

Déclaration consensuelle canadienne sur le traitement optimal de la polyarthrite rhumatoïde précoce

Vivian P. Bykerk, Murray Baron, Gilles Boire, Boulos Haraoui, Majed Khraishi, Sharon LeClercq, Janet E. Pope, Edward C. Keystone

INTRODUCTION

Un sous-comité d'experts du comité thérapeutique de la Société canadienne de rhumatologie (SCR) a été formé pour préparer une déclaration consensuelle au sujet du traitement optimal de la polyarthrite rhumatoïde précoce. L'objectif du sous-comité était de déterminer les enjeux importants dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde d'apparition récente et d'en arriver à un consensus sur les principes directeurs afin d'améliorer les résultats thérapeutiques chez les patients atteints de la maladie. La revue de la littérature s'est penchée sur des publications (issues d'une recherche documentaire dans les bases de données MEDLINE, EMBASE, HEALTHSTAR et CINAHL, via OVID, à l'aide des mots clés « *early rheumatoid arthritis* ») et des résumés provenant des réunions récentes de l'American College of Rheumatology (ACR) et de la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR). Les recommandations qui sont énumérées dans le présent document ne doivent pas être considérées comme des lignes directrices, car des études comparatives avec répartition aléatoire des sujets et portant sur les agents les plus récents pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde précoce sont encore en cours. Les recommandations mentionnées devraient plutôt servir à reconnaître qu'il existe peut-être une « fenêtre » dans laquelle le traitement énergique précoce de la polyarthrite rhumatoïde d'apparition récente peut avoir des effets bénéfiques importants et durables.

CONTEXTE

Apparition précoce des lésions articulaires dans la polyarthrite rhumatoïde. La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire générale au cours de laquelle une synovite proliférante entraîne la destruction des os et des cartilages, des difformités articulaires et une incapacité fonctionnelle grave. Une grande quantité de données scientifiques montrent que les lésions articulaires constituent un phénomène précoce et qu'elles s'aggravent inexorablement avec le temps si leur traitement est inadéquat. Des études récentes ont d'ailleurs montré que les érosions articulaires surviennent tôt dans la polyarthrite rhumatoïde et que jusqu'à 93 % des patients peuvent présenter des anomalies radiologiques moins de deux ans après l'apparition de la maladie¹. Le taux de progression radiologique est plus rapide lors de la première année de maladie². Les radiographies peuvent se révéler inefficaces lorsque vient le temps d'identifier clairement les érosions précoces, alors que l'imagerie par résonance ma-

gnétique (IRM) est plus sensible à cet égard, les érosions pouvant être décelées par cette méthode dans les quatre mois qui suivent l'apparition de la maladie^{3,4,5}.

Apparition rapide de l'incapacité physique dans la polyarthrite rhumatoïde. Un nombre important de patients atteints de la maladie vont rapidement voir apparaître une détérioration sur le plan fonctionnel, et presque 50 % d'entre eux doivent cesser de travailler dans les dix années suivant le diagnostic⁶. Une maladie grave est aussi associée à un risque de décès prématuré^{7,8}.

Enjeux du diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde. L'établissement d'un diagnostic définitif de polyarthrite rhumatoïde dans les mois suivant le début de la maladie est ardu. En effet, seulement 30 % des patients présentent un facteur rhumatoïde positif. En outre, il se peut que certains patients ne répondent pas à quatre critères ou plus de l'ACR. Ces critères n'ont pas été conçus pour le diagnostic, mais pour la classification, et ils ont été élaborés auprès de patients chez qui la maladie en était au dernier stade. Le dépistage des autres autoanticorps associés à la polyarthrite rhumatoïde dans l'arthrite indifférenciée reste encore expérimental, même si cette approche est prometteuse⁹. Il n'existe toujours pas de prédicteurs précoces validés de la maladie dégénératrice progressive¹⁰. La probabilité qu'une polyarthrite rhumatoïde indifférenciée, mais soupçonnée, se transforme en polyarthrite rhumatoïde réelle prouvée par la présence de lésions articulaires sur les radiographies est bien plus faible dans les trois premiers mois de la maladie¹¹. Il est donc important que les patients atteints d'une arthrite inflammatoire depuis au moins deux ou trois mois soient examinés par un spécialiste en soins arthritiques.

