



Université Lille 2  
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Résultats comparatifs de rotations de biothérapies non anti-TNF $\alpha$  dans  
la Polyarthrite Rhumatoïde**

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2014 à 18 heures  
Au Pôle Recherche  
**Par Tristan PASCART**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Bernard CORTET**

**Monsieur le Professeur David LAUNAY**

**Monsieur le Professeur Vincent GOEB**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Eric HOUVENAGEL**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

ACR	American College of Rheumatology
AMM	Autorisation de mise sur le marché
DAS	disease activity score
DMARD	disease-modifying anti-rheumatic drug
DM	dérouillage matinal
EULAR	European League Against Rheumatism
EVA	échelle visuelle analogique
LDA	low disease activity
RN	réveils nocturnes
PR	polyarthrite rhumatoïde
SFR	Société Française de Rhumatologie
VS	vitesse de sédimentation (première heure)

## TABLE DES MATIERES

Résumé .....	11
Introduction .....	13
Objectifs .....	24
Matériels et méthodes.....	25
A. Patients .....	25
1. Eligibilité .....	25
2. Méthode de recherche des patients.....	25
B. Evaluation des traitements.....	26
1. Critère principal de jugement .....	26
2. Critères secondaires de jugement .....	26
C. Analyses statistiques.....	27
Résultats .....	29
A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET BIOTHERAPIES .....	29
1. Caractéristiques des patients.....	29
2. Biothérapies non anti-TNF $\alpha$ employées.....	31
3. Evolution annuelle du DAS28 VS et CRP d'arrêt pour inefficacité.....	34
4. Evaluation de l'activité de la maladie lors de la rotation de biothérapie non anti-TNF $\alpha$ .....	35
B. INTERET DE L'UTILISATION DES BIOTHERAPIES NON ANTI-TNFA APRES ECHEC D'UNE PREMIERE BIOTHERAPIE NON ANTI-TNFA.....	37
1. Efficacité globale des trois traitements par rapport à baseline sur le critère principal de jugement .....	37
2. Efficacité individuelle des trois traitements par rapport à baseline sur le critère principal de jugement .....	37
3. Efficacité globale des trois traitements par rapport à baseline sur les critères secondaires.....	38
C. INTERET DE LA CO-PRESCRIPTION DE METHOTREXATE EN DEUXIEME LIGNE DE BIOTHERAPIE NON ANTI-TNFA .....	41
1. Comparaison d'efficacité des trois traitements groupés en association au méthotrexate et en monothérapie.....	41
2. Intérêt de l'association du Méthotrexate à l'abatacept en deuxième ligne de biothérapie non anti-TNF .....	43
3. Intérêt de l'association du Méthotrexate au tocilizumab et rituximab en deuxième ligne de biothérapie non anti-TNF.....	45
D. RESULTATS COMPARATIFS DU TOCILIZUMAB, ABATACEPT ET RITUXIMAB APRES ECHEC D'UNE PREMIERE BIOTHERAPIE NON ANTI-TNFA.....	46
1. Comparaison entre traitements sur le critère de jugement principal: amélioration du score DAS28 VS et CRP au 12e mois (Figure 10).....	46
2. Comparaison sur les critères secondaires de jugement .....	47

a)	Comparaison sur le DAS28 VS et CRP sur la période de suivi (Figure 11a et b)	47
b)	Comparaison sur les autres critères secondaires de jugement	48
c)	Motifs d'arrêt avant 1 an de traitement	51
3.	Comparaison d'efficacité du tocilizumab et abatacept en monothérapie (n=25 versus 29)	52
4.	Données comparatives d'efficacité du tocilizumab et de l'abatacept prescrits en association au méthotrexate (n=10 versus 20)	53
E.	RESULTATS COMPARATIFS DU TOCILIZUMAB ET DE L'ABATACEPT APRES ECHEC DU RITUXIMAB	55
1.	Comparaison d'efficacité entre le tocilizumab et l'abatacept après un premier traitement non anti-TNF par rituximab	55
F.	RESULTATS COMPARATIFS DU TOCILIZUMAB, ABATACEPT ET RITUXIMAB UTILISES EN PREMIER ET SECOND RECOURS DE BIOTHERAPIE NON ANTI-TNF $\alpha$	59
1.	Comparaison globale de maintien thérapeutique entre la première et la seconde ligne de biothérapie non anti-TNF des trois traitements (Figure 15)	59
2.	Tocilizumab en première et seconde ligne post-anti-TNF	59
3.	Abatacept en première et seconde ligne post-anti-TNF	60
4.	Rituximab en première et seconde ligne post-anti-TNF	60
Discussion		62
1.	Population étudiée et choix de molécule	62
2.	Résultats globaux d'efficacité de la rotation entre non anti-TNF $\alpha$ comparativement aux valeurs de départ	64
3.	Comparaison d'efficacité entre biothérapies	64
4.	Comparaison de stratégies thérapeutiques après échec d'une première biothérapie	65
5.	Comparaison du tocilizumab, de l'abatacept et du rituximab en rotation de biothérapie non anti-TNF $\alpha$	65
6.	Intérêt du Méthotrexate	67
7.	Comparaison entre lignes de traitement	67
8.	Maintien thérapeutique	68
9.	Diminution progressive du score d'activité au moment d'un changement de biologique	69
10.	Limites de l'étude	70
Conclusion		71
Références bibliographiques		73
Annexes		81
Annexe 1	Réponse immune au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde – McInnes et al, NEJM 2011	82
Annexe 2	Mise à jour 2013 des recommandations EULAR sur la prise en charge thérapeutique de la Polyarthrite Rhumatoïde	83
Annexe 2	Abstract accepté comme poster au congrès américain de rhumatologie ACR 2014.	84

## RESUME

**Contexte :** Alors que les données concernant les résultats des rotations entre anti-TNF $\alpha$  ou après échec d'un premier anti-TNF $\alpha$  sont conséquentes dans la Polyarthrite Rhumatoïde (PR), celles disponibles après échec d'une première biothérapie non anti-TNF $\alpha$  sont encore peu nombreuses.

**Méthode :** Cette étude rétrospective tricentrique incluait des patients atteints de PR ayant reçu une seconde biothérapie par rituximab, tocilizumab ou abatacept après échec du premier recours aux biothérapies non anti-TNF $\alpha$ . Le critère de jugement principal était le gain en DAS28 VS et CRP à 12 mois de l'introduction de la seconde biothérapie non anti-TNF $\alpha$ , avec une analyse intermédiaire à 3, 4 et 6 mois. Les critères secondaires de jugement étaient cliniques, biologiques et thérapeutique. Les comparaisons intergroupes ont été réalisées par un test de t de Student pour les variables quantitatives et par un test du Chi-2 pour les variables qualitatives.

**Résultats :** Nous avons inclus 100 patients dont 49 dans le groupe abatacept (59% en monothérapie), 36 dans le groupe tocilizumab (72% en monothérapie) et 15 dans le groupe rituximab (60% de monothérapie). Les patients étaient âgés de 55 $\pm$ 11 ans et avaient une PR évoluant depuis 14,2 $\pm$ 9,3 ans. 88% des patients avaient reçu préalablement au moins un anti-TNF $\alpha$ . Au 12e mois, le gain DAS28 VS était significativement supérieur dans le groupe tocilizumab avec un delta-DAS28 VS de -1,56 $\pm$ 1,80 par rapport aux groupes abatacept (-0,48 $\pm$ 1,00) (p=0,001) et rituximab (-0,19 $\pm$ 1,65)(p=0,04), les résultats étaient similaires sur le DAS28 CRP. Le maintien thérapeutique à 1 an était de 67% dans les groupes tocilizumab, 60% pour le rituximab et 49% dans le groupe abatacept (p=0,10). Il n'y avait pas de différence sur le gain DAS28 VS à un an entre les patients traités en monothérapie (gain

DAS28 VS de  $0,85 \pm 1,57$ ) et ceux en association au méthotrexate (gain DAS28 de  $0,84 \pm 1,43$ ) ( $p=0,88$ ), y compris au sein du groupe abatacept ( $p=0,90$ ). En comparant la première biothérapie non anti-TNF $\alpha$  nécessitant une rotation à la suivante, on ne constate pas de différence significative sur le taux de maintien à un an (58,2% pour la seconde versus 45,9% pour la première ligne ( $p=0,10$ )).

**Conclusion :** Notre étude apporte des éléments de pratique quotidienne sur les résultats de rotations entre biothérapies non anti-TNF $\alpha$ , suggérant notamment une possible supériorité du tocilizumab au-delà de la monothérapie et appelant à la réalisation d'études contrôlées.

## INTRODUCTION

### **Epidémiologie**

Les données épidémiologiques sur la polyarthrite rhumatoïde (PR) en France sont relativement peu nombreuses comparativement à d'autres pays, notamment le Royaume-Uni (1). Une récente méta-analyse estime à 0,24% la prévalence globale de la maladie (2), avec des variations géographiques notables (3). Les extrapolations d'études régionales (4-6) font suggérer une prévalence en France aux alentours de 0,3% à 1%. Il existe une nette prédominance féminine avec une prévalence estimée sur la dernière étude française à 0,51% chez les femmes contre 0,09% chez les hommes (6).

### **Diagnostic**

#### ***Signes cliniques et paracliniques***

La polyarthrite rhumatoïde se présente initialement volontiers comme une oligo ou polyarthrite distale, symétrique, intéressant préférentiellement les poignets, les articulations métacarpophalangiennes et inter-phalangiennes proximales, notamment des deuxième et troisième rayons. Le bilan biologique met en évidence un syndrome inflammatoire biologique avec une élévation variable de la C-reactive protein (CRP) et de la vitesse de sédimentation (VS). La positivité du Facteur Rhumatoïde (FR) et des anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) est un argument fort de diagnostic, bien que parfois absents notamment dans les phases précoces de la maladie. La présence d'érosions osseuses marginales est très évocatrice du diagnostic.



## **Démarche diagnostique**

La reconnaissance précoce du diagnostic est un élément essentiel de la prise en charge car permettant un traitement plus efficace lorsqu'initié tôt dans l'évolution de la maladie (7) avant la survenue de complications structurales. De nombreuses classifications diagnostiques ont été proposées par le passé (8), les plus récentes se focalisant sur la nécessité de reconnaître précocement la maladie en établissant un score permettant d'estimer si un rhumatisme inflammatoire chronique débutant doit être considéré ou non comme une PR (9), avec une conduite à tenir thérapeutique en conséquence. Ainsi, les nouveaux critères de classifications ACR/EULAR établis en 2010 permettent d'identifier une PR, en l'absence d'autres diagnostics, devant l'existence d'une synovite, en tenant compte de la localisation et le nombre de synovites, l'ancienneté des symptômes, le statut sérologique et le taux de FR et ACPA et le syndrome inflammatoire biologique. Des facteurs pronostiques péjoratifs au diagnostic ont ainsi été identifiés : nombre d'articulations initiales atteintes, marqueurs biologiques d'inflammation élevés, positivité du FR et des ACPA, présence d'érosions articulaires précoces (10,11).

## **Evaluation de la sévérité et de l'activité de la Polyarthrite Rhumatoïde**

L'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde repose sur l'estimation de la sévérité de la maladie (importance de la destruction articulaire) et de son activité (inflammation articulaire à l'instant considéré).

L'analyse de la sévérité de la maladie repose sur l'évaluation de l'atteinte structurale de destruction articulaire sur les différents examens d'imagerie, et en premier lieu la radiographie. Le score de Sharp (12) est ainsi une standardisation de l'évaluation de l'atteinte structurale, permettant une uniformisation de méthodes de suivi dans les essais cliniques. Son

intérêt en pratique quotidienne est par contre limité, notamment du fait de son caractère fastidieux.

L'évaluation de l'activité de la maladie permet de refléter l'activité inflammatoire de la maladie à un instant donné, indépendamment des destructions articulaires séquellaires. Elle repose en pratique quotidienne sur des critères communs aux différents rhumatismes inflammatoires chroniques et sur d'autres plus spécifiques. Ainsi, le décompte du nombre de réveils nocturnes en lien avec les douleurs articulaires, la durée du déverrouillage matinal et les échelles visuelles analogiques (EVA) de douleur et d'activité ressentie de la maladie par le patient permettent d'estimer de manière directe cette activité. La consommation médicamenteuse d'antalgiques est un reflet indirect. Le niveau de corticothérapie et la dépendance à celle-ci est un élément indirect fort d'activité de la maladie et est souvent au centre de la décision thérapeutique. Des critères composites ont été élaborés pour permettre une évaluation reproductible associant plusieurs critères cliniques et paracliniques. Ainsi le score ACR (13) a été établi en 1995 et repose sur l'évaluation de l'amélioration de 20% (ACR20), 50% (ACR50) et 70% (ACR70) du nombre d'articulations douloureuses et gonflées et de trois des cinq critères suivants : EVA douleur, EVA activité de la maladie estimée par le patient, EVA activité de la maladie estimée par le praticien, un auto-questionnaire de qualité de vie et un marqueur biologique d'inflammation. Cette évaluation, développée par la société américaine de rhumatologie (American College of Rheumatology (ACR)) est fréquemment utilisée comme critère de jugement principal d'efficacité dans les essais cliniques. La société européenne de rhumatologie (European League Against Rheumatism (EULAR)) a quant à elle développé un critère composite (14) regroupant trois paramètres cliniques et un paramètre biologique, permettant une utilisation plus simple en pratique quotidienne. Une formule mathématique reliant les nombre d'articulations douloureuses et gonflées, l'EVA activité de la maladie estimée par le patient et un marqueur d'inflammation biologique (VS dans le DAS28 originel puis la CRP dans le DAS28-CRP (15)) permet d'obtenir un score numérique estimant

le niveau d'activité de la maladie (16). L'activité de la maladie est ensuite nivelée en fonction du chiffre numérique obtenu entre la rémission (score inférieur à 2,6), activité faible (score compris entre 2,6 et 3,2), activité modérée (score compris entre 3,2 et 5,1) et forte activité (score supérieur à 5,1). La réponse thérapeutique à une molécule est ainsi estimée en fonction de la réduction du score DAS28 ainsi que le score DAS28 final, variant entre la réponse bonne, modérée et l'absence de réponse.

## **Physiopathologie**

La physiopathogénie de la PR fait intervenir des facteurs génétiques et environnementaux débouchant sur des mécanismes immunitaires aboutissant localement à une inflammation et destruction articulaire (17).

### ***Facteurs génétiques et environnementaux***

L'étude des jumeaux met en évidence une concordance de 15 à 30% chez les monozygotes contre seulement 5% environ chez les dizygotes. Cette étude cumulant les résultats d'une étude de jumeaux britanniques et une autre finlandaise estimait une part d'imputabilité génétique d'environ 50 à 60% (18,19), dont seule une part mineure est aujourd'hui identifiée (20). La génomique a de longue date identifié l'implication du complexe histocompatibilité HLA avec une association significative d'allèles de locus HLA-DRB1 comme prédisposant à la PR (21,22). Ces associations génétiques ont ouvert la voie à la compréhension des mécanismes physiopathogéniques de la PR et particulièrement les dérégulations aboutissant à une modification de la tolérance du soi (23). L'association à d'autres gènes a par la suite été rapportée, élargissant le panel de facteurs intriqués aux facteurs nucléaires tels que le NFκB ou d'autres facteurs de régulation du répertoire lymphocytaire T (17).

Des facteurs de risque environnementaux contribuent également à l'émergence de la PR (17). Le stress bronchique, au premier plan desquels le tabagisme quel que soit son importance (24), notamment sur un terrain HLA DRB1 (25-27), ou les parodontopathies chroniques ont notamment montré une association significative à la survenue de la maladie. L'hypothèse d'une participation infectieuse a été soulevée, notamment via des mécanismes de mimétisme moléculaire, sans preuve suffisamment solide à ce jour (17). L'émergence de la compréhension de la place du microbiote intestinal a ouvert de nouvelles pistes physiopathogéniques (28).

### ***Physiopathogénie***

La physiopathogénie de la PR reste à ce jour imparfaitement comprise. L'hypothèse principale est une perte de la tolérance du soi suite à l'intrication des facteurs environnementaux sur un terrain génétique prédisposant (17). La place des auto-anticorps, au premier rang desquels le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA), non indispensables à la maladie, reste à définir. Leur survenue semble néanmoins présenter un caractère pathogène et serait la résultante de la perte de tolérance du soi (29). Les mécanismes conduisant à une action auto-immune essentiellement centrée sur l'articulation est incomprise. Des facteurs micro-vasculaires et micro-traumatiques locaux sont évoqués pour l'expliquer.

### ***Processus immunologiques et infiltration synoviale (Annexe 1)***

Les mécanismes immunologiques mis en jeu dans la PR impliquent l'immunité acquise et innée. Le liquide synovial rhumatoïde contient en abondance des cellules présentatrices d'antigènes (30) impliquées dans l'activation de cellules T via les molécules HLA de classe II

associées à des molécules de co-stimulation (notamment le couple CD80/86-CD28), ainsi qu'à la libération de cytokines. L'activation macrophagique est en soi impliquée dans la synovite. L'activation des lymphocytes Th1 et Th17 helpers est à l'origine d'une production cytokinique pro-inflammatoire incluant notamment le TNF- $\alpha$ , l'interleukine 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukine 6 (IL-6) et l'interleukine 17 (IL-17) (17). Les cellules dendritiques et lymphocytes T Th17 sont par ailleurs impliqués dans l'activation lymphocytaire B conduisant à la production d'auto-anticorps, mais également à une production de cytokines et une présentation antigénique.

Les cytokines produites ciblent des récepteurs cellulaires dont la fixation aboutit à une cascade intra-cellulaire impliquant notamment les JAK kinases aboutissant à une augmentation d'expression du facteur de transcription pro-inflammatoire NF $\kappa$ B (17).

Cette cascade immune pro-inflammatoire cible plusieurs types cellulaires conduisant à la genèse et l'entretien de l'inflammation articulaire. L'activation endothéliale induit une néo-vascularisation localisée permettant un afflux cellulaire et cytokinique. La stimulation des synoviocytes et macrophages résidents de la synoviale conduit à une hyperplasie de celle-ci. La synoviale hyperplasique constitue un micro-environnement entretenant la stimulation de l'immunité innée et adaptative et est à l'origine de la production de facteurs de dégradation du cartilage (notamment les métalinoprotéinases) et stimulant l'ostéoclastogénèse (17). Ces mécanismes aboutissent à une inflammation synoviale persistante, une dégradation du cartilage articulaire et la survenue d'érosions osseuses.

## **Prise en charge thérapeutique**

### ***Prise en charge de la poussée et traitements de fond***

Comme dans toute pathologie rhumatismale chronique, le traitement repose d'une part sur la

prise en charge de la poussée articulaire et d'autre part sur le traitement de fond. Outre les antalgiques usuels, la prise en charge des manifestations articulaires repose sur le recours aux glucocorticoïdes par voie générale ou locale et dans une moindre mesure sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens (31). L'équilibre au long cours de la maladie repose sur le recours à des traitements de fonds nommés DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs), historiquement constitués par les traitements immuno-modulateurs dits conventionnels (csDMARDs) et plus récemment complétés par les traitements biologiques (bDMARDs).

### **DMARDs conventionnels**

Le Méthotrexate est la molécule d'ancrage dans la stratégie thérapeutique de la PR depuis de nombreuses années. Les données d'efficacité et de tolérance sont bien établies et régulièrement réévalués par des méta-analyses, montrant un bénéfice conséquent avec néanmoins un profil de tolérance parfois médiocre, 16% des arrêts du méthotrexate étant attribués à des problèmes de tolérance (32). Le léflunomide et la salazopyrine sont les deux autres DMARDs conventionnels encore présents dans la stratégie thérapeutique lorsque le méthotrexate est contre-indiqué ou mal toléré (33). L'association des DMARDs conventionnels en tri-thérapie avec l'hydrochloroquine a récemment montré une efficacité possiblement comparable aux traitements biologiques (34). Les sels d'or et la D-pénicillamine ne sont plus utilisés.

