

# RéfleXions

R h u m a t o l o g i q u e s

138

avril  
2011  
Tome 15

## Dossier

### Les biothérapies au quotidien en 2011



Coordination scientifique :  
Thierry Lequerré

- Pathologie mécanique**  
Traitement électrothermique  
intra-discal de la lombalgie  
commune discogénique
- Rhumato-staff**  
Une ankylose C1-C2 complète
- Thérapeutique**  
Fractures atypiques  
sous bisphosphonates

ISSN : 1279-5690

4  
Crédits  
**FMC**  
par an

## Réflexions Rhumatologiques toujours devant ! (CESSIM – printemps 2011)

La dernière enquête de lecture et d'audience CESSIM / Printemps 2011, est arrivée.  
Il s'agit du CESSIM « vagues 3 et 4 » cumulé ,  
avec un échantillon national représentatif de 175 rhumatologues interrogés, libéraux (115) et hospitaliers (60) .








Cette étude d'audience était effectuée selon les standards de qualité du CESP,  
le Centre d'Etude des Supports de Publicité, et contrôlée par le CESSIM,  
dont les adhérents sont répartis en un Collège Annonceurs, un Collège Média et un Collège Agences.

**Réflexions Rhumatologiques** (RR) améliore encore sensiblement ses résultats !

Qu'on en juge...

**12 titres de presse** étaient analysés.

Sur les 7 grandes questions posées à l'échantillon total, auprès des libéraux et des hospitaliers :

 <b>lecture du titre</b> dans les 12 derniers mois	<b>92,3 % pour RR</b>	<b>2<sup>ème</sup></b>
 <b>lecteurs réguliers</b> (fréquence de lecture)	<b>61,9 %</b>	<b>2<sup>ème</sup></b>
 <b>audience</b> (lecture au numéro moyen LNM)	<b>61,9 %</b>	<b>1<sup>er</sup></b>
 <b>ratio</b> (LNM/lecture 12 mois)	<b>0,67</b>	<b>1<sup>er</sup></b>
 <b>nombre de reprises en main</b> par édition	<b>2,39</b>	<b>2<sup>ème</sup></b>
 <b>durée moyenne de lecture</b>	<b>32,9 mn</b>	<b>2<sup>ème</sup></b>
 <b>attachement au titre</b>	<b>81,9 %</b>	<b>2<sup>ème</sup></b>

Notre revue est ainsi arrivée **toujours première ou deuxième sur les 12 titres !!**

**Elle a ainsi la meilleure audience (lecture au numéro moyen) chez le rhumatologue (ville + hôpital).**

**Nos « scores » sont également améliorés, d'une enquête à l'autre, par rapport à l'automne dernier :**  
audience meilleure de près de 2%, reprises en main plus fréquentes, temps de lecture allongé.

Un grand **merci à nos lecteurs**, fidèles et abonnés depuis plus de 15 ans, ce qui nous autorise (Commission Paritaire)  
un **tirage régulier et très fort de 3 100 exemplaires** qui couvre **TOUS** les rhumatologues français, hospitaliers et libéraux  
+ près de 1000 internistes, rééducateurs, traumatologistes du sport, chirurgiens et imageurs de l'os.

Bien cordialement.

## Les biothérapies au quotidien en 2011

Après échec du méthotrexate chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), le rhumatologue dispose actuellement de plusieurs immunothérapies (abatacept, anakinra, anti-TNF $\alpha$ , tocilizumab) qui ont toutes démontré leur efficacité pour diminuer l'activité de la maladie et stopper, voire, prévenir l'atteinte structurale. L'absence de recommandations

pour le choix de la première immunothérapie, dont les modes d'action sont différents d'une molécule à l'autre, y compris au sein d'une même classe thérapeutique, oblige le rhumatologue à établir un faisceau d'arguments en faveur d'une ou plusieurs molécules. Dans une première partie, nous essaierons de voir si la littérature fournit des arguments pour choisir une immunothérapie anti-cytokinique (anti-TNF $\alpha$ , antagoniste de l'IL-1RA ou antagoniste de l'IL-6R) ou une immunothérapie anti-cellulaire (CTLA4-Ig). C'est une question d'actualité brûlante puisque ces derniers mois ont été marqués par la publication de plusieurs méta-analyses comparant indirectement les molécules entre elles.

Avec onze années de recul pour les anti-TNF $\alpha$ , la littérature apporte des données rassurantes quant à leur maintenance thérapeutique et à leur tolérance. Toutefois, le nombre d'anti-TNF $\alpha$  augmente et là encore le rhumatologue doit effectuer un choix de molécule. Le Pr Valérie Devauchelle reprendra l'ensemble des paramètres qui orienteront le rhumatologue -et le patient- dans le choix du premier anti-TNF $\alpha$ .

Quand l'anti-TNF $\alpha$  est choisi, le rhumatologue doit être particulièrement vigilant à sa tolérance et à son efficacité en s'assurant que l'objectif thérapeutique, autrement dit l'obtention de la rémission, est atteint. En cas d'efficacité partielle, l'optimisation du traitement anti-TNF $\alpha$  s'impose. Le Pr Sandrine Guis reprendra les différentes modalités d'optimisation et nous dira ce qu'il faut en penser aujourd'hui.

Enfin, quand le rhumatologue arrive à mettre un patient en rémission persistante (au moins un an), la question de l'allègement des traitements se pose. Faut-il diminuer le traitement conventionnel ? Faut-il diminuer les posologies des immunothérapies ou en espacer les injections ? Après avoir rappeler la définition de la rémission en 2011, le Dr Christophe Richez nous présentera l'ensemble des études portant sur la question de la rémission et de l'allègement des traitements.

Même si les immunothérapies ont bouleversé la prise en charge des patients atteints de PR, de nombreuses questions persistent quant au choix et à l'utilisation de ces traitements.

## Bulletin d'abonnement

Je m'abonne pour un an, soit 10 numéros et hors-série

► Déductible de vos frais professionnels

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 60 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 90 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 90 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 160 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 60 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 130 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....

Bulletin à retourner à : JBH Santé, 53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS - Une facture justificative vous sera adressée

## Réflexions Rhumatologiques



## Créditez votre FMC : Abonnez-vous

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

M. AUDRAN, Angers	P. LE GOFF, Brest
B. BANNWARTH, Bordeaux	J. M. LE PARC, Boulogne
A. CANTAGREL, Toulouse	J. Y. MAIGNE, Paris
G. CHALES, Rennes	J. F. MAILLEFERT, Dijon
M. DOUGADOS, Paris	C. MARCELLI, Caen
L. EULLER-ZIEGLER, Nice	P. NETTER, Nancy
F. EULRY, Paris	X. PHELIP, Grenoble
R. GHOZLAN, Paris	J. POUREL, Vandœuvre les Nancy
A. KAHAN, Paris	M. REVEL, Paris
J. L. KUNTZ, Strasbourg	A. SARAUX, Brest
JD. LAREDO, Paris	D. WENDLING, Besançon
X. LE LOËT, Rouen	

## COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Dominique BARON, Lannion	Othmane MEJJAD, Rouen
Jean-Marie BERTHELOT, Nantes	Edouard PERTUISSET, Cergy-Pontoise
Patrick CHERIN, Paris	Christian ROUX, Nice
Roland CHAPURLAT, Lyon	Jérémy SELLAM, Paris
Bernard CORTET, Lille	Patrick SICHÈRE, Paris
Philippe DUPONT, Paris	Elizabeth SOLAU-GERVAIS, Poitiers
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes	Christophe THÉPOT, Corbeil Essonnes
Pierre KHALIFA, Paris	Eric THOMAS, Montpellier
Hervé de LABAREYRE, Les Lilas	Eric TOUSSIROT, Besançon
Françoise LAROCHE, Paris	Bernard VERLHAC, Paris
Véra LEMAIRE, Paris	Jean VIDAL, Issy les Moulineaux
Thierry LEQUERRÉ, Rouen	
Marc MARTY, Créteil	

Rédacteurs en chef :	Didier CLERC, Le Kremlin Bicêtre
	Bernard CORTET, Lille
	Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris  
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59  
E-mail : la@jbhsante.fr  
Site : <http://www.jbhsante.fr>  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat Général de rédaction : Yaëlle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Nathalie BOREL, Arnaud LACROIX  
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1279-5690  
Commission paritaire : 0112 T 81080  
Dépôt légal : 2<sup>ème</sup> trim. 2011

Les articles de "Réflexions Rhumatologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice. Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

Adhérent au CESSIM

# S O M M A I R E

- 2 Avant-propos : Réflexions Rhumatologiques toujours devant!  
(CESSIM printemps 2011) ————— Jacques Halimi
- 3 Edito : Les biothérapies au quotidien en 2011 ————— Thierry Lequerré

## DOSSIER

### LES BIOTHÉRAPIES AU QUOTIDIEN EN 2011

- 7 Faut-il choisir en premier lieu une immunothérapie anti-cytokinique ou une immunothérapie cellulaire après échec du méthotrexate ? ————— Thierry Lequerré, Olivier Vittecoq
- 14 Quel premier anti-TNF proposer à votre patient atteint d'une Polyarthrite Rhumatoïde ? ————— Valérie Devauchelle-Pensec
- 19 Comment optimiser les résultats thérapeutiques d'un anti-TNF $\alpha$  chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et qu'en penser ? ————— S. Guis, N. Balandraud
- 22 Face à la rémission : faut-il, quand et comment, arrêter une biothérapie ? ————— Christophe Richez

### RHUMATO-STAFF

- 27 Une ankylose C1-C2 complète ————— A. Savoie, Th. Bureau, JM. Berthelot

### THÉRAPEUTIQUE

- 31 Fractures atypiques sous bisphosphonates ————— Pierre Khalifa

### PATHOLOGIE MÉCANIQUE

- 36 Traitement électrothermique intra-discal de la lombalgie commune discogénique ————— Eric Thomas

### CONGRÈS

- 39 Interview du Dr Laurent Benhamou ————— Patrick Sichère

### 42 RENCONTRES...

### 3 ABONNEMENT

# Auto-évaluation

## LES BIOTHÉRAPIES AU QUOTIDIEN EN 2011

Les éléments de réponse aux questions posées se trouvent bien entendu au sein des différents articles ...  
mais aussi à la fin du dossier, avec réponses et commentaires, aujourd'hui en page 25

### 1 Quels sont les paramètres qui peuvent influencer les résultats d'une comparaison indirecte entre les molécules :

- ☐ A- les caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse ;
- ☐ B- les posologies des molécules ;
- ☐ C- les critères de jugement utilisés dans les études faisant l'objet de la méta-analyse ;
- ☐ D- le nombre d'études incluses par molécule ;
- ☐ E- le critère de jugement utilisé pour réaliser la méta-analyse.

### 2 Quelles sont les molécules ayant fait la preuve de leur efficacité en cas de réponse inadéquate au méthotrexate ?

- ☐ A- rituximab ;
- ☐ B- abatacept ;
- ☐ C- anti-TNF $\alpha$  ;
- ☐ D- anakinra ;
- ☐ E - tocilizumab.

### 3 Parmi les propositions suivantes concernant l'identification des risques des traitements et le risque carcinologique sous anti-TNF $\alpha$ , laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- les registres permettent d'identifier tous les événements indésirables rares ;
- ☐ B- seulement 30% des patients vus en consultation sont incluables dans les études randomisées ;
- ☐ C- le sur-risque de cancers cutanés sous anti-TNF $\alpha$  ne concerne que les patients ayant déjà un antécédent de cancer ;
- ☐ D- le sur-risque de cancer augmente avec l'exposition.

### 4 Parmi les propositions suivantes concernant la participation des malades aux choix thérapeutiques, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- la majorité des patients souhaite être impliquée dans le choix du traitement ;
- ☐ B- ce sont surtout les femmes qui veulent choisir leur traitement ;
- ☐ C- ce sont surtout les hommes qui veulent choisir leur traitement ;
- ☐ D- les personnes âgées ne veulent pas choisir leur traitement.

### 5 Parmi les propositions suivantes concernant la première étape d'une optimisation d'un traitement par inhibiteur du TNF $\alpha$ , laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) : elle peut être

- ☐ A- le rajout du méthotrexate (hors contre-indications) si l'anti-TNF $\alpha$  a été prescrit en monothérapie ;
- ☐ B- l'association à une corticothérapie ;
- ☐ C- le passage dès la constatation du manque d'efficacité à une autre classe de biothérapie sans délai ;
- ☐ D- le passage dès la constatation du manque d'efficacité à un autre anti-TNF $\alpha$  sans délai.

### 6 Parmi les propositions suivantes, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) : une optimisation d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ chez les patients non répondeurs primaires ou secondaires

- ☐ A- est toujours obtenue en augmentant les doses globales de l'anti-TNF $\alpha$  ;
- ☐ B- est toujours obtenue en réduisant le rythme des injections ou perfusions ;
- ☐ C- peut être obtenue en augmentant les doses globales de l'anti-TNF $\alpha$  ;
- ☐ D- lorsqu'elle est obtenue est le plus souvent modeste ;

### 7 Parmi les propositions suivantes concernant la rémission et l'arrêt du traitement de fond et/ou de la biothérapie en cas de rémission d'une PR, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- Les nouveaux critères ACR/EULAR de la rémission de la PR incluent des données d'imagerie ;
- ☐ B- En effet, les études échographiques et IRM laissent entendre que des synovites infracliniques persistent même en cas de rémission clinique ;
- ☐ C- Les données actuelles n'incitent pas à l'arrêt du traitement de fond conventionnel après l'obtention d'une rémission ;
- ☐ D- Les experts EULAR recommandent de diminuer la posologie de la biothérapie ou d'espacer l'intervalle entre les injections une fois la rémission obtenue ;
- ☐ E- L'arrêt de la biothérapie et/ou d'un traitement de fond conventionnel peut être envisagé lorsqu'une corticothérapie à faibles doses ( < 7 mg/j) a permis d'obtenir la rémission ;
- ☐ F- La séropositivité et surtout la présence d'anticorps anti-CCP constituent des facteurs de risque de rechute après arrêt de la biothérapie.

## Faut-il choisir en premier lieu une immunothérapie anti-cytokinique ou une immunothérapie cellulaire après échec du méthotrexate ?

THIERRY LEQUERRÉ, OLIVIER VITTECOQ

Service de Rhumatologie, CHU-Hôpitaux de Rouen, Inserm 905,  
Institut de Recherche Biomédical, Université de Rouen, Rouen

### résumé

En cas de réponse inadéquate au méthotrexate, le rhumatologue dispose des anti-TNF $\alpha$ , de l'anakinra, de l'abatacept et du tocilizumab pour renforcer le traitement de fond d'une polyarthrite rhumatoïde. Le choix de telle ou telle molécule est difficile à l'échelon individuel car il n'existe pas d'étude "face-face" ou d'étude de stratégie permettant de hiérarchiser l'introduction de telle ou telle immunothérapie. Les paramètres susceptibles d'influencer le praticien sont nombreux : arguments physiopathologiques, données d'efficacité et de tolérance, modalités d'administration... Plusieurs méta-analyses récentes ayant pour objectif de comparer les molécules entre elles viennent d'être publiées. Les résultats qui en ressortent doivent être interprétés avec beaucoup de circonspection du fait des limites inhérentes à ce type d'analyse (population hétérogène, recul limité, population triée, hétérogénéité des molécules...).

### mots-clés

Immunothérapie  
Anti-TNF $\alpha$   
Abatacept  
Tocilizumab  
Rituximab

En cas de réponse insuffisante ou inadéquate au méthotrexate (MTX), et si l'on se réfère aux libellés d'autorisation de mise sur le marché (AMM), le rhumatologue dispose actuellement pour traiter une polyarthrite rhumatoïde (PR) de 4 familles de molécule : les anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, certolizumab, étanercept, infliximab), l'antagoniste du récepteur de l'interleukine (IL)-1 (anakinra), l'antagoniste du récepteur de l'IL-6 (tocilizumab) et plus récemment la protéine de fusion *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 immunoglobulin* (abatacept). Le choix de prescription entre ces différentes molécules peut s'avérer difficile étant donné l'absence d'étude comparative directe en terme d'efficacité ou de tolérance et d'étude de stratégie thérapeutique pour choisir entre un traitement anti-cytokinique ou un traitement anti-cellulaire. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2007 et les dernières recommandations de l'EULAR ne permettent pas de guider le praticien puisqu'elles ont été élaborées à des périodes où seuls les anti-TNF $\alpha$  et le tocilizumab étaient disponibles en 1<sup>ère</sup> ligne après échec du MTX<sup>(1,2)</sup>. La question du choix entre une biothérapie anti-cytokinique (anti-TNF $\alpha$  ou anti-IL-6R) ou anti-cellulaire (abatacept) en 1<sup>ère</sup> ligne après échec du MTX reste entière.

Après avoir passé en revue les principaux paramètres susceptibles d'orienter le choix du rhumatologue pour choisir telle ou telle classe thérapeutique, nous tenterons d'apporter quelques éléments de réponse à cette question d'actualité à travers les études de comparaison indirecte récemment publiées.

### Les principaux critères de choix d'une immunothérapie

#### Les mécanismes physiopathologiques en jeu

La meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la PR à l'échelon d'un patient serait d'une grande aide pour identifier les cibles thérapeutiques. Si l'on se réfère aux schémas physiopathologiques présumés de la PR, le lymphocyte T (LT) occupe une place de choix dans l'initiation de la maladie. La présentation d'un ou plusieurs auto-antigènes pourrait déclencher et entretenir une cascade de réactions immunes et inflammatoires aboutissant à la maladie. Dans ce contexte, la modulation de la réponse lymphocytaire T par l'abatacept pourrait représenter un argument majeur dans le choix de la biothérapie.



De même, l'existence d'anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) 10 ans avant les 1<sup>ères</sup> manifestations cliniques de la PR incite à penser que le lymphocyte B (LB) est fortement impliqué dans l'initiation et/ou le maintien de la maladie, d'où la question de l'utilisation précoce du rituximab. Son efficacité passe naturellement par la déplétion lymphocytaire B mais également par la diminution du nombre de LT CD8 mémoires et par une diminution de la production de certaines cytokines (IL-6, IL-10...) (3,4). De plus, les patients ayant des facteurs rhumatoïdes (FR), des ACPA et un taux d'immunoglobulines G à un taux supérieur à 12.7 g/l répondent mieux au rituximab que les malades n'ayant pas de tels marqueurs (5). Ces paramètres biologiques reflètent l'activation des LB fortement impliqués chez ce type de patients et montrent l'intérêt de cibler cette cellule. Cependant, le rituximab ne peut être prescrit qu'après échec d'au moins 1 anti-TNFα selon le libellé de l'AMM.

Toutefois, après échec du MTX, la maladie est déjà bien avancée et le choix d'une molécule à cause d'un mécanisme physiopathologique présumé semble illusoire. A ce stade, les processus physiopathologiques sont probablement déjà trop intriqués pour imaginer trouver la cible idéale permettant d'éradiquer la maladie. Cette approche serait vraisemblablement plus pertinente au stade très débutant de la maladie.

### ■ L'efficacité thérapeutique

Toutes les molécules actuellement disponibles permettent de diminuer l'activité de la maladie et de ralentir voire même de stopper la progression structurale. Leur efficacité a été démontrée à travers des études randomisées, contrôlées en double aveugle contre placebo menées chez des patients atteints de PR ancienne évoluant depuis plus de 6 ans et ayant une réponse inadéquate au MTX. Les pourcentages de malades répondeurs *American College of Rheumatology* (ACR)20, ACR50 et ACR70 sont globalement superposables (Tableau 1) et ne permettent pas de tirer la moindre conclusion en faveur d'une molécule ou d'une autre.

Seules des études comparatives "face-face" ou des études de stratégie visant par exemple à comparer la meilleure stratégie entre un traitement anti-cytokinique et un traitement anti-cellulaire permettraient de répondre objectivement à la question de la supériorité d'une molécule par rapport à une autre et d'orienter le rhumatologue dans son choix avec des critères d'*Evidence Based Medicine*. Ces études ne sont pas disponibles et sont de surcroît difficiles à mettre en œuvre.

