pas dépasser doit par ailleurs tenir compte du terrain du patient, notamment de son âge et de ses facteurs de risque cardiovasculaires.

En plus du DAS28, un critère objectif d'inflammation, tel que la présence de synovites cliniques ou d'un syndrome inflammatoire biologique, a été rendu nécessaire. En effet, le DAS28 comprend deux mesures subjectives — le nombre d'articulations douloureuses et l'échelle visuelle analogique de l'activité de la maladie évaluée par le patient — qui peuvent, à elles seules, faire atteindre les seuils de DAS28 requis pour envisager l'emploi d'un anti-TNF α [53,54].

Par ailleurs, le niveau d'activité inflammatoire justifiant l'utilisation des anti-TNF doit être prolongé et ne pas correspondre à une poussée accessible aux traitements symptomatiques. Un espacement d'un mois entre deux mesures de l'activité inflammatoire est donc requis, sans qu'il soit nécessaire que les deux évaluations aient été réalisées par le même praticien.

L'observation dans plusieurs études publiées d'une progression radiographique chez des patients ayant une activité inflammatoire faible [55–61] a conduit à accepter la possibilité d'introduire un traitement anti-TNF α chez des patients ayant une progression radiographique, indépendamment de tout seuil minimal d'activité inflammatoire. Il n'existe pas de consensus sur l'évaluation structurale des PR [7]. Cependant, les experts entendent par évolution structurale une progression des lésions radiographiques à court terme, sur des clichés espacés d'environ un an (jusqu'à trois ans si la PR est ancienne) ; il peut s'agir de l'apparition d'érosions, de l'apparition ou de la majoration de pincements d'interlignes articulaires, ou de développement de subluxations articulaires.

3.1.3. Traitements antérieurs de la PR

Du fait de leurs effets indésirables potentiellement graves (infectieux notamment), du manque de données de tolérance à long terme et de leur coût, l'utilisation des anti-TNF α est recommandée en seconde intention, chez des PR en échec des traitements de fond conventionnels ayant démontré une efficacité sur l'inflammation et la prévention des dégâts structuraux : le méthotrexate à la dose optimale tolérée de 0,3 mg/kg par semaine (sans dépasser 25 mg/semaine), le léflunomide à la dose de 20 mg/j ou la sulfasalazine à la dose optimale tolérée de 40 mg/kg par jour (Fig. 1, point 3).

Plusieurs essais ont démontré l'intérêt des anti-TNF α en première intention dans des PR ayant une activité inflammatoire élevée ou un caractère érosif d'emblée [3,29,34,35,46]. Cependant, cette indication doit rester en pratique exceptionnelle et la prudence doit rester de mise en l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (Fig. 1, point 3).

3.1.4. Comorbidités à rechercher avant l'initiation d'un traitement anti-TNF α

La liste des contre-indications aux agents anti-TNF α (Fig. 1, point 4) a été établie à partir du libellé des autorisations de mise sur le marché (AMM), des résumés des caractéristiques

des produits (RCP), des données de pharmacovigilance françaises, européennes (EMA) ou américaines (FDA).

En ce qui concerne les infections virales sévères, il existe des risques associés à l'utilisation des anti-TNF α au cours de l'hépatite B chronique et de l'infection par le VIH ; les données sur leur utilisation au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C semblent plus rassurantes. Pour les infections sur prothèse, le délai de 12 mois est applicable lorsque la prothèse infectée a été retirée. En revanche, si celle-ci est encore en place, il apparaît nécessaire de demander l'avis d'un infectiologue, le risque de réactivation de l'infection étant plus élevé et prolongé dans le temps.

En cas d'antécédent de néoplasie ou de lésions précancéreuses, il est nécessaire avant la mise en route du traitement de demander l'avis du cancérologue et/ou de l'hématologue référent et de discuter avec le patient des bénéfices et des risques des anti-TNF α dans un tel contexte.