Étant donné que la polyarthrite rhumatoïde frappe approximativement 1 % de la population adulte, environ 300 000 personnes en souffrent vraisemblablement au Canada. Il se peut également que 50 % des patients atteints de la maladie n'aient jamais consulté un spécialiste en soins arthritiques¹². Les listes d'attente des rhumatologues sont longues, et ceux-ci ne peuvent souvent voir un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde précoce que si cette dernière a été diagnostiquée par le médecin de famille et que si celui-ci a adressé le cas en précisant son caractère urgent. Il n'existe aucun questionnaire de dépistage validé susceptible d'être utilisé par les autres professionnels de la santé pour diagnostiquer la polyarthrite rhumatoïde. La présence d'une synovite persistante à l'examen physique reste l'outil diagnostique le plus fiable pour les patients ayant besoin d'une orientation urgente. La reconnais-

sance précoce d'une synovite persistante par le médecin de famille est par conséquent cruciale pour l'orientation rapide vers un spécialiste et pour l'instauration d'un traitement avec un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM).

RAISON D'ÊTRE DU TRAITEMENT OPTIMAL RAPIDE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE PRÉCOCE

L'augmentation importante du taux de mortalité associé à la polyarthrite rhumatoïde grave et les données récentes montrant l'apparition précoce de lésions articulaires et d'une détérioration sur le plan fonctionnel ont conduit à un changement important du paradigme thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.

Un certain nombre de stratégies thérapeutiques permettant une maîtrise plus rapide de la maladie ont été mises de l'avant, dont (i) l'usage précoce des ARMM; (ii) les traitements d'association avec les ARMM traditionnels; (iii) le traitement d'association méthotrexate (MTX) + agents biologiques (en particulier les antagonistes du facteur onconécrosant [TNF]).

Le concept d'une « fenêtre » dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde est issu des observations laissant croire que l'usage précoce des ARMM est plus efficace que leur emploi plus tard au cours de la maladie¹³. Les données à l'appui du concept proviennent de plusieurs études montrant que même un bref retard dans l'instauration du traitement avec les ARMM peut compromettre les résultats thérapeutiques à long terme dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde^{14, 15, 16}.

Traitement d'association avec des ARMM dans la polyarthrite rhumatoïde précoce. Une stratégie thérapeutique récente dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde consiste en un traitement d'association précoce avec des ARMM. En effet, deux études ont montré qu'une trithérapie avec des ARMM réduit davantage les lésions articulaires qu'une bithérapie ou qu'une monothérapie^{15, 17}. De même, des stéroïdes à doses élevées en association avec la sulfasalazine et le MTX dans un régime thérapeutique avec diminution des doses par palier ont eu un effet durable sur la réduction de la progression radiologique¹⁸. Considérées ensemble, les données appuient le concept selon lequel un traitement énergique et précoce de la polyarthrite rhumatoïde peut avoir des bienfaits significatifs à long terme sur la courbe de progression.

Traitement d'association agents biologiques + MTX dans la polyarthrite rhumatoïde précoce. Étant donné les observations selon lesquelles l'usage précoce et énergique des ARMM traditionnels limite significativement la progression de la polyarthrite rhumatoïde, on a décidé d'évaluer récemment les effets des agents biologiques au début de la polyarthrite rhumatoïde. Ainsi, les bienfaits de l'éta nercept ont été examinés dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde précoce par rapport au MTX augmenté rapidement à des doses élevées. Bien que l'on ait observé des différences modestes quant à l'efficacité clinique et radiologique sur une période de 24 mois, les courbes divergentes de la progression radiologique appuient fortement la probabilité que la poursuite du traitement avec le MTX, même chez les patients qui répondent au traitement, pourrait ne pas procurer des bienfaits thérapeutiques optimaux, contrairement au traitement avec l'éta nercept. Cette étude a aussi établi un précédent en ayant recours au MTX à des doses rapidement augmentées et administrées par voie orale ou parentérale pendant la première phase de la maladie. Récemment, un traitement d'association MTX à dose élevée + infliximab pour la polyarthrite rhumatoïde précoce a été associé à des effets bénéfiques importants sur le plan clinique et radiologique, et ce, par comparaison à la mono-

thérapie¹⁹. Ces constatations vont dans le même sens que les données obtenues dans les cas de polyarthrite rhumatoïde tardive où l'association de MTX et d'éta nercept a aussi été associée à de meilleurs résultats cliniques et radiologiques que la monothérapie²⁰. Les données des deux études ont montré que les sujets de tous les groupes ont retiré des bienfaits cliniquement significatifs, mais que ceux du groupe qui a reçu le traitement d'association ont présenté une plus grande amélioration, comme en témoigne le nombre plus important de sujets qui ont présenté une réponse ACR 50 et ACR 70.