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus dans les études pivotales portant sur les immunothérapies et ayant permis l'obtention de leur AMM.**

	INFLIXIMAB <sup>6</sup>	ETANERCEPT <sup>7</sup>	ADALIMUMAB <sup>8</sup>	CERTOLIZUMAB <sup>9</sup>	GOLIMUMAB <sup>10</sup>
Age (années)	53 ± 12	50.5 ± na	55.5 ± 12	52 ± 11.5	51.3 ± na
Ancienneté de la PR (années)	11 ± 8	13 ± na	12 ± 9	6 ± 4	6 ± na
Pourcentage de FR+	81	87	na	79	83
Dose de MTX (mg/semaine)	16 ± 4	18 ± na	17 ± 4	13 ± 4	15 ± na
NAD (0-68)	32 ± 17	28 ± na	29 ± 11	30 ± 13	22 ± na
NAG (0-66)	22 ± 12	18 ± na	17 ± 9	21 ± 10	12 ± na
DAS28	na	na	na	6.9	6.04
HAQ	1.72 ± 0.6	1.5 ± na	1.56 ± 0.6	1.65 ± 0.6	1.33 ± na
Vitesse de sédimentation (mm/h)	49.8 ± 23.8	30.5 ± na	na	42.4 ± na	na
Protéine C réactive (mg/l)	3.8 ± 3.9	2.4 ± na	2.7 ± 2.9	14.4 ± na	0.88 ± na
<b>Réponse ACR (molécule+MTX/ placebo+MTX) après 6 mois de traitement</b>					
% ACR 20	42/17*	71/27	67/14	59/11	60/28
% ACR 50	21/8*	39/3	55/8	36/5	37/13
% ACR70	10/2*	15/0	27/5	17/2	20/5

**Tableau 1 (suite) : Caractéristiques des patients inclus dans les études pivotales portant sur les immunothérapies et ayant permis l'obtention de leur AMM.**

	RITUXIMAB <sup>11</sup>	ABATACEPT <sup>12</sup>	TOCILIZUMAB <sup>13</sup>
Age (années)	52 ± 13	51 ± 13	51 ± 12
Ancienneté de la PR (années)	7 ± 7	9 ± 7	8 ± 7
Pourcentage de FR+	75	80	77
Dose de MTX (mg/semaine)	16 ± 4	16 ± 4	15 ± 4
NAD (0-68)	29 ± 15	32 ± 13	33 ± 16
NAG (0-66)	20 ± 10	22 ± 9	20 ± 11
DAS28	6.48 ± 1	6.4 ± na	6.8 ± 0.9
HAQ	na	1.7 ± 0.65	1.6 ± 0.6
Vitesse de sédimentation (mm/h)	na	na	50 ± 26
Protéine C réactive (mg/l)	na	30.5 ± 28	26 ± 29
<b>Réponse ACR (molécule+MTX/ placebo+MTX) après 6 mois de traitement</b>			
% ACR 20	51/23	68/40	59/26
% ACR 50	26/9	40/17	44/11
% ACR70	10/5	20/6	22/2

(PR : polyarthrite rhumatoïde ; FR : facteurs rhumatoïdes ; MTX : méthotrexate ; NAD : nombre d'articulations douloureuses ; NAG : nombre d'articulations gonflées ; DAS28 : disease activity score ; HAQ : health autoquestionnaire ; ACR : American College of Rheumatology. \* : réponse ACR20, 50 et 70 après 1 an de traitement ; na : non disponible ; % : pourcentage).

Tableaux 1

## ■ Le maintien thérapeutique

Le maintien thérapeutique conditionné à la fois par l'efficacité du traitement et par sa tolérance à long terme représente un argument incontestable pour choisir telle ou telle molécule. Ce sont les études de la "vraie vie" provenant des registres qui sont les plus performantes pour apporter des éléments de réponse.

Beaucoup de données ont été publiées pour les anti-TNF $\alpha$ . Le registre allemand DREAM a permis d'évaluer la survie globale des anti-TNF $\alpha$  à environ 45% à 5 ans<sup>(14)</sup>. Le registre danois DANBIO comprenant 2326 PR traitées par adalimumab (29%), étanercept (22%) et infliximab (49%) a montré par exemple que les risques d'arrêt du traitement après 48 mois de traitement étaient de 1.98 (IC95%: 1.63-2.40) pour l'infliximab versus l'étanercept, 1.35 (1.15-1.58) pour l'infliximab versus l'adalimumab et de 1.47 (1.20-1.80) pour l'adalimumab versus étanercept<sup>(15)</sup>. L'étanercept avait une survie plus longue par rapport aux anticorps monoclonaux.

Le maintien thérapeutique est aussi influencé par les anticorps anti-médicaments (ADAb). Il est clairement démontré que les ADAb, et plus particulièrement les HACA (*Human Anti-Chimaeric Antibodies* = anticorps anti-infliximab), produits lors de l'administration d'anticorps monoclonaux chimériques anti-TNF $\alpha$  comme l'infliximab, sont corrélés à la diminution de la réponse au traitement<sup>(16)</sup>. L'induction d'une production d'HACA entraîne la formation de complexes immuns HACA-médicament circulants responsables d'une diminution des taux plasmatiques du médicament qui devient alors inefficace. L'existence de ces ADAb peut parfois conduire le praticien à choisir des molécules peu immunogènes.

## ■ La tolérance des traitements

Le registre allemand DREAM (cf supra) a permis d'évaluer les taux d'infections et de néoplasies respectivement à 2.9/100 et 0.6/100 patients-années (PA)<sup>(14)</sup>. Le registre anglais relatait un taux d'infections sévères de 4.2/100 PA (4-4.4) avec les anti-TNF $\alpha$ <sup>(17)</sup>. Les registres français AIR pour le rituximab et ORA pour l'abatacept ont permis d'évaluer le taux d'infections sévères à environ 5/100 PA et à 4.5/100 PA respectivement<sup>(18)</sup>. Pour l'abatacept, le taux de néoplasie était de 1.4/100PA<sup>(18)</sup>. Les seules données actuellement disponibles pour le tocilizumab proviennent principalement des études pivots qui ne sont pas le reflet de la "vraie vie". Après une période moyenne d'exposition au tocilizumab de 1.5 ans, le taux d'infections sévères était de 3.9/100 PA (3.3-4.6)<sup>(19)</sup>. Globalement, les risques infectieux avec chaque molécule sont donc comparables et ne permettent pas d'orienter le choix de la molécule pour un patient. Il faut toutefois signaler que tous les agents biologiques sont contre-indiqués en cas d'infection non contrôlée et que des précautions d'emploi sont signalées vis-à-vis des diverticulites pour le tocilizumab, vis-à-vis des

broncho-pneumopathies chroniques obstructives pour l'abatacept et vis-à-vis des hépatites B ou C pour le rituximab ou les anti-TNF $\alpha$ <sup>(20)</sup>. Ce sont finalement souvent les co-morbidités qui vont orienter le choix de telle ou telle molécule.

## ■ Les modalités d'administration et de suivi

Les modalités d'injection par voie intra-veineuse (abatacept, infliximab, tocilizumab) ou par voie sous-cutanée (adalimumab, anakinra, étanercept) influencent certainement le choix du patient pour telle ou telle molécule compte-tenu des contraintes familiales ou socio-professionnelles.

De même, certaines circonstances telles que la nécessité d'une surveillance rapprochée de l'activité de la maladie, le besoin d'une éducation thérapeutique, l'existence de co-morbidités, la nécessité de vérifier la bonne observance du traitement peuvent parfois conduire le rhumatologue à choisir une molécule en particulier. A titre d'exemple, les patients atteints de PR et requérant une immunothérapie sont de plus en plus jeunes et travaillent à plein temps. Pour ces malades, le choix d'une immunothérapie administrée par voie sous-cutanée s'impose souvent et dans ce contexte seuls les anti-TNF $\alpha$  peuvent être prescrits en 2011.

## ■ Les comparaisons directes entre les molécules

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude comparative directe entre les différentes immunothérapies. Toutefois, nous disposons de données issues de registres et de l'étude ATTEST comparant l'abatacept et l'infliximab à un placebo.

Dans le registre DANBIO, le taux de réponse ACR70 était observé après 6 mois chez 19%, 17% et 11% des patients avec respectivement l'adalimumab, l'étanercept et l'infliximab. L'*odds-ratio* pour une réponse ACR70 était à 2.05 (IC à 95% = 1.52-2.76) pour l'adalimumab versus l'infliximab, à 1.78 (1.28-2.50) pour l'étanercept versus l'infliximab et 1.15 (0.82-1.60) pour l'adalimumab versus étanercept. Dans ce registre, l'infliximab avait le taux de réponse le plus bas, l'adalimumab le taux de réponse le plus élevé et l'étanercept la plus longue maintenance thérapeutique<sup>(15)</sup>.

L'étude ATTEST, randomisée en double-aveugle, contrôlée contre placebo, a comparé l'efficacité de l'abatacept (10 mg/kg toutes les 4 semaines) ou de l'infliximab (3 mg/kg toutes les 8 semaines) par rapport au placebo chez des patients ayant une réponse inadéquate au MTX. Cette étude avait pour objectif principal de mesurer la puissance de chacune des 2 molécules en terme d'efficacité à 6 mois par rapport au placebo et d'évaluer leur tolérance après 1 an de traitement<sup>(21)</sup>. Les patients



inclus dans l'étude souffraient d'une PR active (DAS28 moyen =  $6.8 \pm 0.9$ ) évoluant depuis  $7.8 \pm 7.8$  ans et traitée par MTX (dose moyenne =  $16.4 \pm 3.6$  mg/semaine). Parmi ces patients, 72.4% et 85.3% recevaient respectivement une corticothérapie et des anti-inflammatoires non stéroïdiens ; la sérologie rhumatoïde était positive dans 83.1% des cas.

A 6 mois, le DAS28 diminuait de - 2.53 avec l'abatacept contre - 2.25 avec l'infliximab ; la diminution du DAS28 avec chaque molécule était significative par rapport au placebo (- 1.48 ;  $p < 0.001$ ) pour les 2 molécules. Les pourcentages de bons répondeurs et de patients en rémission étaient respectivement de 20% et de 11.3% avec l'abatacept associé au MTX contre 10.8% et 2.9% avec le placebo associé au MTX ; ils étaient de 22.9% et de 12.8% avec l'association infliximab/MTX contre 10.8% et 2.9% avec l'association placebo/MTX. A 1 an, le DAS28 diminuait davantage avec l'abatacept qu'avec l'infliximab (respectivement - 2.8 contre - 2.2 ; différence estimée = - 0.62 ; IC95% = - 0.96 à - 0.29). Les pourcentages de bons répondeurs étaient respectivement de 32% et 18.5% (différence estimée = 13.5% ; IC95% = 3.6-23.3) avec l'abatacept et l'infliximab tous les 2 associés au MTX.

Les pourcentages de patients en rémission étaient respectivement de 18.7% et 12.2% (différence estimée = 18.7% ; IC95% = - 2.2 à 15.2) avec l'abatacept et l'infliximab.

#### Que peut-on en conclure en terme d'efficacité ?

Ces informations montrent que les 2 molécules sont efficaces puisqu'elles diminuent toutes les 2 de façon significative le DAS28 comparativement au placebo.

A 6 mois, l'efficacité relative des 2 molécules est donc similaire bien que la réponse ait été plus rapidement obtenue avec l'infliximab (avant 85 jours). En revanche, à 1 an l'abatacept semblait plus efficace que l'infliximab qui a été maintenu à la posologie de 3 mg/kg pendant toute la durée de l'étude (conformément à l'AMM), sans ajustement de dose et sans rapprochement des perfusions. L'absence d'adaptation des posologies ne reflétant pas notre pratique quotidienne, cette étude nous empêche de tirer des conclusions dans un sens ou dans un autre.

Toutefois, ce travail montre que la réponse est obtenue plus rapidement avec l'infliximab qu'avec l'abatacept et que l'abatacept semble avoir un profil de tolérance supérieur à l'infliximab sur une période d'1 an de traitement puisque les effets secondaires graves, les réactions à la perfusion, les infections et les interruptions de traitement pour effets secondaires étaient plus nombreux dans le groupe infliximab. Cette étude ne permet donc pas de répondre complètement à notre question.

## Les comparaisons indirectes entre les molécules

Ces derniers mois ont été marqués par la publication de plusieurs méta-analyses portant sur l'efficacité des molécules et sur leur tolérance. Elles ont été effectuées à partir des essais pivots à l'aide de tests statistiques adaptés (comparaison indirecte ajustée, modèle linéaire mixte, méthode Bayésiennes, méta-régression...).

### Les comparaisons indirectes en terme d'efficacité

Dans une méta-analyse de la revue *Cochrane*, les auteurs comparaient les différentes molécules en terme de bénéfice à l'aide du critère ACR50 à partir des essais pivots. Il en ressort que les immunothérapies sont toutes plus efficaces que le placebo (OR = 3.35 ; IC95% = 2.62-4.29) à l'exception de l'anakinra (OR = 1.68 ; IC95% = 0.83-3.41), et que le nombre de patients à traiter (NNT) pour qu'au moins 1 patient réponde au critère ACR50 est de 4 (IC95% : 4-6)<sup>(22)</sup>. De plus, les immunothérapies sont globalement toutes aussi efficaces les unes que les autres à l'exception de l'anakinra qui était significativement moins efficace que l'adalimumab (OR = 0.45 ; IC95% = 0.21-0.99) et que l'étaanercept (OR = 0.34 ; IC95% = 0.14-0.81) en terme d'ACR50<sup>(22)</sup>. Sans remettre en question les résultats de cette méta-analyse, ces derniers doivent être interprétés avec prudence à cause des limites inhérentes à ce type d'étude effectuée à partir de 37 études pivots. Comme le soulignent les auteurs, certains paramètres pourtant cruciaux ne sont pas pris en compte : ancienneté de la PR, historique des traitements, type de populations étudiées, durée de traitement... Cette méta-analyse offrant une vue globale de l'efficacité des immunothérapies dans la PR ne permet pas d'orienter le rhumatologue dans le choix de telle ou telle molécule après échec du MTX puisqu'elle n'a pas été effectuée spécifiquement chez les patients ayant une réponse inadéquate au MTX.

Dans une autre méta-analyse portant sur 9 essais randomisés incluant des patients traités par anti-TNF $\alpha$  (n = 2476), abatacept (n = 1138), rituximab (n = 604) ou tocilizumab (n = 409) et souffrant d'une PR évoluant depuis 6 à 13 ans, l'efficacité des anti-TNF $\alpha$  de 1<sup>ère</sup> génération (adalimumab, étaanercept, infliximab) était comparable à celle des nouveaux anti-TNF $\alpha$  (certolizumab et golimumab) en terme d'ACR50 et après 6 mois de traitement<sup>(23)</sup>. La probabilité d'obtenir un ACR50 à 6 mois avec l'abatacept (OR = 3.3 ; IC95% = 2.4-4.4), le rituximab (OR = 3.1 ; IC95% = 2.1-4.7) et les anti-TNF $\alpha$  (OR = 6 ; IC95% = 4.7-7.6) était plus élevée qu'avec le MTX seul<sup>(23)</sup>. De plus, les anti-TNF $\alpha$  offraient plus de chance d'aboutir à un ACR50 à 6 mois que l'ensemble des autres classes thérapeutiques (OR = 1.55 ; IC95% = 1.12-2.16) en incluant les études au

cours desquelles une *rescue* était possible<sup>(23)</sup>. Cependant, si les auteurs excluaient l'étude portant sur le golimumab (Go-FORWARD) qui comportait une *rescue*, les chances d'obtenir un ACR50 restaient plus élevées avec les anti-TNF $\alpha$  qu'avec les autres classes d'immunothérapies (OR = 1.64 ; IC95% = 1.17-2.32 ; p = 0.004)<sup>(23)</sup>.

A l'inverse, si les études RAPID 1 et 2 n'étaient pas prises en compte, les anti-TNF $\alpha$  étaient aussi efficaces que les autres classes (OR = 1.30 ; IC95% = 0.91-1.86 ; p = 0.15). Ces nuances soulignent toute l'importance d'avoir des groupes homogènes pour effectuer des comparaisons indirectes. Les possibilités de *rescue* et les caractéristiques des patients des études Go-Forward, RAPID 1 et 2 (maladie plus récente, nombre de DMARDs antérieurs plus élevé) rendaient la comparaison avec les autres études plus hétérogène d'où des résultats variables en fonction du choix des études.

Néanmoins, la probabilité d'obtenir un ACR50 à 6 mois était supérieure avec tous les anti-TNF $\alpha$  comparativement à l'abatacept (OR = 1.81 ; IC95% = 1.23-2.65) mais pas comparativement au tocilizumab (OR = 0.92 ; IC95% = 0.51-1.63) ou au rituximab (OR = 1.62 ; IC95% = 1-2.66)<sup>(23)</sup>. La comparaison indirecte entre les anti-TNF $\alpha$  et l'abatacept semble en faveur des anti-TNF $\alpha$  à 6 mois, ce qui n'avait pas été retrouvé dans l'étude ATTEST qui comparait l'infliximab et l'abatacept par rapport au placebo et dans laquelle ces 2 molécules semblaient aussi efficaces l'une que l'autre<sup>(21)</sup>. De plus, le tocilizumab était significativement plus efficace que l'abatacept (OR = 1.97 ; IC95% = 1.08-3.59) en terme d'ACR50<sup>(23)</sup>. Aucune différence n'était observée entre le tocilizumab et le rituximab d'une part et l'abatacept et le rituximab d'autre part<sup>(23)</sup>.

Cette méta-analyse a été effectuée avec un recul de 6 mois d'où les résultats observés avec l'abatacept dont on sait que la pleine efficacité est parfois longue à obtenir.

Dans l'étude post hoc AIM, les taux de patients avec un ACR 50 et 70 augmentaient de façon significative entre 6 mois et 1 an (respectivement 40% et 48% pour l'ACR50 ; 20% et 29% pour l'ACR70). L'obtention de la pleine efficacité des molécules étant variable entre elles, le choix de la mesure de l'efficacité à un instant donné est crucial.

A partir des études contrôlées contre placebo portant sur l'abatacept (n = 2), le rituximab (n = 2), les anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, étanercept, infliximab ; n = 11) et le tocilizumab (n = 3), Bergman GJ et coll. ont effectué une comparaison indirecte des molécules entre elles. Il en ressort que l'efficacité du tocilizumab était similaire aux autres classes si les paramètres de jugement étaient les critères de réponse ACR20 et ACR50. En revanche, le tocilizumab offrait plus de chance d'obtenir une réponse ACR70 que l'abatacept (OR = 2 ; IC95% = 1.3-3.1) et que les anti-TNF $\alpha$  (OR = 1.8 ; IC95% = 1.2-2.6) si le critère de jugement était l'ACR70<sup>(24)</sup>. Cette étude permet d'évaluer la puissance relative des molécules entre elles en terme d'efficacité mais ces résultats sont essentiellement valables à l'échelon d'un groupe.

Le NNT pour obtenir un patient avec un ACR50 a été évalué pour les molécules de 2<sup>ème</sup> génération (abatacept, certolizumab, golimumab, rituximab et tocilizumab) à l'aide de 5 essais pivots. A 12 mois, les NNT étaient similaires pour l'abatacept et le certolizumab (NNT = 4 ; IC95% = 3-5). A 6 mois et avec le même critère de jugement, les NNT du golimumab (50 mg), du rituximab (1 g x 2) et du tocilizumab (8 mg/kg) étaient respectivement de 5 (IC95% = 3-9), 5 (IC95% = 4-10) et 4 (IC95% = 3-4). Cette méta-analyse montre que le NNT pour ces molécules de 2<sup>ème</sup> génération se situe entre 4 et 5 avec les posologies retenues dans les AMM<sup>(25)</sup>. Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence car l'analyse a été effectuée avec un seul essai pour chaque molécule et de surcroît avec un recul différent pour l'abatacept ou le certolizumab (12 mois) et pour le golimumab, le rituximab ou le tocilizumab (6 mois). Par ailleurs, le NNT de ces molécules de 2<sup>ème</sup> génération était comparable à celui des anti-TNF $\alpha$  mesurés à l'aide du critère ACR50 après 12 mois de traitement : adalimumab (4 ; 3-6), étanercept (4 ; 3-6), infliximab 3 mg/kg/8 semaines (8 ; 4-66) et infliximab 3 mg/kg/4 semaines (4 ; 3-11)<sup>(26)</sup>. Cette méta-analyse ne permet pas donc pas de montrer une efficacité supérieure d'une molécule par rapport à une autre.