3.2. Initiation d'un traitement anti-TNF α chez une personne souffrant de PR

3.2.1. Bilan préthérapeutique

Le bilan préthérapeutique (Fig. 2, point 1) est celui recommandé dans les fiches disponibles sur <http://www.cri-net.com/> [62]. En cas de contagage tuberculeux, une prophylaxie adaptée doit être mise en route, selon les recommandations de l'Afsaps, consultables sur ce site. En plus de ces éléments, il est nécessaire de vérifier que le patient est à jour en ce qui concerne les vaccinations et rappels obligatoires.

3.2.2. Choix de la molécule

Il n'y a pas de hiérarchie des molécules anti-TNF α , fondée sur l'efficacité (Fig. 2, point 2). Il n'existe aucun essai contrôlé comparant directement les trois agents actuellement disponibles ; la seule publication sur ce thème est une comparaison indirecte, concluant à une efficacité non différente des trois produits [63]. De plus, les taux de maintenance semblent comparables [64]. Il est donc possible d'initier un traitement anti-TNF α par l'un ou l'autre de ces agents, soit trois choix possibles : infliximab (Remicade[®]), à la dose initiale de 3 mg/kg par voie intraveineuse, administré aux semaines 0, 2, 6, 14 puis toutes les huit semaines ; étanercept (Enbrel[®]), à la dose de 25 mg en injection sous-cutanée deux fois par semaine (une administration à la dose de 50 mg en une injection hebdomadaire devrait bientôt être possible) ; adalimumab (Humira[®]), à la dose initiale de 40 mg en injection sous-cutanée, toutes les deux semaines.

3.2.3. Traitement de fond conventionnel en association avec l'anti-TNF α

L'association au méthotrexate est recommandée, quel que soit l'anti-TNF α (Fig. 2, point 3). L'association des anti-TNF α à un traitement de fond conventionnel est associée à une meilleure efficacité symptomatique et structurale, avec une tolérance comparable. L'association du méthotrexate avec l'infliximab a permis d'obtenir une efficacité supérieure et une moindre fréquence des échappements à l'infliximab en mono-

Force D Niveau 3 / 4	1 – Bilan pré-thérapeutique	<p><u>Examens complémentaires à demander</u></p> <ul style="list-style-type: none"> . Hémogramme . Electrophorèse des protides sériques . Transaminases . Sérologie des hépatites B et C ; sérologie VIH (après accord patient) . Ac anti-nucléaires ; si significativement positifs, Ac anti-ADN natifs . Radiographie de thorax . Intradermoréaction à la tuberculine (5 Unités) . Contrôle et mise à jour des vaccinations
↓		
Force C Niveau 3	2 – Choix de la molécule	<p><u>Il n'y a pas de hiérarchie des molécules fondée sur l'efficacité.</u></p> <p>Le choix se fera sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> . les caractéristiques du patient et sa préférence, . les modalités de prescription et de délivrance . les données de tolérance disponibles.
↓		
Force D Niveau 1b / 4	3 – Traitement associé	<p><u>L'association au méthotrexate est recommandée, quel que soit l'anti-TNFα</u></p> <p>En cas d'impossibilité d'utilisation du MTX, il est recommandé de recourir à un autre traitement de fond en association avec l'adalimumab et l'infliximab.</p>
↓		
Force D Niveau 3 / 4	4 – Surveillance	<p><u>Le suivi des patients – surveillance de l'efficacité des traitements et de l'apparition d'éventuels effets secondaires – doit comprendre :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cliniquement : le recueil des éléments nécessaires au calcul du DAS28. - Biologiquement : une VS, une CRP, un hémogramme, des transaminases, les paramètres de surveillance du traitement conventionnel associé. - Radiologiquement : des radios des mains et poignets de F, des radios des pieds de F, des radios des articulations symptomatiques. <p>La surveillance clinique et biologique se fera :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infliximab : lors des perfusions - Etanercept, adalimumab : à 1 mois, 3 mois, puis tous les 3 mois <p>La surveillance radiographique sera annuelle, voire plus espacée si la PR est ancienne</p>

Fig. 2. Recommandations pour l'initiation des anti-TNF α .

thérapie (potentiellement en rapport avec une moindre fréquence des anticorps anti-infliximab) [23] ; de ce fait, l'association au méthotrexate est prônée dans l'AMM. Deux études ont par ailleurs montré une efficacité supérieure de l'association méthotrexate + étanercept et méthotrexate + adalimumab [36,46].