De nouvelles molécules voient actuellement le jour sous l'étiquette de « petites molécules » intervenant dans les voies de signalisation intra-cellulaire. Ainsi, de récentes données concernant le tofacitinib, intervenant sur la voie des Jak-Kinases, suggèrent une possible supériorité par rapport au méthotrexate (35).

## **Biothérapies anti-TNF $\alpha$**

L'apparition des biothérapies dans les années 2000 ont révolutionné la prise en charge thérapeutique de la PR. L'avènement des agents anti-TNF $\alpha$  notamment en association au méthotrexate permettent en effet un contrôle bien supérieur de la maladie. Leur mode d'action repose sur une inhibition du TNF $\alpha$ , soit en agissant comme leurre pour le récepteur soluble (etanercept) soit comme agent neutralisant (anticorps monoclonaux). L'etanercept (Enbrel<sup>®</sup>)(36), l'infliximab (Remicade<sup>®</sup>) (37), l'adalimumab (Humira<sup>®</sup>) (38) et plus récemment le certolizumab (Cimzia<sup>®</sup>) (39) et le golimumab (Simponi<sup>®</sup>) (40) sont désormais indiqués sur un pied d'égalité en biothérapie de première intention et ont toutes une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la PR à ce jour. Les données de tolérance imposent des précautions particulières à l'égard du risque infectieux (tuberculeux notamment), du risque de pathologie démyélinisante, chez les patients insuffisants cardiaques et atteint de pathologie pulmonaire fibrosante.

## **Biothérapies non anti-TNF $\alpha$**

### **Anakinra**

L'anakinra (Kineret<sup>®</sup>) est un antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (41). Les données d'efficacité actuelles semblant plus faibles que pour les autres biothérapies, l'HAS a révisé en 2013 l'AMM de l'anakinra dans la PR, en jugeant le service médical rendu faible, et la limite aux patients en échec ou ayant des contre-indications à toutes les autres biothérapies.

### **Rituximab**

Le rituximab (Mabthera<sup>®</sup>) est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur CD20 des lymphocytes B. Le rituximab a montré son efficacité dans la PR contre placebo après échec des anti-TNF (42). L'efficacité du rituximab est plus notable chez les patients FR et/ou ACPA positifs (43,44). L'AMM en France a été obtenue en 2006 et est aujourd'hui toujours limitée

aux patients atteints de PR après échec des anti-TNF.

### **Abatacept**

L'abatacept (Orencia<sup>®</sup>) est un inhibiteur des voies de costimulation (CD80/CD86-CD28) entre les cellules présentatrices de l'antigène et les lymphocytes T. L'abatacept a fait la preuve de son efficacité chez les patients atteints de PR en échec de méthotrexate (45) et en échec d'un traitement anti-TNF(46). L'abatacept s'administre en association au méthotrexate de manière mensuelle par voie intraveineuse ou hebdomadaire par voie sous-cutanée (disponible depuis 2014 sous cette galénique), et a vu son AMM initiale de 2007 en France étendue à la première intention de biothérapie. L'administration se fait par voie intraveineuse par deux injections de un gramme espacées de quinze jours, le rythme de retraitement n'est pas clairement établi mais n'excède pas un cycle semestriel.

### **Tocilizumab**

Le tocilizumab (Roactemra<sup>®</sup>) est un anticorps humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6. Le tocilizumab a fait la preuve de son efficacité dans la PR en monothérapie contre méthotrexate (47), en association contre les autres DMARDs conventionnels (48) et contre placebo après échec d'un anti-TNF (49). Il s'administre par voie intraveineuse à la dose de 8 mg/kg toutes les 4 semaines. L'AMM du tocilizumab (modifiée par rapport à l'initiale de 2009) offre la possibilité d'une utilisation en première ligne de biothérapie, éventuellement en monothérapie.



DCI (nom commercial®)	Cible	Type de molécule	Date de l'AMM dans la PR	AMM en 2014
Infliximab (Remicade®)	TNF $\alpha$	anticorps monoclonal	1999	PR en première ligne de biothérapie, en association au méthotrexate
Etanercept (Enbrel®)	TNF $\alpha$	récepteur soluble	2002	PR en première ligne de biothérapie, associé ou non au méthotrexate
Anakinra (Kineret®)	IL-1	antagoniste récepteur IL-1Ra	2002	PR en échec ou contre-indiquées à toutes les autres biothérapies
Adalimumab (Humira®)	TNF $\alpha$	anticorps monoclonal humanisé	2003	PR en première ligne de biothérapie, associé ou non au méthotrexate
Rituximab (Mabthera®)	CD20	anticorps monoclonal	2006	PR après échec d'un anti-TNF $\alpha$
Abatacept (Orencia®)	activation LT	protéine de fusion CTLA4-fragment Fc	2007	PR en première ligne de biothérapie, en association au méthotrexate
Certolizumab (Cimzia®)	TNF $\alpha$	fragment fab' pégylé	2009	PR en première ligne de biothérapie, associé ou non au méthotrexate
Golimumab (Simponi®)	TNF $\alpha$	anticorps monoclonal humain	2009	PR en première ligne de biothérapie, en association au méthotrexate
Tocilizumab (Roactemra®)	IL-6R	anticorps monoclonal	2009	PR en première ligne de biothérapie, associé ou non au méthotrexate

**Tableau 1:** Biothérapies de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR).

### ***Recommandations des stratégies thérapeutiques***

Devant l'émergence de biothérapies efficaces et l'optimisation de l'utilisation des DMARDs conventionnels, plusieurs recommandations de sociétés savantes internationales ont été émises pour guider les modalités et objectifs de prise en charge thérapeutique. L'arsenal thérapeutique est ainsi hiérarchisé en fonction de l'activité et de la sévérité de la maladie, et sa séquence dictée par la réponse aux différents traitements proposés.

L'EULAR a notamment proposé en 2010 des recommandations pour la gestion thérapeutique des DMARDs conventionnels et biologiques (50). Le principe général recommandé étant celui du « treat-to-target », littéralement un traitement à l'objectif thérapeutique fixé, à savoir l'obtention de la faible activité de la maladie ou la rémission. L'introduction des biothérapies était limitée aux échecs des DMARDs conventionnels (hors situations de présence de facteurs de mauvais pronostics) et limitée en première ligne aux anti-TNF. La place de l'abatacept, rituximab et tocilizumab restait limitée à la seconde ligne, au même titre que le choix d'un relais par un autre anti-TNF que le premier. Aucune hiérarchie n'était établie entre l'abatacept, le tocilizumab et le rituximab faute de preuve en face-face, y compris pour certains profils particuliers de patients. Les données d'efficacité étant plus médiocres pour l'anakinra, la thérapeutique anti-IL1 ne fait plus partie de la stratégie thérapeutique initiale et est réservée aux situations particulières d'échec ou d'intolérance de tous les autres traitements. La récente mise à jour de ces recommandations EULAR (Annexe 2) dont les nouvelles recommandations françaises font l'écho (51), apporte une modification notable au regard de la place des différents traitements biologiques (33). Ainsi, le tocilizumab et l'abatacept sont désormais proposés comme traitements de première ligne après échec des DMARDs conventionnels de manière équivalente aux anti-TNF. Le rituximab garde une position à part, faute d'indication formelle en dehors de l'échec des anti-TNF par les différentes agences du médicament. L'EULAR souligne néanmoins son intérêt en première ligne dans des situations particulières, notamment d'antécédent de lymphome voire de cancer solide et de tuberculose. L'éventuelle supériorité du tocilizumab en monothérapie a fait suggérer une possible indication préférentielle en cas d'absence de DMARD conventionnel associé (52). En cas d'échec d'une première ligne de biothérapie par anti-TNF $\alpha$ , une rotation au profit d'un autre anti-TNF $\alpha$  est possible tout comme une biothérapie non anti-TNF $\alpha$ . Aucune recommandation particulière n'oriente le choix thérapeutique après échec d'une biothérapie non anti-TNF $\alpha$ .

## ***Switch entre biothérapies***

S'il n'existe actuellement que très peu de données sur la comparaison d'efficacité entre les biothérapies non anti-TNF $\alpha$  en première ligne de traitement après un traitement anti-TNF $\alpha$ , les données d'efficacité après une ligne de traitement biologique non anti-TNF $\alpha$  sont aujourd'hui quasi-inexistantes. Une seule étude prospective sur un effectif restreint a été publiée sur la rotation après rituximab au profit de l'abatacept ou du tocilizumab (53), suggérant une possible supériorité du tocilizumab dans cette indication.

## **Objectifs**

L'objectif primaire de ce travail était de comparer l'efficacité du tocilizumab, abatacept et rituximab en rotation de traitement après échec d'une première biothérapie non anti-TNF $\alpha$

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de :

- 1) Décrire les pratiques sur les rotations de traitements biologiques non anti-TNF $\alpha$
- 2) Evaluer l'intérêt d'utiliser une biothérapie non anti-TNF $\alpha$  après l'échec d'une première.
- 3) Evaluer l'intérêt d'associer le méthotrexate aux biothérapies non anti-TNF de deuxième ligne

## **MATERIELS ET METHODES**

### **A. Patients**

#### **1. Eligibilité**

Les patients inclus dans notre étude devaient avoir le diagnostic de PR et avoir reçu successivement du tocilizumab, de l'abatacept ou du rituximab après échec d'une de ces 3 molécules utilisées comme première biothérapie non anti-TNF $\alpha$  dans la séquence thérapeutique. Compte-tenu du caractère désormais exceptionnel du recours à l'anakinra pour le traitement de la PR, les patients traités par anakinra n'ont pas été inclus. Les patients étaient inclus quel que soit le nombre de biothérapies anti-TNF $\alpha$  ou anti-interleukine 1 reçues préalablement. Afin de garantir un minimum d'un an de suivi après rotation de biothérapie non anti-TNF $\alpha$ , seuls les patients ayant débuté leur second non anti-TNF $\alpha$  avant avril 2013 ont été inclus. Les patients ayant reçu leurs deux premières biothérapies non anti-TNF $\alpha$  de manière non consécutive étaient exclus.

#### **2. Méthode de recherche des patients**

La recherche des patients atteints de PR ayant reçu au moins deux biothérapies non anti-TNF $\alpha$  consécutive a nécessité une méthode différente en fonction des trois centres du fait d'une organisation différente d'archivage des données patients.

Le service de rhumatologie du CH de Valenciennes tient à jour sur format papier un listing

des patients sous biothérapie en fonction de l'année et de la biothérapie reçue. Les données ont donc été croisées manuellement pour obtenir l'identité des patients apparaissant sur deux listes de molécules différentes.

La liste de patients sous biothérapie des services de rhumatologie du CHRU et de Saint-Philibert a été obtenue auprès du Département d'Information Médicale (DIM) qui a croisé les codages Z.512 correspondant à l'administration d'une biothérapie et M069 correspondant au code CIM-10 de la PR sur les années 2011 et 2012. Le dossier informatique de chaque patient a été étudié manuellement pour rechercher l'existence d'une séquence thérapeutique d'un traitement non anti-TNF $\alpha$  faisant suite au premier traitement anti-TNF $\alpha$ .

## **B. Evaluation des traitements**

### **1. Critère principal de jugement**

Le critère principal de jugement était la différence de DAS28 (delta-DAS) par rapport au score initial au mois 12. Les DAS28 VS et CRP ont tous deux été pris en compte.

### **2. Critères secondaires de jugement**

L'amélioration des scores composites DAS28 VS et CRP ont également été comparées aux instants de suivi mois 3, mois 4 et mois 6. L'activité de la maladie selon le score DAS28 VS a permis une comparaison entre groupes du nombre de patients en low disease activity (LDA) correspondant au nombre de patients en rémission ou faible activité de la maladie à chaque temps d'analyse (correspondant à un DAS28 inférieur à 3,2). La comparaison du nombre de patients en réponse thérapeutique bonne ou modérée a été évaluée aux mois 3, 4, 6 et 12.

Celle-ci est évaluée comme décrit dans le tableau 2.

	Delta-DAS>1,2	0,6<Delta-DAS>1,2	Delta-DAS<0,6
DAS 28<3,2	Bonne	Modérée	Nulle
3,2<DAS 28> 5,1	Modérée	Modérée	Nulle
DAS 28 >5,1	Modérée	Nulle	Nulle

**Tableau 2 :** Définition des réponses thérapeutiques EULAR bonne, modérée et nulle selon le DAS 28 et le delta-DAS28.

L'amélioration des critères cliniques, à savoir le nombre d'articulations douloureuses, nombre d'articulations gonflées, EVA douleur, EVA activité de la maladie, présence de réveils nocturnes et durée du dérouillage matinal ont été évalués au 3<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois. Les paramètres biologiques inflammatoires CRP et vitesse de sédimentation (VS) ont également été comparés à ces quatre points d'analyse. La différence de dose de corticothérapie prise par rapport à la dose de départ a également été considérée.

### C. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne  $\pm$  écart type et les variables qualitatives par les effectifs et pourcentages. La normalité des distributions des variables quantitatives a été appréciée à l'aide d'histogramme et du test de normalité de Shapiro Wilk.

Les comparaisons intragroupes (comparaison des mesures d'efficacité effectuées à 3 mois, 4 mois, 6 mois, 12 mois versus les mesures effectuées avant l'initiation du traitement, et maintien thérapeutique à un an entre les lignes de biothérapie) ont été réalisées par un test de *t* Student appariée (ou en cas d'écart à la normalité de la différence, le test des rangs signés de Wilcoxon) pour les variables quantitatives et par un test de Mc Nemar pour les variables qualitatives binaires. En cas de sortie de traitement avant la fin de la période de suivi, les valeurs ultérieures au point de sortie de traitement étaient rapportées aux valeurs initiales. Les

comparaisons intergroupes ont été réalisées par un test de  $t$  de Student (ou en cas d'écart à la normalité, le test U de Mann-Whitney) pour les variables quantitatives et par un test du Chi-deux (ou par un test de Fisher exact) pour les variables qualitatives. Le niveau de signification des tests statistiques a été fixé à 5%. En raison du caractère exploratoire et de l'effectif de l'étude, aucune correction pour comparaisons multiples n'a été effectuée ; les résultats doivent donc être interprétés avec précaution. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels SAS (SAS Institute, Cary, N.C. 25513 ; version 9.3).

## RESULTATS

### A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET BIOTHERAPIES

#### 1. Caractéristiques des patients

Sur les 1184 patients identifiés, 100 ont été traités par une seconde biothérapie non anti-TNF- $\alpha$  après échec d'une première ligne par tocilizumab, abatacept ou rituximab et ont été inclus dont 36/933 au CHRU de Lille, 47/165 à l'hôpital Saint-Philibert et 17/86 au Centre Hospitalier de Valenciennes.

Les patients étaient âgés de  $55 \pm 11$  ans, le ratio femmes/homme était de 4:1. Les comorbidités étaient marquées par 8% d'antécédents de néoplasie solide, 8% d'antécédents infectieux sévères (nécessitant une antibiothérapie prolongée ou une hospitalisation), 1% d'antécédent d'hémopathie, 1% d'antécédent de sclérose en plaques. Les comorbidités cardiovasculaires étaient l'hypertension artérielle chez 35% des patients, 16% d'obésité, 9% de coronaropathie et 14% de diabète. Un tabagisme actif était présent chez 6% des patients et 3% présentaient une broncho-pneumopathie obstructive (tableau 3a).

La durée d'évolution de la maladie était de  $14,2 \pm 9,3$  ans. Les PR étaient positives pour le FR chez 79% des patients, pour les ACPA dans 61% des cas, 85% étaient érosives et 8% présentaient des manifestations extra-articulaires. Il existait une autre maladie auto-immune chez 7% des patients et un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire dans 13% des cas (tableau 3b). Un DMARD conventionnel était associé à la biothérapie dans 44% des cas, avec 8 patients sous léflunomide et 36 sous Méthotrexate. Les prescriptions en monothérapie étaient de 50% au CHRU, de 64% à l'hôpital Saint-Philibert et de 47% au CH de



Valenciennes.

a.

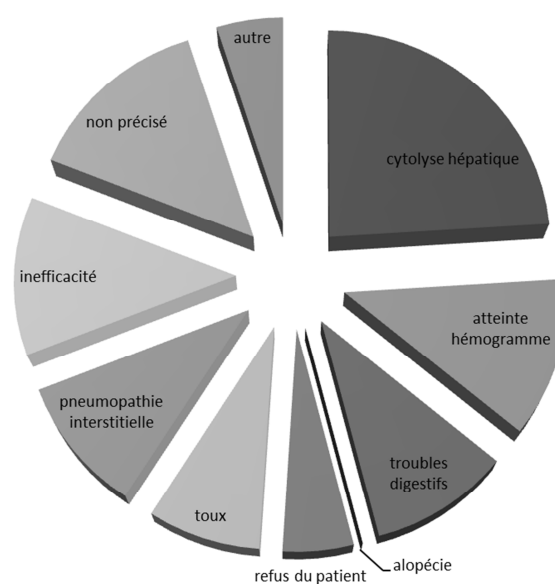
Caractéristiques	
Age moyen	55 ( $\pm$ 11) ans
Femmes	80%
Antécédent néoplasie solide	8%
Antécédent infectieux sévère	8%
Antécédent hémopathie	1%
Antécédent sclérose en plaques	1%
Hypertension artérielle	35%
Obésité	16%
Coronaropathie	9%
Diabète	14%
Tabagisme actif	6%
Broncho-pneumopathie obstructive	3%

b.

Caractéristiques	
Ancienneté de la PR	14,2 ( $\pm$ 9,3) ans
Autre Maladie auto-immune associée	7%
Syndrome Gougerot-Sjögren	13%
Facteur Rhumatoïde positif	79%
ACPA positifs	61%
Présence d'érosions	85%
Manifestations extra-articulaires	9%
DMARD conventionnel associé	44%
Méthotrexate	36%
Léflunomide	8%

**Tableau 3:** Caractéristiques de la population d'étude. a. Caractéristiques des patients, b. Caractéristiques de la maladie

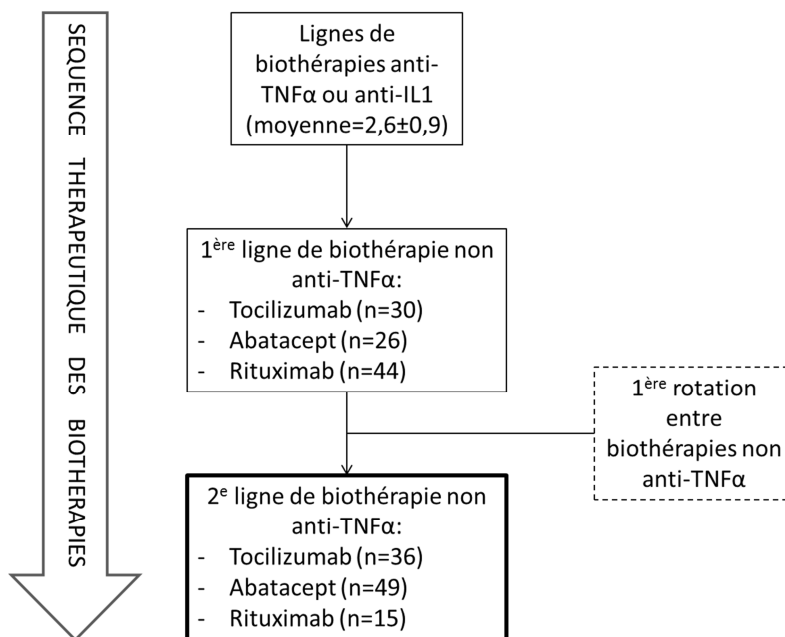
Les caractéristiques d'absence de Méthotrexate sont exposées dans la Figure 1. Les motifs d'arrêts « autres » sont l'existence d'une insuffisance rénale chronique chez un patient, une éruption cutanée mal définie et l'aggravation nodulaire sous méthotrexate.