**Launois R et coll.** ont évalué de façon indirecte l'efficacité du certolizumab et des autres anti-TNF $\alpha$  d'une part (adalimumab, étanercept, infliximab) et des autres agents anti-cytokiniques (tocilizumab, anakinra) d'autre part pour démontrer la non-infériorité du certolizumab. Le critère de jugement principal était le critère ACR20 à 6 mois de traitement. Les chances d'atteindre un ACR20 étaient plus élevées avec le certolizumab et l'efficacité du certolizumab était supérieure à celle de l'infliximab, l'adalimumab et l'anakinra mais équivalente ou supérieure à celle de l'étanercept, du golimumab et du tocilizumab. Les auteurs ont conclu que le certolizumab était aussi efficace que les autres agents anti-cytokiniques<sup>(27)</sup>.

**Dans une autre méta-analyse** comparant cette fois-ci les anti-TNF $\alpha$  à l'anakinra à partir de 13 essais thérapeutiques, il apparaissait que les associations MTX/anti-TNF $\alpha$  et MTX/anakinra étaient toutes les 2 plus efficaces que le placebo avec une supériorité des anti-TNF $\alpha$  (adalimumab : OR = 3.97, IC95% = 2.73-6.07 ; étanercept : OR = 4.21, IC95% = 2.74-7.43 ; infliximab : OR = 4.14, IC95% = 2.42-7.46) par rapport à l'anakinra (OR = 2.13 ; IC95% = 1.27-4.22) après ajustement des variables en prenant comme critère de jugement l'ACR50 à 6 mois de traitement<sup>(28)</sup>. Une autre étude donnait la même tendance, même si toutes les comparaisons n'étaient pas significatives avec globalement un OR de 0.61 (IC95% = 0.39-0.96) pour obtenir un ACR20 et un OR de 0.53 (IC95% = 0.28-1.02) pour un ACR50<sup>(29)</sup>. Aucune différence n'était observée entre les différents anti-TNF $\alpha$ . Ces données sont en adéquation avec les dernières recommandations de l'EULAR qui stipulaient que l'anakinra est globalement moins efficace que les anti-TNF $\alpha$  mais que l'anakinra est parfois efficace chez certains malades<sup>(2)</sup>.

Enfin, lors du dernier congrès de l'ACR à Atlanta, **une méta-analyse portant sur 10.099 patients** provenant de 15 essais randomisés réalisés chez des malades ayant une réponse inadéquate au MTX, la comparaison indirecte entre les molécules était effectuée à l'aide du NNT pour obtenir une réponse ACR50. Globalement, l'ajout d'une immunothérapie au MTX chez des patients insuffisamment répondeurs au MTX permettait de multiplier par 4.79 (IC95% = 3.49-6.59) les chances d'obtenir une réponse ACR50. Les NNT pour obtenir un patient avec un ACR50 (3 pour l'étaanercept, 3 pour l'adalimumab, 4 pour l'infliximab, 7 pour l'abatacept, 5 pour le rituximab, 4 pour le tocilizumab et 4 pour le certolizumab) étaient finalement assez comparables<sup>(30)</sup>.

### ■ Les comparaisons indirectes en terme de tolérance

La première méta-analyse publiée en 2009 montrait que les immunothérapies étaient davantage associées aux sorties d'études pour effets secondaires que le placebo (OR = 1.39 ; IC95% = 1.13-1.71) avec un nombre de patients exposés pour observer un effet indésirable (NNH) de 52 (IC95% = 29-152). De plus, les risques de sortie d'étude pour effets secondaires étaient significativement plus élevés avec l'adalimumab (OR = 1.89 ; IC95% = 1.18-3.04), l'anakinra (OR = 2.05 ; IC95% = 1.27-3.29) par rapport à l'étaanercept. A l'inverse, le risque de maintenance thérapeutique était plus élevé avec l'étaanercept (OR = 0.37 ; IC95% = 0.19-0.70) par rapport à l'infliximab<sup>(22)</sup>. Là encore, ces résultats doivent être nuancés car il s'agit d'une analyse globale provenant des études pivots qui ne reflètent pas la vraie vie.

Dans une autre méta-analyse plus récente portant sur 50.010 patients inclus dans 163 essais pivots (6 mois de recul en moyenne) et 11.954 patients inclus dans les études d'extension (13 mois de recul en moyenne), les comparaisons indirectes des molécules entre elles montraient que la survenue globale d'effets secondaires était similaire quelles que soient les molécules. En revanche, l'abatacept et l'anakinra étaient significativement associés à un moindre risque d'effets secondaires graves. En effet, l'abatacept induisait moins d'effets secondaires graves que le certolizumab (OR = 0.45 ; IC95% = 0.24-0.82), l'étaanercept (OR = 0.53 ; IC95% = 0.32-0.88), l'infliximab (OR = 0.50 ; IC95% = 0.31-0.82), le rituximab (OR = 0.59 ; IC95% = 0.36-0.98), le tocilizumab (OR = 0.52 ; IC95% = 0.27-0.99). De même, l'anakinra induisait moins d'effets secondaires graves par rapport au certolizumab (OR = 0.38 ; IC95% = 0.18-0.82), à l'étaanercept (OR = 0.45 ; IC95% = 0.22-0.91), à l'infliximab (OR = 0.43 ; IC95% = 0.21-0.86) et au tocilizumab (OR = 0.44 ; IC95% = 0.20-0.99). Par ailleurs, le risque d'infections sévères était plus élevé avec le certolizumab que l'étaanercept (OR = 3.32 ; IC95% = 1.93-7.75), le golimumab (OR = 2.73 ; IC95% = 1.04-7.13), l'infliximab (OR = 2.42 ; IC95%

= 1.05-5.60) ou le rituximab (OR = 3.61 ; IC95% = 1.53-8.40). L'abatacept induisait moins d'infections sévères que le certolizumab (OR = 0.16 ; IC95% = 0.06-0.43), l'infliximab (OR = 0.39 ; IC95% = 0.20-0.77) et le tocilizumab (OR = 0.36 ; IC95% = 0.15-0.83). Le certolizumab induisait davantage d'infections sévères que l'adalimumab (OR = 0.32 ; IC95% = 0.13-0.76) et l'anakinra (OR = 0.31 ; IC95% = 0.10-0.95). Les sorties d'études pour effets secondaires étaient moins fréquentes avec l'abatacept (OR = 0.53 ; IC95% = 0.29-0.95), l'étaanercept (OR = 0.63 ; IC95% = 0.41-0.95), l'adalimumab (OR = 0.50 ; IC95% = 0.32-0.78) ou le golimumab (OR = 0.55 ; IC95% = 0.30-0.99)<sup>(31)</sup>. L'ensemble de ces données doit être interprété avec prudence car elles ont été établies à partir des études pivots au cours desquelles les malades sont triés avec les critères de non-inclusion d'une part et en poolant l'ensemble des résultats des études menées dans différentes pathologies (PR, spondylarthropathies, maladie de Crohn...) d'autre part. De plus, ces données ont été obtenues avec un recul limité à 13 mois en moyenne.

## Conclusions

En conclusion, le choix d'une immunothérapie après réponse inadéquate au MTX est difficile et dépend de plusieurs paramètres. Aucune étude ne permet actuellement de répondre formellement à cette question pourtant d'actualité. Les méta-analyses publiées très récemment doivent être interprétées avec prudence et aucune molécule ne semble être supérieure à une autre. A court terme, l'abatacept semble globalement moins efficace que les traitements anti-cytokiniques à l'échelon d'un groupe mais la tolérance semble nettement meilleure par rapport aux autres immunothérapies. Le tocilizumab paraît assez puissant par rapport aux autres molécules si l'on prend comme critère de jugement l'ACR70. Les dernières recommandations de l'EULAR publiées en juin 2010 proposaient d'introduire un anti-TNFα après échec du MTX en raison de l'importance des données publiées en terme d'efficacité et de tolérance et du recul des données observationnelles<sup>(2)</sup>. Les études "face-face" sont difficiles à mettre en œuvre et ce sont probablement les études de stratégie qui pourront mieux répondre à la question du choix d'une immunothérapie anti-cytokinique ou anti-cellulaire.

Toutefois, les résultats de ces études menées avec un groupe de patients seront-ils extrapolables à l'échelon d'un patient ? Ce sont vraisemblablement les marqueurs prédictifs de réponse aux traitements qui guideront le rhumatologue dans le choix de prescription d'une immunothérapie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Haute Autorité de Santé. Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge en phase d'état. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- 2- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et coll. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 964-75.
- 3- Diaz-Torne C, Vidal S, Geli C, et coll. Rituximab effect on T cell populations of peripheral blood from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 (supplement) : 300 (A360).
- 4- Blom M, Wenink MH, Huijbens RJF, et coll. Altered circulating cytokine pattern after administration of rituximab is correlated with response to therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 (supplement) : 450 (A764).
- 5- Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, et coll. B-cell activation biomarkers as predictive factors of the response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011 ; doi 10.1002/art.30233.
- 6- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et coll. Infliximab and methotrexate in rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1594-602.
- 7- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et coll. 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.
- 8- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et coll. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate : the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 35-45.
- 9- Keystone E, Heijde D, Mason DJ, et coll. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis : findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 3319-29.
- 10- Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et coll. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy : the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 789-96.
- 11- Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et coll. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab : a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX Inadequate Responders (SERENE)). *Ann Rheum Dis* ; 69 : 1629-35.
- 12- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et coll. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006 ; 144 : 865-76.
- 13- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et coll. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study) : a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 987-97.
- 14- Kievit W, Fransen J, Adang EM, et coll. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice : results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. *Rheumatology (Oxford)* 2011 ; 50 : 196-203.
- 15- Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et coll. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab : results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 22-32.
- 16- Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, et coll. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1739-45.
- 17- Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et coll. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment : updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)* 2011 ; 50 : 124-31.
- 18- Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases : data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)* 2011 ; 50 : 222-9.
- 19- Kremer J, van Vollenhoven R, Ridley DJ, et coll. Relationship between patient characteristics and the development of serious infections in patients receiving tocilizumab : results from long-term extension studies with a follow-up duration of 1.5 years. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 (Suppl) : S783 (A1668).
- 20- Furst DE, Keystone EC, Braun J, et coll. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 Suppl 1 : i2-36.
- 21- Schiff M, Keiserman M, Codding C, et coll. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST : a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1096-103.
- 22- Singh JA, Christensen R, Wells GA, et coll. Biologics for rheumatoid arthritis : an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; 4 : CD007848.
- 23- Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et coll. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent : a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 266-71.
- 24- Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 2010 ; 39 : 425-41.
- 25- Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, et coll. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis : a systematic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol* 2011 ; 40 : 1-7.
- 26- Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Geborek P, Dannekiold-Samsøe B, Saxne T. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis : a systematic literature review. *Scand J Rheumatol* 2007 ; 36 : 411-7.
- 27- Launois R, Avouac B, Berenbaum F, et coll. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis : a multiple-treatment Bayesian metanalysis. *J Rheumatol* 2011 (in press).
- 28- Nixon R, Bansback N, Brennan A. The efficacy of inhibiting tumor necrosis factor and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis : a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. *Rheumatology* 2007 ; 46 : 1140-7.
- 29- Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis : a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006 ; 33 : 2398-408.
- 30- Pierreisnard A, Nahema I, Barnetteche T, Richez C, Schaeverbeke T. Clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequate responders to methotrexate : a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 (supplement) : S953 (A2267).
- 31- Singh JA, Wells GA, Christensen R, et coll. Adverse effects of biologics : a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; 2 : CD008794.



# Quel premier anti-TNF proposer à votre patient atteint d'une Polyarthrite Rhumatoïde ?

VALÉRIE DEVAUCHELLE-PENSEC

CHU Brest

## résumé

L'absence de recommandation émanant des sociétés savantes et les données de la littérature (efficacité clinique et structurale, risques infectieux et carcinologique, rapport bénéfice/risques) ne permettent pas de proposer telle ou telle biothérapie anti-TNF $\alpha$  chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde en échec du méthotrexate. Le choix du médecin repose sur des critères intégrant différents niveaux, individuel lié au patient, institutionnel et sociétal.

## mots-clés

Polyarthrite rhumatoïde  
Anti-TNF $\alpha$   
Choix thérapeutique

Le choix d'un premier anti-TNF se complique pour le rhumatologue du 21<sup>ème</sup> siècle. L'efficacité des anti-TNFs a complètement transformé la vie des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (PR) et les objectifs thérapeutiques des rhumatologues. Cependant, l'absence de comparaison entre les différentes molécules et de conduite à tenir précise laisse le choix au rhumatologue de la molécule à proposer en cas d'échec au méthotrexate (MTX).

Nous essayerons donc de dégager dans cette revue quelques éléments essentiels, probablement non exhaustifs, qui interviennent dans la prise de décision.

## Efficacité clinique et protection structurale

Quatre anti-TNF sont à notre disposition en France à l'heure actuelle, 1 sous forme de perfusion intraveineuse (infliximab : IFX) et 3 en injections sous-cutanées ambulatoires (étanercept : ETN ; adalimumab : ADA ; certolizumab pegol : CZP). Toutes ces molécules ont démontré leur efficacité chez des patients en échec du MTX et les données sont actuellement plus nombreuses pour les anciennes molécules. Une récente revue systématique de la littérature<sup>(1)</sup> analyse les principales études des firmes pharmaceutiques de 1962 à 2009 concernant ces anti-TNFs. Sans grande surprise, elle montre que les anti-TNFs utilisés en association avec le MTX chez des patients insuffisamment répondeurs à ce dernier permettent d'obtenir une amélioration clinique en critères ACR20, 50 ou 70. Bien sûr, les malades inclus dans ces études ne sont pas identiques et les études ne peuvent être comparées entre elles *stricto sensu*. A 6 mois, tous les anti-TNFs sont efficaces (Figure 1). A 12 mois, en l'absence d'étude retenue concernant l'ETN, le risque relatif est toujours en faveur de l'anti-TNF dans les études concernant l'ADA, l'IFX et le CTZ. En revanche, il n'existe pas de données suffisantes concernant l'efficacité de ces anti-TNFs utilisés en monothérapie après échec du MTX. En cas d'échec à un autre traitement de fond classique que le MTX, seuls l'ADA<sup>(2)</sup> et l'ETN<sup>(3)</sup> ont fait l'objet d'études qui concluent à leur efficacité clinique.

Etude	Traitement	Témoins	Poids	Risque relatif
Schiff et coll. ATTEST	n = 165	n = 110	6.9	1.42 (IC95% = 1.10-1.83)
Maini et coll. ATTRACT	n = 340	n = 88	5.3	2.60 (IC95% = 1.70-3.98)
Total	n = 505	n = 198		1.88 (IC95% = 1.01-3.51)

Test d'efficacité globale : p = 0.05

**Figure 1A :** Risque relatif d'obtention d'une réponse ACR20 à 6 mois comparant l'association infliximab-MTX et la monothérapie MTX chez les patients atteints de PR et non répondeurs au MTX (d'après Nam et coll. Ann Rheum Dis 2010 ; 69 : 976-86).

Etude	Traitement	Témoins	Poids	Risque relatif
Weinblatt et coll.	n = 59	n = 30	3.8	2.67 (IC95% = 1.44-4.94)
Total	n = 59	n = 30		2.67 (IC95% = 1.44-4.94)

Test d'efficacité globale : p = 0.002

**Figure 1B :** Risque relatif d'obtention d'une réponse ACR20 à 6 mois comparant l'association etanercept-MTX et la monothérapie MTX chez les patients atteints de PR et non répondeurs au MTX (d'après Nam et coll. Ann Rheum Dis 2010 ; 69 : 976-86).

Etude	Traitement	Témoins	Poids	Risque relatif
Kim et coll.	n = 65	n = 63	5.8	1.69 (IC95% = 1.15-2.46)
Keystone et coll.	n = 419	n = 200	7.2	2.10 (IC95% = 1.68-2.64)
Weinblatt et coll. ARMADA	n = 140	n = 62	3.8	4.58 (IC95% = 2.47-8.47)
Total	n = 624	n = 325		2.35 (IC95% = 1.52-3.65)

Test d'efficacité globale : p = 0.0001

**Figure 1C :** Risque relatif d'obtention d'une réponse ACR20 à 6 mois comparant l'association adalimumab-MTX et la monothérapie MTX chez les patients atteints de PR et non répondeurs au MTX (d'après Nam et coll. Ann Rheum Dis 2010 ; 69 : 976-86).

Etude	Traitement	Témoins	Poids	Risque relatif
Keystone et coll. RAPID1	n = 783	n = 199	6.0	4.41 (IC95% = 3.09-6.28)
Smolen et coll. RAPID2	n = 492	n = 127	4.1	6.64 (IC95% = 3.76-11.74)
Total	n = 1276	n = 326		5.08 (IC95% = 3.46-7.48)

Test d'efficacité globale : p = 0.00001

**Figure 1D :** Risque relatif d'obtention d'une réponse ACR20 à 6 mois comparant l'association certolizumab-MTX et la monothérapie MTX chez les patients atteints de PR et non répondeurs au MTX (d'après Nam et coll. Ann Rheum Dis 2010 ; 69 : 976-86).

En terme de protection structurale et par rapport au seul MTX, l'efficacité de ces 4 anti-TNFs est statistiquement meilleure chez les malades en échec du MTX. Il faut cependant garder en mémoire que la majorité des travaux ont inclus des patients à fort potentiel destructeur qui permettent d'obtenir plus rapidement une réponse statistiquement significative<sup>(4-7)</sup>. Elles sont parfois un peu éloignées de la PR vue en routine.

Au total, ces études ne permettent pas de mettre en avant un anti-TNF par rapport à un autre et les efficacités cliniques et radiologiques semblent similaires.

## Le rapport bénéfice/risque

C'est évidemment pour le 1<sup>er</sup> anti-TNF mis à la disposition du rhumatologue, en l'occurrence l'IFX, que nous disposons du plus grand volume de données de tolérance mais également de la plus grande pratique. L'ETN et l'ADA ont également fait l'objet de nombreux travaux. Pour ce qui concerne le CZP, petit dernier, les données émanent surtout des études d'efficacité. Les risques infectieux et carcinologique étaient les craintes majeures.

## Comment identifier les risques des traitements

Les données proviennent majoritairement de 3 sources :

- les études randomisées des laboratoires pharmaceutiques et leurs phases d'extension
- les registres
- les méta-analyses.

Pour bien interpréter les données à notre disposition, il faut en connaître les limites, chacune de ces sources posant des problèmes méthodologiques.

Les études randomisées dont l'objectif est de valider l'efficacité des traitements présentent des résultats concernant des malades extrêmement sélectionnés, donc ayant très peu de co-morbidités et qui présenteront moins d'événements indésirables que les patients traités par le rhumatologue. Les résultats en termes de risque sont donc peu extrapolables à ceux de nos patients. De plus, le nombre de malades inclus et la faible durée d'exposition ne leur donnent pas la puissance nécessaire pour faire apparaître des événements indésirables dont la prévalence est faible. Les phases d'extension permettent d'augmenter la durée de suivi mais sont sans groupe contrôle et le signalement des événements indésirables est restreint. Les registres permettent de colliger les données d'un plus grand nombre de patients, sans critères d'inclusions stricts, se rapprochant donc mieux de la « vraie » population de PR. Malgré tout, la déclaration des événements indésirables reste aléatoire. Les patients sont également inconsciemment sélectionnés.



tionnés puisque l'absence de réponse claire à l'exposition aux risques amène le rhumatologue à prendre des précautions maximales. Ainsi, les patients atteints d'infection chronique seront rarement exposés aux anti-TNFs.

En augmentant le nombre de patients, les méta-analyses permettent d'analyser avec plus de fiabilité la fréquence d'événements indésirables communs mais ne permettront pas de conclure en ce qui concerne les événements rares.

## Le risque carcinologique



### Les tumeurs solides

Le risque de cancer est augmenté chez les patients traités par anti-TNFs. L'étude de Bongartz<sup>(8)</sup>, réalisée en 2006 à partir de 9 essais contrôlés (IFX, ADA) mettait en évidence un sur-risque de cancers, en particulier cutanés, avec un odds-ratio (OR) de 3.3 (IC95% = 1.2-9.1). Elle dénombrait 29 cancers chez les 3 493 malades sous anti-TNFs dont 11 carcinomes cutanés, contre 3 chez les 1 512 patients sous placebo. Ce risque était plus important en cas de doses élevées d'ADA ou d'IFX.

Une méta-analyse faite selon la même méthodologie en 2009<sup>(9)</sup>, mais cette fois avec des patients traités par ETN, confirmait ce risque avec une incidence des cancers de 10.47/1000 patients-années sous ETN (dont 9 carcinomes cutanés) contre 6.66 dans les groupes contrôles. Au total, tous cancers confondus, le risque est de 1.87 (IC95% = 0.75-4.62). Ce travail montre donc un sur-risque, même s'il n'est pas statistiquement significatif. L'augmentation de la dose d'ETN ne semble pas augmenter significativement ce risque. La durée de suivi de ces études est courte, avec en majorité des suivis de 12 semaines et de rares études d'extension à 2 ans.