En dehors du méthotrexate, le léflunomide est le traitement de fond conventionnel avec lequel on dispose de plus de données ; celles-ci concernent l'infliximab [64–69] et l'adalimumab [70]. Des données sont disponibles également avec la ciclosporine A ou d'autres molécules, toujours pour l'infliximab et l'adalimumab [43,69–72]. En revanche, il n'existe pas de données sur l'association de l'étanercept avec d'autres traitements que le méthotrexate.

3.2.4. Suivi et surveillance à mettre en place dès l'initiation d'un traitement anti-TNF α

Un suivi régulier et standardisé est nécessaire (Fig. 2, point 4). La référence aux éléments nécessaires au calcul du DAS28 est justifiée par la mise en évidence d'une meilleure adaptation des traitements et à terme d'une évolution moins sévère de la

PR lorsque le DAS est surveillé régulièrement et sert de base aux adaptations thérapeutiques [2,49].

Les modalités de surveillance reposent sur les résumés des caractéristiques produits et sur un travail de recommandation effectué en 2004 par un autre groupe d'experts [6,7]. De plus, des effets indésirables hématologiques et hépatiques ont été récemment rapportés aux instances de pharmacovigilance européenne et américaine, ce qui a conduit à recommander une surveillance de l'hémogramme et des transaminases. Par ailleurs, la recherche lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique et le traitement précoce d'éventuels foyers infectieux doivent être rappelés.

3.3. Adaptations thérapeutiques chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et traités par anti-TNF α

3.3.1. Objectif thérapeutique

L'objectif thérapeutique a été défini sur la base des critères de réponse de l'EULAR (Fig. 3, point 1). Cette attitude est fondée sur l'emploi assez large du DAS28 en pratique courante ainsi que sur les données de deux études contrôlées [2,49].

Force B Niveau Ib	1 – Objectif thérapeutique	<p>L’objectif thérapeutique est la Réponse EULAR</p> <ul style="list-style-type: none"> - DAS 28 < 3,2 Ou - DAS 28 < 5,1 et une baisse d’au moins 1,2 points du DAS28 <p>En cas de non réponse EULAR à 12 semaines, il est recommandé de modifier la stratégie thérapeutique</p> <p>La progression structurale doit également faire envisager une modification de la stratégie thérapeutique</p>
Force D Niveau I / 3 / 4	2 – En cas de non réponse	<ul style="list-style-type: none"> - Si l’anti-TNF est utilisé en monothérapie, il est recommandé de considérer la réintroduction d’un traitement de fond conventionnel, en privilégiant le méthotrexate à dose optimale tolérée, même en cas d’échec préalable. - Si l’anti-TNF est utilisé en association, une modification de la fréquence d’injection (pour l’infliximab ou l’adalimumab) ou des doses d’anti-TNF alpha (pour l’infliximab) peut être envisagée. - Le remplacement d’un anti-TNFα par un autre anti-TNFα est possible.
Force D Niv. 3 / 4	3 – En cas d’intolérance	<p>La reprise ou le changement d’anti-TNFα doit être discuté en fonction de la nature de l’effet indésirable.</p>
Force C Niveau I / 3-4	4 – En cas de rémission	<p>En cas de rémission clinique et biologique, il est recommandé d’envisager une réduction, voire un arrêt, du traitement AINS et de la corticothérapie.</p> <p>En cas de rémission prolongée, il est possible d’envisager une réduction de l’anti-TNFα ou du traitement de fond conventionnel associé (méthotrexate ou autre).</p>

Fig. 3. Recommandations pour l’adaptation des anti-TNF α .