**Figure 1:** Répartition des motifs d'arrêts du méthotrexate.

## 2. Biothérapies non anti-TNF $\alpha$ employées

La séquence thérapeutique des biomédicaments est décrite dans la Figure 2. En premier recours de biothérapie non anti-TNF $\alpha$ , 30 patients ont été traités par tocilizumab, 26 par abatacept et 44 par rituximab. Seuls 12 patients avaient reçu leur premier biomédicament non anti-TNF $\alpha$  en première ligne de biothérapie. La deuxième ligne de traitement non anti-TNF $\alpha$  était en moyenne la  $3,6 \pm 0,9^{\circ}$  biothérapie employée. Il s'agissait du tocilizumab pour 36 patients, de l'abatacept pour 49 patients et du rituximab pour 15 patients.



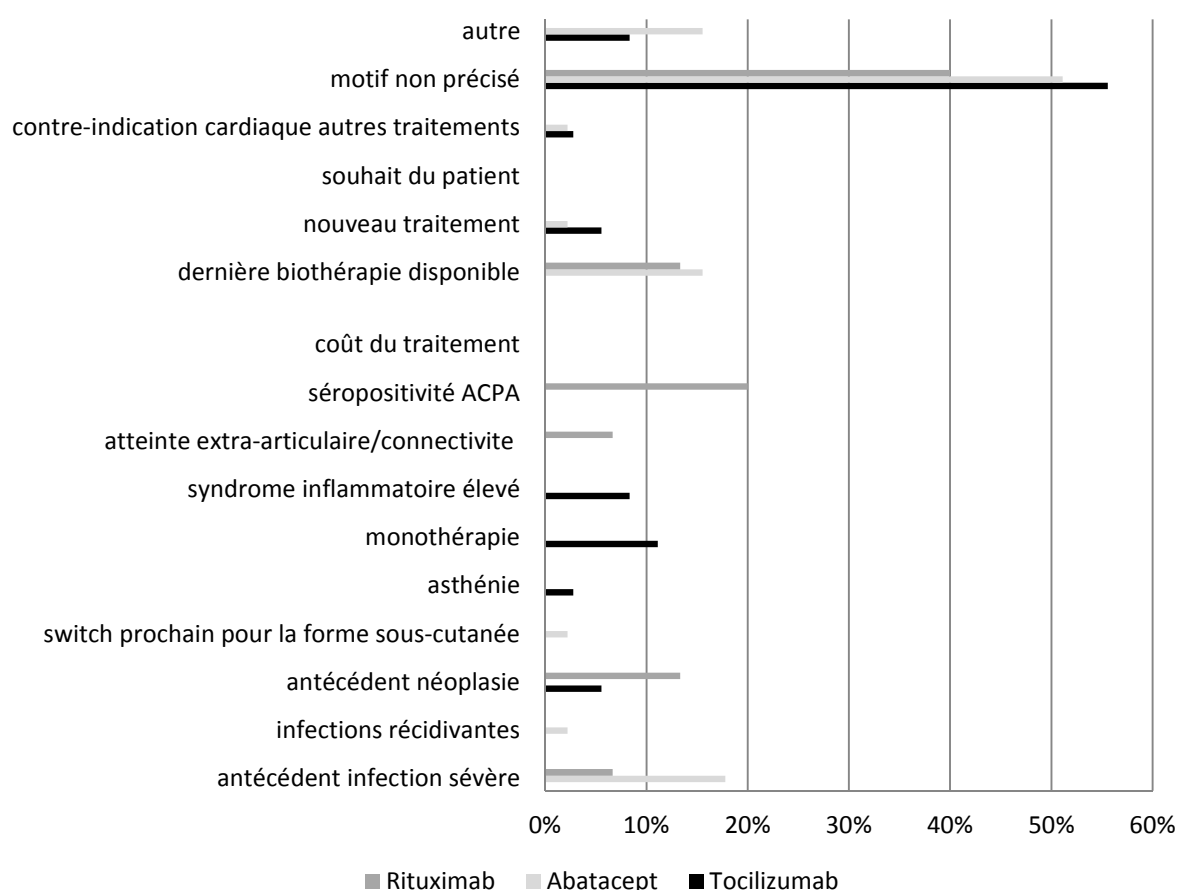
**Figure 2:** Séquence des biothérapies jusqu’à la seconde biothérapie non anti-TNFα.

Les caractéristiques des patients de chaque groupe de traitement en deuxième ligne de biothérapie non anti-TNFα sont résumées dans le tableau 4.

Traitement	Tocilizumab (n=36)	Abatacept (n=49)	Rituximab (n=15)
Age	55 (±12) ans	55 (±10) ans	57 (±12) ans
Femmes	86%	82%	67%
Ancienneté PR	15 (±9) ans	15 (±10) ans	10 (±6) ans
FR positifs	85%	85%	73%
ACPA positifs	77%	76%	77%
Présence d'érosions	89%	86%	80%
Antécédent infectieux sévère	3%	14%	0%
Atteinte extra-articulaire	12%	6%	17%
Maladie auto-immune autre	8%	8%	0%
Syndrome Gougerot-Sjögren	17%	10%	14%
Numéro de ligne de biothérapie	3,5 (±0,8)	3,7 (±1,0)	3,6 (±0,7)
Méthotrexate associé	28%	41%	40%

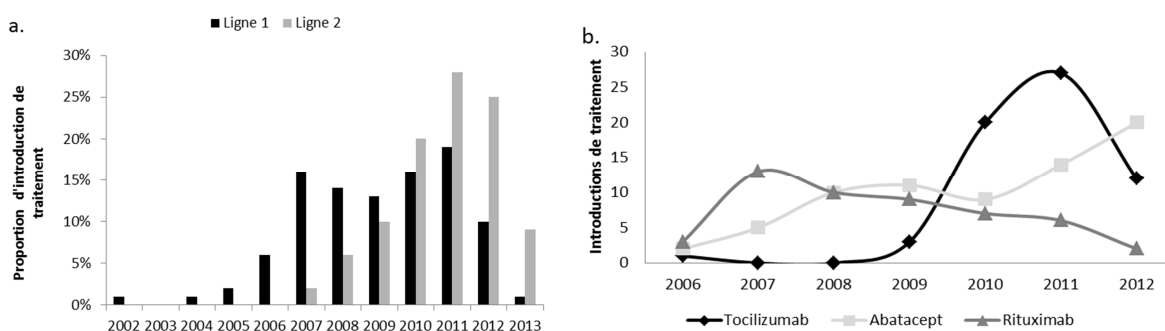
**Tableau 4:** Caractéristiques des patients entre les groupes Tocilizumab, Abatacept et Rituximab.

Les différents motifs d'introduction des molécules sont résumés dans la Figure 3. Le motif d'introduction de la molécule n'était pas précisé dans 56% des cas dans le groupe tocilizumab, 51% dans le groupe abatacept et 40% dans le groupe rituximab. La séropositivité des ACPA était le facteur décisionnel principal dans 20% d'introduction du rituximab. L'antécédent d'infection sévère a motivé 18% des traitements par abatacept et 7% de tocilizumab. L'absence de DMARD conventionnel associé a justifié 11% de recours au tocilizumab. La présence d'un syndrome inflammatoire biologique important est responsable de 8% des choix au profit du tocilizumab.



**Figure 3:** Motifs d'introduction du Tocilizumab, Rituximab et Abatacept en rotation de biothérapie non anti-TNF $\alpha$ .

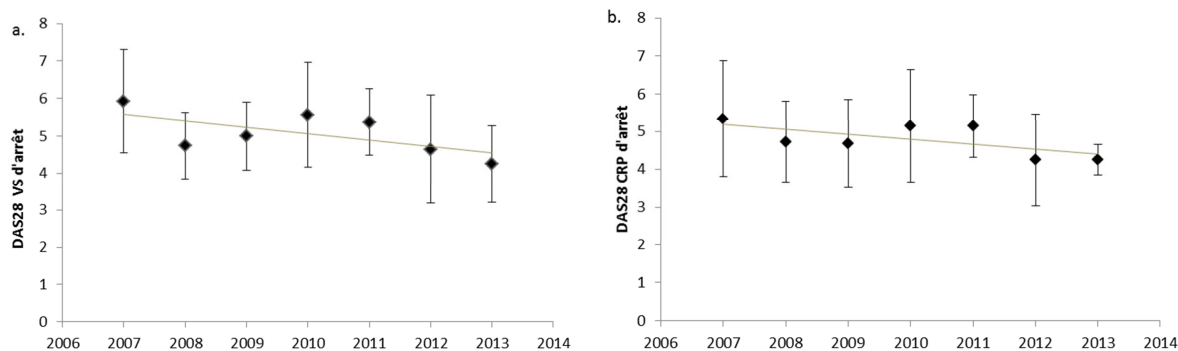
La répartition annuelle d'introduction de la première et de la seconde ligne de biothérapie non anti-TNF $\alpha$  est décrite dans la Figure 4a. La médiane d'introduction de la première biothérapie était 2009 et 2011 pour la seconde ligne. Le comparatif cumulé des deux lignes de traitement du nombre d'introduction de chacune des molécules par année montre une décroissance progressive du recours au rituximab au profit d'une utilisation massive du tocilizumab lors de sa mise à disposition en 2010 et 2011 ainsi qu'une croissance constante de l'abatacept (Figure 4b).



**Figure 4:** Répartition annuelle d'introduction des biothérapies. a. Proportion annuelle d'introduction de la première et seconde ligne de traitement ; b. Nombre annuel d'introduction du tocilizumab, abatacept et rituximab en première ou seconde ligne de traitement non anti-TNF $\alpha$ .

### 3. Evolution annuelle du DAS28 VS et CRP d'arrêt pour inefficacité

Il existait au fil des années une tendance à la diminution du score DAS28 VS de  $5,9 \pm 1,4$  en 2007 à  $4,3 \pm 1,0$  en 2013 justifiant un arrêt de traitement pour inefficacité (Figure 5a). La tendance sur le DAS28 CRP était équivalente avec un score de  $5,3 \pm 1,5$  en 2007 et  $4,3 \pm 0,4$  en 2013 (Figure 5b).



**Figure 5:** Comparaison du DAS28 a. VS et b. CRP d'arrêt des biothérapies non anti-TNF- $\alpha$  pour inefficacité de 2007 à 2013.

#### 4. Evaluation de l'activité de la maladie lors de la rotation de biothérapie non anti-TNF $\alpha$

Le DAS28 VS moyen de départ était de  $5,0 \pm 1,4$  et le DAS28 CRP de  $4,8 \pm 1,2$ . 11/100 patients étaient en LDA à l'introduction du traitement. L'EVA douleur moyenne était de  $61,2 \pm 20,9/100$  et l'EVA activité de la maladie de  $65,4 \pm 20,0$ . Il existait en moyenne  $9,5 \pm 7,0$  articulations douloureuses initialement et  $4,9 \pm 5,0$  synovites. La durée du dérouillage matinal à baseline était de  $75 \pm 62$  minutes et 70% des patients présentaient des réveils nocturnes en rapport avec les douleurs articulaires. La VS moyenne initiale était de  $27 \pm 22$  mmHg à la première heure et la CRP était de  $20,3 \pm 28,1$  mg/l. La posologie moyenne de méthotrexate était de  $12,0 \pm 4,0$  mg par semaine avec une médiane de 10 mg par semaine, 80% des patients recevant une posologie supérieure ou égale à 10 mg par semaine. A l'introduction du traitement, 60% des patients recevaient une corticothérapie en moyenne  $9,5 \pm 4,9$  mg par jour. L'évaluation de l'activité de la maladie à l'introduction de chacune des molécules est décrite dans le tableau 5. L'activité de la maladie initiale était plus importante dans le groupe rituximab avec un DAS28 VS de  $5,5 \pm 1,2$  et CRP de  $5,3 \pm 1,2$ , comparativement au groupe tocilizumab avec un DAS28 VS de  $5,2 \pm 1,2$  et CRP  $5,0 \pm 1,1$ , et une activité moins importante dans le groupe abatacept avec un DAS28 VS de départ à  $4,7 \pm 1,6$  et un DAS28 CRP de  $4,6 \pm 1,3$ . Il n'y avait pas de patient traité par rituximab initialement en LDA alors que 8 et 16% respectivement des groupes

tocilizumab et abatacept étaient en LDA à l'initiation du traitement.

Parmi les 11 patients initialement en LDA estimée à partir du DAS28 VS, 8 avaient bénéficié d'un changement de traitement pour intolérance de la ligne précédente avec une carence de traitement entre les deux lignes de 2,5 mois en moyenne. Un patient avait arrêté la première ligne pour progression radiographique mais en LDA. Sur les 2 patients ayant interrompu la première ligne pour inefficacité primaire, l'un l'avait arrêté 18 mois plus tôt mais était désormais en LDA sur le DAS28 VS mais avec un DAS28 CRP de 4,05 et une corticothérapie en cours à 12,5mg/j, l'autre avait DAS28 CRP également à 4,05 et gardait 6 synovites.

	Tocilizumab	Abatacept	Rituximab	Total
Corticothérapie en cours	64%	59%	60%	<b>60%</b>
Posologie de corticothérapie (mg/j)	9,5(±4,8)	9,0(±4,7)	10,9(±6,4)	<b>9,5(±4,9)</b>
Posologie méthotrexate (mg/sem)	11,9(±5,4)	11,8(±3,3)	12,5(±3,2)	<b>12,0(±4,0)</b>
EVA douleur (/100)	61,1(±19,0)	58,7(±22,9)	68,8(±19,3)	<b>61,2(±20,9)</b>
EVA maladie (/100)	66,2(±19,4)	64,0(±21,6)	68,0(±16,4)	<b>65,4(±20,0)</b>
Nombre d'articulations douloureuses (/28)	10,4(±7,0)	8,3(±7,0)	11,0(±6,4)	<b>9,5(±7,0)</b>
Nombre de synovites (/28)	4,4(±3,4)	4,7(±5,4)	6,8(±6,7)	<b>4,9(±5,0)</b>
Durée du déouillage matinal (minutes)	79(±60)	68(±62)	87(±69)	<b>75(±62)</b>
Présence de réveils nocturnes	72%	67%	73%	<b>70%</b>
VS (mmHg 1ère heure)	29(±20)	26(±23)	28(±25)	<b>27(±22)</b>
CRP (mg/l)	18,9(±22,6)	17,2(±22,3)	33,9(±48,7)	<b>20,3(±28,1)</b>
DAS28 VS	5,2(±1,2)	4,7(±1,6)	5,5(±1,2)	<b>5,0(±1,4)</b>
DAS28 CRP	5,0(±1,1)	4,6(±1,3)	5,3(±1,2)	<b>4,8(±1,2)</b>
LDA	8%	16%	0%	<b>11%</b>

**Tableau 5:** Paramètres d'évaluation de l'activité de la maladie à l'initiation du tocilizumab, abatacept et rituximab en deuxième ligne de biothérapie non anti-TNF- $\alpha$ .

## **B. INTERET DE L'UTILISATION DES BIOTHERAPIES NON ANTI-TNFA APRES ECHEC D'UNE PREMIERE BIOTHERAPIE NON ANTI-TNFA**

### **1. Efficacité globale des trois traitements par rapport à baseline sur le critère principal de jugement**

Sur le critère de jugement principal, comparativement aux valeurs de départ, le gain en DAS28 VS était significatif au 12<sup>e</sup> mois sur l'ensemble des patients ayant reçu d'une biothérapie non anti-TNF après l'échec d'une première avec un delta de  $-0,85 \pm 1,51$  ( $p < 0,0001$ ). Le delta-DAS28 CRP était également significatif avec une réduction de  $0,81 \pm 1,25$  ( $p < 0,0001$ ).

### **2. Efficacité individuelle des trois traitements par rapport à baseline sur le critère principal de jugement**

Par rapport au DAS28 de départ, le DAS28 VS final était significativement amélioré de  $1,56 \pm 1,80$  ( $p < 0,0001$ ) dans le groupe tocilizumab et de  $0,48 \pm 1,00$  ( $p = 0,0016$ ) dans le groupe abatacept. Le delta-DAS28 VS du groupe ritxumab était de  $-0,19 \pm 1,65$  et n'était pas significatif ( $p = 0,7$ ). Le delta-DAS28 CRP était également amélioré de manière significative dans le groupe tocilizumab de  $1,31 \pm 1,27$  ( $< 0,0001$ ) et dans le groupe abatacept de  $0,57 \pm 1,02$  ( $p < 0,0001$ ), mais n'était pas significatif dans le groupe ritxumab ( $p = 0,56$ ) ( $-0,27 \pm 1,59$ ) (Figure 6a).

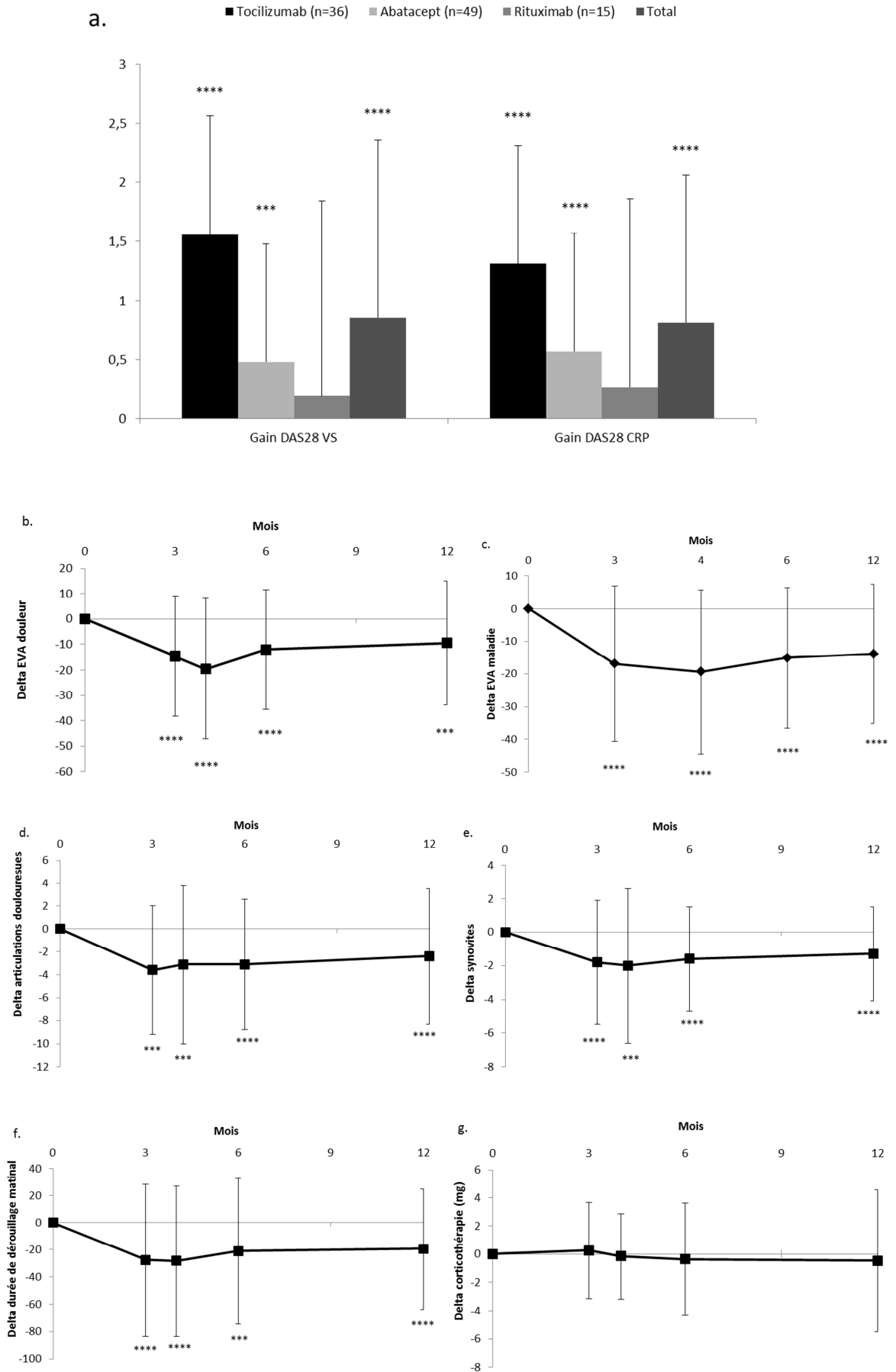


### **3. Efficacité globale des trois traitements par rapport à baseline sur les critères secondaires**

Sur les critères secondaires de jugement, en considérant l'ensemble des patients, il existait une amélioration significative des paramètres d'évaluation de l'activité de la maladie à chacun des points de suivi par rapport aux valeurs de départ telle que décrite dans la Figure 6. Il existait un gain au 12<sup>e</sup> mois sur :

- l'EVA douleur de  $9,4 \pm 24,5/100$  ( $p=0,0015$ ) (Figure 6b).
- l'EVA activité de la maladie de  $13,9 \pm 21,3/100$  ( $p<0,0001$ ) (Figure 6c).
- en nombre d'articulations douloureuses de  $2,4 \pm 5,9$  articulations ( $p<0,0001$ ) (Figure 6d).
- en nombre de synovites de  $1,3 \pm 2,8$  synovites ( $p<0,0001$ ) (Figure 6e).
- sur le dérouillage matinal de  $19 \pm 44$  minutes ( $p<0,0001$ ) (Figure 6f).
- non significatif sur la réduction de posologie de la corticothérapie de  $0,5 \pm 5,0$  mg ( $p=0,35$ ) (Figure 6g).