L'atteinte cutanée concerne surtout les cancers hors mélanomes (carcinomes baso-cellulaires et épidermoïdes). Le risque augmente chez les malades ayant déjà des antécédents de ce type. En fonction des études, il varie de 1.5 (IC95% = 1.2-1.8) à 2.02 (1.11-3.95).

Il existe quelques différences minimales selon le type d'anti-TNF, avec un risque moindre sous ETN en début de traitement et un risque un peu plus important sous IFX<sup>(10)</sup>. En revanche, une étude suédoise récente montre que la présentation clinique et l'évolution de ces cancers sous anti-TNFs est la même que chez les patients naïfs de biothérapie<sup>(11)</sup>.

Sous anti-TNFs, le risque carcinologique semble donc bien augmenté mais avec des taux qui restent assez faibles. La différence entre les anti-TNFs (ADA, ETN, IFX) n'est pas prouvée. Le temps d'exposition ne semble pas modifier ce risque.

Le CTZ est commercialisé depuis peu et il faudra attendre encore pour obtenir des réponses mais pour l'instant les données sont également rassurantes.

Ces résultats sont cependant toujours biaisés par le temps de suivi assez court et le fait que les patients à risque ou à antécédents carcinologiques sont peu traités par anti-TNFs.



### Les lymphomes

Alors que le risque de lymphome est clairement augmenté dans la population de PR comparativement à la population normale, le rôle des anti-TNFs est difficile à préciser. En effet, il s'agit d'un événement rare et seuls les registres de grande envergure ou les méta-analyses peuvent apporter des réponses. Les études fournissent des résultats controversés<sup>(12)</sup>. Dans le registre suédois, le risque de lymphome était augmenté chez les patients ayant reçu des anti-TNFs avant 2002<sup>(13)</sup> mais pas chez les patients traités depuis cette date. Bongartz en 2006 et Wolfe en 2004<sup>(8, 14)</sup> retrouvaient un sur-risque non confirmé dans leurs études plus récentes<sup>(13, 15)</sup>. Dans le registre français RATIO, l'IFX et l'ADA entraîneraient plus de lymphome que l'ETN<sup>(16)</sup>. Cette différence n'a pas été retrouvée dans les autres études.

Donc, à l'heure actuelle, si l'on sait que la PR augmente le risque de lymphome, la majoration de ce risque sous anti-TNFs n'est pas prouvée et l'implication d'une molécule ou d'une autre non plus.

## Risque infectieux



### Evaluation et nature

La plupart des études mettent en évidence une augmentation du risque infectieux sous anti-TNFs<sup>(17)</sup> mais celle-ci est modeste et varie selon les études. Bongartz mettait en évidence en 2006<sup>(8)</sup> un OR de 1.8 (IC95% = 1.1-3.1) chez les malades sous anti-TNFs. Celui-ci est un peu plus faible dans la méta-analyse de Leombruno<sup>(16)</sup> en 2009 qui inclut un plus grand nombre d'études (OR = 1.21 ; IC95% = 0.89-1.63).

Dans les registres, ce risque varie entre 1.4 et 2.8<sup>(18)</sup>, ce qui correspond globalement à un taux incident de 5 à 6 pour 100 patients-années (5.3 dans le registre anglais ; 6.4 dans le registre allemand RABBIT). Les atteintes sont préférentiellement respiratoires basses, cutanées et sous-cutanées, urinaires, ostéo-articulaires et septicémiques.

Quelques études montrent que le taux d'infection se majore si les anti-TNFs sont utilisés à des doses supérieures à celles recommandées. Il ne semble pas exister de différences entre les différents anti-TNFs



### Infections opportunistes

Des infections opportunistes sont rapportées mais restent rares (histoplasmoses, listérioses, coccidioidomycoses, candidoses, *Pneumocystis jirovecii*, aspergilloses...). Elles doivent être connues du rhumatologue libéral. Dans le registre français RATIO<sup>(19)</sup>, ces infections opportunistes non tuberculeuses étaient bactériennes dans 33% des cas (4 listérioses, 4 nocardioses, 4 mycobactéries atypiques, 3 salmonelloses), virales dans 40% (8 zones sévères, 3 varicelles, 3 herpès simplex extensifs, 4 cytomégalovirus), fongiques dans 22% (5 pneumocystoses, 3 aspergilloses, 2 cryptococcoses) et plus rarement (4%) parasitaires (2 leishmanioses). Ce risque était majoré chez les patients traités par IFX ou ADA comparativement à l'ETN.



### La tuberculose

Les infections tuberculeuses sous anti-TNFs sont rares et rarement rapportées dans les études randomisées mais ont été mises en évidence secondairement dans les suivis post-études<sup>(20)</sup>.

Le dépistage des patients possiblement porteurs de cette mycobactérie est obligatoire et a eu un impact sur la diminution des cas déclarés. Un quart des cas sont des atteintes extrapulmonaires. Le traitement par ETN entraîne moins de risque de développement d'une tuberculose que l'IFX ou l'ADA<sup>(21)</sup>. Plusieurs cas de tuberculoses rapportés au cours des études de développement du CZP sont survenus dans des pays de forte incidence de tuberculose, en Europe de l'Est<sup>(22)</sup>.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de nouveaux signaux d'alerte graves et imprévus liés aux anti-TNFs. Les problèmes infectieux doivent rester la préoccupation du rhumatologue. Force est cependant de constater qu'il est difficile d'établir des processus clairs, statistiquement pertinents et indépendants dans le suivi de tolérance. Les registres ont sans doute un intérêt mais c'est à grande échelle que doit s'organiser la surveillance systématique de ces molécules.

## Le choix du patient

A l'heure actuelle, la participation réelle du malade dans les choix thérapeutiques se pose en rhumatologie puisque les conditions sont réunies : il existe plusieurs options thérapeutiques similaires (efficacité et effets secondaires) mais avec différentes conséquences sur la qualité de vie<sup>(1, 2)</sup>.

Cependant, il existe toujours une dissociation entre le désir d'information du patient et son désir de participation que le médecin doit apprécier.

### ■ Que dit la littérature en rhumatologie ?

Malgré le développement des anti-TNFs et des autres biothérapies dans la prise en charge de la PR, et ce en l'absence de réelles « guidelines », peu de travaux se sont finalement intéressés au problème de l'implication du patient dans le choix de ses traitements<sup>(23)</sup>.

Chilton et coll.<sup>(24)</sup> ont réalisé un travail à partir d'une cohorte de PR. Les patients étaient interrogés, à partir d'un questionnaire standardisé, sur leurs préférences quant à la mise en route d'un des 3 anti-TNFs commercialisés à l'époque (ETN 2 fois par semaine, ADA ou IFX). Dans cette étude, 44% des malades préfèrent que le médecin décide, alors que 33% veulent décider eux-mêmes. Ce sont surtout les femmes qui souhaitent être impliquées dans le choix de leur traitement, alors que les hommes préfèrent que leur médecin décide. Ce désir de choisir son traitement est présent dans toutes les classes d'âge, autant chez les moins de 60 ans que chez les patients plus âgés. Le choix de l'administration hospitalière ou ambulatoire varie en fonction des âges, avec une préférence pour les traitements hospitaliers ( $p < 0.1$ ) pour les plus âgés et une préférence pour les administrations sous-cutanées ( $p < 0.1$ ) pour les plus jeunes.

Finalement, un pourcentage non négligeable de malades souhaite être impliqué dans le choix de son traitement.

Une autre étude de plus grande envergure a étudié les facteurs influençant le patient dans son désir de changer de traitement<sup>(25)</sup> : 6135 malades atteints de PR ont été interrogés sur leurs motivations ou leur crainte à modifier leur traitement. La majorité des patients (77.3%) sont satisfaits de leur traitement. Mais cette satisfaction est très mal corrélée avec l'activité de leur maladie. Cette donnée est en accord avec la littérature qui retrouve souvent une modeste concordance médecin-malade, variant de 30% à 50%. La plupart des patients ne souhaitent pas changer leur traitement car ils craignent d'aller moins bien et ils redoutent les effets secondaires. Le choix du patient est souvent influencé par la confiance qu'il a en son médecin et ses propres croyances sur les effets secondaires et le poids que le patient leur attribue.

Globalement, on constate donc que les patients souhaitent être impliqués dans le choix de leur traitement, ce qui est tout à fait possible lors du choix de l'anti-TNF.

## Conclusion : Le choix du médecin

En l'absence de guidelines des sociétés savantes et en se basant sur les données de la littérature qui ne sont pas extrapolables à la majorité des patients tout venant, il est impossible de proposer tel ou tel anti-TNF de principe.

Le choix du médecin reposera donc sur plusieurs critères qui intégreront un niveau individuel (le choix pour tel ou tel patient selon ses particularités propres, ses comorbidités, sa compréhension des risques, l'appréciation personnelle du poids de chacun de ces risques pour son propre patient), un niveau institutionnel (suivi de recommandations, données scientifiques, participation à des protocoles) et le niveau sociétal

(le choix de valoriser certaines prestations en se basant par exemple sur des coûts économiques, respect du travail...). Ces décisions médicales sont inévitables et souvent proposées dans des contextes d'incertitudes partielles. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, et coll. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 976-86.
- 2- Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et coll. 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.
- 3- Combe B, Codreanu C, Fiocco U, et coll. Etanercept European Investigators Network (Etanercept Study 309 Investigators). Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1357-62.
- 4- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et coll. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-81.
- 5- Smolen JS, Han C, Bala M, et coll. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1020-30.
- 6- Tobon GT, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Effect of biologic agents on radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Review*. 2010; 3: 35-44.
- 7- Devauchelle-Pensec V, Tobon G. Évaluation radiographique dans la polyarthrite rhumatoïde: indices et critères. *Rev Rhum* 2010; 77: 32-6.
- 8- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et coll. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Review*. *JAMA* 2006; 295: 2275-85. Erratum in: *JAMA* 2006; 295: 2482.
- 9- Bongartz T, Warren FC, Mines D, et coll. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1177-83.
- 10- Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, et coll. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3180-9.
- 11- Raaschou P, Simard JF, Neovius M, et coll. Does cancer that occurs during or after anti-TNF therapy have a worse prognosis? A national assessment of overall and site-specific cancer survival in RA patients treated with biologics. *Arthritis Rheum* 2011 Jan 18; doi: 10.1002/art.30247
- 12- Geborek P, Bladström A, Turesson C, et coll. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 699-703.
- 13- Askling J, Baeklund E, Granath F, et coll. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 648-53.
- 14- Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 174-5.
- 15- Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1433-9.
- 16- Mariette X, Tubach F, Bagheri H, et coll. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 400-8.
- 17- Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1136-45.
- 18- Strangfeld A, Listing J. Infection and musculoskeletal conditions: Bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. *Review*. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 1181-95.
- 19- Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et coll. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 616-23.
- 20- Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et coll. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infectious Dis* 2003; 3: 148-55.
- 21- Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et coll. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1884-94. Erratum in: *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2540.
- 22- Smolen JS, Landewe R, Mease P, et coll. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 797-804.
- 23- Neame R, Hammond A, Deighton C. Need for information and for involvement in decision making among patients with rheumatoid arthritis: a questionnaire survey. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 249-55.
- 24- Chilton F, Collett RA. Treatment choices, preferences and decision-making by patients with rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care* 2008; 6: 1-14.
- 25- Martin RW, Head AJ, René J, Swartz TJ, Fiechtner JJ, McIntosh BA, Holmes-Rovner M. Patient decision-making related to antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: the importance of patient trust of physician. *J Rheumatol* 2008; 35: 618-24.
- 26- Wolfe F, Michaud K. Resistance of rheumatoid arthritis patients to changing therapy: discordance between disease activity and patients' treatment choices. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2135-42.
- 27- Emanuel EJ, Emanuel LL. Four models of the physician-patient relationship. *JAMA* 1992; 267: 2221-6.

# Comment optimiser les résultats thérapeutiques d'un anti-TNF $\alpha$

## chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et qu'en penser ?

S. GUIIS, N. BALANDRAUD

Service de Rhumatologie, CHU Conception, Marseille

### résumé

Chez les patients atteints de PR qui présentent une réponse insuffisante aux inhibiteurs du TNF $\alpha$  (non répondeurs primaires ou secondaires) ou chez lesquels le statut de rémission n'est pas atteint, le clinicien doit optimiser la réponse thérapeutique. Dans la pratique quotidienne, plusieurs possibilités s'offrent à lui parmi lesquelles l'optimisation du traitement anti-TNF $\alpha$  en cours est souvent tentée. Cette optimisation peut être alors dans un premier temps la prescription ou l'adaptation d'un traitement associé de DMARDs, le plus souvent du méthotrexate, puis l'augmentation de posologie ou la réduction d'espacement des injections de l'anti-TNF $\alpha$ . En pratique clinique, les études font état d'une augmentation de dose globale des anti-TNF $\alpha$  dans la première année de traitement de 28% à 58% chez les patients sous infliximab, de 10% à 20 % sous adalimumab et de 4.8% à 15% sous étanercept. Le résultat de ces augmentations de posologie après un suivi de 3 mois, de 6 mois et d'1 an montre une limite de cette stratégie d'optimisation quelle que soit la molécule utilisée. L'effet-dose sur l'activité de la maladie semble donc très modeste.

### mots-clés

Polyarthrite rhumatoïde  
Méthotrexate  
Anti-TNF $\alpha$

**M**algré la bonne efficacité des inhibiteurs du TNF $\alpha$  estimée globalement à 70% dans les cas de polyarthrite rhumatoïde (PR) active, il n'est pas rare d'être en présence d'un patient ayant une réponse inadéquate à ces traitements. Des Recommandations Eular ont été éditées en 2009, et plusieurs possibilités s'offrent alors au clinicien : le "switch" avec un autre inhibiteur du TNF $\alpha$ , le passage à une autre biothérapie : rituximab, abatacept, tocilizumab, ou la tentative d'optimisation de l'inhibiteur du TNF $\alpha$ . C'est cette dernière possibilité d'optimisation de traitement qui va être détaillée. Il apparaît que l'augmentation de dose des anti-TNF $\alpha$  en pratique clinique dans la 1<sup>ère</sup> année de traitement est de 28% à 58% chez les patients sous infliximab, 10% à 20% sous adalimumab et 4.8% à 15% sous étanercept<sup>(1-3)</sup>.

Cette optimisation de dose peut répondre à 2 objectifs : soit obtenir une réponse thérapeutique chez les non répondeurs, les répondeurs partiels ou les patients chez lesquels existe une diminution de réponse secondaire, soit ajuster au mieux la posologie afin d'atteindre la rémission qui est le but actuel de la prise en charge des rhumatismes inflammatoires. Les AMM fixent officiellement les modalités de prescription des différents traitements mais celles-ci ne sont pas forcément optimales pour tous les patients. En conséquence, nous avons assisté à des modifications de libellé d'AMM pour l'adaptation de posologie notamment pour l'infliximab. Enfin, une autre possibilité d'influer sur l'optimisation des biothérapies est l'association et l'adaptation des doses d'un DMARDs, le plus souvent le méthotrexate, peu d'études ayant été rapportées pour les autres. Par ailleurs, il existe des pratiques individuelles de prescription hors AMM. Aucune méthode spécifique d'optimisation d'un traitement par inhibiteurs du TNF $\alpha$  n'a fait à ce jour l'objet de recommandations publiées ou de consensus. De plus, la difficulté d'estimation et de définition d'une optimisation de dose est un écueil qui nuit à l'interprétation des études existantes très hétérogènes<sup>(4)</sup>.

### Optimisation par l'association au méthotrexate

Une des 1<sup>ères</sup> mesures à prendre en cas de réponse insuffisante à un inhibiteur du TNF $\alpha$  est de potentialiser son action par un DMARDs, le plus souvent du méthotrexate en dehors des contre-indications d'usage<sup>(5)</sup>. Cette association est préconisée

d'emblée pour la PR tant pour son efficacité clinique que structurale. Si le patient non répondeur est sous traitement par anti-TNF $\alpha$  en monothérapie, l'ajout du méthotrexate per os est la 1<sup>ère</sup> étape ; si le patient est à nouveau non répondeur, un passage à une forme galénique différente, sous-cutanée (SC) ou intra-musculaire (IM) peut être envisagé.

Les données sur le dosage et la forme galénique du méthotrexate sont essentiellement connues pour le méthotrexate en monothérapie. Par exemple pour un dosage de 17 mg par semaine, l'aire sous la courbe est significativement plus importante lors d'une administration IM que lors d'une administration per os. Néanmoins, il est difficile d'extrapoler des études sur le méthotrexate en monothérapie *versus* le méthotrexate en association à un inhibiteur du TNF $\alpha$ . Dans ce dernier cas, il n'existe pas de données montrant le bénéfice lors d'une association MTX et anti-TNF $\alpha$  du passage à une forme galénique différente ou d'une augmentation de dose du DMARDs. Sur un petit échantillon de patients de l'étude ReAct, il semblerait que l'efficacité de la dose de 15 mg de méthotrexate administrée per os, IM ou SC en association avec un inhibiteur du TNF $\alpha$  soit la même<sup>(6)</sup>.

## Optimisation de l'infliximab, de l'adalimumab et de l'éta nercept

### ■ Infliximab

L'infliximab est la molécule la plus flexible en terme de posologie et de rythme d'administration du fait de sa galénique et des délais inter-cures. Les possibilités d'optimisation chez les non répondeurs primaires et secondaires à un traitement par infliximab sont définies dès la présentation du libellé d'AMM et par les recommandations de l'HAS. Il est noté sur l'AMM que «Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 semaines de traitement. Si un patient obtient une réponse inadéquate ou ne répond plus après cette période, une augmentation de dose par paliers d'environ 1.5 mg/kg peut être envisagée jusqu'à un maximum de 7.5 mg/kg toutes les 8 semaines. Alternativement, une administration de 3 mg/kg aussi souvent que toutes les 4 semaines peut être envisagée. Si une réponse adéquate est obtenue, les patients doivent être maintenus à la dose ou à la fréquence d'administration sélectionnée. La poursuite de ce traitement doit être attentivement reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours des 12 premières semaines de traitement ou après un ajustement de la dose». Cette modification découlait des résultats de l'étude Start, puis de 2 autres études<sup>(7-9)</sup>.

L'objectif actuel du traitement de la PR est la rémission. Dans le bras 4 de l'étude BEST, le traitement est optimisé chez les patients afin d'obtenir une faible activité de la maladie.

L'existence d'une variabilité interindividuelle de clairance du produit, la présence variable d'anticorps neutralisants sur des dosages répétés avant les injections ajoute à l'argumentaire qu'il convient d'utiliser au mieux les variations tant en posologie qu'en espacement de dose afin d'obtenir une réponse satisfaisante en terme d'activité de la maladie<sup>(10)</sup>. Mais il existe des études montrant la modestie de cette stratégie d'optimisation de dose d'infliximab chez les patients ayant eu une réponse incomplète initiale<sup>(11-13)</sup>. Enfin, entre l'augmentation de dose ou la réduction de fréquence d'administration, c'est cette dernière possibilité qui serait la plus licite suivant les modélisations pharmacocinétiques<sup>(5)</sup>.

### ■ Adalimumab

L'adalimumab est une des molécules pour laquelle l'optimisation se traduit le plus souvent par le rapprochement des injections sous-cutanées soit 1 injection de 40 mg par semaine en lieu et place de 40 mg tous les 15 jours. Les résultats de cette optimisation sont discordants en fonction des études. L'étude Premier a montré un effet limité mais certain sur les critères ACR 20, 50, 70 et le DAS28. Le pourcentage de patients devenant répondeurs ACR50 après passage à une injection par semaine et ce à 1 an est de 1% dans le bras adalimumab plus méthotrexate et de 1% dans le bras monothérapie<sup>(14)</sup>. Dans l'étude de Léo van de Putte et coll.<sup>(15)</sup> portant sur l'adalimumab en monothérapie, la réponse à 26 semaines pour 1 injection tous les 15 jours *versus* 1 injection par semaine est à 52 *versus* 55 pour l'ACR 20, 25 *versus* 36 pour l'ACR 50 et 11 *versus* 14 pour l'ACR 70.