3.3.2. Adaptation en cas de non réponse

Conformément au point II.3, une non réponse à un agent anti-TNF α utilisé en monothérapie doit inciter à introduire ou réintroduire un traitement de fond conventionnel en association avec la biothérapie (Fig. 3, point 2). Le méthotrexate est à privilégier car il s’agit du traitement avec lequel on a le plus d’informations disponibles. Cette attitude est également applicable chez les patients chez qui le méthotrexate avait antérieurement été considéré inefficace et donc arrêté [73]. En cas de contre-indication au méthotrexate, l’utilisation d’un autre traitement de fond conventionnel est possible et recommandée. En cas d’arrêt antérieur du traitement de fond conventionnel pour intolérance, sa réintroduction peut être envisagée mais doit être discutée au cas par cas.

Une étude suggère que l’augmentation de la fréquence des injections d’adalimumab — toutes les semaines au lieu de tous les 14 jours — pourrait être à l’origine d’une meilleure réponse ACR [42]. Pour l’infliximab, quelques études suggèrent la même conclusion à propos de l’augmentation de la fréquence des injections — toutes les six ou sept semaines au lieu de toutes les huit — ou des doses administrées — jusqu’à 5 mg/kg par perfusion — [30,74,75]. Pour cette molécule, un rapprochement de la fréquence d’injection serait à privilégier en cas

d’épuisement de l’effet avant l’injection suivante, la majoration des doses en cas d’efficacité jugée globalement insuffisante. Il faut néanmoins souligner que cette augmentation de posologie est associée à une augmentation proportionnelle des coûts.

En cas d’échec à un des agents anti-TNF α , il est possible d’avoir recours à une autre molécule. En effet, s’il n’existe pas de supériorité d’un agent par rapport aux autres, il existe des différences d’efficacité à l’échelon individuel, certains patients ne répondant qu’à l’un des anti-TNF α [74,76–85]. On ne dispose pas actuellement d’indicateurs permettant de prédire la réponse d’un patient à l’un ou l’autre agent anti-TNF α . Cependant, une étude semble indiquer que l’absence de réponse à deux anti-TNF α (en l’occurrence l’infliximab et l’étanercept) laisse présager une non-réponse à un troisième (dans cette étude, l’adalimumab) [86].

3.3.3. Adaptation en cas de réactions d’intolérance

Alors que certaines réactions d’intolérance sont propres à la classe des anti-TNF α , d’autres sont plus spécifiquement associées à l’un ou l’autre de ces agents (Fig. 3, point 3). Dans cette dernière situation, le remplacement d’un agent anti-TNF α par un autre est en théorie possible mais doit être discuté au cas par cas [76,79–82]. Pour les conduites à tenir spécifiques face aux

différents types d'intolérance, il est recommandé de se référer aux fiches pratiques du CRI [62], accessibles sur Internet à l'adresse suivante : <http://www.cri-net.com/>.

3.3.4. Adaptation en cas de rémission

En cas de rémission clinique et biologique (Fig. 3, point 4), le groupe d'experts recommande une réduction, voire un arrêt, des traitements principalement symptomatiques que sont les AINS et la prednisonne.

En cas de rémission prolongée, une réduction des traitements de fond est possible mais il n'y a pas de consensus sur la chronologie et l'ordre des réductions de traitements, entre les anti-TNF α et le traitement de fond conventionnel associé. Par ailleurs, il n'existe pas de définition univoque pour le caractère « prolongé » de la rémission ; cependant, la majorité des experts s'accordent sur une durée d'au minimum un an pour qualifier ainsi une rémission.

4. Discussion

Comme indiqué en introduction, ces recommandations, établies au nom de la Société française de rhumatologie, n'ont pas de caractère opposable et leur but est d'apporter une aide aux rhumatologues lors de leur exercice quotidien. Leur forme d'algorithme en trois volets s'est voulue simple et clair, afin de faciliter leur dissémination et leur intégration dans la pratique médicale de tous les jours [87].