Par ailleurs, trois analyses de sous-ensembles appuient le concept de « fenêtre » et montrent qu'un usage précoce des antagonistes du TNF (éta nercept, infliximab et adalimumab) est plus efficace qu'un usage ultérieur. Une analyse rétrospective comparant des sujets ayant reçu de l'éta nercept lors de la phase précoce de la maladie et des sujets ayant reçu le même médicament lors de la phase avancée a montré une amélioration importante au chapitre de la détérioration fonctionnelle associée au traitement administré tôt²¹. Qui plus est, une analyse *post hoc* des données de l'étude ATTRACT (*Anti-TNF Therapy in RA with Concomitant Therapy*) a aussi révélé un ralentissement significatif de la progression radiologique chez les groupes atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce et recevant le traitement d'association infliximab + MTX, et ce, malgré la propension à une progression importante de la maladie chez les sujets du groupe témoin recevant le MTX en monothérapie²². Une analyse récente des données provenant d'une étude sur l'adalimumab a montré une plus grande amélioration des signes et des symptômes de la maladie, une réduction significative de la détérioration sur le plan fonctionnel et une diminution de la progression radiologique chez les sujets qui souffraient de polyarthrite rhumatoïde depuis moins de deux ans, par rapport à ceux qui en souffraient depuis plus longtemps²³.

EFFICACITÉ COMPARATIVE DES NOUVELLES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Afin d'évaluer l'efficacité des nouvelles approches thérapeutiques dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde précoce, une comparaison directe de quatre stratégies thérapeutiques (traitement d'association, traitement avec diminution des doses par palier, traitement avec augmentation des doses par palier et traitement séquentiel) a été effectuée²⁴. Les résultats appuient l'hypothèse selon laquelle les stratégies énergiques, comme l'instauration d'un traitement d'association infliximab + MTX à doses élevées, équivalent à un traitement d'association stéroïdes à doses élevées + sulfasalazine et MTX (régime avec diminution des doses par palier). Les deux traitements énergiques ont permis d'atteindre une réponse clinique plus rapidement que les traitements séquentiels et que les traitements traditionnels avec augmentation des doses par palier, en plus de se révéler supérieurs sur le plan radiologique.

RÉSUMÉ

Un consensus général s'est dégagé sur les points suivants :

1. les lésions articulaires surviennent tôt au cours de la maladie;
2. le traitement énergique et précoce de la polyarthrite rhumatoïde a un effet durable sur la prévention des lésions articulaires et, par conséquent, sur la capacité fonctionnelle à long terme;
3. les obstacles au traitement précoce approprié peuvent inclure :
 - le délai avant que les patients consultent pour leurs symptômes;

- la difficulté des omnipraticiens à reconnaître le problème;
 - le délai avant d'orienter le patient vers un rhumatologue;
 - le délai avant que les rhumatologues voient les patients qui leur sont adressés;
 - le délai avant que les rhumatologues diagnostiquent la maladie;
 - le délai avant que les rhumatologues instaurent un traitement approprié;
 - le refus du diagnostic de la part du patient et sa non-adhésion aux régimes thérapeutiques proposés;
 - le traitement inadéquat choisi par les rhumatologues et par d'autres spécialistes des soins arthritiques;
 - les restrictions de remboursement des régimes provinciaux et privés d'assurance médicaments.
4. Un traitement énergique dans les trois premiers mois de la maladie doit être réservé aux patients présentant des facteurs de risque précis et évalués par des spécialistes qualifiés en soins arthritiques.

Ce sous-comité recommande par conséquent :