Enfin, l'étude de Blom et coll.<sup>(16)</sup> portant sur 44 patients montre que l'efficacité de l'augmentation de dose d'adalimumab (toutes modalités d'augmentation confondues) est plus que modeste à 6 mois : il n'existe pas d'augmentation d'efficacité sur les échappements primaire et secondaire (évolution du score DAS28 à 6 mois =  $-0.27 \pm 0.74$ , les patients ayant un DAS 28 à 6 mois de  $3.7 \pm 1.3$ ).

Un essai de phase II<sup>(16)</sup> montre qu'une posologie de 80 mg 1 fois tous les 15 jours n'est pas plus efficace que la posologie de 40 mg tous les 15 jours.

### ■ Etanercept

Les données relatives à l'optimisation des doses d'éta nercept restent limitées. Dans la plupart des cas, l'optimisation de posologie porte sur la dose de 100 mg par semaine et non sur l'espacement des injections. L'étude de Blom et coll. montre sur 32 patients une évolution de DAS 28 à 6 mois de  $0.15 \pm 1.34$ . Il existe dans cette étude une évolution statistiquement significative du DAS28 à 3 mois ( $p = 0.035$ ) qui ne se confirme pas à 6 mois.



## Autres anti-TNF $\alpha$

Nous n'avons pas de recul en pratique à ce jour sur l'optimisation des doses de certolizumab pegol notamment dans la littérature.

## Que penser d'une optimisation de dose d'un inhibiteur du TNF $\alpha$ ?

Une augmentation des doses d'inhibiteurs du TNF $\alpha$  afin d'optimiser la réponse thérapeutique de patients non répondeurs primaires ou secondaires est fréquente en pratique clinique quotidienne. Néanmoins, les différentes études montrent qu'après 3 mois, 6 mois et 1 an de recul, cette stratégie d'optimisation est limitée. L'effet-dose semble modeste et l'activité de la maladie est au mieux modérément améliorée. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Gilbert TD, Smith D, Ollendorf DA. Patterns of use, dosing, and economic impact of biologic agent use in patients with rheumatoid arthritis : a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2004 ; 5 : 36.
- 2- Wu E, Chen L, Birnbaum H, et coll. Retrospective claims data analysis of dosage adjustment patterns of TNF antagonists among patients with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 2008 ; 24 : 2229-40.
- 3- Yazici Y, Krasnokutsky S, Barnes JP, et coll. Changing Patterns of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use in 9074 Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2009 ; 36 : 907-13.
- 4- Huang X, Yan Gu N, Fox KM, et coll. Comparison of methods for measuring dose escalation of the subcutaneous TNF antagonists for rheumatoid arthritis patients treated in routine clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2010 ; 26 : 1637-45.
- 5- Lutt JR, Deodhar A. Rheumatoid arthritis strategies in the management of patients showing an inadequate response to TNF antagonists. *Therapy in practice drugs* 2008 ; 68 : 591-606.
- 6- Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, et coll. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice : the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 732-9.
- 7- Westhovens R, Yocum D, Han J, et coll. The safety of infliximab combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities : a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 1075-86.
- 8- Stern R, Wolfe F. Infliximab dose and clinical status : results of 2 studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004 ; 31 : 1538-45.
- 9- Durez P, van den Bosch F, Corluy L, et coll. 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.
- 10- 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.
- 11- Van Vollenhoven RF, Klareskog L. Infliximab dosage and infusion frequency in clinical practice : experiences in the Stockholm biologics registry STURE. *Scand J Rheumatol* 2007 ; 36 : 418-23.
- 12- Pavelka K, Jarosova K, Suchy D, et coll. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients : a randomized, double blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1285-9.
- 13- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et coll. Premier Study. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 26-37.
- 14- van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M. 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.
- 15- Blom M, Kievit W, Kuper HH, et coll. Frequency and effectiveness of dose increase of adalimumab, etanercept, and infliximab in daily clinical practice. *Arthritis Care Research* 2010 ; 62 : 1335-41.
- 16- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et coll. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate : the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 35-45.



# Face à la rémission : faut-il, quand et comment, arrêter une biothérapie ?

CHRISTOPHE RICHEZ

Service de Rhumatologie, CHU Pellegrin, 33076 Bordeaux

## résumé

Les récents critères ACR/EULAR de la rémission d'une polyarthrite rhumatoïde, plus strictes que les précédentes, impliquent un SDAI inférieur à 3.3. Ils ne prennent toutefois pas en compte les données de l'imagerie. Les données à disposition n'invitent pas à un arrêt complet du traitement de fond conventionnel. Face à la rémission : faut-il, quand et comment, arrêter une biothérapie ? L'ensemble des données actuelles de la littérature ne permet pas de répondre précisément à cette question. Toutefois, une rémission prolongée (d'une durée au moins égale à 12 mois) permet d'envisager, chez des patients sevrés en corticoïdes, une décroissance puis un éventuel arrêt de la biothérapie tout en poursuivant un traitement de fond conventionnel. L'imagerie et les études en cours devraient permettre de mieux définir le profil des malades candidats à un arrêt de leur biothérapie après obtention d'une rémission clinique.

## mots-clés

Polyarthrite rhumatoïde  
Rémission  
Traitement de fond  
Biothérapie

## Définition de la rémission

Idéalement, le statut de rémission ne peut être retenu que lorsqu'aucune activité de la polyarthrite rhumatoïde (PR) n'est constatée cliniquement. Toutefois, les définitions actuelles de rémission (**Tableau 1**) tolèrent, au travers de certains paramètres, une légère activité de la maladie<sup>(1,2)</sup>. En outre, les scores d'activité utilisés pour définir la rémission peuvent être majorés par des séquelles structurales non évolutives de la maladie, mais aussi par des paramètres subjectifs.

	Formule	Seuil d'activité	Réponse modérée/majeure
DAS28 VS	$0.56 \varphi(\text{NAD}) + 0.28 \varphi(\text{NAG}) + 0.7 \ln(\text{VS}) + 0.014 \times \text{EVA patient}$	Rémission < 1.6 Activité faible " 3.2	> 0.6 / > 1.2
DAS28 CRP	$0.56 \varphi(\text{NAD}) + 0.28 \varphi(\text{NAG}) + 0.36 \ln(\text{CRP} + 1) + 0.014 \times \text{EVA patient} + 0.96$	Activité modérée " 5.1 Activité forte > 5.1	
SDAI	NAD + NAG + EVA patient + EVA médecin + CRP	Rémission " 3.3 Activité faible " 11 Activité modérée " 26 Activité forte > 26	$\geq 7 / \geq 17$
CDAI	NAD + NAG + EVA patient + EVA médecin	Rémission " 2.8 Activité faible " 10 Activité modérée " 22 Activité forte > 22	$\geq 6.5$

**Tableau 1 :** Score d'activité utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde [Aletaha, 2007 #13]. Ces 4 scores sont calculés sur 28 articulations. DAS : Disease Activity Score ; SDAI : Simplified Disease Activity Index ; CDAI : Clinical Disease Activity Index ; NAD : nombre d'articulations douloureuses ; NAG : nombre d'articulations gonflées ; CRP en mg/l dans le DAS28 et en mg/dl dans le SDAI ; les EVA patient et médecin correspondent, respectivement, à l'échelle visuelle analogique de l'appréciation globale de la maladie par le patient et le médecin (en mm/100 dans le DAS et en cm/10 dans le SDAI et CDAI).

Un des objectifs des sociétés savantes de l'ACR et de l'EULAR est de définir de nouveaux critères stricts de rémission de la PR. Les travaux d'un comité ACR/EULAR ont été présentés au dernier congrès de l'ACR. Les critères de rémission ont été identifiés en utilisant plusieurs essais cliniques randomisés récents. Cette rémission est retenue quand le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, ainsi que

la CRP (ng/dl) sont inférieurs ou égaux à 1. L'évaluation de l'activité de la maladie par le patient doit aussi être inférieure ou égale à 1/10. Le SDAI ne peut donc pas être supérieur à 3.3. Ces critères ont ensuite été testés sur différents essais cliniques employant les biologiques en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, en prenant comme critère d'évaluation l'absence d'évolution structurale et une évolution du HAQ égale ou inférieure à 0.5. Les critères ACR/EULAR 2010 de rémission se sont alors révélés plus performants que le DAS28 pour prédire une évolution fonctionnelle et structurale favorable et persistante. Toutefois, ces différentes définitions restent perfectibles et n'utilisent notamment pas de données d'imagerie. En effet, la recherche d'une activité de la maladie par échographie et IRM laisse entendre que des synovites infracliniques persistent même en cas de rémission clinique (**Tableau 2**)<sup>(3)</sup>.

Rémission	IRM (synovite)	Echographie (hypertrophie synoviale)
Critères ACR	96%	81%
Critères DAS28	96%	84%
« Complète »	96% avec un œdème intra-osseux dans 46%	73% avec un signal doppler positif dans 43%

**Tableau 2 :** Persistance d'une atteinte inflammatoire objectivée à l'IRM ou à l'échographie malgré une rémission clinique. La rémission complète était définie par le caractère asymptomatique de la PR et l'absence d'éléments objectifs d'activité à l'examen clinique.

## Est-il possible d'arrêter le traitement d'une PR en bonne réponse thérapeutique ?

### Les données de la littérature sur les traitements de fond conventionnels

Dès 1996, avant l'ère des biothérapies, une étude multicentrique randomisée contre placebo d'une durée de 52 semaines avait comparé le maintien ou l'arrêt du traitement de fond chez 285 patients atteints d'une PR en bonne réponse thérapeutique, stable depuis 1 an et sans corticoïdes<sup>(4)</sup>. Le risque de rechute était 2 fois plus important dans le groupe ayant arrêté le traitement de fond comparé au groupe l'ayant poursuivi. Le risque de rechute était majoré lorsque les doses du traitement de fond ayant permis d'obtenir la rémission étaient importantes, et en présence de gonflements articulaires non douloureux et de facteurs rhumatoïdes. De plus, la rémission après réintroduction d'un traitement était plus difficile à obtenir, avec notamment une activité de la maladie plus marquée qu'avant l'arrêt du traitement de fond conventionnel<sup>(5)</sup>.

Une méta-analyse récente a retrouvé des résultats similaires qui ne sont donc pas en faveur d'un arrêt complet du traitement de fond conventionnel<sup>(6)</sup>.

### Les données de la littérature sur les traitements biologiques

Des premiers travaux présentés lors des congrès EULAR et ACR ont étudié la possibilité de diminuer les doses d'éta-nercept voire d'arrêter ce traitement en cas de rémission. Une étude observationnelle prospective (*Botsios C, Abstract 0012, EULAR 2007*) a ainsi étudié 105 patients atteints d'une PR, traités par étanercept (25 mg x 2/semaine) et méthotrexate (7 à 10 mg/semaine). Ces malades en rémission prolongée étaient répartis en 2 groupes : poursuite du traitement à l'identique (groupe A) ou 1 seule injection/semaine d'éta-nercept (groupe B). A la 24<sup>ème</sup> semaine, 87% des patients du groupe A étaient toujours en rémission contre 73% dans le groupe B (différence non statistiquement significative). Parmi les 14 rechutes du groupe B, 64% étaient à nouveau en rémission suite à l'augmentation de la posologie.

Des résultats complémentaires ont été présentés au dernier congrès de l'EULAR (*Raffiner B, abstract 0147, EULAR 2010*). Un total de 89 patients (82%) a maintenu la rémission avec 1 injection hebdomadaire de 25 mg d'éta-nercept, pour une durée de  $2.6 \pm 1.3$  ans en moyenne. La progression radiologique était identique à 1 an dans les groupes A et B.

Une étude multicentrique (*Sheehy C, ACR 2008*) a testé la possibilité d'arrêter l'éta-nercept après l'obtention d'une rémission. Quarante patients atteints d'une PR active et naïve de tout traitement ont été inclus dans un essai multicentrique comparant 2 groupes : étanercept (50 mg/semaine) + méthotrexate (20 mg/semaine) ou méthotrexate (20 mg/semaine) seul. L'obtention d'une rémission à 6 mois chez 85% des patients du 1<sup>er</sup> groupe a permis un arrêt de l'éta-nercept. A 1 an, 70% des patients de ce groupe étaient toujours en rémission sous méthotrexate seul.

Le protocole de l'étude BeSt, un essai clinique randomisé chez des patients souffrant d'une PR récente, permettait chez les sujets en rémission prolongée un arrêt du traitement de fond. Les données sur la gestion de cette rémission ont récemment été publiées<sup>(7)</sup>. Pour mémoire, cet essai comparait 4 groupes : monothérapie séquentielle, association progressive de plusieurs traitements de fond conventionnels, association d'emblée de plusieurs traitements de fond conventionnels et association d'emblée du méthotrexate et de l'infliximab. Le statut de rémission clinique était retenu si le DAS28 du malade était inférieur à 1.6 depuis plus de 6 mois. Après 5 ans, 115 (23%) des 508 patients étaient considérés en rémission sans traitement de fond. Il n'existait pas de différence significative entre les 4 groupes. Parmi ces 115 patients, 53 (46%) devaient reprendre un traitement après un délai moyen de 5 mois (2 à

16 mois), 59 (51%) restaient en rémission malgré l'arrêt du traitement. Parmi les malades en rechute reprenant le traitement, 25 (47%) étaient de nouveau en rémission après 3 mois, sans évolution de l'atteinte structurale. La présence de facteurs rhumatoïdes, d'un faible HAQ et surtout d'anti-CCP était des facteurs de risque de rechute.

Dans le cadre de l'étude RRR, Tanaka et al.<sup>(8)</sup> ont rapporté des résultats similaires avec un risque de rechute de 45% après l'interruption de l'infliximab. Le protocole de cette étude était pourtant différent avec la poursuite d'un traitement par méthotrexate chez les patients arrêtant l'infliximab et un niveau d'activité plus élevé (DAS28 < 3.2) à l'arrêt du traitement. En dépit de ces différences avec l'étude BeSt, l'étude RRR constatait aussi une bonne réponse à la réintroduction du traitement.

Plus récemment, lors des derniers congrès EULAR et ACR, ont été présentés les résultats de l'étude DREAM. Ce travail s'intéressait au maintien de la rémission après l'arrêt du tocilizumab. Cent quatre vingt sept patients ayant reçu du tocilizumab (dans le cadre des études en ouvert) et ayant obtenu une rémission (DAS28 < 3.2) ont été suivis pendant 1 an. La rechute était définie par la nécessité de reprendre un traitement ou par un DAS28 supérieur à 3.2 à 2 visites consécutives. A 6 mois, 35.1% des malades n'avaient présenté aucune rechute, et 13.4% à 1 an. Dix pour cent des patients avaient même arrêté l'ensemble du traitement. La rechute était plus tardive chez les patients séronégatifs et chez les patients avec une activité initiale plus basse que les autres.

## Recommandations EULAR 2010 : diminution des doses des traitements conventionnels et biologiques

Une diminution du traitement de fond conventionnel ou biologique n'est envisageable qu'après arrêt des corticoïdes et si la rémission est prolongée (plus de 12 mois pour certains). Il est recommandé par les experts de l'EULAR de poursuivre le traitement de fond conventionnel et de diminuer les doses du traitement biologique ou bien d'espacer l'intervalle entre les injections. Il n'existe actuellement pas de consensus quant à l'arrêt du traitement de fond conventionnel.

## Conclusions

Face à la rémission : faut-il, quand et comment, arrêter une biothérapie ? L'ensemble des données de la littérature actuellement à notre disposition ne permet pas de répondre précisément à cette question. Toutefois, une rémission prolongée (d'une durée au moins égale à 12 mois) permet d'envisager, chez des patients sevrés en corticoïdes, une décroissance puis un éventuel arrêt de la biothérapie tout en poursuivant un traitement de fond conventionnel. La présence d'anti-CCP justifie une surveillance particulièrement étroite d'une rechute. La place de l'imagerie dans la définition de la rémission reste imprécise et permettra peut-être dans l'avenir de mieux définir les patients candidats à un arrêt de leur biothérapie après obtention d'une rémission clinique. Les équipes des Prs Fautrel et Cantagrel ont débuté depuis quelques mois des études sur la gestion de la rémission clinique et les premiers résultats sauront, espérons-le, répondre à nos interrogations. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24 (10) : 1308-15.
2. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (9) : 2625-36.
3. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (12) : 3761-73.
4. Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996; 347 (8998) : 347-52.
5. Wolde S, Hermans J, Breedveld FC, Dijkmans BA. Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation. *Ann Rheum Dis* 1997; 56 (4) : 235-9.
6. O'Mahony R, Richards A, Deighton C, Scott D. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (10) : 1823-6.
7. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Guler-Yuksel M, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010 Nov 10.
8. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (7) : 1286-91.

## Auto-évaluation

### Réponses au test de lecture

# LES BIOTHÉRAPIES AU QUOTIDIEN EN 2011

### Réponses :

- 1 :** **Réponses : A, B, C, D et E.** Tous ces paramètres doivent être gardés à l'esprit pour interpréter les résultats d'une méta-analyse effectuant une comparaison indirecte entre les molécules.
- 2 :** **Réponses exactes : A, B, C, D et E.** Seules l'abatacept, l'anakinra, les anti-TNF $\alpha$  et le tocilizumab ont l'autorisation de mise sur le marché pour les patients ayant une réponse inadéquate au méthotrexate, mais elles ont toutes fait la preuve de leur efficacité par rapport à un placebo chez ce type de patients (études pivotales pour les anti-TNF $\alpha$  et l'anakinra, étude OPTION pour le tocilizumab, étude SERENE pour le rituximab, étude AIM pour l'abatacept).
- 3 :** **Réponse exacte : B.** Même s'ils incluent un plus grand nombre de patients que les études randomisées, les registres ne permettent pas d'identifier tous les événements indésirables rares. Le sur-risque de cancer cutané sous anti-TNF $\alpha$  existe quels que soient les antécédents néoplasiques mais augmente en cas de cancer cutané préalable. Le temps d'exposition ne semble pas modifier le risque carcinologique. Le faible pourcentage de consultants inclusibles dans un essai thérapeutique reflète la différence entre patients participant aux études randomisées et malades de la « vraie vie ».
- 4 :** **Réponses exactes : A et B.** Une étude de cohorte montre que ce sont surtout les femmes qui souhaitent être impliquées dans le choix du traitement. Ce désir est partagé par les différentes tranches d'âge.
- 5 :** **Réponse exacte : A.** Si le patient non répondeur est sous traitement par anti-TNF $\alpha$  en monothérapie, l'ajout du méthotrexate per os est la 1ère étape ; si le patient est à nouveau non répondeur, un passage à une forme galénique différente, sous-cutanée ou intra-musculaire peut être envisagé.
- 6 :** **Réponses exactes : C et D.** L'efficacité des augmentations de posologie de l'anti-TNF $\alpha$  est inconstante et, quelle que soit la molécule utilisée, l'effet-dose sur l'activité de la maladie semble très modeste.
- 7 :** **Réponses exactes : B, C, D et F.** Même si les études échographiques et IRM laissent effectivement entendre que des synovites infracliniques persistent même en cas de rémission clinique, les nouveaux critères ACR/EULAR de la rémission de la polyarthrite rhumatoïde n'incluent aucune donnée d'imagerie dont la place dans ce cadre reste à déterminer. En l'absence de consensus, les données de la littérature ne s'inscrivent pas en faveur de l'arrêt du traitement de fond conventionnel après rémission du fait d'un risque élevé de rechute et d'efficacité moindre après reprise du traitement. La rémission suppose le sevrage complet en corticoïdes.

# Une ankylose C1-C2 complète

ANNE SAVOIE, THIERRY BUREAU, JEAN-MARIE BERTHELOT

Service de Rhumatologie, CHU Nantes

## Observation

Un patient âgé de 39 ans consultait surtout pour un enraidissement quasi-total des rotations du rachis cervical, contrastant avec une bonne conservation des latéro-flexions et de la flexion antérieure. Il avait souffert sur un mode inflammatoire et critique de douleurs des articulations temporo-mandibulaires depuis l'âge de 20 ans puis, depuis une dizaine d'années, de cervicalgies hautes. S'en était suivi un enraidissement progressif de ces 2 sites au bout de quelques années.

Cette symptomatologie était associée à un syndrome inflammatoire durable (CRP à 15 mg/l depuis plusieurs mois), seulement expliqué par quelques épisodes de synovite des épaules et une discrète fasciite de l'avant bras droit sans anomalie à la biopsie (notamment sans éosinophiles ni signe de sclé-

dermie). Le bilan radiologique standard et l'IRM sacro-iliaque étaient restés non contributifs, la recherche de l'HLA-B27 négative.