À ce jour, de telles recommandations existent dans quelques pays — Royaume-Uni [17], Portugal (accessible sur Internet : <http://www.spreumatologia.pt/>), Italie [16], Canada (accessible sur Internet : <http://www.cra.ucalgary.ca/>) — ainsi qu'à l'échelon international [15,47,88]. Globalement, il n'existe pas de désaccord majeur entre ces différentes recommandations. Cependant, différentes définitions de la PR active ont été utilisées : plus de cinq articulations gonflées et un syndrome inflammatoire biologique, DAS28 supérieur à 5,1, DAS28 supérieur à 3,2. La progression radiographique n'est mentionnée comme critère de mise sous anti-TNF α , quelle que soit l'activité inflammatoire, qu'au Portugal. Par ailleurs, le nombre de traitements devant être essayés avant d'envisager un traitement par anti-TNF α varie d'un à deux, avec dans certains cas la nécessité d'avoir tenté un traitement par méthotrexate (hors contre-indication) [17]. Concernant ce médicament, la dose optimale de méthotrexate varie de 20 à 25 mg/semaine.

On sait qu'il existe toujours une certaine inertie pour voir les changements de pratique médicale s'effectuer [18], et il est donc difficile de prédire l'accueil réservé à ceux-ci. Dans le cas des anti-TNF α , il ne s'agit pas tant de modifier les habitudes de prescription mais de les mettre en place d'une manière homogène. D'ores et déjà, il existe une demande importante d'information de la part des rhumatologues sur ces agents. Même si des mises à jour régulières seront nécessaires dans les années à venir, ces recommandations constituent d'ores et déjà un outil utile pour à la fois optimiser la prise en charge des personnes souffrant de PR et gérer ces traitements coûteux de façon raisonnée et raisonnable.

Remerciements

Les membres des groupes de bibliographie et de rédaction tiennent à remercier très chaleureusement les membres du comité de lecture : Didier Alcaix (rhumatologie, hôpital Flaubert, Le Havre, France), Matthieu Allez (gastroentérologie, hôpital Saint-Louis, Paris, France), Jean-Charles Balblanc (rhumatologie, centre hospitalier, Belfort, France), Jacques Bez (CRAMTS, Toulouse, France), Rose-Marie Chichmanian (Centre régional de pharmacovigilance, Hôpital Pasteur, Nice, France), Eric Hachulla (médecine interne, hôpital Claude-Huriez, Lille, France), René-Marc Flipo (rhumatologie, CHRU Roger-Salengro, Lille, France), Patrick Lebrun (rhumatologie, Metz, France), Michel Malaise (rhumatologie, CHU Sart-Tilmans, Liège, Belgique), Richard Massonat (rhumatologie, Bordeaux, France), Henri Nataf (rhumatologie, Mantes-la-Jolie, France), Jean Ouaniche (rhumatologie, CHIC Georges-Clémenceau, Toulon, France), Aleth Perdriger (rhumatologie, CHU-hôpital Sud, Rennes, France), Olivier Rixe (oncologie médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France), Denis Rolland (rhumatologie, Bourges, France), Dominique Salmon (infectiologie, hôpital Cochin, Paris, France), Alain Sarau (Rhumatologie, CHU La Cavale-Blanche, Brest, France).