Le maintien thérapeutique global à un an était de 58%. A un an de traitement, seuls 4% des patients avaient réalisé une réévaluation structurale dont le résultat n'était pas retrouvé dans le dossier médical pour l'un d'entre eux.



**Figure 6:** Efficacité du tocilizumab, abatacept et rituximab en deuxième ligne de biothérapie

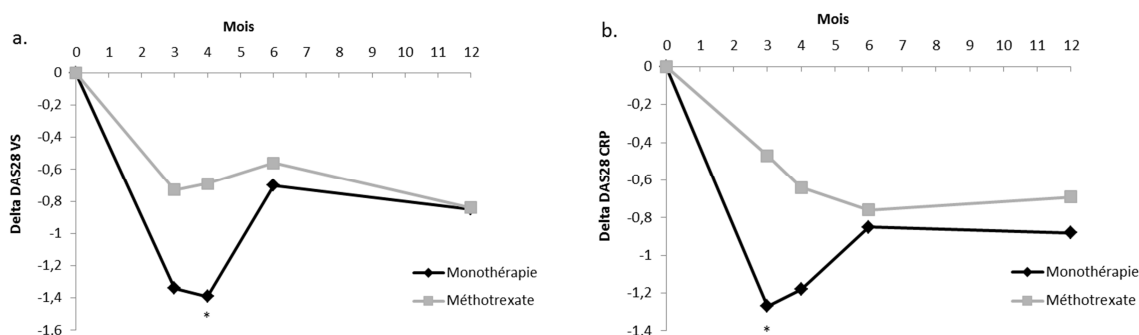
non anti-TNF  $\alpha$  dans la Polyarthrite Rhumatoïde par rapport à baseline. a. Comparaison individuelle et des trois molécules confondues l'amélioration du DAS28 VS et CRP au douzième mois ; b. Evaluation sur l'ensemble de la période de suivi du delta EVA douleur ; c. EVA activité de la maladie ; d. nombre d'articulations douloureuses ; e. nombre de synovites ; f. durée du dérouillage matinal ; g. dose de corticothérapie (en équivalent prednisone en milligrammes). EVA= Echelle Visuelle Analogique, mg = milligrammes.

## C. INTERET DE LA CO-PRESCRIPTION DE METHOTREXATE EN DEUXIEME LIGNE DE BIOTHERAPIE NON ANTI-TNF $\alpha$

### 1. Comparaison d'efficacité des trois traitements groupés en association au méthotrexate et en monothérapie

Sur le critère principal de jugement, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe monothérapie et le groupe association au méthotrexate. En effet, le gain DAS28 VS était de  $0,85 \pm 1,57$  dans le groupe monothérapie et  $0,84 \pm 1,43$  dans le groupe méthotrexate ( $p=0,88$ ). Pareillement, le gain DAS28 CRP dans le groupe monothérapie était de  $0,88 \pm 1,31$  contre  $0,69 \pm 1,14$  dans le groupe méthotrexate ( $p=0,55$ ).

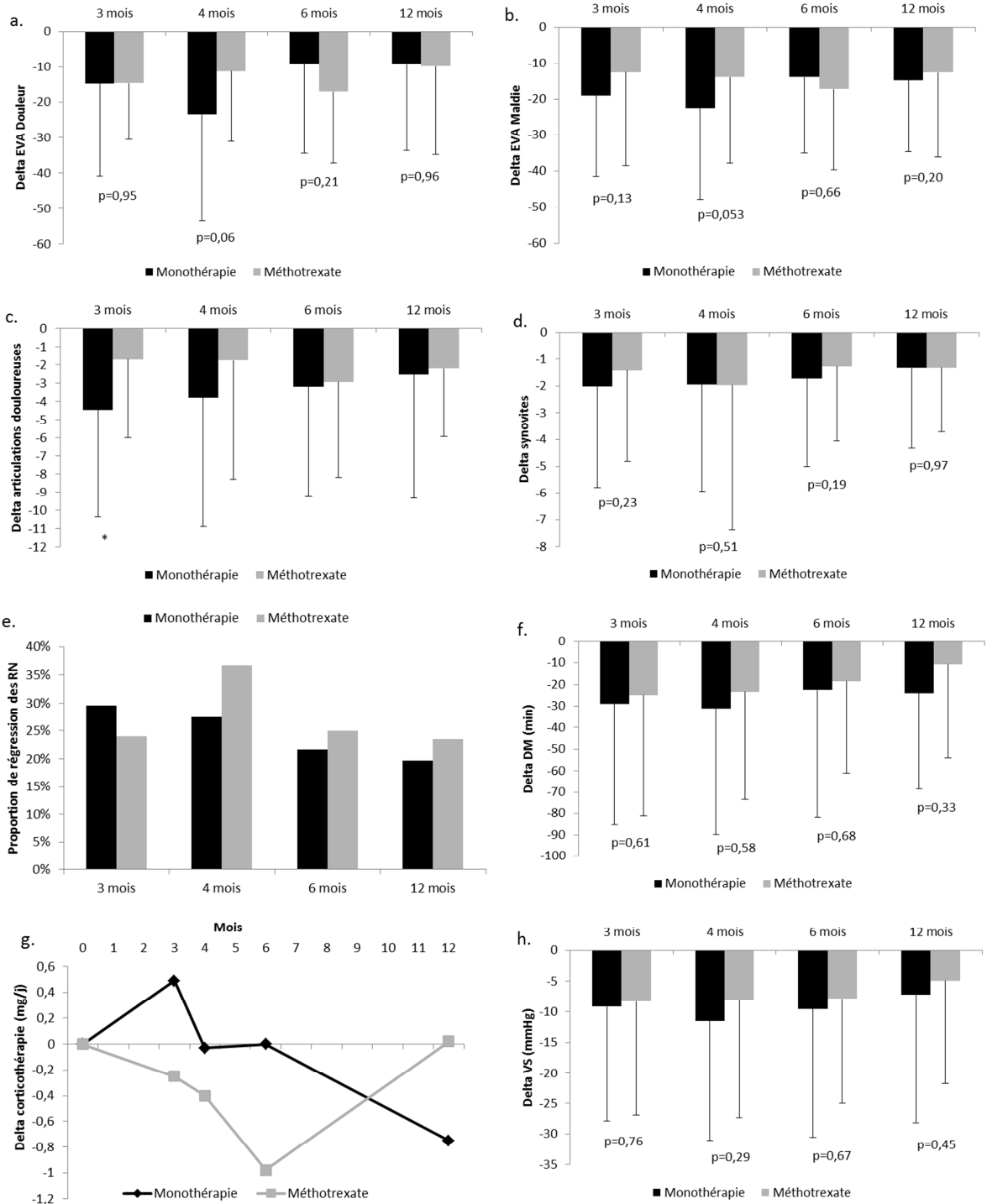
Sur l'ensemble de la période de suivi, il existait uniquement un gain DAS28 CRP statistiquement supérieur dans le groupe monothérapie au 3<sup>e</sup> mois ( $p=0,03$ ) et sur le DAS28 VS au 4<sup>e</sup> mois ( $p=0,04$ ) (Figures 7a et b).

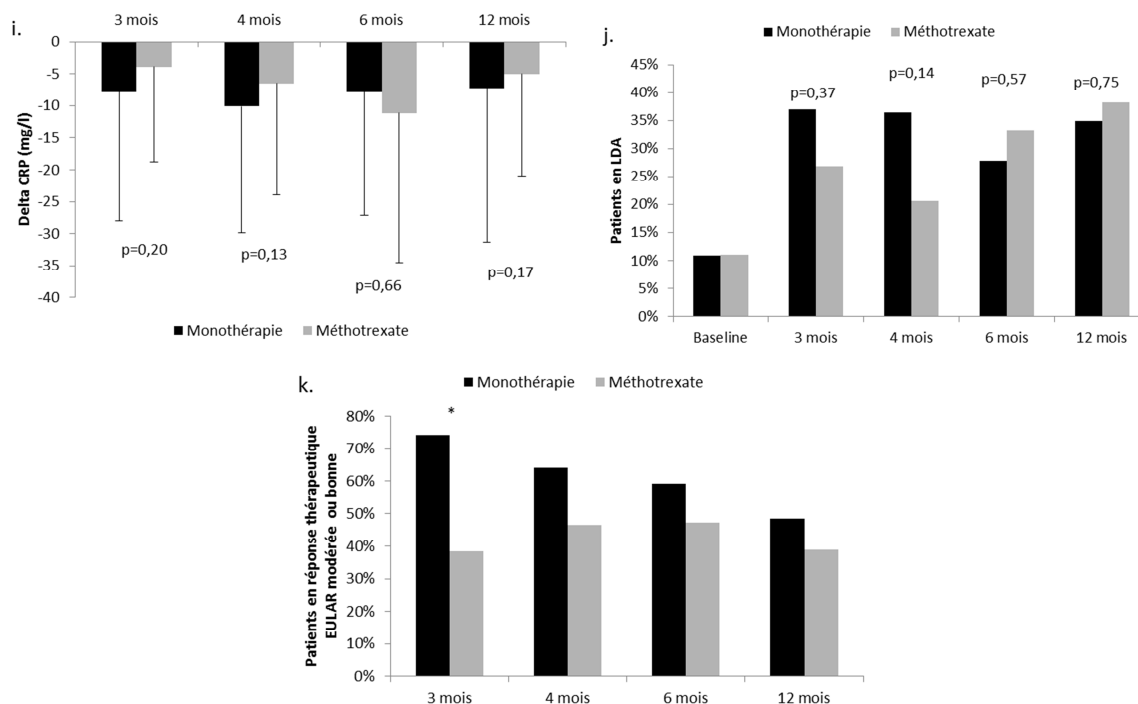


**Figure 7:** Evolution comparative du a. DAS28 VS et b. DAS28 CRP cumulé du tocilizumab, abatacept et rituximab en deuxième ligne de biothérapie non anti-TNF $\alpha$ . \*= $p<0,05$  ; \*\*= $p<0,01$ .

L'évolution des critères secondaires de jugement sur l'ensemble de la période de suivi est décrite dans la Figure 8. Hormis un meilleur gain du nombre d'articulations douloureuses ( $p=0,02$ ) et réponse thérapeutique du nombre de patients en réponse thérapeutique EULAR

bonne ou modérée ( $p=0,002$ ) au 3<sup>e</sup> mois en faveur du groupe monothérapie, il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur l'ensemble des critères secondaires de jugement aux différents points de suivi.





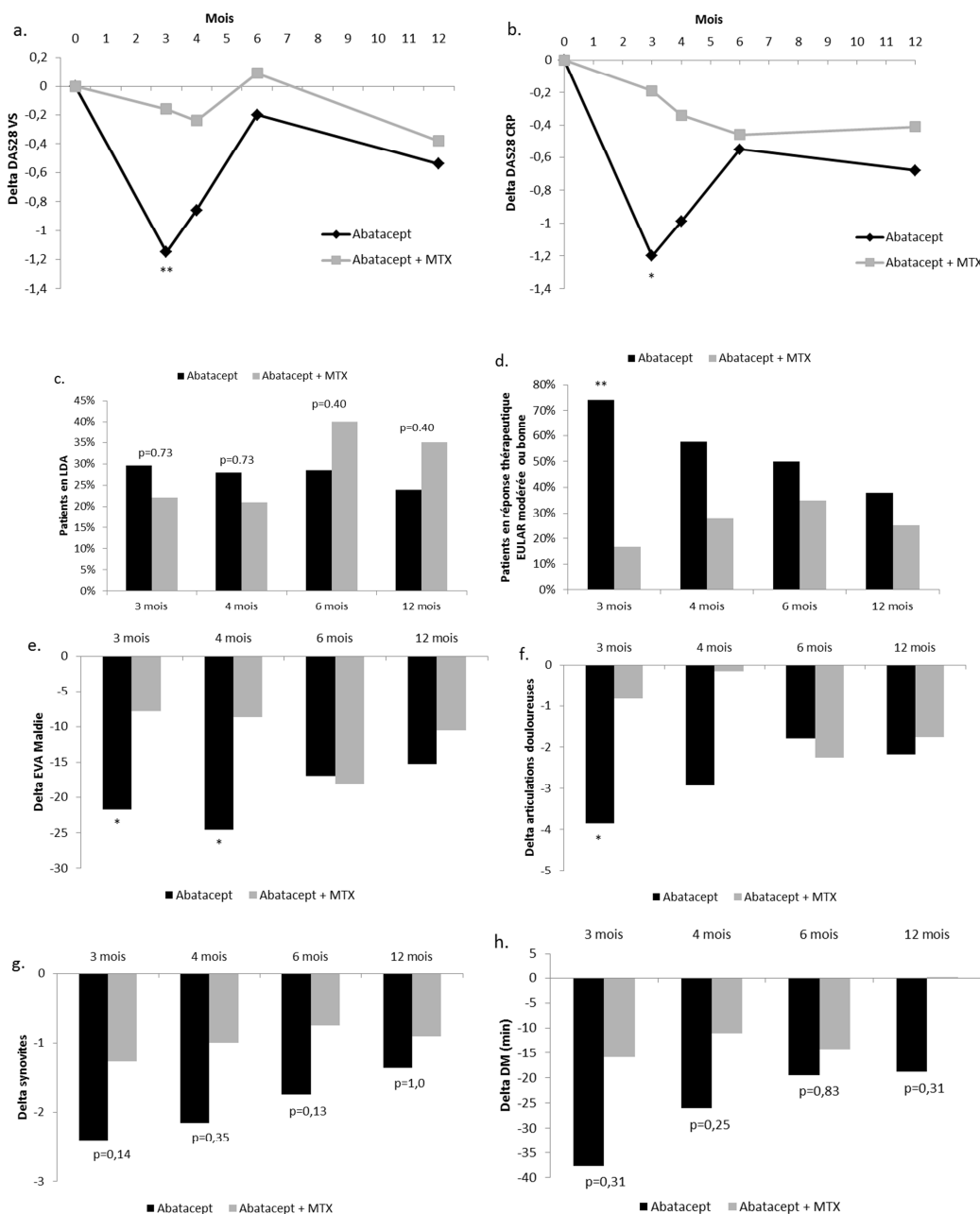
**Figure 8:** Comparaison d’efficacité cumulée du tocilizumab, abatacept et rituximab en monothérapie et en association au méthotrexate. a. comparaison du delta-échelle visuelle analogique (EVA) douleur ; b. comparaison du delta-EVA maladie ; c. comparaison du delta-nombre d’articulations douloureuses maladie ; d. comparaison de la différence en nombre d’articulations gonflées e. comparaison de la présence de réveils nocturnes (RN); f. comparaison du delta- durée de dérouillage matinal (DM) ; g. comparaison de l’évolution de la posologie de la corticothérapie (delta par rapport à baseline) ; h. comparaison du delta-vitesse de sédimentation (VS); i. comparaison du delta-CRP ; j. comparaison du nombre de patients en low disease activity (LDA); k. comparaison du nombre de patients en réponse thérapeutique bonne ou modérée.\*= $p < 0,05$  ; \*\*= $p < 0,01$ .

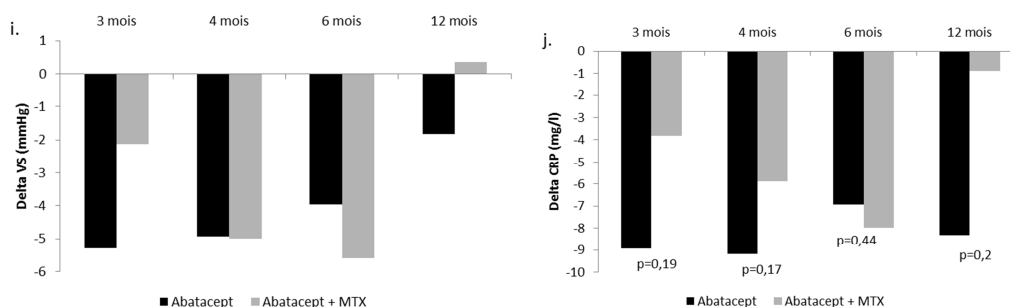
## 2. Intérêt de l’association du Méthotrexate à l’abatacept en deuxième ligne de biothérapie non anti-TNF

Sur le critère principal de jugement, l’abatacept prescrit en association au méthotrexate (n=20) ou en monothérapie (n=29) n’obtenait pas de différence significative avec respectivement un delta-DAS28 VS de  $-0,38 \pm 0,96$  et de  $-0,54 \pm 1,04$  ( $p=0,90$ ) et un delta-DAS28 CRP de  $-0,41 \pm 0,88$  et de  $-0,68 \pm 1,10$  ( $p=0,49$ ). Le groupe monothérapie obtenait une globale meilleure réponse DAS28 VS et CRP sur les 4 premiers mois de traitement (Figures 9a et b).

Hormis une réponse plus rapide sur le gain en EVA maladie et de la réduction moyenne du

nombre d'articulations douloureuses en faveur du groupe monothérapie aux premiers mois de suivi (Figures 9e et f), il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur les différents critères de jugement secondaires (Figures 9c, g, h, i et j). Les moyennes de maintien du traitement chez les patients interrompant le traitement avant un an de suivi étaient comparables avec  $5,75 \pm 1,95$  mois dans le groupe monothérapie et  $6,23 \pm 2,80$  dans le groupe en association au méthotrexate ( $p=0,52$ ), mais il existait une tendance à un meilleur maintien à un an dans le groupe monothérapie avec 58,6% de traitement maintenu contre 35,0% dans le groupe méthotrexate ( $p=0,10$ ).