1. d'instaurer le plus tôt possible le traitement avec les ARMM chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce, c'est-à-dire deux ou trois mois après le diagnostic, sachant que les patients ne répondront pas tous aux critères de l'ACR pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde;
2. d'adresser rapidement le patient à un spécialiste en soins arthritiques (habituellement un rhumatologue) pour la confirmation du diagnostic, la classification des risques et l'instauration d'un traitement optimal;
3. de s'assurer que les patients soient suivis régulièrement par leur spécialiste en soins arthritiques afin que ce dernier puisse surveiller étroitement l'ampleur de l'inflammation articulaire (la fréquence idéale des visites reste encore à déterminer)²⁵;
4. d'entreprendre d'autres recherches sur les causes des obstacles au traitement précoce, y compris sur la mesure dans laquelle les médecins de famille reconnaissent la synovite persistante;
5. d'encourager les rhumatologues à voir rapidement les patients qui leur sont adressés en raison d'une polyarthrite rhumatoïde d'apparition nouvelle. Parmi les autres stratégies auxquelles on peut avoir recours pour surmonter les obstacles, on compte : la sensibilisation du public au sujet de la polyarthrite rhumatoïde; une plus grande formation des médecins de famille pour qu'ils puissent reconnaître les subtilités de la synovite et la nécessité d'une orientation rapide à un spécialiste et d'un traitement précoce; l'établissement de critères de remboursement pour les programmes d'assurance médicaments provinciaux et privés afin que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce aient un accès acceptable, rapide et équitable à tous les ARMM, y compris aux agents biologiques.

Références

1. VAN DER HEIJDE, D. M. « Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis », *Br J Rheumatol* 1995;34 Suppl 2:74-8.
2. FUCHS, H. A. et coll. « Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease », *J Rheumatol* 1989; 16(5):585-91.
3. MCQUEEN, F. M. et coll. « Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset », *Ann Rheum Dis* 1998;57(6):350-6.
4. SAVNIK, A. et coll. « Magnetic resonance imaging of the wrist and finger joints in patients with inflammatory joint diseases », *J Rheumatol* 2001; 28(10):2193-200.
5. SAVNIK, A. et coll. « MRI of the wrist and finger joints in inflammatory joint diseases at 1-year interval: MRI features to predict bone erosions », *Eur Radiol* 2002;12(5):1203-10. Epub 2001 Sep 25.
6. FELTS, W. et E. YELIN. « The economic impact of the rheumatic diseases in the United States », *J Rheumatol* 1989;16(7):867-84.
7. WOLFE, F. et coll. « The mortality of rheumatoid arthritis », *Arthritis Rheum* 1994;37(4):481-94.
8. GABRIEL, S. E., CROWSON, C. S. et W. M. O'FALLON. « Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? [see comment] », *J Rheumatol* 1999;26(12):2529-33.
9. VAN GAALEN, F. A. et coll. « Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study », *Arthritis Rheum* 2004;50(3):709-15.
10. VISSER, H. et coll. « How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. [see comment] », *Arthritis Rheum* 2002; 46(2):357-65.
11. QUINN, M. A. et coll. « Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol », *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3039-45.
12. LACAILLE, D. et R. S. HOGG. « The effect of arthritis on working life expectancy », *J Rheumatol* 2001;28(10):2315-19.
13. BOERS, M. « Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis », *Arthritis Rheum* 2003;48(7):1771-4.
14. TSAKONAS, E. et coll. « Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study », *J Rheumatol* 2000;27(3):623-9.
15. MOTTONEN, T. et coll. « Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial », *Lancet* (North American Edition) 1999;353(9164):1568-73.
16. ANDERSON, J. J. et coll. « Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration », *Arthritis Rheum* 2000;43(1):22-9.
17. CALGUNEI, M. et coll. « Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis », *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(6):699-704.
18. LANDEWE, R. B. et coll. « COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention », *Arthritis Rheum* 2002;46(2):347-56.
19. SMOLEN, J. S. et coll. « Treatment of early rheumatoid arthritis with infliximab plus methotrexate or methotrexate alone: preliminary results of the ASPIRE trial », *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl 1):64. (résumé)
20. KLARESKOG, L. et coll. « Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial », *Lancet* 2004; 363(9410):675-81.
21. FLEISCHMAN, EULAR 2003.
22. BREEDVELD, F. C. et coll. « Infliximab in active early rheumatoid arthritis », *Ann Rheum Dis* 2004;63(2):149-55.
23. KEYSTONE, E. C., HARAOUI, B. et V. P. BYKERK. « Role of adalimumab in the treatment of early rheumatoid arthritis », *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5 Suppl 31):S198-9.
24. DE VRIES-BOUWSTRA, J. K. et coll. « Clinical and radiological outcomes after one-year follow-up of the BeSt Study, a randomized trial comparing four different treatment strategies in early rheumatoid arthritis (RA) », late-breaking abstracts, program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting, 23-28 octobre 2003, Orlando (Floride). (résumé SLB18)
25. GRIGOR, C. et coll. « Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study); a single-blind randomised controlled trial », *Lancet* 2004;364:263-9.