Références

- [1] Pincus T, Sokka T, Kautiainen H. Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985. *Arthritis Rheum* 2005;52:1009–19.
- [2] Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263–9.
- [3] Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, van Zeben D, Kestens PJSM, Hazes JMW, Zwinderman AH, et al. Treatment strategies in early rheumatoid arthritis: clinical and radiological outcomes after 2-year follow-up in the BEST study. *Arthritis Rheum* 2004;50:L4.
- [4] Le Loet X, Berthelot JM, Cantagrel A, Combe B, De Bandt M, Fautrel B, et al. Clinical practice decision tree for the choice of the first disease modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis: a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2006;65:45–50.
- [5] Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290–7.
- [6] Pham T, Gossec L, Fautrel B, Combe B, Flipo RM, Goupille P, et al. Physical examination and laboratory tests in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2005;72:222–8.
- [7] Gossec L, Fautrel B, Pham T, Combe B, Flipo RM, Goupille P, et al. Structural evaluation in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2005;72:229–34.
- [8] Fautrel B, Pham T, Gossec L, Combe B, Flipo RM, Goupille P, et al. Role and modalities of information and education in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for

- clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2005;72:163–70.
- [9] Combe B, Landewé R. EULAR recommendations for management of early arthritis (Abs SP0060). *Ann Rheum Dis* 2005;64:19.
- [10] Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M, et al. Influximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003785.
- [11] Blumenauer B, Judd M, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg M, et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004525.
- [12] Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. *Ann Rheum Dis* 2002;61:ii70–ii73.
- [13] Le Loet X, Lequerre T, Vittecoq O. Rheumatoid arthritis in 2005: which patients should receive TNF α antagonists and when? A point of view. *Joint Bone Spine* 2005;72:447–50.
- [14] Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Burls A. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6:1–110.
- [15] Emery P, Reginster JY, Appelboom T, Breedveld FC, Edelman E, Kekow J, et al. WHO Collaborating Centre consensus meeting on anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:699–702.
- [16] Salvarani C, Olivieri I, Cantini F, Marchesoni A, Punzi L, Scarpa R, et al. Recommendations for the appropriate use of anti-TNF α therapy in patients with psoriatic arthritis. Italian Rheumatology Society. *Reumatismo* 2004;56:133–4 (136–8).
- [17] Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:157–63.
- [18] Durieux P, Ravaud P, Chaix C, Durand-Zaleski I. La formation médicale continue améliore-t-elle le comportement des médecins ? *Presse Med* 1999;28:468–72 [Does continuing medical education improve the way physicians conduct their practice?].
- [19] Anaes. Les recommandations pour la pratique clinique. Bases méthodologiques pour leur réalisation en France. Paris: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé; 1999.
- [20] Collaboration AGREE. AGREE instrument. London: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation; 2001.
- [21] Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593–6.
- [22] Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha (cA2) vs placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1105–10.
- [23] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumour necrosis factor-alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552–63.
- [24] Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Influximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) vs placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932–9.
- [25] Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, Braakman T, Lipsky P. Chimeric anti-tumour necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2000;27:841–50.
- [26] Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Influximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumour necrosis factor trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594–602.
- [27] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1051–65.
- [28] Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Influximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:149–55.
- [29] St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432–43.
- [30] Durez P, Van den Bosch F, Corluy L, Veys EM, De Clerck L, Peretz A, et al. A dose adjustment in patients with rheumatoid arthritis not optimally responding to a standard dose of infliximab of 3 mg/kg every 8 weeks can be effective: a Belgian prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:465–8.
- [31] Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141–7.
- [32] Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478–86.
- [33] Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253–9.
- [34] 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;343:1586–93.
- [35] Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept vs methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443–50.
- [36] Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675–81.
- [37] Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:353–63.
- [38] den Broeder A, van de Putte L, Rau R, Schattenkirchner M, Van Riel P, Sander O, et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:2288–98.
- [39] van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, van Riel PL, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor-alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12-week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1168–77.
- [40] Weisman MH, Moreland LW, Furst DE, Weinblatt ME, Keystone EC, Paulus HE, et al. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumour necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clin Ther* 2003;25:1700–21.
- [41] Rau R, Simianer S, van Riel PL, van de Putte LB, Kruger K, Schattenkirchner M, et al. Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate. *Scand J Rheumatol* 2004;33:145–53.
- [42] Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumour necrosis factor-alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35–45.
- [43] Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-

- alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (safety trial of adalimumab in rheumatoid arthritis). *J Rheumatol* 2003;30:2563–71.
- [44] van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004;63:508–16.
- [45] Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400–11.
- [46] Breedveld F, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Perez JL, et al. Early treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) with adalimumab (HUMIRA) plus methotrexate vs adalimumab alone vs methotrexate alone: the PREMIER study. *Arthritis Rheum* 2004;50:L5.
- [47] Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alpha (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl 2):ii2–ii12.
- [48] Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412–9.
- [49] Fransen J, Moens HB, Speyer I, van Riel PL. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1294–8.
- [50] van Riel PL, van Gestel AM, van de Putte LB. Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis: steps towards an international consensus on prognostic markers. *Br J Rheumatol* 1996;35(Suppl 2):4–7.
- [51] del Rincon I, DH OL, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3813–22.
- [52] Strand V, Simon LS. Low dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S186–90.
- [53] Leeb BF, Andel I, Sautner J, Nothnagl T, Rintelen B. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1504–7.
- [54] Gardiner PV, Bell AL, Taggart AJ, Wright G, Kee F, Smyth A, et al. A potential pitfall in the use of the Disease Activity Score (DAS28) as the main response criterion in treatment guidelines for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:506–7.
- [55] Capell HA, Murphy EA, Hunter JA. Rheumatoid arthritis: workload and outcome over 10 years. *Q J Med* 1991;79:461–76.
- [56] Ingeman-Nielsen M, Halskov O, Hansen TM, Halberg P, Stage P, Lorenzen I. Clinical synovitis and radiological lesions in rheumatoid arthritis. A prospective study of 25 patients during treatment with remission-inducing drugs. *Scand J Rheumatol* 1983;12:237–40.
- [57] Maravic M, Bologna C, Daures JP, Jorgensen C, Combe B, Sany J. Radiologic progression in early rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J Rheumatol* 1999;26:262–7.
- [58] Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezemer PD, Boers M, Dijkmans BA. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004;50:36–42.
- [59] Mulherin D, Fitzgerald O, Bresnihan B. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. *Br J Rheumatol* 1996;35:1263–8.
- [60] Sany J, Kaliski S, Couret M, Cuchacovich M, Daures JP. Radiologic progression during intramuscular methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1636–41.
- [61] Scott DL, Grindulis KA, Struthers GR, Coulton BL, Popert AJ, Bacon PA. Progression of radiological changes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:8–17.
- [62] Pham T, Claudepierre P, Deprez X, Fautrel B, Goupille P, Hilliquin P, et al. Anti-TNF alpha therapy and safety monitoring: clinical tool guide elaborated by the *Club rhumatismes et inflammation*. *Joint Bone Spine* 2005;72:S1–S58.
- [63] Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor-alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 2):ii13–ii16.
- [64] Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, den Broeder AA, van Riel PL. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 2):ii30–ii33.
- [65] Godinho F, Godfrin B, El Mahou S, Navaux F, Zabraniecki L, Cantagrel A. Safety of leflunomide plus infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:328–30.
- [66] Cannon GW, Holden WL, Juhaeri J, Dai W, Scarazzini L, Stang P. Adverse events with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD): a cohort study of leflunomide compared with other DMARD. *J Rheumatol* 2004;31:1906–11.
- [67] Hansen KE, Cush J, Singhal A, Cooley DA, Cohen S, Patel SR, et al. The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:228–32.
- [68] Kiely PD, Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:631–7.
- [69] Perdriger AL, Combe B, Kuntz JL, Brocq O, Terki K, Le Loet X, et al. A French multicenter retrospective study on the efficacy and safety of infliximab in association with DMARDs other than methotrexate. *Arthritis Rheum* 2003;48:S620.
- [70] Mariette XL, Bijlsma JWJ, Herold M, Eiselstein J, Spencer-Green GT, Kupper H. Adalimumab (HUMIRA) is as effective when used in combination with other DMARDs as with methotrexate in treating rheumatoid arthritis: the REACT study. *Arthritis Rheum* 2004;50:S183.
- [71] Ferraccioli GF, Assaloni R, Di Poi E, Gremese E, De Marchi G, Fabris M. Rescue of combination therapy failures using infliximab, while maintaining the combination or monotherapy with methotrexate: results of an open trial. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1109–12.
- [72] Temekonidis TI, Georgiadis AN, Alamanos Y, Bougias DV, Voulgari PV, Drosos AA. Infliximab treatment in combination with cyclosporin A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:822–5.
- [73] Kapral T, Aletaha D, Stamm TA, Machold KP, Smolen JS. Re-employment of methotrexate in rheumatoid arthritis (RA). Effectiveness after failure of a previous course. *Arthritis Rheum* 2004;50:S552.
- [74] Gomez-Puerta JA, Rodriguez-Cros JR, Graell E, Canete JD, Albaladejo C, Sanmarti R. One-year efficacy of etanercept in rheumatoid arthritis patients who previously failed to infliximab. *Arthritis Rheum* 2004;50:S190.
- [75] van Vollenhoven RF, Brannemark S, Klareskog L. Dose escalation of infliximab in clinical practice: improvements seen may be explained by a regression-like effect. *Ann Rheum Dis* 2004;63:426–30.
- [76] Bombardieri S, Tzioufas AG, McKenna F, Michel BA, Webber DG, Kupper H. Efficacy evaluation of adalimumab (HUMIRA) in patients with single and multiple prior biologics in the ReAct trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:S187.
- [77] Keystone EC, PERRUQUET JL, Lidman RW, Stein B, Peller JS, Xia HA. Switching anti-TNF therapy: real-world outcome of patients with rheumatoid arthritis who failed either infliximab or etanercept treatment and switched to another anti-TNF inhibitor. *Arthritis Rheum* 2004;50:S400–1.
- [78] van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour

- necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1195–8.
- [79] Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, Bratt J, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Adalimumab restores clinical response in patients with secondary failure to infliximab or etanercept: results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Arthritis Rheum* 2004;50:S393–4.
- [80] Ang HT, Helfgott S. Do the clinical responses and complications following etanercept or infliximab therapy predict similar outcomes with the other tumor necrosis factor-alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2003;30:2315–8.
- [81] Cohen JD, Zaltni S, Kaiser MJ, Bozonnat MC, Jorgensen C, Daures JP, et al. Secondary addition of methotrexate to partial responders to etanercept alone is effective in severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:209–10.
- [82] Brocq O, Plubel Y, Breuil V, Grisot C, Flory P, Mousnier A, et al. Etanercept–infliximab switch in rheumatoid arthritis 14 out of 131 patients treated with anti-TNF α . *Presse Med* 2002;31:1836–9.
- [83] Brocq O, Albert C, Roux C, Gerard D, Breuil V, Ziegler LE. Adalimumab in rheumatoid arthritis after failed infliximab and/or etanercept therapy: experience with 18 patients. *Joint Bone Spine* 2004;71:601–3.
- [84] Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, Cush JJ, Patel S, Cooley DA, et al. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1098–102.
- [85] Haraoui B, Keystone EC, Thorne JC, Pope JE, Chen I, Asare CG, et al. Clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept. *J Rheumatol* 2004;31:2356–9.
- [86] Schiff MH, Weisman MH, Cohen SB, Kavanaugh AF, Spencer-Green GT, Perez JL, et al. Significant clinical improvement at 6 months are sustained over 4 years in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab (HUMIRA) plus methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:S182–3.
- [87] Durieux P, Ravaud P, Dosquet P, Durocher A. Mise en œuvre des recommandations médicales : revue systématique des revues systématiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:1018–25 [Effectiveness of clinical guideline implementation strategies: systematic review of systematic reviews].
- [88] Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Combe B, Emery P, Kalden JR, et al. Consensus statement on the initiation and continuation of tumour necrosis factor blocking therapies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:504–5.