**Figure 9:** Comparaison d'efficacité de l'abatacept en deuxième ligne de biothérapie non anti-TNF en monothérapie et en association au méthotrexate. a. comparaison du delta-DAS28 VS ; b. comparaison du delta-DAS28 CRP ; c. comparaison du nombre de patients en low disease activity (LDA) ; d. comparaison du nombre de patients en réponse thérapeutique bonne ou modérée ; e. comparaison du delta-échelle visuelle analogique (EVA) maladie ; f. comparaison de la différence en nombre d'articulations douloureuses avec baseline ; g. comparaison de la différence du nombre de synovites avec baseline ; h. comparaison du delta-dérouillage matinal (DM) ; i. comparaison du delta-vitesse de sédimentation (VS) ; j. comparaison du delta-CRP. \*= $p < 0,05$  ; \*\*= $p < 0,01$ .

### 3. Intérêt de l'association du Méthotrexate au tocilizumab et rituximab en deuxième ligne de biothérapie non anti-TNF

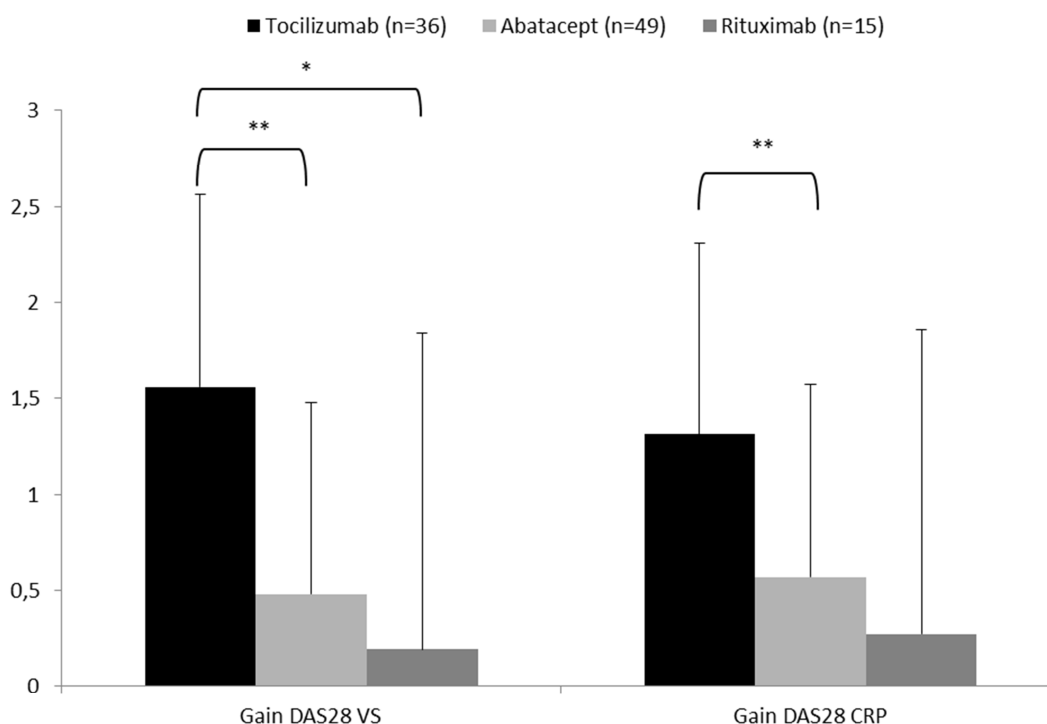
Les effectifs des groupes tocilizumab et rituximab étaient trop faibles pour réaliser des comparaisons statistiquement cohérentes entre les groupes monothérapie et en association au méthotrexate.



## D. RESULTATS COMPARATIFS DU TOCILIZUMAB, ABATACEPT ET RITUXIMAB APRES ECHEC D'UNE PREMIERE BIOTHERAPIE NON ANTI-TNF $\alpha$

### 1. Comparaison entre traitements sur le critère de jugement principal: amélioration du score DAS28 VS et CRP au 12e mois (Figure 10)

Au mois 12, le DAS28 VS était significativement plus amélioré dans le groupe tocilizumab avec un delta-DAS28 VS de  $-1,56 \pm 1,80$  que dans le groupe abatacept ( $-0,48 \pm 1,00$ ) ( $p=0,0011$ ) et rituximab ( $-0,19 \pm 1,65$ ) ( $p=0,040$ ). Le delta-DAS28 CRP était significativement supérieur dans le groupe tocilizumab ( $-1,31 \pm 1,27$ ) comparativement au groupe abatacept ( $-0,57 \pm 1,02$ ) ( $p=0,008$ ) et une tendance à la supériorité sur le groupe rituximab ( $-0,27 \pm 1,59$ ) que ce soit avant et après ajustement ( $p=0,065$ ) sur le DAS28 de départ. Il n'y avait pas de différence entre le groupe rituximab et abatacept sur le delta-DAS28 VS ( $p=0,79$ ) et CRP ( $p=0,73$ ).



**Figure 10:** Comparaison des gains de DAS28 VS et CRP à 12 mois entre le tocilizumab, l'abatacept et le rituximab. \*= $p < 0,05$  ; \*\*= $p < 0,01$

## 2. Comparaison sur les critères secondaires de jugement

### ***a) Comparaison sur le DAS28 VS et CRP sur la période de suivi (Figure 11a et b)***

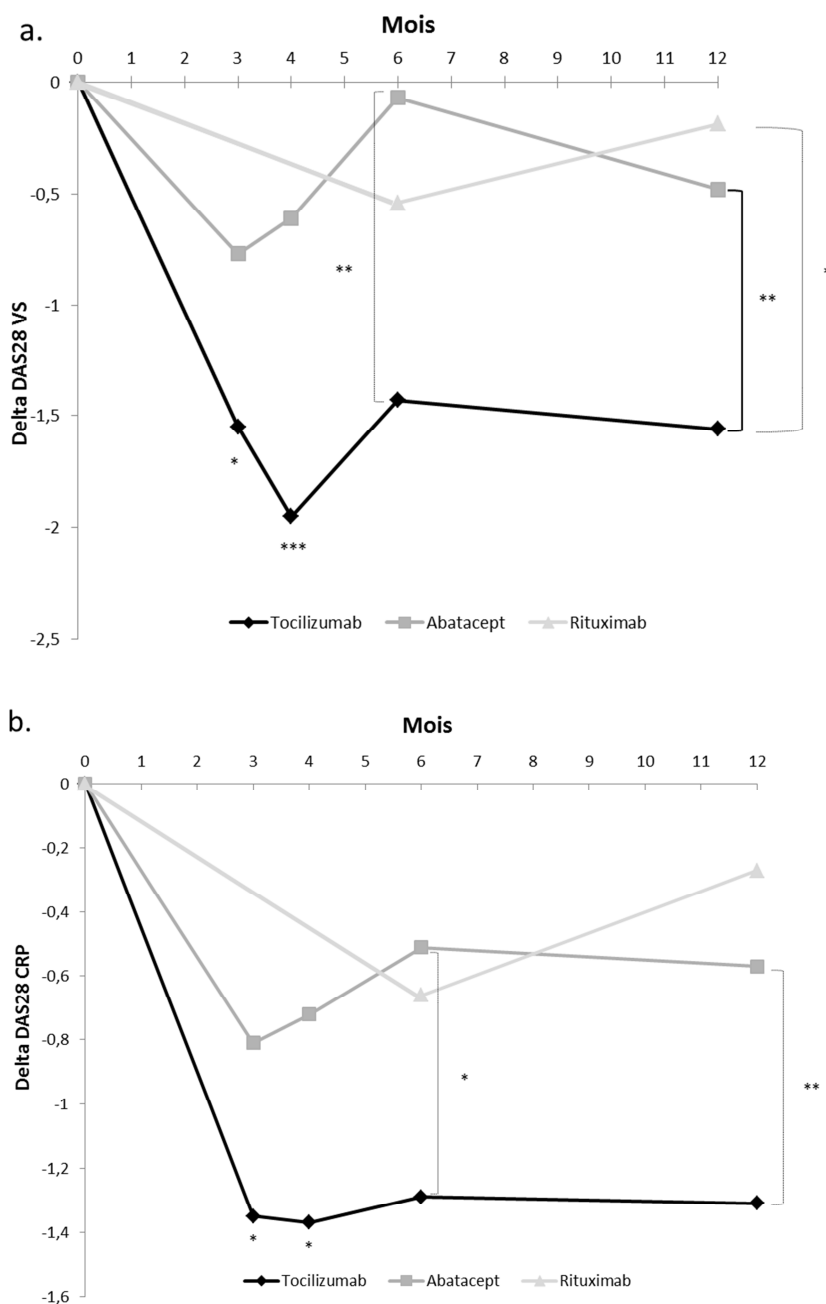
Du fait d'une insuffisance d'effectifs aux 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> mois, les comparaisons de scores delta-DAS28 VS et CRP ne sont possibles avec le rituximab qu'aux points d'analyse M6 et M12.

Au 3<sup>e</sup> mois, le DAS28 VS était significativement plus amélioré dans le groupe tocilizumab qu'abatacept avec respectivement un delta-DAS28 VS de  $-1,55 \pm 1,33$  contre  $-0,77 \pm 1,23$  ( $p=0,012$ ). L'amélioration du DAS28 CRP était également significativement plus importante dans le groupe tocilizumab ( $-1,35 \pm 1,18$ ) que dans le groupe abatacept ( $-0,81 \pm 1,02$ ) ( $p=0,042$ ).

Au 4<sup>e</sup> mois, le delta-DAS28 VS était de  $-1,95 \pm 1,31$  dans le groupe tocilizumab et  $-0,61 \pm 1,12$  pour le groupe abatacept ( $p=0,0001$ ). Le delta-DAS28 CRP était significativement plus important dans le groupe tocilizumab avec un score de  $-1,37 \pm 1,29$  contre  $-0,72 \pm 1,07$  dans le groupe abatacept ( $p=0,026$ ). Les résultats restaient significatifs au 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> mois après ajustement sur le DAS28 de départ.

Au 6<sup>e</sup> mois, le delta-DAS28 VS du groupe tocilizumab était de  $-1,43 \pm 1,96$  avec une tendance à la supériorité sur le groupe rituximab ( $-0,54 \pm 0,97$ ) ( $p=0,58$ ) et une supériorité significative sur le groupe abatacept ( $-0,07 \pm 2,14$ ) ( $p=0,003$ ). Après ajustement sur le DAS28 VS de départ, la différence entre le groupe tocilizumab et rituximab était significative ( $p=0,025$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe abatacept et rituximab ( $p=0,64$ ). Les comparaisons du delta-DAS28 CRP retrouvait une supériorité significative du tocilizumab ( $-1,29 \pm 1,54$ ) sur l'abatacept ( $-0,51 \pm 1,72$ ) ( $p=0,023$ ) et une tendance à la supériorité sur le groupe rituximab ( $-0,66 \pm 0,81$ ) avant ( $p=0,097$ ) et après ajustement sur le DAS de départ ( $p=0,067$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes abatacept et rituximab

(p=0,80).



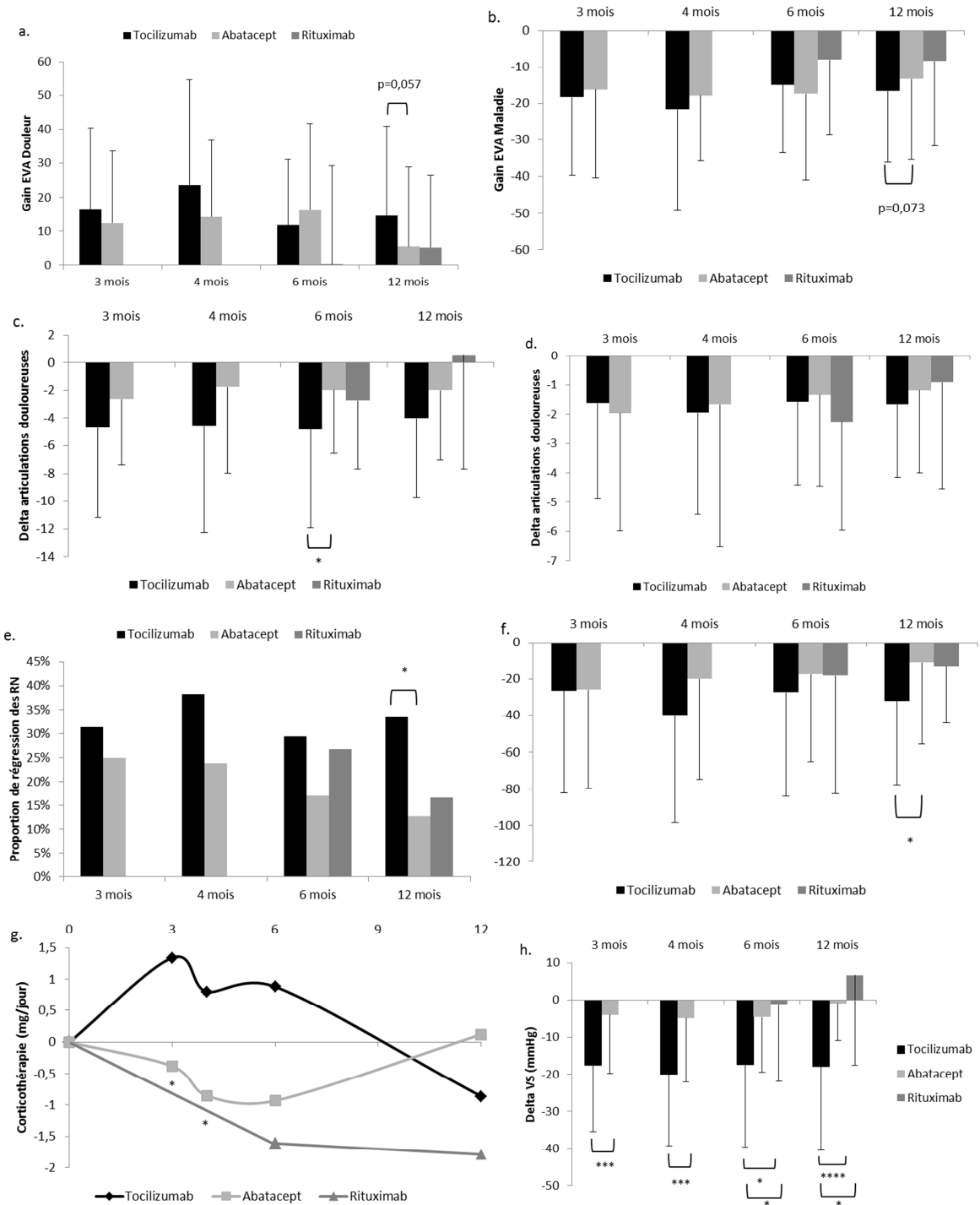
**Figure 11:** Comparaison de l'évolution du gain du score DAS28 au 3<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois entre le tocilizumab, abatacept et rituximab. a. Evolution du DAS28 VS ; b. Evolution du DAS28 CRP. \* = p < 0,05 ; \*\* = p < 0,01 ; \*\*\* = P < 0,001.

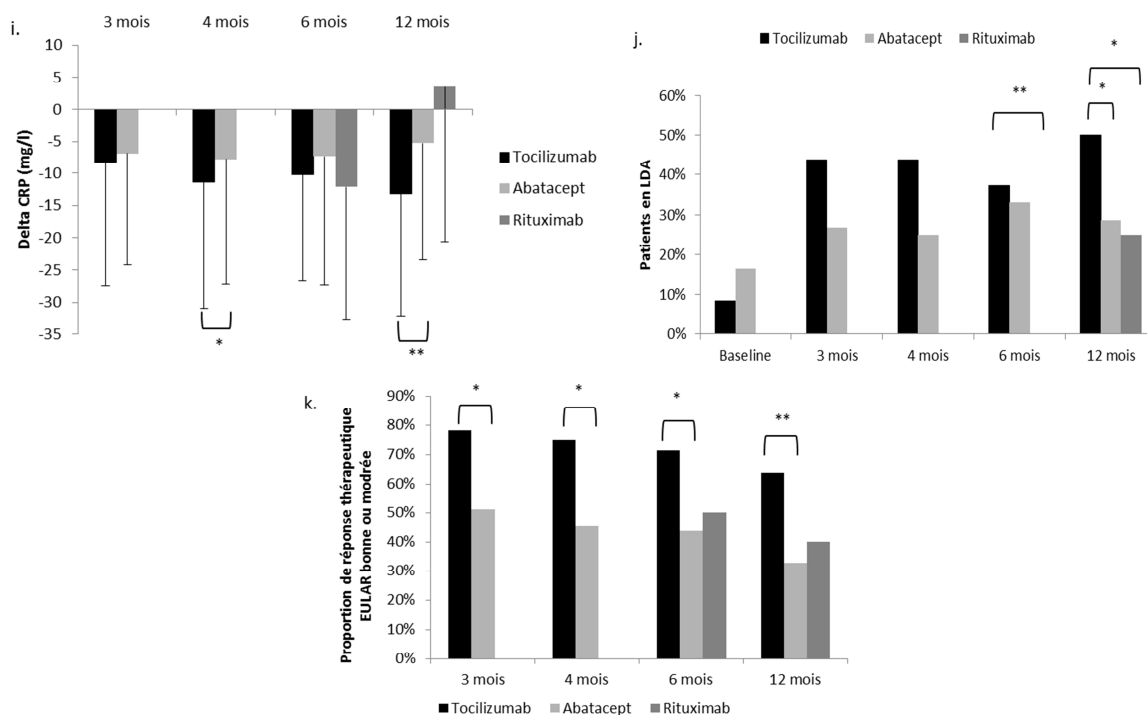
**b) Comparaison sur les autres critères secondaires de jugement**

Sur les critères secondaires de jugement, il existait au 12<sup>e</sup> mois une tendance à la supériorité du gain en EVA douleur du groupe tocilizumab (14±26/100) sur le groupe abatacept

( $5 \pm 23/100$ ) ( $p=0,057$ ) et de manière moins marquée ( $p=0,15$ ) du fait d'effectifs plus réduits sur le groupe rituximab ( $5 \pm 21/100$ ) (Figure 12a). La même tendance était constatée sur l'EVA maladie avec  $p=0,07$  entre tocilizumab ( $17 \pm 19/100$ ) et abatacept ( $13 \pm 22/100$ ) et  $p=0,16$  avec le rituximab ( $8 \pm 23/100$ ) (Figure 12b). On observait au 12<sup>e</sup> mois une tendance à la supériorité du tocilizumab sur la réduction du nombre d'articulations douloureuses de  $4,0 \pm 5,7$  contre  $2,0 \pm 5,0$  dans le groupe abatacept ( $p=0,066$ ) et non significative avec le groupe rituximab ( $0,6 \pm 8,3$ ) ( $p=0,24$ ), sans différence statistique entre abatacept et rituximab ( $p=0,98$ ) (Figure 12c). Il existait une tendance à la supériorité du tocilizumab sur l'abatacept pour la réduction du nombre de synovites au 12<sup>e</sup> mois ( $p=0,06$ ), sans différence avec le groupe rituximab (Figure 12d). Au mois 12, les réveils nocturnes avaient régressé chez 33% des patients du groupe tocilizumab contre 13% du groupe abatacept ( $p=0,02$ ) et 17% du groupe rituximab (Figure 12e). La durée du dérouillage matinal au 12<sup>e</sup> mois était raccourcie de  $32 \pm 46$  minutes dans le groupe tocilizumab contre  $11 \pm 44$  minutes dans le groupe abatacept ( $p < 0,01$ ) et  $13 \pm 31$  minutes dans le groupe rituximab ( $p=0,23$ ), sans différence entre abatacept et rituximab ( $p=0,79$ ) (Figure 12f). Il n'y avait pas de différence significative sur l'épargne cortisonique entre les groupes à un an (Figure 12g). Au 12<sup>e</sup> mois, le delta-VS était de  $-18 \pm 23$  mmHg dans le groupe tocilizumab contre  $-1 \pm 10$  mmHg dans le groupe abatacept ( $p < 0,0001$ ) et  $+7 \pm 24$  mmHg dans le groupe rituximab ( $p=0,015$ ), sans différence entre ces deux derniers groupes ( $p=0,97$ ) (Figure 12h). Le delta-CRP était au mois 12 de  $-13,2 \pm 18,9$  mg/l dans le groupe tocilizumab contre  $-5,3 \pm 18,1$  mg/l dans le groupe abatacept ( $p=0,002$ ) et  $+3,5 \pm 24,1$  mg/l dans le groupe rituximab ( $p=0,27$ ), sans différence statistiquement significative entre abatacept et rituximab ( $p=0,29$ ) (Figure 12i). Il existait au 12<sup>e</sup> mois une proportion plus importante de patients en LDA dans le groupe tocilizumab (proportion de patients en LDA de 50%) qu'abatacept (28%) avec respectivement  $p=0,04$  et que dans le groupe rituximab avec un nombre de patients en LDA de 25% ( $p=0,01$ ) (Figure 12j). Les proportions de patients en réponse thérapeutique bonne ou modérée était significativement supérieure dans le groupe

tocilizumab à chaque point d'analyse avec l'abatacept, avec à 12 mois une proportion de 64% versus 33% ( $p=0,004$ ) (Figure 12k). Le traitement était maintenu à un an à 67% dans le groupe tocilizumab, 60% dans le groupe rituximab contre 49% dans le groupe abatacept ( $p=0,10$  entre tocilizumab et abatacept et  $0,23$  en rituximab et abatacept).