L'IRM, pratiquée devant le caractère peu explicite des radiographies C1-C2 et de la scintigraphie osseuse, avait été interprétée comme normale (*Figures 1*). C'est finalement sur le scanner centré sur C1-C2 qu'ont pu être mis en évidence des ossifications au sein des ligaments alaires, transverses et cruciformes, un épaississement du périoste de l'axis et une ébauche de fusion de plusieurs articulaires postérieures (C4 à C6) (*Figures 2*). A noter encore l'absence de signes d'hypoparathyroïdie.

## Commentaires

Le diagnostic de spondylarthrite ankylosante (SPA) a été retenu du fait de l'antériorité de cervicalgies inflammatoires hautes durables et d'arthrites ankylosantes temporo-mandibulaires et de l'absence de diagnostic alternatif.

Beaucoup, sinon la majorité, des spondylarthrites sont étiquetées « ankylosantes » de manière abusive, un bon nombre d'entre elles ne présentant jamais d'ankylose significative, au sens radiologique du terme. Par ailleurs, dans les formes véritablement ankylosantes, l'ankylose n'apparaît souvent qu'après plusieurs années ou dizaines d'années d'évolution des signes cliniques (progression



Figure 1 : Ankylose C1-C2 non remarquée sur l'IRM (pratiquée en séquence T2 seulement)

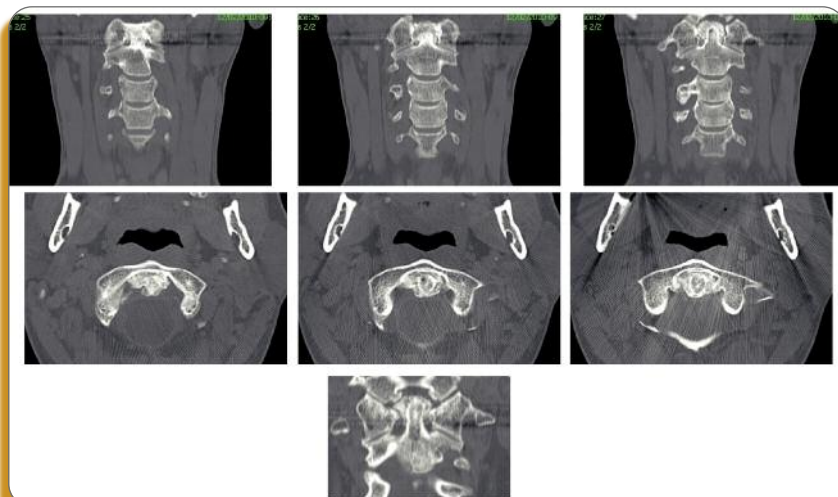


Figure 2 : Mais ankylose C1-C2 par ossification des ligaments alaires, transverses, et cruciformes bien visible sur le scanner



moyenne de l'ankylose de 30% tous les 10 ans)<sup>(1)</sup>.

Réciproquement, un petit pourcentage de SPA peuvent se révéler d'emblée par une ankylose radiologique, sans que le patient se souvienne avoir souffert de manière significative. Il s'agit le plus souvent d'une ankylose des sacro-iliaques, qui peut relever d'autres étiologies (fusions congénitales, hyperostose, séquelles de traumatismes), mais parfois aussi d'une ankylose isolée du rachis à distinguer, entre autres, des hyperostoses, fluoroses et hypoparathyroïdies<sup>(2)</sup>.

Cette observation rappelle la possible révélation d'une SPA par une atteinte C1-C2. Si les SPA les plus sévères se compliquent de sub-luxations (antérieures, beaucoup plus souvent que verticales) dans 2% à 20% des cas au fil des années<sup>(3)</sup>, en particulier en cas d'atteintes périphériques associées<sup>(4)</sup>,

cette atteinte C1-C2 ne révèle que rarement la maladie. Tel peut être toutefois le cas<sup>(5-6)</sup>, l'atteinte révélatrice pouvant alors évoluer vers une luxation C1-C2, avec parfois aphonie, signes bulbaires<sup>(7)</sup> ou paralysie du grand hypoglosse<sup>(8)</sup>, ou se compléter de la présence d'un kyste en C1-C2<sup>(9)</sup>. Ce mode de début est encore rapporté chez l'enfant, en l'absence de l'HLA-B27<sup>(10)</sup>, ou dans le contexte d'une arthrite réactionnelle inaugurale de la spondylarthrite<sup>(11)</sup>.

L'ankylose des articulations C1-C2 peut ainsi être responsable d'une abolition quasi-complète des rotations du rachis cervical et constituer une séquelle d'une poussée passée de SpA ou d'un rhumatisme psoriasique à forme axiale<sup>(12)</sup>. La perte de rotation est banale dans les formes les plus typiques de SPA, mais presque toujours « noyée » dans l'enraidissement global du rachis secondaire à l'ankylose des étages

sous-jacents (perte associée de la flexion/extension et/ou des latéro-flexions). Elle n'est en revanche que rarement observée en l'absence d'une atteinte plus diffuse du rachis cervical, c'est à dire si les mouvements du rachis cervical autres que la rotation sont préservés. Ce blocage des rotations est dû à l'ossification des 3 ligaments ceinturant l'articulation C1-C2 (ligaments alaires, transverses et cruciformes), mais parfois aussi à l'ossification du périoste de l'axis, comme déjà décrit dans des formes évoluées de SPA<sup>(13)</sup>.

Cette errance diagnostique incite enfin à souligner les mauvaises performances de l'IRM pour dépister les ossifications de la charnière C1-C2, surtout si des séquences T1 ne sont pas pratiquées, le scanner étant bien mieux adapté à cette démarche. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, et coll. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 1236-43.
- 2- Korkmaz C, Yasar S. Hypoparathyroidie simulant une spondylarthrite ankylosante. *Rev Rhum* 2005 ; 72 : 100-8.
- 3- Ramos-Remus C, Gomez-Vargas A, Guzman-Guzman JL, et coll. Frequency of atlantoaxial subluxation and neurologic involvement in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 2120-5.
- 4- Suarez-Almazor ME, Russell AS. Anterior atlantoaxial subluxation in patients with spondylarthropathies : association with peripheral disease. *J Rheumatol* 1988 ; 15 : 973-5.
- 5- Hamilton MG, MacRae ME. Atlantoaxial dislocation as the presenting symptom of ankylosing spondylitis. *Spine* 1993 ; 18 : 2344-6.
- 6- Chou LW, Lo SF, Kao MJ, et coll. Ankylosing spondylitis manifested by spontaneous anterior atlantoaxial subluxation. *Am J Phys Med Rehabil* 2002 ; 81 : 952-5.
- 7- Davidson RI, Tyler HR. Bulbar symptoms and episodic aphonia associated with atlanto-occipital subluxation in ankylosing spondylitis. *J Neurol Neurosurg Psych* 1974 ; 37 : 691-5.
- 8- Chien JT, Chen IH, Lin KH. Atlantoaxial rotatory dislocation with hypoglossal nerve palsy in a patient with ankylosing spondylitis. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 2005 ; 87 : 1587-90.
- 9- Vergne P, Bonnet C, Zabraniecki L, et coll. Synovial cyst at the C1-C2 junction and spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 1438-40.
- 10- Breda L, Palazzi C, de Michele G, et coll. Spontaneous atlantoaxial subluxation as a presenting manifestation of juvenile ankylosing spondylitis in a female HLA-B27-negative patient. *Eur J Pediatr* 2005 ; 164 : 455-7.
- 11- Fox B, Sahuquillo J, Poca MA, et coll. Reactive arthritis with a severe lesion of the cervical spine. *Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 126-9.
- 12- Resnick D. Psoriatic Arthritis. In Resnick D, *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. Saunders, Fourth Edition, 2002, Vol 2, pp 1082-109.
- 13- Toussiot E, Benmansour A, Bonneville JF, et coll. Atlantoaxial subluxation in ankylosing spondylitis patients with cervical spine ossification. *Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 293-5.



# Fractures atypiques sous bisphosphonates

PIERRE KHALIFA - ACCA - Paris

Chaque fois que nous prescrivons un médicament, nous nous devons d'être parfaitement conscients de ses bénéfices, mais aussi de ses risques, dont il nous est fait obligation d'informer le patient. Certains effets indésirables rares, parfois inattendus, non identifiés lors des études contrôlées et randomisées de son développement clinique, ne sont révélés par la Pharmacovigilance, que plusieurs années après la mise sur le marché du médicament. Ils posent régulièrement le problème de son imputabilité dans leur survenue, du rôle de son administration prolongée dans une population plus large et hétérogène, de la responsabilité des comorbidités et des interactions médicamenteuses. Leur faible incidence et leur sous notification de fait contribuent au retard de leur reconnaissance. Certaines « affaires » médicales récentes, d'incidence croissante, sont là, malheureusement, pour nous le rappeler. Les traitements anti-ostéoporotiques n'ont pas fait exception à la règle et, parmi eux, les bisphosphonates, dont l'efficacité en prévention des fractures ostéoporotiques a largement été démontrée. Depuis la publication d'Odvin<sup>(1)</sup>, en 2005, rapportant une fracture fémorale sous-trochantérienne ou diaphysaire chez 9 patients ostéoporotiques traités par l'alendronate, plusieurs études<sup>(2,3)</sup>, ont suggéré un surrisque de ces fractures fémorales, dites « atypiques » de par leurs caractéris-

tiques cliniques et radiographiques, sous bisphosphonate. Des critères diagnostiques ont été récemment proposés par un groupe multidisciplinaire d'experts de l'*American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR), dans une publication conseillée au lecteur soucieux d'exhaustivité<sup>(4)</sup>.

## Des fractures fémorales un peu « atypiques » ... pour une ostéoporose !

Les fractures fémorales atypiques font partie, par définition, des fractures diaphysaires ou sous-trochantériennes. Dans les cohortes orthopédiques, celles-ci ne représentent que 4% à 10% des fractures du fémur<sup>(5,6)</sup>, prédominant chez l'homme et sont, dans près de 75% des cas, consécutives à un traumatisme sévère (accident de la voie publique)<sup>(7)</sup> ou à une fracture diaphysaire au niveau de la queue d'une prothèse fémorale<sup>(8)</sup>. Seules 17% à 20% de ces fractures répondent à la définition des fractures atypiques (*Tableau 1*)<sup>(9)</sup>. Plusieurs caractères cliniques rapprochent les fractures atypiques sous bisphosphonates des fractures ostéoporotiques, bien analysés par Giusti<sup>(10)</sup> dans une revue de 141 cas (133 cas publiés et 8 cas personnels, dont

### Critères diagnostiques des fractures atypiques\*

#### Critères Majeurs\*\*

- Siège fémoral sous-trochantérien ou diaphysaire supra-condylien
- Fracture à bas niveau d'énergie, spontanée ou pour un traumatisme mineur (simple chute de sa hauteur)
- Trait de fracture transverse ou oblique court
- Fracture non-comminutive
- Fractures complètes affectant les deux corticales associées à un éperon médial ou incomplètes n'affectant qu'une corticale latérale

#### Critères Mineurs\*\*

- Réaction périostée localisée de la corticale latérale
- Épaississement généralisé de la corticale diaphysaire
- Prodromes douloureux de l'aine ou de la cuisse
- Fractures et symptômes bilatéraux
- Retard de consolidation
- Comorbidités (comme un déficit en vitamine D, une PR, une hypophosphatasie, ...)
- Traitements associés (bisphosphonates, corticoïdes, inhibiteurs de la pompe à protons)

\* Sont exclues des fractures dites atypiques, les fractures du col fémoral, les fractures intertrochantériennes et les fractures spiroïdes, sous-trochantériennes par extension, les fractures pathologiques néoplasiques et périprothétiques.

\*\* L'ensemble des critères majeurs est nécessaire à la définition de fracture atypique. Aucun critère mineur n'est indispensable, mais l'association à l'un de ces facteurs est évocatrice.

Tableau 1 :

Fractures atypiques : critères majeurs et critères mineurs\*

58 fractures diaphysaires, 41 fractures sous-trochantériennes et 42 fractures de siège non précisé). Elles sont beaucoup plus fréquentes chez la femme. Leur fréquence augmente avec l'âge (âge moyen = 67.8 ans). Elles surviennent au décours d'un traumatisme minime, une simple chute, voire quasi spontanément, dans 40% des cas.

Plusieurs caractères les distinguent cependant des fractures ostéoporotiques communes : la fréquence inhabituelle des causes d'ostéoporose secondaire (près d'un tiers des cas) et de la prise de corticoïdes (26.9% des cas) ; la fréquence des formes bilatérales (53 des 120 patients analysables, soit 44.2% des cas) ; la fréquence (64% des cas) de douleurs prodromiques de l'aine ou de la cuisse, une semaine à 2 ans avant la survenue de la fracture, rapprochant ces fractures atypiques des fractures dites « de fatigue ».

Le traitement bisphosphonate est institué en traitement préventif ou curatif de l'ostéoporose depuis près de 6 ans (71 mois, en moyenne), avec des extrêmes de 3 à 192 mois (!).

Ces fractures atypiques se distinguent des fractures ostéoporotiques par plusieurs caractères radiographiques<sup>(11)</sup>. Elles sont complètes, affectant les deux corticales, non comminutives (**Figure 1**), ou incomplètes, n'affectant qu'une corticale latérale. Le trait de fracture a une orientation transverse, perpendiculaire à l'axe de la diaphyse, ou oblique courte. Elles s'associent surtout fréquemment à un épaississement de la corticale diaphysaire, une réaction périostée, médiale en cas de rupture complète ou latérale en cas de rupture incomplète. Un épaississement de la corticale est parfois noté sur les radiographies du fémur controlatéral non fracturé (**Figure 2**). Tout cela oppose aux fractures ostéoporotiques qui siègent préférentiellement au col fémoral, où les corticales sont minces et la bilatéralité rare, et les rapproche des fractures « de stress ».

La densité minérale osseuse est très variable au moment de la fracture. Dans la publication de Giusti, 75% des patientes ont un T-score > -2.5 DS, dont 18% avaient une DMO normale.

Les marqueurs du remodelage osseux, rarement mesurés, étaient le plus souvent dans les limites de la normale préménopausique, plus rarement bas ou élevés (du fait de la fracture?).

L'évolution de la fracture est, elle aussi, particulière. La consolidation est retardée dans 25% des cas, alors qu'elle est habituellement normale en cas de fracture ostéoporotique<sup>(12)</sup>.

La mortalité et la morbidité liées à ces fractures sont élevées, notamment quand il s'agit de formes bilatérales, sensiblement superposables à celles liées à la fracture ostéoporotique du col fémoral. A 24 mois, 71% des patients fracturés n'avaient pas récupéré leur état antérieur<sup>(13)</sup>.

## Les bisphosphonates : responsables... mais pas coupables ?!

La responsabilité des bisphosphonates dans la survenue de ces fractures atypiques a été renforcée par la publication en mars 2008, dans le *New England Journal of Medicine*, de 15 nouveaux cas suggérant le lien entre la prise d'alendronate au long cours et la survenue de fractures à basse énergie ayant les caractéristiques radiographiques des fractures atypiques<sup>(14)</sup>.

La plupart des cas décrits par la suite l'ont été avec l'alendronate, ce qui peut refléter la puissance activité anti-ostéoclastique et la forte affinité pour l'os de l'alendronate, mais aussi l'importance de sa prescription aux USA en pratique clinique. Seuls les agents anti-résorptifs de la famille des bisphosphonates ont été incriminés par la suite. La quasi-totalité des cas rapportés concerne l'ostéoporose, mais quelques cas ont été rapportés chez des patients traités par un bisphosphonate pour un myélome multiple des os ou un cancer du rein métastatique<sup>(15)</sup>.



Figure 1 : Fracture atypique sous alendronate<sup>(10)</sup>



Figure 2 : Épaississement cortical controlatéral<sup>(4)</sup>

Le lien causal et la culpabilité des bisphosphonates font cependant encore l'objet d'un très large débat, car les études de cohortes n'ont pas toutes confirmé, loin de là, le lien entre la prise de bisphosphonates et la survenue de fractures atypiques.

Dans une étude cas – contrôle rétrospective comparant 41 fractures atypiques à des fractures intertrochantériennes et cervicales appariées pour l'âge, la race et l'IMC, la prise d'alendronate a été rapportée dans 37% des cas (15 sur 41) *versus* 11% pour l'ensemble des fractures cervicales et intertrochantériennes (9 sur 82), soit un risque relatif de 4.44 (IC95% = 1.77-11.35). Les fractures atypiques étaient corrélées à un traitement bisphosphonate plus prolongé ( $p = 0.001$ )<sup>(16)</sup>. De même, les résultats préliminaires d'une vaste étude du HMO (*US Health Maintenance Organization*) notent la prise de bisphosphonates chez 97 des 102 patients affectés de fractures atypiques dont l'incidence serait de 2/100.000 cas/an chez les patients recevant 2 ans de bisphosphonates et de 78/100.000 cas/an, chez ceux traités 8 ans, suggérant que les fractures atypiques sont des événements rares mais corrélés à la prise de bisphosphonates et à la durée du traitement<sup>(9)</sup>.

*A contrario*, plusieurs études de cohortes danoises n'ont pas montré de corrélation entre la survenue de fractures atypiques et la prise d'alendronate. Dans une étude portant sur 11.944 patients âgés de plus de 60 ans, l'exposition à l'alendronate était comparable chez les patients ayant une fracture sous-trochantérienne (6.7%) ou diaphysaire (7.1%) et chez ceux ayant une fracture cervicale ou intertrochantérienne (6.7%). Après appariement de chaque patient ayant reçu l'alendronate pendant au moins 6 mois ( $n = 5.187$ ) à 2 patients contrôles ( $n = 10.374$ ), le risque relatif de fracture sous-trochantérienne ou diaphysaire sous alendronate était de 1.46 (IC95% = 0.91-2.35 ;  $p = 0.12$ ), comparable au risque relatif de fracture cervicale ou

intertrochantérienne, de 1.45 (IC95% = 1.21-1.74 ;  $p < 0.001$ )<sup>(17)</sup>. Dans une autre étude, le risque de fractures atypiques sous alendronate était du même ordre (4.7/1000 vs 3.1/1000) chez les patients ayant reçu 9 ans de traitement (quartile le plus élevé) et chez ceux ayant arrêté le traitement après 3 mois (quartile le plus bas), alors que l'incidence des fractures cervicales et intertrochantériennes diminuait significativement du quartile le plus bas au quartile le plus élevé (22.8/1000 vs 10.9/1000). Les patients les plus compliants avaient un risque réduit de fractures diaphysaires/sous-trochantériennes (RR = 0.47 ; IC95% = 0.34-0.65) comme de fractures cervicales/ intertrochantériennes (RR = 0.28 ; IC95% = 0.12-0.63)<sup>(18)</sup>. Une dernière étude, non encore publiée, a comparé l'incidence des fractures diaphysaires/sous-trochantériennes dans une population de patients ostéoporotiques traités ( $n = 103,562$ ) et de patients contrôles appariés pour l'âge et pour le sexe ( $n = 310,683$ ), après ajustement pour les fractures prévalentes, la prise d'un traitement hormonal de la ménopause ou de corticoïdes. Un risque accru de fractures atypiques a été observé sous alendronate (RR = 2.41 ; IC95% = 1.78-3.27), étidronate (RR = 1.96 ; IC95% = 1.62-2.36) et clodronate (RR = 20.0, IC95% = 1.94-205) mais non sous raloxifène (RR = 1.06 ; IC95% = 0.34-3.32), en faveur de la responsabilité du traitement bisphosphonate dans la survenue de ces fractures. Mais, dans cette étude, le risque accru de fractures préexistait à la mise en route du traitement par l'alendronate (RR = 2.36 ; IC95% = 2.05-2.72), l'etidronate (RR = 3.05 ; IC95% = 2.59-3.58) ou le clodronate (RR = 10.8 ; IC95% = 1.14-103) et, même, le raloxifène (RR = 1.90 ; IC95% = 1.07-3.40) ou le ranélate de strontium (RR = 2.97 ; IC95% = 1.07-8.27) et le risque diminuait avec la dose quotidienne moyenne reçue d'alendronate ( $p < 0.01$ )<sup>(19)</sup>. !!??? Une dernière étude, portant sur 33.815 patients et 104 fractures atypiques, n'a montré

aucune association entre la survenue de fractures sous-trochantériennes/diaphysaires et la prise de bisphosphonates comparée à la prise de raloxifène ou de calcitonine : le risque relatif pour 1000 années-patients était de 1.46 (IC95% = 1.11-1.88) sous bisphosphonates, *versus* 1.43 (IC95% = 1.06-1.89) sous raloxifène ou calcitonine (RR = 1.03 ; IC95% = 0.70-1.52), mais la durée de traitement était relativement courte<sup>(20)</sup>.