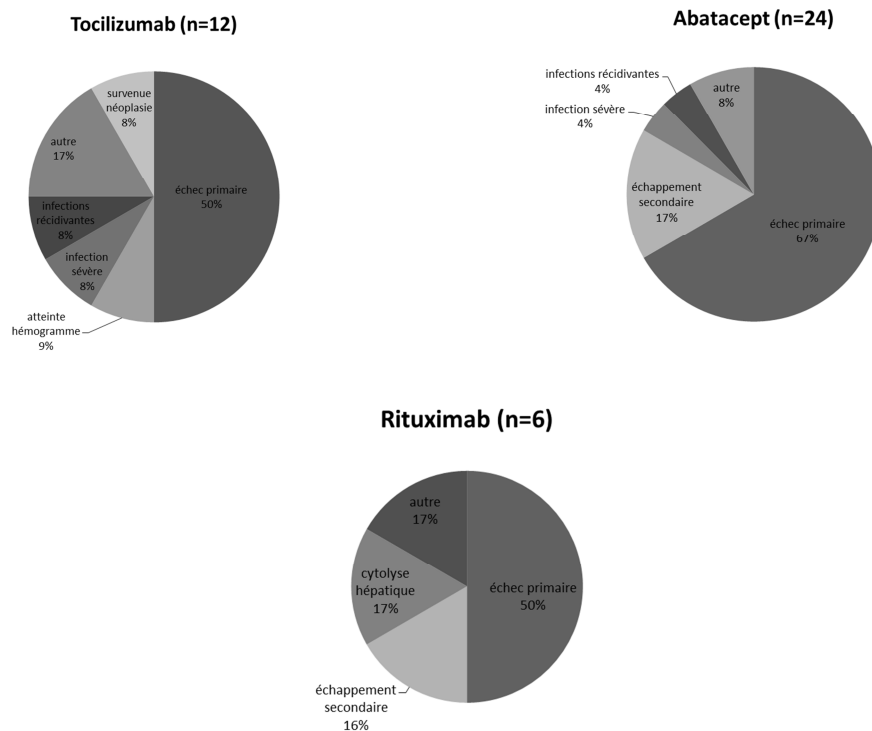
**Figure 12:** Comparaison d'efficacité du tocilizumab, abatacept et rituximab en deuxième ligne de biothérapie non anti-TNF. a. comparaison du delta-échelle visuelle analogique (EVA) douleur ; b. comparaison du delta-EVA maladie ; c. comparaison du delta-nombre d'articulations douloureuses maladie ; d. comparaison de la différence en nombre d'articulations gonflées e. comparaison de la présence de réveils nocturnes (RN) ; f. comparaison du delta- durée de dérouillage matinal (DM) ; g. comparaison de l'évolution de la posologie de la corticothérapie (delta par rapport à baseline) ; h. comparaison du delta-vitesse de sédimentation (VS) ; i. comparaison du delta-CRP ; j. comparaison du nombre de patients en low disease activity (LDA) ; k. comparaison du nombre de patients en réponse thérapeutique bonne ou modérée. \*= $p < 0,05$  ; \*\*= $p < 0,01$ .

### c) Motifs d'arrêt avant 1 an de traitement

La répartition des motifs d'arrêt par molécule est détaillée dans la Figure 13. Le tocilizumab a été interrompu (n=12, 33%) pour inefficacité dans 50% des cas et des problèmes de tolérance dans 33% de cas. L'abatacept a été interrompu (n=24, 61%) pour inefficacité dans 83% des cas et 8% des arrêts ont été justifiés par des problèmes de tolérance. Sur les 6 (40%) cas d'interruption de rituximab, quatre l'ont été pour inefficacité et un pour intolérance. Le dernier patient n'ayant pas maintenu son traitement par rituximab avait été perdu de vue.

Il y a eu un cas d'apparition de néoplasie pulmonaire sous tocilizumab. Un patient a

interrompu son traitement par abatacept pour la survenue d'une toux chronique dont le bilan étiologique s'est avéré négatif. Un patient a interrompu son traitement dans le groupe tocilizumab car perdu de vue.



**Figure 13:** Détails des motifs d'arrêt avant un an de traitement du tocilizumab, abatacept et rituximab en deuxième de traitement non anti-TNF- $\alpha$ .

### 3. Comparaison d'efficacité du tocilizumab et abatacept en monothérapie (n=25 versus 29)

Les effectifs du groupe rituximab sont insuffisants pour dégager un nombre suffisants de patients traités en monothérapie pour réaliser une comparaison avec les autres traitements ayant un sens sur le plan statistique.

Les résultats comparatifs du tocilizumab et de l'abatacept lorsqu'administrés en monothérapie sont similaires avec une supériorité du tocilizumab sur le critère de jugement principal. En effet, au douzième mois, le delta-DAS28 VS était de  $-1,48 \pm 1,78$  dans le groupe tocilizumab

et  $-0,54 \pm 1,04$  dans le groupe abatacept ( $p=0,008$ ). La différence était également significative sur le DAS28 CRP ( $p=0,045$ ) avec un gain de  $1,37 \pm 1,20$  dans le groupe tocilizumab et  $0,68 \pm 1,10$  chez les patients traités par abatacept en monothérapie.

Il existait une différence significative du nombre de patients en LDA uniquement au 12<sup>e</sup> mois (50% dans le groupe tocilizumab contre 24% dans le groupe abatacept) ( $p=0,047$ ), avec des taux similaires à baseline (respectivement 12% et 14%). Au 12<sup>e</sup> mois, il existait une plus grande proportion de patients en réponse thérapeutique dans le groupe tocilizumab (65% versus 38%) ( $p=0,042$ ). Il n'y avait pas de différence sur le maintien thérapeutique à un an entre les groupes, avec 65% de maintien dans le groupe tocilizumab contre 59% dans le groupe abatacept ( $p=0,60$ ).

A un an, l'EVA douleur était significativement plus améliorée dans le groupe tocilizumab ( $16,6 \pm 20,9$  contre  $1,0 \pm 26,7$ ) ( $p=0,027$ ). La durée du dérouillage matinal semblait également plus réduite au 12<sup>e</sup> mois dans le groupe tocilizumab ( $p=0,09$ ), sans différence aux autres points d'analyse. Il existait une tendance à une plus grande réduction du nombre d'articulations douloureuses dans le groupe tocilizumab au 12<sup>e</sup> mois ( $p=0,083$ ). Il n'y avait pas de différence entre les groupes sur l'évolution des réveils nocturnes, de l'EVA activité maladie, du nombre de synovites. Il y avait une plus grande épargne cortisonique dans le groupe tocilizumab ( $p=0,019$ ). Il existait une réduction significativement supérieure de la VS ou une tendance très nette pour la supériorité du tocilizumab à chacun des points d'analyse ( $p=0,054$  ;  $0,006$  ;  $0,051$  et  $0,001$  respectivement). Il existait à un gain supérieur sur la CRP dans le groupe tocilizumab au 12<sup>e</sup> mois ( $-11,2 \pm 13,9$  mg/l contre  $-8,3 \pm 22,7$  mg/l) ( $p=0,019$ ).

#### **4. Données comparatives d'efficacité du tocilizumab et de l'abatacept prescrits en association au méthotrexate (n=10 versus 20)**

Sur le critère de jugement principal, il existait une tendance à la supériorité d'amélioration



DAS28 VS dans le groupe tocilizumab ( $-1,77 \pm 1,92$ ) comparativement au groupe abatacept ( $-0,38 \pm 0,96$ ) ( $p=0,078$ ), et de manière moins marquée sur le DAS28 CRP ( $-1,17 \pm 1,50$  versus  $-0,41 \pm 0,88$ ) ( $p=0,14$ ). Il y avait au douzième mois 50% des patients du groupe tocilizumab et 35% du groupe abatacept en LDA, sans que cette différence ne soit statistiquement significative ( $p=0,46$ ). En revanche, il y n'y avait pas de différence significative sur le nombre de patients en réponse thérapeutique bonne ou modérée au 12<sup>e</sup> mois (tocilizumab 65% versus abatacept 25%)( $p=0,11$ ). Le maintien thérapeutique à un an était de 70% dans le groupe tocilizumab contre 35% dans le groupe abatacept ( $p=0,12$ ).

Hormis une réduction plus importante de la VS au pour le groupe tocilizumab 12<sup>e</sup> mois ( $p=0,02$ ) et ponctuellement au cours du suivi certains paramètres, il n'y avait pas de différence significative entre groupes sur les critères secondaires de jugement.

## **E. RESULTATS COMPARATIFS DU TOCILIZUMAB ET DE L'ABATACEPT APRES ECHEC DU RITUXIMAB**

### **1. Comparaison d'efficacité entre le tocilizumab et l'abatacept après un premier traitement non anti-TNF par rituximab**

Il y avait 18 patients dans le groupe tocilizumab et 26 patients dans le groupe abatacept, 11 patients recevaient le traitement en monothérapie dans chaque groupe. Les patients avaient reçu préalablement un traitement par rituximab d'une durée moyenne de  $19,5 \pm 16,2$  mois.

Sur le critère principal de jugement, il existait une supériorité significative du groupe tocilizumab à M12 sur le gain de DAS28 VS qui était de  $-1,50 \pm 1,66$  et de  $-0,83 \pm 0,81$  dans le groupe abatacept ( $p=0,037$ ), qui n'était pas retrouvée de manière significative avec un delta-DAS28 CRP dans le groupe tocilizumab de  $-1,18 \pm 1,44$  et de  $-0,51 \pm 0,90$  dans le groupe abatacept ( $p=0,11$ ), y compris après ajustement sur le DAS28 CRP de départ ( $p=0,12$ ).

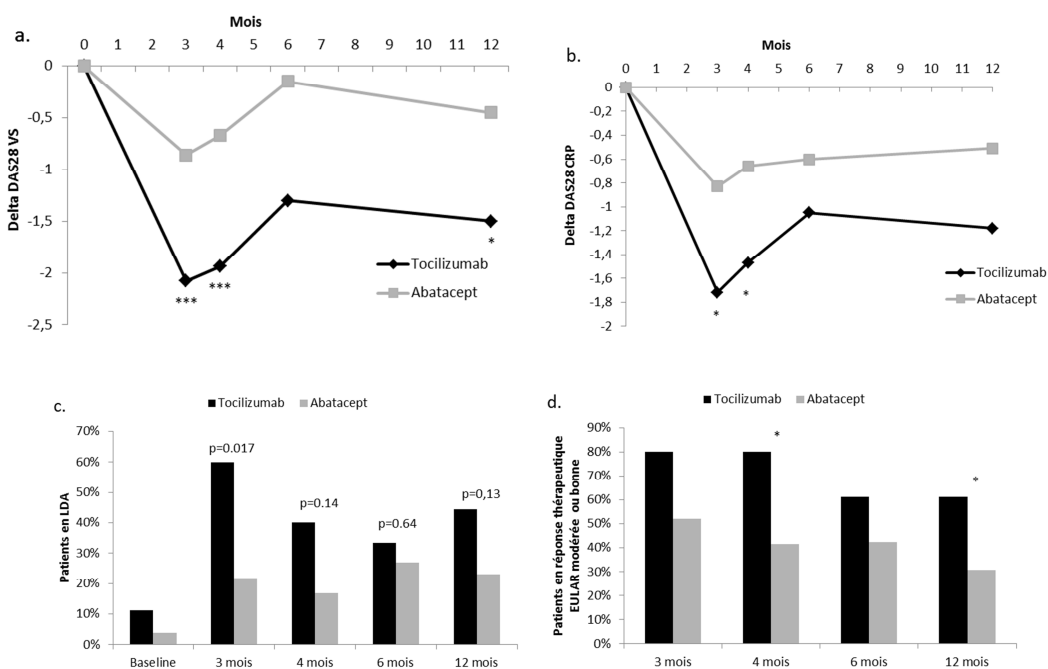
Cette différence était également significative ou avec une forte tendance aux points d'analyse M3 et M4, sans différence à M6.

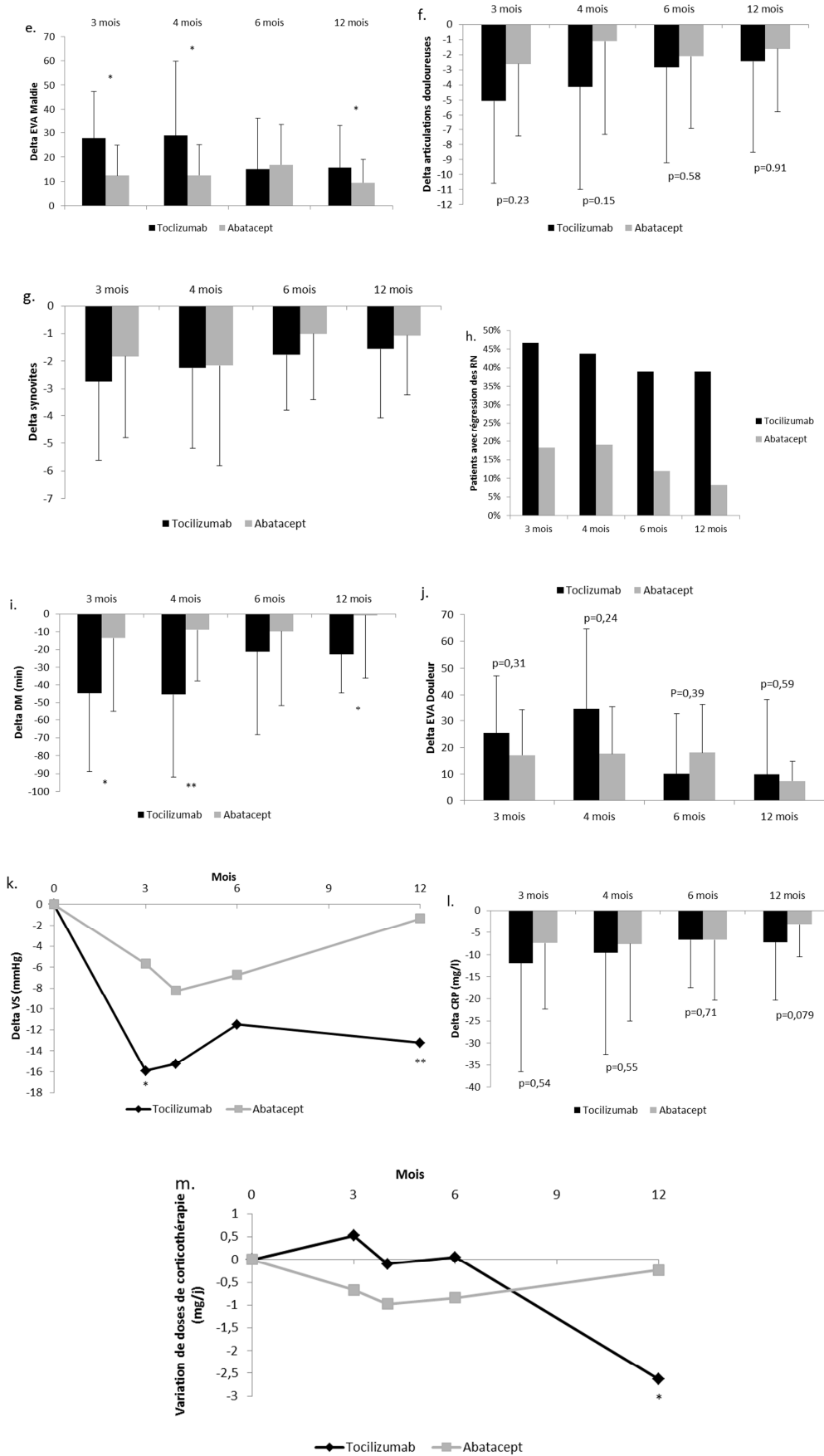
Le traitement était maintenu à 1 an dans 61,1% des cas dans le groupe tocilizumab et 38,5% dans le groupe abatacept ( $p=0,14$ ). La durée moyenne de maintien thérapeutique chez les patients interrompant le traitement avant un an de suivi était de  $7,0 \pm 3,46$  mois dans le groupe tocilizumab et  $6,1 \pm 2,29$  mois dans le groupe abatacept.

Sur les autres critères secondaires de jugement, les résultats sont détaillés dans les Figure 14.

Il existait une supériorité significative du tocilizumab sur l'amélioration de l'EVA maladie au 3<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois avec respectivement  $p=0,031$ ,  $p=0,039$  et  $p=0,38$ . Il existait une significativement plus importante réduction de la durée du dérouillage matinal au 3<sup>e</sup> ( $p=0,02$ ), 4<sup>e</sup> ( $p=0,005$ ) et 12<sup>e</sup> mois ( $p=0,029$ ) dans le groupe tocilizumab. Une différence significative

( $p=0,017$ ) du nombre de patients en LDA n'était obtenue qu'au 3<sup>e</sup> mois en faveur du groupe tocilizumab. La proportion de patients en réponse thérapeutique bonne ou modérée était significativement supérieure dans le groupe tocilizumab au 4<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois ( $p=0,019$  et  $0,046$ ) et une tendance similaire se dégageait au 3<sup>e</sup> mois ( $p=0,08$ ). Il n'y avait pas de différence significative sur le nombre d'articulations douloureuses ou gonflées, ni sur l'EVA douleur sur l'ensemble des points de suivi entre les deux groupes de traitement. On observait une tendance à une plus grande réduction des réveils nocturnes dans le groupe tocilizumab. Sur le plan biologique, il existait une réduction significativement plus importante de la VS dans le groupe tocilizumab aux 3<sup>e</sup> ( $p=0,048$ ) et 12<sup>e</sup> mois ( $p=0,007$ ), sans différence sur l'amélioration de la CRP. Il existait une réduction de la corticothérapie significativement plus importante au 12<sup>e</sup> mois dans le groupe tocilizumab ( $2,6\pm 4,2\text{mg/j}$ ) comparativement au groupe abatacept ( $0,23\pm 1,0\text{mg/j}$ ) ( $p=0,019$ ).