Aucun cas de fracture atypique n'avait été rapporté dans les études de développement des différents bisphosphonates oraux, sans doute liée à la durée limitée du suivi (4 – 5 ans).

Une analyse *post hoc*, récemment publiée, s'est intéressée aux 284 fractures fémorales observées chez les 14.195 patients de trois études poolées, les études FIT (*Fracture Intervention Trial*), FLEX (*FIT Long-Term Extension*) et HORIZON-PFT (*Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly - Pivotal Fracture Trial*). Douze de ces fractures, chez 10 patients (dont 3 sans bisphosphonates), répondaient à la description des fractures atypiques, soit un taux de 2.3/10.000 années-patients. Comparé au placebo, le risque relatif était pour l'alendronate de 1.03 (IC95% = 0.06-16.46) dans l'étude FIT, de 1.33 (IC95% = 0.12-14.67) dans l'étude FLEX et pour l'acide zoledronique, de 1.50 (IC95% = 0.25-9.00) dans l'étude HORIZON. Si l'augmentation du risque n'est pas significative, les intervalles de confiance larges et la puissance de l'étude ne permettent pas de conclure<sup>(21)</sup>.

Les résultats de ces différentes études suggèrent que les fractures atypiques chez les patients traités par bisphosphonates pourraient être davantage liées à la maladie ostéoporotique (ou à une autre maladie sous-jacente) qu'à son traitement, même si les bisphosphonates pourraient jouer un rôle dans leur survenue, notamment en cas de traitement prolongé.

## Fractures atypiques sous bisphosphonates : une perturbation de la réparation des microfissures sur un os pathologique ?

Dès les premières publications, il a été suggéré que les traitements bisphosphonates prolongés pouvaient favoriser la survenue de ces fractures atypiques, du fait du ralentissement exagéré du remodelage osseux et de la perturbation des processus normaux de la réparation osseuse des microfissures conduisant à l'altération de la résistance osseuse et à l'accumulation de microfractures<sup>(22)</sup>. Cette hypothèse s'appuyait sur les données tirées des études animales, difficiles à interpréter du fait de l'utilisation de doses supra-pharmacologiques de bisphosphonates, et des études précliniques évaluant les effets des bisphosphonates sur le remodelage osseux, l'angiogenèse et la vascularisation, la réticulation et la maturation du collagène, la minéralisation et la glycation des protéines.

Dans une étude prospective, l'analyse des biopsies de diaphyse fémorale provenant de 21 femmes ostéoporotiques affectées de fractures atypiques, dont 12 sous bisphosphonates depuis 8,5 ans, en moyenne et 9 qui n'avaient jamais pris de bisphosphonate, a montré une réduction significative de l'hétérogénéité des propriétés osseuses, du rapport minéral osseux / matrice (de 28%) et de la cristallinité de l'os (de 33%) dans le groupe sous bisphosphonate<sup>(23)</sup>.

Il reste cependant à expliquer l'observation d'un épaissement cortical, d'une apposition périostée au siège de la fracture atypique mais aussi, de façon plus surprenante, de la diaphyse controlatérale qui précède, dans de rares cas, la mise sous bisphosphonate<sup>(22)</sup>. L'ostéof ormation exagérée ne peut s'expliquer par le mode d'action des bisphosphonates sur l'os.

La fracture atypique pourrait être favorisée par les effets des bisphosphonates sur la corticale diaphysaire, au siège d'une activation de l'ostéof ormation consécutive au processus de réparation d'une fracture de fatigue. Une inhibition puissante et prolongée du remodelage osseux et un effet anti-angiogénique, pourraient perturber les processus de réparation osseuse en os cortical et conduire à la fracture atypique. Si ces données confortent l'hypothèse d'une association entre la survenue de fractures atypiques et la prise de bisphosphonates, elles n'en constituent pas la preuve d'une imputabilité des seuls bisphosphonates dans la survenue de ces fractures. Des fractures fémorales atypiques ont été rapportées chez des patients non traités par bisphosphonates, évoquant la responsabilité de certaines comorbidités (la polyarthrite rhumatoïde, le diabète, un déficit en vitamine D) et de certains traitements (comme les corticoïdes et les inhibiteurs de la pompe à protons).

On ne peut exclure les effets favorisants d'un bisphosphonate sur un os pathologique du fait d'un traitement cortisonique ou IPP ou d'une comorbidité (hypophosphatasie, ostéopathie métabolique ?), mais tout cela n'est que supputation et reste à démontrer.

## Faut-il avoir peur des fractures atypiques sous bisphosphonate ?

L'incidence des fractures fémorales atypiques associées aux bisphosphonates est très faible, estimé à moins de 1 pour 1000 années-patients<sup>(18,24,25)</sup>, particulièrement quand on la compare au nombre de fractures vertébrales ou non vertébrales, de hanche notamment, épargnées sous bisphosphonates l'ordre de 15 pour

1000 années-patients<sup>(26)</sup>. De fait, peu d'entre nous ont été confrontés à une telle complication : une enquête faite par des rhumatologues français en 2006 dans la région Rhône-Alpes a abouti à la collecte de... 3 questionnaires (!) et rapporté 5 fractures atypiques chez 3 femmes, quand on estimait à 70.000 le nombre de patientes traitées par bisphosphonates dans l'année et à 300 le nombre de fractures fémorales diaphysaires. Ces résultats soulignent la sous-notification des effets secondaires et l'importance de la Pharmacovigilance pour améliorer les connaissances du profil de sécurité d'un médicament.

Le rapport bénéfice / risque des bisphosphonates chez les patients à risque élevé de fractures est donc très favorable : l'alendronate éviterait 700 fractures non vertébrales et 1000 fractures vertébrales cliniques pour 100.000 années patientes (1000 et 2300 respectivement en présence d'une fracture vertébrale prévalente), soit 13 à 29 fois le nombre de fractures atypiques attendues, en prenant l'incidence de 78 pour 100.000 rapportée par Dell<sup>(17)</sup>.

Même si l'étude FLEX<sup>(27)</sup> a montré, chez des femmes traitées par l'alendronate pendant 5 ans, randomisées pour poursuivre l'alendronate 5 ans de plus, le maintien de l'efficacité anti-fracturaire malgré la prolongation du traitement, il semble néanmoins de bon sens, en pratique clinique, de réévaluer l'intérêt de la poursuite des bisphosphonates après 5 ans de traitement continu. Certains ont évoqué l'intérêt de « vacances » thérapeutiques après 5 ans, avec une réévaluation de la densité minérale osseuse à des intervalles de 1 à 2 ans.

## Que faire en pratique, en cas de fracture atypique sous bisphosphonate ?

En cas de fracture complète, une intervention chirurgicale est généralement nécessaire et, dans les formes incomplètes, une fixation préventive de la fracture est à considérer. Il faut prévenir le patient d'un retard possible de la consolidation et, compte tenu de la fréquence des formes bilatérales, lui demander systématiquement des radiographies standards du fémur controlatéral voire une IRM ou une scintigraphie osseuse, de plus grande sensibilité.

En l'absence de conclusions définitives concernant la responsabilité des bisphosphonates, un consensus s'est fait sur la nécessité d'interrompre le traitement bisphosphonate pendant au moins 12 mois, et de prendre en charge les autres facteurs de risque d'ostéoporose (...et de fracture atypique) et les comorbidités. A l'arrêt du traitement, outre les recommandations d'hygiène de vie (apports calciques et vitaminique D suffisants ; lutte contre la sédentarité ; arrêt d'une intoxication alcoolotabagique), certains recommandent pour prendre en charge l'ostéoporose (et

la fracture !), l'utilisation d'agents anabolisants comme le téraparotide<sup>(28)</sup>. La prévention est essentielle et des radiographies bilatérales des fémurs doivent être demandées à tout patient ostéoporotique, a fortiori sous bisphosphonate, se plaignant de douleurs de l'aine ou de la cuisse. Ces douleurs prodromiques peuvent être prémonitoires de fractures atypiques. Il faut conseiller à nos patients de consulter en cas de douleurs inexplicables survenant dans ces territoires, sous traitement bisphosphonate.

## Epilogue : Mission Impossible aux Aventuriers de l'Agence Zéro Risque ?

Conséquence des observations de fractures atypiques sous bisphosphonates, les autorités sanitaires, en Europe comme aux USA, ont mis en garde sur la tolérance de ces traitements en administration prolongée. Elles ont conduit les Laboratoires à décrire ce risque dans le RCP et la notice informative des bisphosphonates. Autre conséquence : la levée de boucliers des

contempteurs professionnels remettant en cause le bien fondé de l'usage de ces médicaments, stigmatisant les Laboratoires « qui ont des intérêts concrets dans cette "affaire" et ne veulent pas qu'on égratigne l'image des bisphosphonates, pour maintenir les chiffres de vente » et les experts liés par « les "à-côtés" leur venant des firmes » (Cf. mes conflits d'intérêt).

La voie est étroite et la route difficile pour nous, praticiens, pris entre la nécessité et la volonté de prévenir les fractures ostéoporotiques en s'appuyant sur des traitements enfin efficaces, la difficulté à convaincre nos patients de l'intérêt de la prise régulière de leur traitement malgré l'absence de preuves « palpables » de leur efficacité et ... la notice produit (!) et l'obligation de prévenir nos patients de leurs effets secondaires potentiels, même rares, du fait de l'« ambiance médiatique » générale et de la judiciarisation rampante. ■

### Conflits d'intérêts :

Pierre Khalifa : Participation comme orateur à différents Symposia sponsorisés par l'Alliance pour une meilleure santé osseuse, Servier, Amgen, GSK

Références en page 38.



# Traitement électrothermique intra-discal de la lombalgie commune discogénique

ERIC THOMAS - Unité de Pathologie du Rachis, Département de Rhumatologie, Hôpital Lapeyronie, Montpellier

La dégénérescence discale lombaire est un phénomène quasi-universel lié à l'âge mais qui reste asymptomatique dans la plupart des cas. Parmi les sujets lombalgiques, environ 5 % ne sont pas améliorés par le traitement conservateur et peuvent justifier d'un traitement invasif par arthrodèse ou prothèse discale. Pour cette minorité de patients, la dégénérescence discale est à l'origine de douleurs chroniques importantes source de handicap, de réduction de la capacité de travail et de dégradation de la qualité de vie. Dans ces situations, l'imagerie par résonance magnétique montre une diminution du signal discal en T1 et, au contraire, une zone de haute intensité en T2 correspondant aux fissures de l'annulus, à la dégénérescence des plateaux vertébraux et au pincement discal (Figure 1). Des études histologiques suggèrent que la fissuration de l'annulus secondaire à la surcharge mécanique du disque induit une néovascularisation, une neuronisation par des fibres démyélinisées et une invasion discale de cellules de Schwann. La prolifération de cellules mastocytaires et d'un tissu de granulation favorisent la production de médiateurs inflammatoires.

La dégénérescence discale n'est pas un phénomène anodin puisque l'imagerie est compatible avec des fissures annulaires chez 40 % des lombalgiques. Leur pronostic n'est pas bon si les douleurs persistent malgré

un traitement conservateur bien conduit de plus de 3 mois. C'est chez ce type de patients que se pose le dilemme de la poursuite du traitement conservateur (avec le risque de douleurs persistantes, de modifications comportementales et de possible dépendance médicamenteuse) ou de traitement chirurgical.

Depuis quelques années, une technique peu invasive appelée annuloplastie s'est positionnée à mi-chemin entre les 2 types de traitements précédents. Le but de cette mise au point est d'en expliquer la technique, les indications et les résultats.

## Annuloplastie et IDET : les techniques

Le terme d'annuloplastie se réfère à plusieurs méthodes percutanées dont le but est d'améliorer la lombalgie discogénique par le biais d'un réchauffement de l'annulus. La technique ayant fait l'objet des plus nombreuses publications à ce jour est appelée traitement électrothermique intra-discal (IDET pour les Anglo-Saxons). L'IDET utilise un cathéter intra-discal qui est guidé radiologiquement vers la partie externe et postérieure ou postéro-latérale de l'annulus, à travers une brèche préalablement repérée. Une bobine thermo-résistive induit un réchauffement de l'annulus à une température régulée permettant de dénaturer les fibrilles de

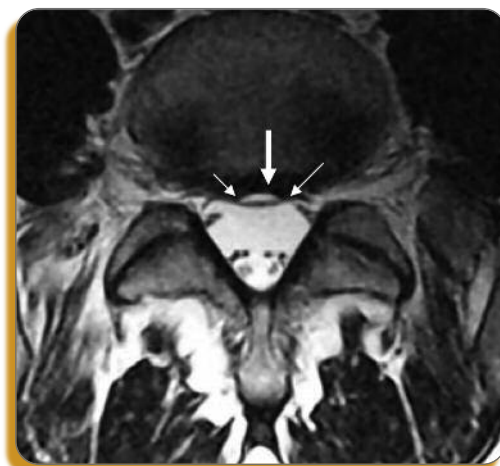


Figure 1 : IRM lombaire, séquence pondérée en T2 montrant l'hypersignal de la partie postérieure de l'annulus.

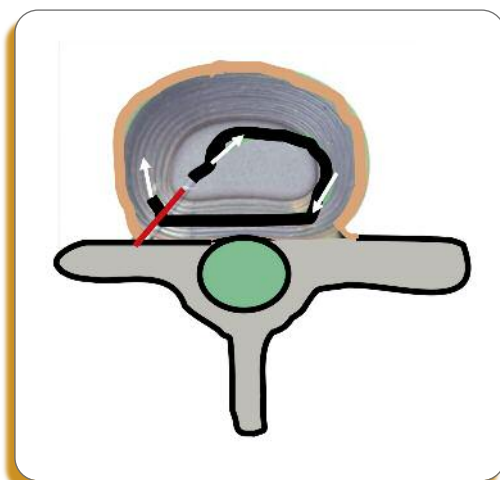


Figure 2 : IDET. Trajet intra-discal du cathéter permettant le réchauffement de l'annulus.



collagène, de cautériser le tissu de granulation et de coaguler les fibres nerveuses nociceptives (*Figure 2*).

Deux autres techniques d'annuloplastie, utilisant la radiofréquence comme source d'énergie, sont également utilisées : il s'agit de la thermocoagulation intra-discale percutanée et de la bi-acuplastie<sup>(1)</sup>. Ces techniques ne seront pas abordées ici.

## IDET : Indications

La dégénérescence discale est caractérisée initialement par une fissuration radiale des fibres internes de l'annulus et la pénétration du nucleus pulposus. Cet aspect est bien corrélé à la recrudescence des lombalgies, habituellement ressenties par le patient lors de la discographie<sup>(2)</sup>, mais pas à l'importance de la dégénérescence discale. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire peut suggérer la responsabilité d'un disque dans la génération de la lombalgie s'il existe des fissures annulaires et des zones de haute intensité du disque et des vertèbres adjacentes sur les séquences pondérées en T2. Cependant, seul le déclenchement des lombalgies habituellement ressenties par le patient lors de la discographie faible pression permet d'affirmer la responsabilité d'un disque donné.

Le candidat idéal à la réalisation de l'IDET doit donc réunir les conditions suivantes :

- lombalgie persistante depuis plus de 6 mois et ayant résisté à un traitement médical intensif de plus de 6 semaines ;
- douleurs d'origine discale attestées par l'intolérance à la position assise prolongée et augmentant à la mobilisation du rachis ;
- remaniement discal à l'IRM (zones de haute intensité discale en T2), sans diminution significative de la hauteur discale (moins de 50%) ;

- fissures annulaires radiales postéro-internes au disco-scanner ;
- test de provocation positif à la discographie.

## IDET : Revue de la littérature

Appleby et al.<sup>(3)</sup> ont conduit une méta-analyse évaluant l'efficacité de l'IDET à partir de 17 études de la littérature. Ce travail montre une amélioration significative de la douleur sur l'échelle visuelle analogique, de la capacité physique (SF36), de la dimension douleur du SF36 et de l'échelle d'Oswestry. Seules les modifications sur l'échelle d'Oswestry étaient à la limite de la significativité mais les résultats n'étaient basés que sur 3 études. Dans cette méta-analyse le taux de complications de l'IDET ressortait à 0.8%.

Andersson et coll.<sup>(4)</sup> ont comparé l'efficacité de l'IDET et de l'arthrodèse lombaire à partir de respectivement 18 et 33 études. Les résultats étaient analogues pour les 2 techniques en terme d'efficacité sur la douleur et la qualité de vie. En revanche, les complications étaient significativement plus nombreuses du côté de la chirurgie. Deux études contrôlées et randomisées ont donné des résultats divergents pour l'IDET.

Par rapport aux contrôles, Pauza et coll.<sup>(5)</sup> ont montré une amélioration significative de la douleur (36% versus 17%,  $p = 0.045$ ) et de la fonction du rachis lombaire (35% versus 12%,  $p < 0.05$ ). A noter que ces résultats étaient particulièrement significatifs compte-tenu d'un effet placebo important dans le groupe contrôle et d'un faible effectif dans chaque groupe étudié.

A l'inverse, l'équipe de Freeman n'a trouvé aucune amélioration de ces paramètres pendant toute la durée du suivi<sup>(6)</sup>. Les résultats négatifs de cette équipe pourraient s'expliquer par la sélection de patients ayant une dégéné-

rescence discale importante, des lésions associées (articulaires postérieures) et une longue durée d'évolution de la lombalgie.

Plus récemment, Assietti et coll.<sup>(7)</sup> ont suivi pendant 24 mois 50 malades ayant eu un traitement électrothermal après avoir été sélectionnés sur des critères IRM et discographiques. L'évaluation a porté sur une échelle de douleur lombaire à 11 points et sur l'indice d'Oswestry. L'échelle de Prolo a également été utilisée pour évaluer l'état fonctionnel et le coût financier. A 24 mois, la douleur et la fonction ont été significativement améliorées de 68% et 66%. Le score maximal de l'échelle de Prolo n'a été atteint, pour le critère fonctionnel, que chez 22% des malades, alors que le critère économique a été satisfaisant pour 63% d'entre eux. L'efficacité clinique globale de la technique a été jugée bonne dans 78% des cas, 39 patients sur 50 n'ayant pas été opérés.

## Conclusion

Chez les patients souffrant de discopathie discogénique rebelle au traitement médical, l'IDET peut être une alternative thérapeutique intéressante à la chirurgie, sous réserve de critères de sélection sévères des cas traités. En particulier, les lésions dégénératives discales ne doivent pas être trop évoluées et le test de la discographie doit être positif. Si ces conditions sont remplies, les patients peuvent espérer une amélioration significative de la douleur, de leur capacité physique et de leur qualité de vie. Le taux de complications de la technique reste très inférieur à celui de la chirurgie, laquelle peut être réalisée ultérieurement. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## ►►►► Que retenir

- La lombalgie discogénique peut être invalidante, malgré un traitement médical bien conduit, chez 5% des patients.
- Dans cette population, le traitement électrothermique intra-discal peut être une alternative à la chirurgie.
- Les résultats de cette technique sont en effet analogues à ceux de l'arthrodèse ou de la prothèse discale, avec moins de complications.
- La sélection des patients doit être sévère sur des critères cliniques, IRM et discographiques.

## RÉFÉRENCES

1. Kloth DS, Fenton DS, Andersson GBJ, Block JE. Intradiscal electrothermal therapy (IDET) for the treatment of discogenic low back pain: patient selection and indication for use. *Pain Physician* 2008; 11: 659-68.
2. Moneta GB, Videman T, Kaivanto K. Reported pain during lumbar discography as a function of annular ruptures and disc degeneration. A re-analysis of 833 discograms. *Spine* 1994; 19: 1968-74.
3. Appleby D, Andersson G, Totta M. Meta-analysis of the efficacy and safety of intradiscal electrothermal therapy (IDET). *Pain Med* 2006; 7: 308-16.
4. Andersson GB, Mekhail NA, Block JE. Treatment of intractable discogenic low back pain. A systematic review of spinal fusion and intradiscal electrothermal therapy (IDET). *Pain Physician* 2006; 9: 237-48.
5. Pauza KJ, Howell S, Dreyfuss P, Pelozo JH, Dawson K, Bogduk N. A randomized, placebo-controlled trial of intradiscal electrothermal therapy for the treatment of discogenic low back pain. *Spine J* 2004; 4: 27-35.
6. Freeman BJ, Fraser RD, Cain CM, Hall DJ, Chapple DC. A randomized, double-blind, controlled trial: Intradiscal electrothermal therapy versus placebo for the treatment of chronic discogenic low back pain. *Spine* 2005; 30: 2369-77.
7. Assietti R, Morosi M, Block JE. Intradiscal electrothermal therapy for symptomatic internal disc disruption: 24 month results and predictors of clinical success. *J Neurosurg Spine* 2010; 12: 320-6.

## RÉFÉRENCES de la page 31

### Fractures atypiques sous bisphosphonates

1. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et coll. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(3):1294-1301.
2. Goh S-K, Yang KY, Koh JSB, et coll. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg*. 2007; 89(3):349-353.
3. Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, et coll. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma*. 2008; 22(5):346-350.
4. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et coll. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010; 25: 2267-2294.
5. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, et coll. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int* 2010; 21: 399-408.
6. Weiss RJ, Montgomery SM, Al Dabbagh Z, et coll. National data of 6409 Swedish inpatients with femoral shaft fractures: stable incidence between 1998 and 2004. *Injury* 2009; 40: 304-308.
7. Salminen S, Pihlajamäki H, Avikainen V, et coll. Specific features associated with femoral shaft fractures caused by low-energy trauma. *J Trauma*. 1997; 43(1):117-122.
8. Mullaaji AB, Thomas TL. Low-energy subtrochanteric fractures in elderly patients: results of fixation with the sliding screw plate. *J Trauma*. 1993; 34(1):56-61.
9. Dell R, Greene D, Ott S, et coll. A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009 ASBMR 2010 Annual Meeting, Toronto, Canada.
10. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies. *Bone*. 2010; 47(2):169-180.
11. Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, et coll. Low energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma*. 2008; 22: 346-350.
12. Compston JE. Bisphosphonates and atypical femoral fractures: A time for reflection. *Maturitas* 2009 (doi:10.1016/j.maturitas.2009.11.002)
13. Ekstrom W, Nemeth G, Samnegard E, et coll. Quality of life after a subtrochanteric fracture: a prospective cohort study on 87 elderly patients. *Injury*. 2009; 40(4): 371-376.
14. Lenart BA, Lorch DG, Lane J. Atypical fractures of the femoral diaphysis in Postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1304-1306.
15. Wernecke G, Namduri S, DiCarlo EF, et coll. Case report of spontaneous, nonspinal fractures in a multiple myeloma patient on long-term pamidronate and zoledronic acid. *HSS J* 2008; 4:123-127.
16. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, et coll. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20:1353-1362.
17. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res*. 2009; 24(6): 1095-1102.
18. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients during long-term alendronate therapy: expanded and extended national register-based cohort study 37th European Symposium on Calcified Tissues (ECTS 2010), Glasgow, Scotland, United Kingdom.
19. Vestergaard P, Schwartz F, Rejnmark L, et coll. Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int*. 2010 (in press).
20. Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, et coll. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res*. 2010 (in press).
21. Black DM, Kelly MP, Genant HK, et coll. HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1761-1771.
22. Kwek EBK, Goh SK, Koh JSB, et coll. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury*. 2008; 39(2): 224-231.
23. Gladnick BP, Donnelly E, Lorch D, et coll. The effect of long-term bisphosphonates use on bone quality. American Association of Orthopedic Surgeons (AAOS) 2010 Annual Meeting: Abstract 241 (presented March 10, 2010).
24. Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop*. 2009; 80(4): 413-415.
25. Rizzoli R, Akesson K, Buxsein M, et coll. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int*. 2010 (in press).
26. Bone HG, Hosking D, Devoelaer JP, et coll., Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004; 350(12): 1189-1199.
27. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et coll. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006; 296(24): 2927-2938.
28. Sellmeyer DE. Atypical fractures as a potential complication of long-term bisphosphonate therapy. *JAMA*. 2010; 304(13): 1480-1484.

## Interview - Congrès Asie-Pacifique sur l'Ostéoporose

QUESTIONS DE PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Hôpital Delafontaine, Saint Denis

RÉPONSES DU DR LAURENT BENHAMOU - Service de Rhumatologie à Orléans

Chef de service d'Hôpital de Jour - Directeur de l'Unité INSERM U58 (unité d'Orléans) dédiée à l'os.

> En décembre dernier, vous avez présenté en première mondiale à Singapour, lors du 1er Congrès Asie-Pacifique sur l'ostéoporose, les résultats d'une étude sur 10 ans du traitement de l'ostéoporose par le ranélate de strontium. Est-ce que vous pouvez nous donner les grands axes de cette étude depuis son commencement ?

**LB :** A ma connaissance, il y a vraiment très peu de traitements dont les études aient ce recul.

Nous fêtons ici un anniversaire intéressant et original concernant 233 femmes qui ont atteint 10 ans de traitement ininterrompu par ranélate de strontium.

> Quelle est la méthodologie ?

**LB :** La méthodologie démarre avec les études Soti et Tropos qui sont les études pivots. Soti correspondait à une étude fracture vertébrale des femmes ménopausées mais un peu plus jeunes, et Tropos femmes plus âgées ayant toutes une ostéoporose. Tropos étant plus ciblée sur les fractures non vertébrales.

> Est-ce que vous pouvez nous rappeler les premiers résultats ?

**LB :** Les résultats à 5 ans montrent une réduction significative des fractures. Déjà ce qui est original c'est qu'il y a très peu d'étude qui ont un design

versus placebo pendant 5 ans. Le risque relatif de fracture vertébrale était diminué de manière significative et pareillement pour les fractures non vertébrales. Dans l'étude Tropos, concernant la fracture de hanche notamment, le résultat était significatif pour un sous groupe de femme qui avaient plus de 74 ans et moins de -2,4 de T score en densité.

> Qu'est ce qui a distingué le deuxième pool de patientes du premier ?

**LB :** Il n'est pas bien sûr éthique de traiter indéfiniment par placebo. Donc au bout de 5 ans, toutes les femmes qui souhaitaient continuer ont été mises sous traitement actif. Ainsi distingue-t-on un groupe qui a fait 5-8 ans. Dans le groupe qui est arrivé à 8 ans il y avait 603 femmes et sur ces 603 femmes certaines avaient pris du ranélate de strontium et d'autres du placebo. On n'a gardé pour l'extension dont on parle aujourd'hui que celles qui n'avaient pas pris de placebo. Ce sont donc celles qui étaient traitées par ranélate de strontium depuis le début qui ont été engagées dans une étude 8-10 ans. Ce sont ainsi 233 femmes qui ont démarré à 8 ans. L'analyse a été faite en intention de traiter c'est-à-dire qu'ont été comptées pour l'étude toutes celles qui avaient pris au moins un sachet de ranélate de strontium à partir de 8 ans et qui avaient eu au moins une

évaluation de fracture vertébrale et une évaluation de densité à 8 ans et à la sortie de l'étude, autant que possible à 10 ans.

> Parlez-nous de la compliance et des éventuels biais ?

**LB :** Déjà on retiendra d'abord une bonne compliance. En effet, celles qui ont accepté de rentrer dans cette étude, arrivées jusqu'à 8 ans étaient fidèles et motivées d'où cette bonne compliance dans cette extension 8-10 ans. Ensuite, il a été vérifié que les femmes qui entraient dans l'extension 8-10 ans étaient comparables à celles qui étaient rentrées dans l'étude du début. En fait, il n'y a pas de différence ni sur l'âge ni sur l'index de masse corporelle ni sur la densité ni sur l'incidence fracturaire. Ni de différence significative entre celles qui rentrent dans l'étude 8-10 ans et celles qui étaient rentrées dans Soti Tropos (sauf l'âge bien entendu puisqu'elles ont vieilli).

> Quels sont les résultats ?

**LB :** On ne peut évidemment pas parler de supériorité au placebo puisqu'il n'y a plus de placebo. Par contre on peut comparer dans cette population l'incidence fracturaire entre 5 et 10 ans à l'incidence fracturaire entre 0 et 5 ans. Chez ces 233 femmes on a regardé combien il y a eu de fractures vertébrales, non vertébrales, à 5-10 ans

et combien il y en a eu à 0-5 ans. On ne relève pas de différence significative entre 5-10 ans et 0-5 ans concernant les fractures vertébrales, les fractures non vertébrales et toutes fractures confondues. Et donc bien sûr ces chiffres de 0-5 ans étaient préalablement meilleurs que ceux du placebo, il y avait moins de fracture que sous placebo mais là c'est une comparaison indirecte.

**> Est ce que le résultat à 10 ans change la place de l'indication du Ranélate de strontium dans notre pratique courante ?**

**LB :** Je pense que c'est très important chez une malade de pouvoir s'appuyer sur une étude solide.

On se pose la question jusqu'à quand traiter ces femmes ?, combien de temps les traiter ?, sachant que la seule réponse possible est la durée d'étude. Ici la densité continue à augmenter jusqu'à la dixième année et l'incidence fracturaire reste comparable à ce qu'il y avait eu les 5 premières années ce qui veut dire qu'il n'y a pas d'épuisement de l'effet. Enfin, en matière de sécurité, il n'y a pas eu d'effet indésirable extraordinaire. On note même un peu moins d'effet gastro-intestinal qu'au début de l'étude. Mais bien entendu, la tolérance à long terme est plutôt à attendre de la pharmacovigilance ou des cohortes observationnelles plus vastes.

**> Avez-vous tout dit sur cette étude ?**

**LB :** On a fait aussi une approche originale en matière de fracture qui est de recréer un groupe placebo. Certes, cela n'a pas la même valeur que quand vous les avez traitées versus placebo tiré au sort, cependant pourquoi ne pas recréer un groupe placebo en regardant dans le groupe placebo de l'étude Tropos, les femmes qui avaient le même index FRAX à l'entrée dans l'étude que les 233 qu'on a mis dans cette

extension. Et pour donner de la puissance statistique on a essayé de trouver 2 femmes qui avaient le même index FRAX pour 1 qui rentrait dans l'extension. Ainsi a-t-on pu reconstituer un groupe placebo de 458 femmes qui sont extraites du groupe placebo de Tropos et on les a comparées en terme d'incidence fracturaire. On constate alors que l'incidence fracturaire est significativement plus basse dans le groupe ranélate de strontium extension entre 8 et 10 ans que ce qui était observé dans le groupe placebo apparié avec cette population.

**> Finalement dans notre batterie de traitement, le ranélate de strontium se situe-t-il en première intention comme les biphosphonates ?**

**LB :** C'est une question qui m'a été posée à l'issue de la présentation, à quelles femmes donner ce traitement ? La réponse précise à la question n'est pas dans cette étude mais dans d'autres, celles dans lesquelles on a étudié par sous groupes les femmes entre 50 et 65 ans, au-delà de 65 ans, au-delà de 75 ans, celles qui ont une densité très basse, moins basse, ostéopénique, celles à index de masse corporelle élevée, celle qui avaient des incidences fracturaire ou pas. Finalement, il n'y a pas de différence d'efficacité majeure. C'est-à-dire que toutes les femmes ménopausées ostéoporotiques peuvent bénéficier de ce traitement. Il n'y a donc pas de population cible au ranélate de strontium. On peut le donner à n'importe quel profil de femme à partir du moment où elles ont une ménopause et une ostéoporose que ce soit en 1<sup>ère</sup> ou en 2<sup>ème</sup> intention.

**> Quid du calcium et de la vitamine D avec ou sans Protélos® ?**

**LB :** Le calcium et la vitamine D sont incontournables. On ne peut pas prétendre prendre en charge l'ostéo-

porose si on n'a pas préalablement corrigé les insuffisances et les carences en vitamine D et éventuellement en calcium. Et l'accent est mis actuellement sur le fait que les insuffisances et carence vitaminique D constituent un fléau à l'échelle nationale et mondiale. Dans cette étude, pour revenir au ranélate de strontium, il y a eu une phase préalable d'entrée dans l'étude de quelques semaines ou quelques mois pendant lesquels on réajustait le capital vitaminique D et toutes les femmes étaient rentrées en étant préalablement ajustées quelles soient mises sous placebo ou sous ranélate de strontium. Pendant l'étude cet aspect était suivi, « monitoré ». En pratique quotidienne, il faut faire de même et de très près quels que soient les femmes et leurs traitements, cela fait partie de notre mission médicale.

**> Durant ce congrès a été évoquée la fameuse polémique du lien entre trop de calcium et l'athérosclérose. Qu'en pensez-vous ?**

**LB :** C'est vrai qu'on met l'accent maintenant beaucoup plus sur la vitamine D parce qu'il y a eu ce pavé dans la marre du risque d'aggraver l'athérosclérose avec le calcium. En matière de calcium je crois que le plus important c'est de se rapprocher de la physiologie. Si vous avez une femme qui prend suffisamment de laitage tous les jours c'est peut être même pas la peine de lui en donner. Si vous en avez une qui en prend raisonnablement peut être que 500 mg suffise et qu'on n'est pas obligé de donner 1g/j. C'est la logique en matière de calcium et de vitamine D. On corrige des insuffisances, on corrige des carences, on n'est pas là pour instaurer un traitement sans regarder ce qu'il y a préalablement. Actuellement le GRIO est en train de travailler aux recommandations concernant la vitamine D. Là aussi c'est sûr qu'il y a un besoin, qu'il y a beaucoup d'insuffisance, beaucoup de

carence mais ce n'est pas une raison pour aller trop loin dans l'autre sens. Je le répète : on recommande d'essayer de positionner les gens dans une situation physiologique.

**> Quand on analyse nos patients et leur vitamine D même la fourchette du taux normal est assez large, 30 à 70. Certains auteurs préconisent plus vers 70 que vers 30, juste au dessus de 30 ne suffirait pas. Que faut-il en penser en pratique courante ?**

**LB :** Ce qui se dit actuellement est qu'il faut essayer de positionner les patients dans les zones souhaitées et souhaitables. Je crois que déjà si vous avez ramené la majorité de vos patients entre 30 et 50 ng/ml vous avez fait un très beau travail. Il ne faut pas essayer forcément de les situer vers 70.

**> Toujours à propos de la vitamine D en Asie, comment analysez-vous le contraste entre une carence en vitamine D majeure et pourtant un taux d'ensoleillement important ?**

**LB :** Oui, c'est un paradoxe, mais il suffit d'aller voyager un peu dans ces pays là pour comprendre. Comme vous le savez, dans les pays de soleil personne ne va au soleil justement. Les gens n'ont qu'un seul souci c'est de se cacher et d'aller vers le trottoir à l'ombre pour ne pas prendre un coup de soleil. En Corée

par exemple, il est chic d'avoir la peau la plus blanche possible. Dans certains pays du Moyen Orient des vêtements couvrants, le port du voile, jouent un rôle également. Puis il y a le changement de mode vie sociétale, il faut en tenir compte du fait que plus le niveau socio-économique s'élève, plus l'homme devient citadin, plus il y a d'ostéoporose. Les chiffres épidémiologiques présentés à Singapour l'attestent. A contrario, l'ostéoporose est fréquente dans les classes sociales défavorisées probablement pour des raisons d'hygiène générale, de nutrition, etc. Fromages et laitages sont des denrées chères en Asie.

**> Vous avez été un pionnier dans l'analyse fractale, où en est-on à ce sujet ?**

**LB :** Il y a actuellement beaucoup de développement autour de la micro architecture osseuse. L'analyse fractale de texture qu'on a mise au point se veut un outil extrêmement simple, applicable à de vaste population et finalement il y a un appareillage radiologique qui s'est créé autour de cette possibilité et qui a aussi d'autres applications sur la macro-architecture etc. Donc, mon idée, qui existe depuis très longtemps, est qu'on devrait pouvoir ajouter au risque densitométrique, un risque de micro-architecture, macro-architecture et je pense que peu à peu cette évaluation

va trouver sa place. On a eu beaucoup d'études transversales et actuellement on démarre une cohorte prospective. Donc le travail va s'argumenter de mieux en mieux et l'idée est que peu à peu le rhumatologue ou tous les spécialistes intéressés vont avoir à leur disposition des outils un peu plus riches que la densitométrie toute seule.

**> Quelle est la perspective ?**

**LB :** La perspective c'est, par exemple ajouter à une densitométrie un index de géométrie osseuse sur la hanche. Beaucoup d'études sont en cours maintenant. L'orientation à laquelle nous avons cru depuis le début c'est de faire une radiographie et de tirer de cette radiographie une analyse de texture qui soit représentative de la micro architecture. On l'a fait pendant longtemps sur le talon parce qu'au début on a eu peur que la hanche amène des causes d'erreurs liées aux parties molles avoisinantes. Maintenant on a les moyens de s'affranchir de ces difficultés et on va proposer des outils sur la hanche que l'on va appliquer à notre cohorte prospective sur 3 à 5 ans. La recherche impose énormément de patience mais c'est le prix à payer pour une validation maximale des outils proposés. ■

Propos recueillis par Patrick Sichère  
(pas de conflit d'intérêts)



## Roche ouvre la voie de la médecine personnalisée dans la polyarthrite rhumatoïde

Premier investisseur mondial en recherche et développement tous secteurs d'activités confondus, Roche s'attache à comprendre les causes biologiques des maladies pour en améliorer le diagnostic et développer des traitements efficaces et sûrs ? Sa double expertise Pharma/diagnostic fait de Roche l'un des acteurs les mieux placés pour développer la médecine personnalisée.

Identifier des profils biologiques de malades susceptibles de bénéficier d'une biothérapie avec le meilleur rapport efficacité/tolérance, développer l'utilisation des techniques d'imagerie et impliquer davantage le patient formé dans sa prise en charge, sont trois défis majeurs de la rhumatologie.

- En 2010, parmi les nouvelles recommandations de sociétés savantes internationales (EULAR, ACR), il est indiqué de tenir compte de la présence d'auto-anticorps FR et/ou d'anti-CCP dans le diagnostic et le choix de la stratégie thérapeutique.
- Chez les patients en échec ou intolérants aux anti-TNF, la présence de FR et/ou d'anti-CCP peut orienter la décision thérapeutique.
- Dans la polyarthrite rhumatoïde, la validation de nouveaux biomarqueurs faciles à rechercher pourrait améliorer la prise en charge du patient à toutes les étapes, depuis le diagnostic jusqu'au choix du traitement, afin de faire de la médecine personnalisée une réalité en rhumatologie.

*D'après une conférence de presse de Roche*

## Extension d'indication pour Humira® (Abbott)

Abbott vient d'obtenir l'approbation des Autorités européennes pour une **extension d'indication de son AMM HUMIRA® (adalimumab) dans le traitement de l'Arthrite Juvénile Idiopathique (AJI) pour les enfants et adolescents âgés de 4 à 12 ans.**

Humira® en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'adolescent de 13 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Humira® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

La tolérance et l'efficacité d'Humira ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle en groupes parallèles menée chez 171 enfants et adolescents (de 4 à 17 ans) présentant une AJI polyarticulaire. Dans la phase de pré-inclusion en ouvert (PI-O), les patients ont été stratifiés en deux groupes : patients traités par MTX (méthotrexate) ou non traités par MTX.

*D'après un communiqué de presse de ABBOTT*

## AMM Européenne pour XIAPEX® (collagenase de clostridium histolyticum) dans le traitement de la maladie de Dupuytren chez les patients adultes ayant une corde palpable

Pfizer a obtenu de la Commission Européenne pour XIAPEX® (*collagénase Clostridium histolyticum*), dans le traitement de la maladie de Dupuytren chez les patients adultes ayant une corde palpable. La collagénase de *Clostridium histolyticum* est le premier traitement injectable ayant obtenu une autorisation en Europe pour le traitement de cette maladie, à ce jour essentiellement chirurgical.

La maladie de Dupuytren affecte environ 500 000 personnes en France. Il s'agit d'une fibrose progressive de la paume de la main et de la face palmaire des doigts. Au stade précoce de la maladie, apparaissent des nodules constitués de cellules productrices de collagène qui peuvent évoluer vers la constitution de « cordes » entraînant une flexion irréductible des doigts alors pliés en permanence vers l'intérieur de la paume. Cette contracture d'un ou de plusieurs doigts peut rendre difficile, l'accomplissement des tâches quotidiennes. 3

L'AMM européenne de Xiapex®, repose sur les résultats de deux études pivot, CORD I et CORD II (*Collagenase Option for Reduction of Dupuytren's, Option Thérapeutique pour le traitement de la maladie de Dupuytren*).

*D'après un communiqué de Presse de PFIZER*