**Figure 14:** comparaison du tocilizumab et de l'abatacept en deuxième de ligne de biothérapie non anti-TNF après échec du rituximab. a. comparaison du delta-DAS28 VS ; b. comparaison

du delta-DAS28 CRP ; c. comparaison du nombre de patients en low disease activity (LDA) ; d. comparaison du nombre de patients en réponse thérapeutique bonne ou modérée ; e. comparaison du delta-échelle visuelle analogique (EVA) maladie ; f. comparaison de la différence en nombre d'articulations douloureuses avec baseline ; g. comparaison de la différence du nombre de synovites avec baseline ; h. comparaison de la proportion de patients chez qui les réveils nocturnes ont régressé ; i. comparaison du delta-dérouillage matinal (DM) ; j. comparaison du delta-échelle visuelle analogique (EVA) maladie ; k. comparaison du delta-vitesse de sédimentation (VS) ; l. comparaison du delta-CRP. \*= $p < 0,05$  ; \*\*= $p < 0,01$ .

## **F. RESULTATS COMPARATIFS DU TOCILIZUMAB, ABATACEPT ET RITUXIMAB UTILISES EN PREMIER ET SECOND RECOURS DE BIOTHERAPIE NON ANTI-TNF $\alpha$**

### **1. Comparaison globale de maintien thérapeutique entre la première et la seconde ligne de biothérapie non anti-TNF des trois traitements (Figure 15)**

Il existait une tendance à un maintien à un an plus élevé en deuxième ligne de biothérapie non anti-TNF (58,2%) qu'en première ligne (45,9%) sans pour autant atteindre de niveau de différence significative ( $p=0,10$ ).

Lorsque le traitement a été interrompu pour échec primaire ou secondaire, la médiane de différence de delta-DAS28 VS était de 0,20 [-1,39 ; 1,71] ( $p=0,35$ ) et de delta-DAS28 CRP était de 0,11 [-1,16 ; 2,47] ( $p=0,29$ ). En revanche, il existait une plus forte activité de la maladie au début de la première ligne de traitement, avec une différence médiane de DAS28 VS de 0,68 [-0,38 ; 1,48] ( $p=0,0001$ ) et de DAS28 CRP de 0,29 [-0,58 ; 1,12] ( $p=0,002$ ).

### **2. Tocilizumab en première et seconde ligne post-anti-TNF**

Le taux de maintenance de thérapeutique à un an était significativement supérieur en deuxième ligne non anti-TNF (66,7%) qu'en première ligne (30,0%) ( $p=0,003$ ) ( $n= 30$  versus 36).

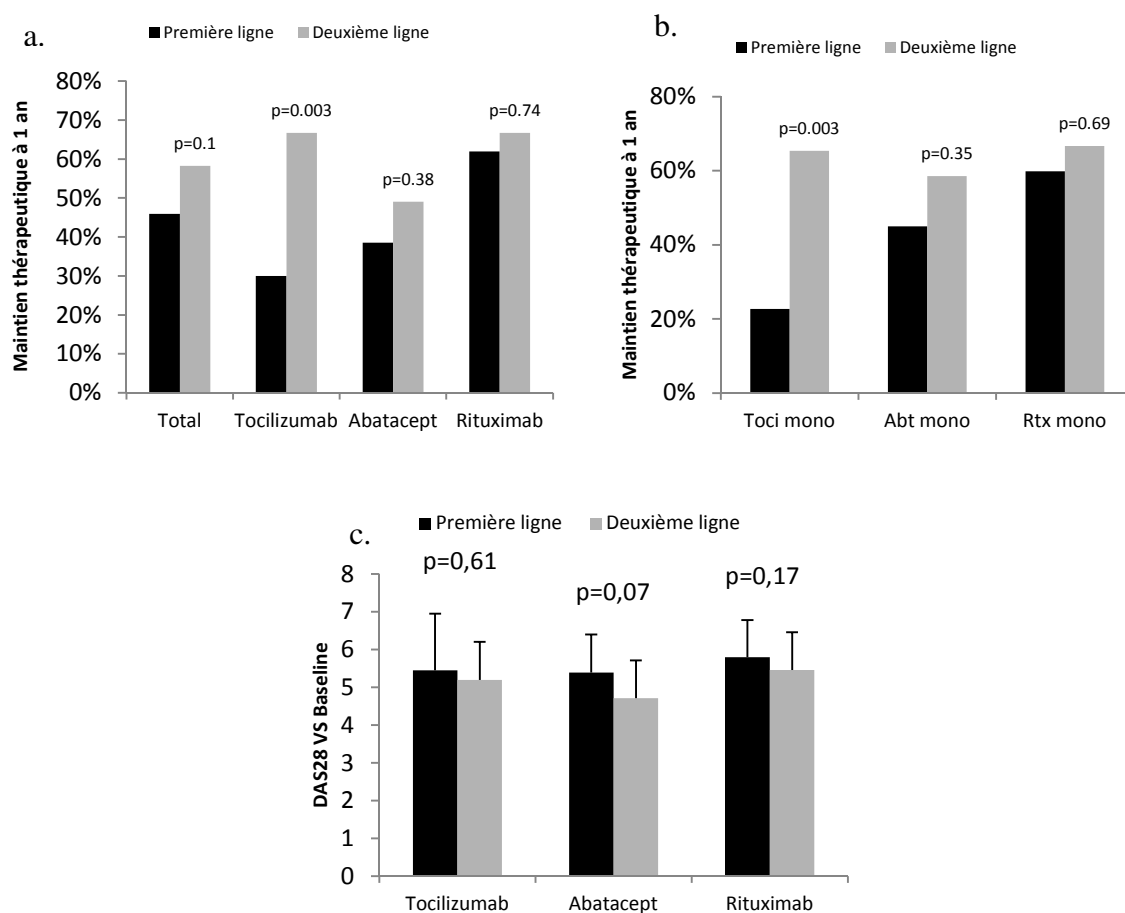
Il n'y avait pas de différence significative entre les DAS28 VS et CRP à baseline ( $p=0,61$  et 0,69). En monothérapie, le taux de maintien en première ligne était significativement moins important (22,7%) qu'en deuxième ligne (65,4%) ( $p=0,003$ ) ( $n = 22$  versus 29).

### **3. Abatacept en première et seconde ligne post-anti-TNF**

Il n'y avait pas de différence significative de taux de maintenance thérapeutique à un an pour l'abatacept en première (38,5%) et seconde ligne (49,0%) non anti-TNF (n= 26 versus 49) (p=0,38). Il existait une tendance à une plus grande activité de la maladie lors de l'initiation de l'abatacept en première ligne non anti-TNF avec un DAS28 VS moyen de 5,39±1,01) contre 4,71±1,57) en deuxième ligne (p=0,07). Il existait la même tendance avec le DAS28 CRP : 5,15±0,93) versus 4,57±1,28) (p=0,054). La monothérapie (n= 20 versus 29) ne montrait pas de différence significative entre les deux lignes (45,0% versus 58,6%) (p=0,35).

### **4. Rituximab en première et seconde ligne post-anti-TNF**

Il n'y avait pas de différence significative de taux de maintenance thérapeutique à un an pour le rituximab en première (61,9%) et seconde ligne (66,7%) non anti-TNF (n=42 versus 15) (p=0,74). Il existait une petite tendance à une plus grande activité de la maladie lors de l'initiation du rituximab en première ligne non anti-TNF avec un DAS28 VS moyen de 5,80±0,98) contre 5,46±1,18) en deuxième ligne (p=0,07). Cette tendance n'était par contre par retrouvée lorsque le DAS28 CRP était pris en considération: 5,41±0,98 versus 5,32±1,16 (p=0,42).



**Figure 15:** Comparaison entre les premières et secondes lignes de traitement non anti-TNF  $\alpha$ . a. différence de maintien thérapeutique à un an entre la première et la seconde ligne de biothérapie non anti-TNF du tocilizumab, de l'abatacept, du rituximab et des trois traitements cumulés ; b. différence de maintien thérapeutique à un an entre la première et la seconde ligne de biothérapie non anti-TNF du tocilizumab, de l'abatacept, du rituximab en monothérapie ; c. DAS28 VS à baseline du tocilizumab, abatacept et rituximab en première et seconde ligne de biothérapie non anti-TNF.



## DISCUSSION

Alors qu'il existe une place grandissante dans la stratégie thérapeutique de la PR des biothérapies non anti-TNF $\alpha$  (33) et compte tenu d'un taux d'échec conséquent des biothérapies anti-TNF $\alpha$  (54), les résultats de ce travail exploratoire permettent d'apporter des éléments de réponse intéressants sur l'utilisation de la rotation des biothérapies non anti-TNF $\alpha$ .

### 1. Population étudiée et choix de molécule

La population de patients inclus dans notre étude présente globalement des PR anciennes et sévères, en échec de plus de trois précédentes biothérapies en moyenne. Plus un traitement est précoce dans l'évolution de la maladie, plus il est efficace (7), cela sous-tend que les bénéfices attendus des biothérapies employées dans notre étude risquaient d'être modérés. Le diagnostic de PR dans notre cohorte est bien établi avec un haut pourcentage d'atteinte structurale à l'introduction du traitement ainsi que de séropositivité pour le FR et les ACPA.

Lorsque l'on compare les populations des différents groupes, celles-ci sont globalement superposables, avec une durée d'évolution de la maladie un peu inférieure et une moindre proportion de femmes dans le groupe rituximab. Par contre, on aurait pu s'attendre à plus grande proportion de patients avec atteinte extra-articulaire ou manifestations auto-immunes autres dans le groupe rituximab en raison de l'utilisation historique de la molécule dans les connectivites (55,56). De manière attendue en revanche, la proportion de patients présentant des antécédents infectieux sévères dans le groupe abatacept est nettement plus importante, reflétant

le meilleur profil de tolérance de l'abatacept (57). La plus grande proportion de patients en monothérapie dans le groupe tocilizumab reflète les données actuelles sur les bons résultats de la molécule sans méthotrexate associé (33) et les données de prescription relatives à l'AMM. Ces constatations sont retrouvées en écho dans les motifs déclarés d'introduction des traitements. Néanmoins, la précision du motif d'introduction de traitement rarement documentée illustre le peu de données disponibles sur les paramètres influençant la bonne réponse aux différents traitements, laissant un choix arbitraire au prescripteur (33).

L'abatacept est classiquement reconnu comme étant la biothérapie avec le meilleur profil de tolérance (57) tandis que le tocilizumab pourrait présenter un profil d'efficacité rapide et marquée, notamment sur les indices d'activité prenant en compte le syndrome inflammatoire biologique (58-60). L'analyse des valeurs brutes exclue de l'analyse d'efficacité les patients sortis du suivi car ayant arrêté le traitement, que ce soit pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance. En cas de différence notable de tolérance entre traitements engendrant un différentiel de sortie de patients du traitement pour cette raison, le bénéfice sur l'efficacité globale du traitement dont le maintien est favorisé par son meilleur profil de tolérance n'est donc pas évalué. Ceci favoriserait le traitement avec les meilleurs résultats « bruts » d'efficacité même s'il est mal toléré. L'utilisation d'une correction des données manquantes liées à une sortie du traitement en les rapportant aux valeurs de départ permet ainsi de pondérer l'efficacité du traitement en fonction de sa tolérance.

Le choix du critère de jugement principal s'est porté sur le score DAS28 établi par l'EULAR, car il correspond au score le plus largement utilisé en pratique courante en France. C'est donc le critère composite offrant le plus de garanties d'être renseigné dans les dossiers médicaux des patients et le plus adapté pour une étude rétrospective. En effet, avec des questionnaires de qualité de vie rarement réalisés en pratique quotidienne et une appréciation de l'activité de la maladie par le médecin rarement renseignée, la réponse ACR n'aurait pas pu être calculée

dans l'immense majorité des cas. Le choix d'utiliser à la fois le score DAS-VS et CRP est justifié par une efficacité attendue majeure et parfois artificielle du tocilizumab sur la réduction rapide de la CRP, faussant davantage l'analyse du DAS-CRP, permettant ainsi de contrebalancer cet avantage avec le DAS-VS.

## **2. Résultats globaux d'efficacité de la rotation entre non anti-TNF $\alpha$ comparativement aux valeurs de départ**

Notre étude apporte des éléments de confirmation de l'efficacité des biothérapies non anti-TNF  $\alpha$  dans le traitement de la PR, après échec d'une première biothérapie non anti-TNF, ce qui jusqu'alors n'avait pas été formellement démontré. La significativité du gain par rapport à baseline doit être pondérée sur sa signification clinique, mais il existe un gain sur le critère composite et sur les paramètres complémentaires d'évaluation d'activité de la PR satisfaisant au regard de la sévérité des patients inclus dans notre cohorte.

## **3. Comparaison d'efficacité entre biothérapies**

Il existe actuellement très peu de données sur la comparaison d'efficacité entre traitements biologiques en face à face, les comparaisons indirectes issues de méta-analyses (61-63) notamment de la Cochrane étant difficiles d'interprétations (64). L'une de ces méta-analyses avait suggéré une possible supériorité du tocilizumab sur les anti-TNF $\alpha$  et l'abatacept sur le critère ACR70 (65). La première étude prospective d'envergure a comparé l'efficacité du tocilizumab et de l'adalimumab en monothérapie montrant une supériorité du tocilizumab (66), avec la réserve d'une efficacité modérée connue de l'adalimumab en monothérapie. Une seule étude prospective comparant deux biologiques en association au méthotrexate est aujourd'hui disponible. Elle oppose l'adalimumab à l'abatacept en administration sous-cutanée (67). A deux ans de suivi, aucune différence d'efficacité clinique et structurale n'était mise en évidence.

#### **4. Comparaison de stratégies thérapeutiques après échec d'une première biothérapie**

Les données après échec d'une première ligne anti-TNF ont émergé avec notamment la comparaison de l'efficacité du rituximab versus un second anti-TNF, qui semble pencher plutôt en faveur du rituximab dans plusieurs études prospectives (68,69). Il n'existe pas de donnée solide sur l'efficacité du tocilizumab ou de l'abatacept versus un second anti-TNF après échec d'un premier. Une récente étude de cohorte comparant un second anti-TNF $\alpha$  après l'échec d'un premier ou le recours à une biothérapie non anti-TNF $\alpha$  par tocilizumab, abatacept et rituximab a mis en évidence une supériorité du recours aux non anti-TNF $\alpha$  malgré des effectifs relativement faibles (70). Il n'y avait par contre pas de différence entre l'abatacept, le tocilizumab et le rituximab sur le plan du maintien thérapeutique avec un effectif de seulement 15 patients dans le groupe tocilizumab.

#### **5. Comparaison du tocilizumab, de l'abatacept et du rituximab en rotation de biothérapie non anti-TNF $\alpha$**

Un élément essentiel de travail est la comparaison d'efficacité entre les 3 molécules étudiées en rotation de biothérapie non anti-TNF $\alpha$ , point seulement sporadiquement abordé dans la littérature internationale. La seule étude prospective disponible jusqu'ici comparant l'efficacité de deux molécules non anti-TNF après une première ligne non anti-TNF a été publiée en 2014 (53). Cette étude a comparé le recours au tocilizumab ou à l'abatacept après échec du rituximab pour des raisons d'intolérance ou d'échec primaire et secondaire. Sur des effectifs très restreints (le groupe abatacept ne comportant que 11 patients), l'étude a suggéré une probable supériorité du tocilizumab dans ce contexte, avançant l'hypothèse que l'inhibition de la co-stimulation T serait moins efficace en cas d'échec d'efficacité de la déplétion B, contrairement à l'inhibition de l'IL-6 qui serait donc un mécanisme physiopathologiquement plus éloigné. Une seule évaluation était proposée à 6 mois, ne permettant donc pas une estimation du maintien thérapeutique au-delà de cette courte période ni une évaluation de

la cinétique de réponse initiale. Malgré un impact connu de la monothérapie notamment sur l'utilisation de l'abatacept, les deux groupes d'intérêt comportaient des patients aussi bien en monothérapie qu'associé à un DMARD (non systématiquement du méthotrexate), avec davantage d'association dans le groupe tocilizumab. Toutefois, les résultats de notre étude sont concordants avec celle-ci avec des effectifs supérieurs, des paramètres d'évaluation plus diversifiés, davantage de points d'analyse. Cette supériorité du traitement anti-IL-6 est constatée malgré un taux de monothérapie en défaveur du groupe tocilizumab.

On aurait pu s'attendre à ce que l'amélioration majeure du DAS28 du groupe tocilizumab soit en lien avec une supériorité connue de la molécule à réduire le syndrome inflammatoire biologique. Néanmoins, de manière surprenante, c'est finalement notamment sur l'amélioration de l'auto-évaluation de l'activité de sa maladie par le patient que s'effectue la différence entre les deux molécules sur le critère composite. Il existe une plus grande amélioration de la vitesse de sédimentation dans le groupe tocilizumab mais de manière surprenante des profils d'évolution de CRP comparables, expliquant la moindre significativité de différence sur le delta-DAS28 CRP. Compte-tenu de la participation connue de l'interleukine-6 dans la synthèse hépatocytaire de la CRP (71), une réduction majeure des taux de CRP était pourtant attendue dans le groupe de patients traités par tocilizumab. La réduction majeure de la VS dans le groupe tocilizumab suggère une efficacité réelle sur le syndrome inflammatoire biologique, au-delà de la réduction de la CRP via son mécanisme d'action. On notera également qu'il existait une nette amélioration des paramètres cliniques non pris en compte dans le calcul du DAS28, à savoir les réveils nocturnes et le dérouillage matinal, sans pour autant de différence significative sur l'EVA douleur avec pour ce paramètre de nombreuses données manquantes réduisant les effectifs. L'étude SPARE-1 présentée aux congrès EULAR et ACR 2013 avait mis en évidence la capacité du tocilizumab à obtenir une épargne cortisonique, ce qui se confirme au 12<sup>e</sup> mois dans notre étude mais finalement de manière assez mineure sur

son impact clinique. On note d'ailleurs que l'abatacept obtenait de meilleurs résultats d'épargne cortisonique aux 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> mois.

Une revue de la littérature avait suggéré le moindre impact de la positivité du FR dans la réponse à l'abatacept comparativement au tocilizumab et au rituximab (72). Ceci pourrait être un facteur expliquant l'infériorité de l'abatacept dans notre cohorte composée essentiellement de patients présentant une positivité pour le FR.

Malgré des effectifs faibles dans le groupe rituximab, nos résultats suggèrent une supériorité du tocilizumab dans le cadre d'une première rotation entre biothérapies non anti-TNF $\alpha$ .

## **6. Intérêt du Méthotrexate**

Comme attendu (33), le tocilizumab en monothérapie a obtenu de meilleurs résultats que l'abatacept en monothérapie. Les effectifs sont limités pour obtenir des résultats statistiques interprétables pour le comparatif du tocilizumab et de l'abatacept en association au méthotrexate, mais il semble se dégager une supériorité du tocilizumab malgré le petit nombre de sujets. En revanche, les résultats similaires de l'abatacept en monothérapie et en association au méthotrexate dans notre étude sont surprenants au regard du bénéfice reconnu de l'association au méthotrexate avec cette molécule (62). De plus, l'absence de supériorité d'efficacité des trois traitements prescrits en association au méthotrexate vis-à-vis de la monothérapie suggère une possible perte de bénéfice du méthotrexate au fil des rotations de biothérapie.

## **7. Comparaison entre lignes de traitement**

Nos résultats objectivent une tendance à un maintien plus élevé en seconde ligne de biothérapie non anti-TNF $\alpha$  comparativement à une première ligne de biothérapie nécessitant une rotation. Le maintien thérapeutique de la première ligne est altéré de facto dans notre étude car ne comprenant que des échecs de traitement. Cependant, nos résultats sont intéressants dans la

situation de prise de décision thérapeutique en situation d'échec de traitement non anti-TNF $\alpha$ , puisqu'ils suggèrent un gain de maintenance thérapeutique à l'introduction d'une seconde biothérapie non anti-TNF $\alpha$  après l'échec d'une première. Ceci soutient les résultats significativement améliorés par rapport en baseline en deuxième ligne de biothérapie non anti-TNF $\alpha$ , suggérant l'intérêt d'un nouveau choix de biothérapie non anti-TNF après l'échec d'une première.

## **8. Maintien thérapeutique**

Le maintien thérapeutique dans les essais cliniques est souvent plus élevé que dans les études observationnelles. Ainsi, dans l'étude ATTEST, le maintien de l'abatacept en première ligne de biothérapie était de 89,1% et l'infliximab de 85,4% au cours de la première année (45). Néanmoins, dans cette même étude ATTEST, le maintien thérapeutique du groupe placebo était de 97,3% à 6 mois, faisant mieux que l'abatacept et l'infliximab, et suggérant donc un maintien surestimé. Les résultats de maintien thérapeutique de l'abatacept sous-cutané et de l'adalimumab dans l'étude AMPLE étaient respectivement de 86 et 82% (73). Le maintien thérapeutique des traitements biologiques dans la PR en condition « vraie vie » a été étudié dans une première revue de la littérature en 2010 et portait sur 52 études observationnelles intéressant essentiellement les trois premiers anti-TNF $\alpha$  et l'anakinra, dont l'essentiel était administré en première ligne de biothérapie (74). Le taux de maintenance thérapeutique dans cette revue oscillait entre 32 et 91%, situant l'abatacept dans notre étude relativement au milieu de cet intervalle tandis que rituximab et tocilizumab se situe dans la frange haute. L'analyse des courbes de survie d'une étude plus récente de cohorte sur la première ligne d'anti-TNF $\alpha$  situerait davantage un maintien thérapeutique à un an entre 75 et 80% (75). Une étude japonaise a comparé le maintien thérapeutique du tocilizumab et des anti-TNF $\alpha$ , suggérant comme dans notre étude versus abatacept et rituximab, une quantité moindre d'arrêt pour inefficacité chez les patients traités par tocilizumab (76). Une seconde étude de registre japo-

naise suggérait un plus grand risque d'arrêt pour intolérance dans les groupes tocilizumab et infliximab comparativement au groupe etanercept (77). Contrairement aux anti-TNF $\alpha$  (78), le maintien thérapeutique des biothérapies non anti-TNF $\alpha$  dans notre étude ne semble pas influencé par la monothérapie ou l'association au méthotrexate.

Une étude récente de registre sur l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  en première et seconde ligne de biothérapie (54) a mis en évidence un maintien thérapeutique à un an en deuxième ligne de 54,7% pour l'etanercept et 36,2% dans le groupe adalimumab, contre respectivement 68,6% et 63,5% en première ligne ; dans le même temps les résultats du registre suédois retrouvait un maintien de plus de 50% pour les 3 anti-TNF $\alpha$  historiques en deuxième ligne (79). Contrairement à notre travail, il n'y avait dans cette étude par contre pas d'élément comparatif sur le maintien thérapeutique à un an de la première ligne ayant nécessité une rotation au profit de la deuxième ligne. L'intérêt de notre étude comparant le maintien thérapeutique de la seconde ligne non anti-TNF $\alpha$  avec la première qui a été un échec, est de donner des éléments de réponse plus pratique en situation d'échec de première ligne, plutôt qu'une analyse observationnelle « brute » de comparaison de maintenance thérapeutique entre les deux lignes, qui est certes complémentaire.

Bien que notre étude soutienne l'hypothèse de résultats satisfaisants de maintien thérapeutique du tocilizumab, abatacept et rituximab après échec d'une de ces molécules, nos résultats ont pu être surestimés par le haut numéro de ligne de l'arsenal thérapeutique dans lequel ces traitements ont été employés, entraînant une volonté accrue de maintenir ces traitements faute de rotation ultérieure à proposer.

## **9. Diminution progressive du score d'activité au moment d'un changement de biologique**

Le registre américain CORRONA a permis l'identification d'une diminution progressive au fil des années du niveau d'activité de la maladie justifiant une rotation d'anti-TNF $\alpha$  (80). Un



constat similaire a été observé en Europe sur une cohorte espagnole (81) avec une diminution progressive du DAS28 au moment de la rotation thérapeutique. Dans notre cohorte, malgré une utilisation des biothérapies dans un rang tardif de l'arsenal thérapeutique avec peu de propositions thérapeutiques disponibles dans les suites de leur échec, nous constatons la même tendance avec les biothérapies non anti-TNF $\alpha$ .

Lorsqu'utilisés en première ligne de biothérapie non anti-TNF, l'abatacept et le rituximab étaient prescrits à des patients dont l'activité de la maladie était plus élevée qu'en deuxième ligne, ce qui n'est pas constaté avec le tocilizumab. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'abatacept et le rituximab ont été disponibles avant le tocilizumab et représentaient volontiers la dernière solution thérapeutique proposée à des patients sévères et réfractaires.

## **10. Limites de l'étude**

Les limites principales de notre étude sont son caractère rétrospectif et l'effectif réduit du groupe rituximab ne permettant pas de réaliser de comparaison statistique notamment au 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> mois de suivi. Pour autant, les effectifs conséquents des groupes tocilizumab et abatacept permettent de mettre en évidence des différences statistiquement et cliniquement significatives. De plus, les comparaisons aux 6<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois permettent de réunir le minimum requis de patients dans le groupe rituximab pour réaliser des comparaisons ayant un sens statistique.

## CONCLUSION

Notre étude constitue un travail exploratoire sur une situation thérapeutique actuellement sporadiquement abordée dans la littérature internationale qui s'est jusqu'ici focalisée sur la question des échecs aux biothérapies anti-TNF $\alpha$ . La situation d'échec à une biothérapie non anti-TNF $\alpha$  rend pourtant compte d'un choix de traitement qui devrait devenir de plus en plus fréquent au vu des récentes recommandations EULAR. Les résultats de ce travail permettent de répondre aux objectifs exposés initialement :

- 1) Le tocilizumab semble permettre une meilleure réduction de l'activité de la maladie que l'abatacept et le rituximab en deuxième ligne de biothérapie non anti-TNF $\alpha$ , sans apparente différence entre ces deux dernières molécules.
- 2) Les habitudes actuelles de service sur les centres participants sont marquées par une quantité majeure de prescriptions en monothérapie. En situation de deuxième ligne non anti-TNF $\alpha$ , le choix de prescription se porte surtout sur l'abatacept et le tocilizumab, en l'absence de justification donnée dans une majorité de cas.
- 3) Les résultats combinés et individuels du tocilizumab et de l'abatacept en deuxième ligne de biothérapie non anti-TNF $\alpha$  montrent une amélioration significative sur le DAS28 et les paramètres d'évaluation d'activité de la maladie cliniques et biologiques. L'effectif des patients traités par rituximab est insuffisant pour affirmer une supériorité par rapport à baseline.
- 4) En situation d'échec au rituximab, le tocilizumab obtient à un an de meilleurs résultats d'efficacité que l'abatacept, y compris sur les paramètres d'évaluation de l'activité de la maladie indépendants de l'évolution du syndrome inflammatoire biologique.
- 5) Le maintien thérapeutique à un an d'une seconde ligne de biothérapie non anti-TNF $\alpha$  est supérieur à celui d'une première biothérapie non anti-TNF $\alpha$  en échec.

- 6) Le méthotrexate ne semble pas apporter de bénéfice sur l'efficacité d'une seconde ligne de biothérapie non anti-TNF $\alpha$ , y compris au cours d'un traitement par abatacept.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Humphreys JH, Verstappen SMM, Hyrich KL, Chipping JR, Marshall T, Symmons DPM. The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria. Results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1315–20.
2. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1316–22.
3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010 Sep 25;376(9746):1094–108.
4. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *Société de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol*. 1999 Dec;26(12):2622–7.
5. Kahn M-F. Can we estimate the incidence, prevalence, and outcomes of rheumatoid arthritis in France? *Joint Bone Spine*. 2004 avril;71(2):95–7.
6. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005 Oct;64(10):1427–30.
7. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Nissilä M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;46(4):894–8.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315–24.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580–8.
10. Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibia J, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug;44(8):1736–43.
11. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan;66(1):34–45.
12. Sharp JT, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, Decker JL, et al. Reproducibility of multiple-observer scoring of radiologic abnormalities in the hands and wrists of

- patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1985 Jan;28(1):16–24.
13. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jun;38(6):727–35.
  14. Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996 Jan;39(1):34–40.
  15. Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):954–60.
  16. Van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990 Nov;49(11):916–20.
  17. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2205–19.
  18. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000 Jan 1;43(1):30–7.
  19. Van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes REM, Huizinga TWJ, Thomson W, Worthington J, et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):916–23.
  20. Plenge RM. Recent progress in rheumatoid arthritis genetics: one step towards improved patient care. *Curr Opin Rheumatol.* 2009 May;21(3):262–71.
  21. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987 Nov;30(11):1205–13.
  22. Michou L, Croiseau P, Petit-Teixeira E, du Montcel ST, Lemaire I, Pierlot C, et al. Validation of the reshaped shared epitope HLA-DRB1 classification in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R79.
  23. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014 Feb 20;506(7488):376–81.
  24. Di Giuseppe D, Orsini N, Alfredsson L, Askling J, Wolk A. Cigarette smoking and smoking cessation in relation to risk of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Res Ther.* 2013 Apr 22;15(2):R56.

25. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum.* 1997 Nov;40(11):1955–61.
26. Mahdi H, Fisher BA, Källberg H, Plant D, Malmström V, Rönnelid J, et al. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2009 Dec;41(12):1319–24.
27. Too CL, Yahya A, Murad S, Dhaliwal JS, Larsson PT, Muhamad NA, et al. Smoking interacts with HLA-DRB1 shared epitope in the development of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: results from the Malaysian Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (MyEIRA). *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R89.
28. Yeoh N, Burton JP, Suppiah P, Reid G, Stebbings S. The role of the microbiome in rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Mar;15(3):314.
29. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct;48(10):2741–9.
30. Lebre MC, Jongbloed SL, Tas SW, Smeets TJM, McInnes IB, Tak PP. Rheumatoid arthritis synovium contains two subsets of CD83-DC-LAMP- dendritic cells with distinct cytokine profiles. *Am J Pathol.* 2008 Apr;172(4):940–50.
31. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewé R, Buch MH, Smolen JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):510–5.
32. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 10;6:CD000957.
33. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):492–509.
34. O’Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013 Jul 25;369(4):307–18.
35. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014 Jun 19;370(25):2377–86.
36. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999 Jan 28;340(4):253–9.

37. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999 Dec 4;354(9194):1932–9.
38. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. 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 Jan;48(1):35–45.
39. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):797–804.
40. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009 Jul 18;374(9685):210–21.
41. Fleischmann R, Stern R, Iqbal I. Anakinra: an inhibitor of IL-1 for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2004 Aug;4(8):1333–44.
42. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2793–806.
43. Benucci M, Manfredi M, Puttini PS, Atzeni F. Predictive factors of response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis: What do we know today? *Autoimmun Rev*. 2010 Oct;9(12):801–3.
44. Couderc M, Mathieu S, Pereira B, Glace B, Soubrier M. Predictive factors of rituximab response in rheumatoid arthritis: results from a French university hospital. *Arthritis Care Res*. 2013 Apr;65(4):648–52.
45. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayeri S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug;67(8):1096–103.
46. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker J-C, Aranda R, Teng J, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):547–54.
47. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):88–96.

48. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct;58(10):2968–80.
49. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008 Nov;67(11):1516–23.
50. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):964–75.
51. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014 Jul;81(4):287–97.
52. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013 May 4;381(9877):1541–50.
53. Das S, Vital EM, Horton S, Bryer D, El-Sherbiny Y, Rawstron AC, et al. Abatacept or tocilizumab after rituximab in rheumatoid arthritis? An exploratory study suggests non-response to rituximab is associated with persistently high IL-6 and better clinical response to IL-6 blocking therapy. *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):909–12.
54. Frazier-Mironer A, Dougados M, Mariette X, Cantagrel A, Deschamps V, Flipo RM, et al. Retention rates of adalimumab, etanercept and infliximab as first and second-line biotherapy in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. *Joint Bone Spine.* 2014 Jul;81(4):352–9.
55. Gottenberg J-E, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):1026–31.
56. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug;72(8):1280–6.
57. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD008794.
58. Smolen JS, Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: the role of acute-phase reactants. *Arthritis*



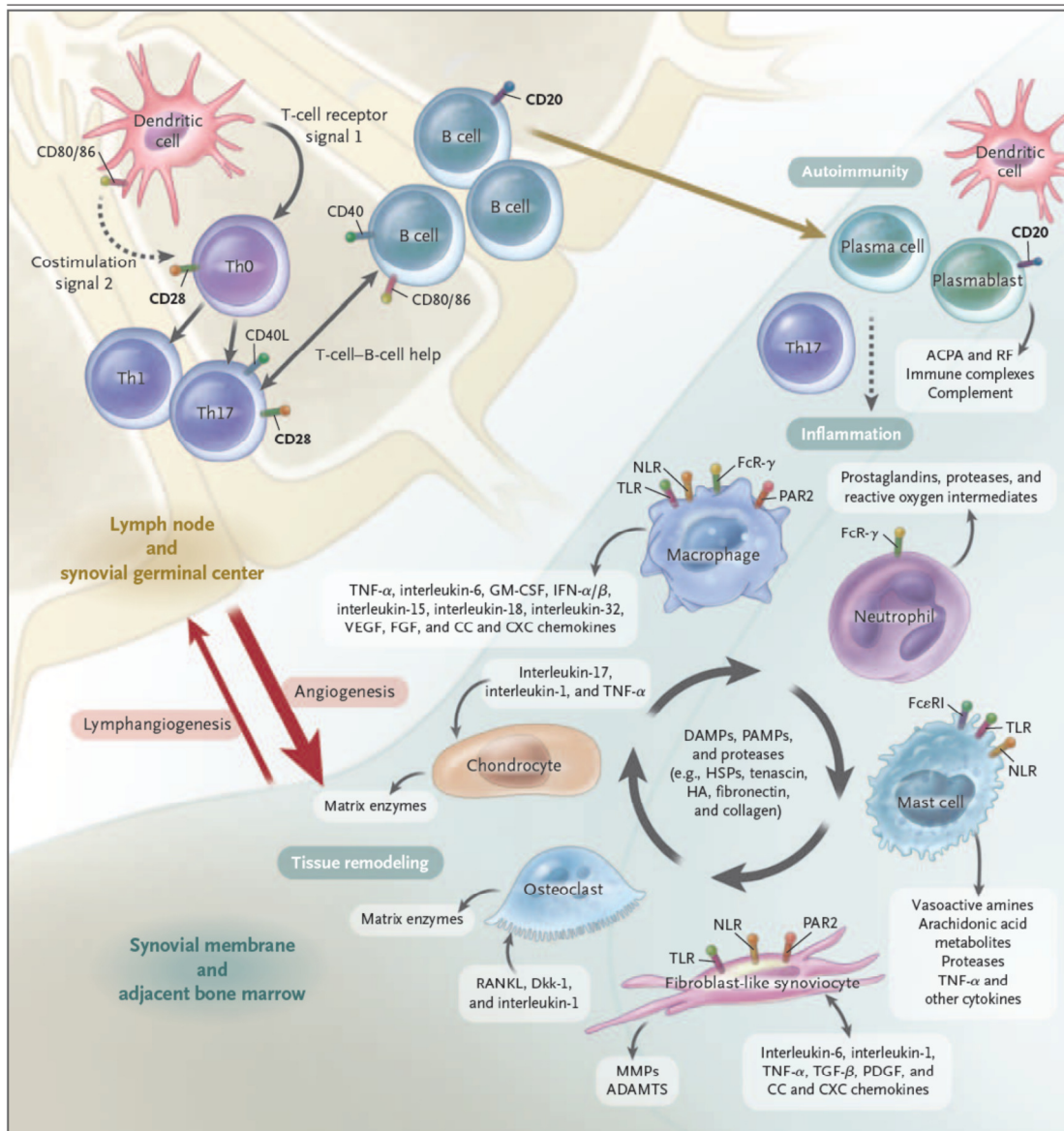
- Rheum. 2011 Jan;63(1):43–52.
59. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Gerli R, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):803–9.
  60. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Hayashi M, et al. Monitoring C-reactive protein levels to predict favourable clinical outcomes from tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013 Sep;23(5):977–85.
  61. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):516–28.
  62. Guyot P, Taylor P, Christensen R, Pericleous L, Poncet C, Lebmeier M, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R204.
  63. Guyot P, Taylor PC, Christensen R, Pericleous L, Drost P, Eijgelshoven I, et al. Indirect treatment comparison of abatacept with methotrexate versus other biologic agents for active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the United kingdom. *J Rheumatol*. 2012 Jun;39(6):1198–206.
  64. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007848.
  65. Bergman GJD, 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 Jun;39(6):425–41.
  66. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013 May 4;381(9877):1541–50.
  67. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):86–94.
  68. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, Roselló R, Sanmarti R, Romero AB, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1861–4.
  69. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Martínez

- Taboada VM, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan 29;
70. Favalli EG, Biggioggero M, Marchesoni A, Meroni PL. Survival on treatment with second-line biologic therapy: a cohort study comparing cycling and swap strategies. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Sep;53(9):1664–8.
71. Moshage HJ, Roelofs HM, van Pelt JF, Hazenberg BP, van Leeuwen MA, Limburg PC, et al. The effect of interleukin-1, interleukin-6 and its interrelationship on the synthesis of serum amyloid A and C-reactive protein in primary cultures of adult human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988 Aug 30;155(1):112–7.
72. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Aug;43(1):9–17.
73. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):28–38.
74. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther*. 2011 Jul;33(7):901–13.
75. Fisher A, Bassett K, Wright JM, Brookhart MA, Freeman H, Dormuth CR. Comparative Persistence of the TNF Antagonists in Rheumatoid Arthritis - A Population-Based Cohort Study. *PloS One*. 2014;9(8):e105193.
76. Hishitani Y, Ogata A, Shima Y, Hirano T, Ebina K, Kunugiza Y, et al. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(4):253–9.
77. Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, et al. Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1820–6.
78. Koncz T, Pentek M, Brodsky V, Ersek K, Orlewska E, Gulacsi L. Adherence to biologic DMARD therapies in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2010 Sep;10(9):1367–78.
79. Chatzidionysiou K, Askling J, Eriksson J, Kristensen LE, van Vollenhoven R, for the ARTIS group. Effectiveness of TNF inhibitor switch in RA: results from the national Swedish register. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan 15;
80. Zhang J, Shan Y, Reed G, Kremer J, Greenberg JD, Baumgartner S, et al. Thresholds in disease activity for switching biologics in rheumatoid arthritis patients: experience from a large U.S. cohort. *Arthritis Care Res*. 2011 Dec;63(12):1672–9.
81. Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Lozano C, Campos-Fernández C, Montoro M, Descalzo

MÁ, Carmona L, et al. Change in the discontinuation pattern of tumour necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis over 10 years: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Ann Rheum Dis.* 2012 Mar;71(3):382–5.

## **ANNEXES**

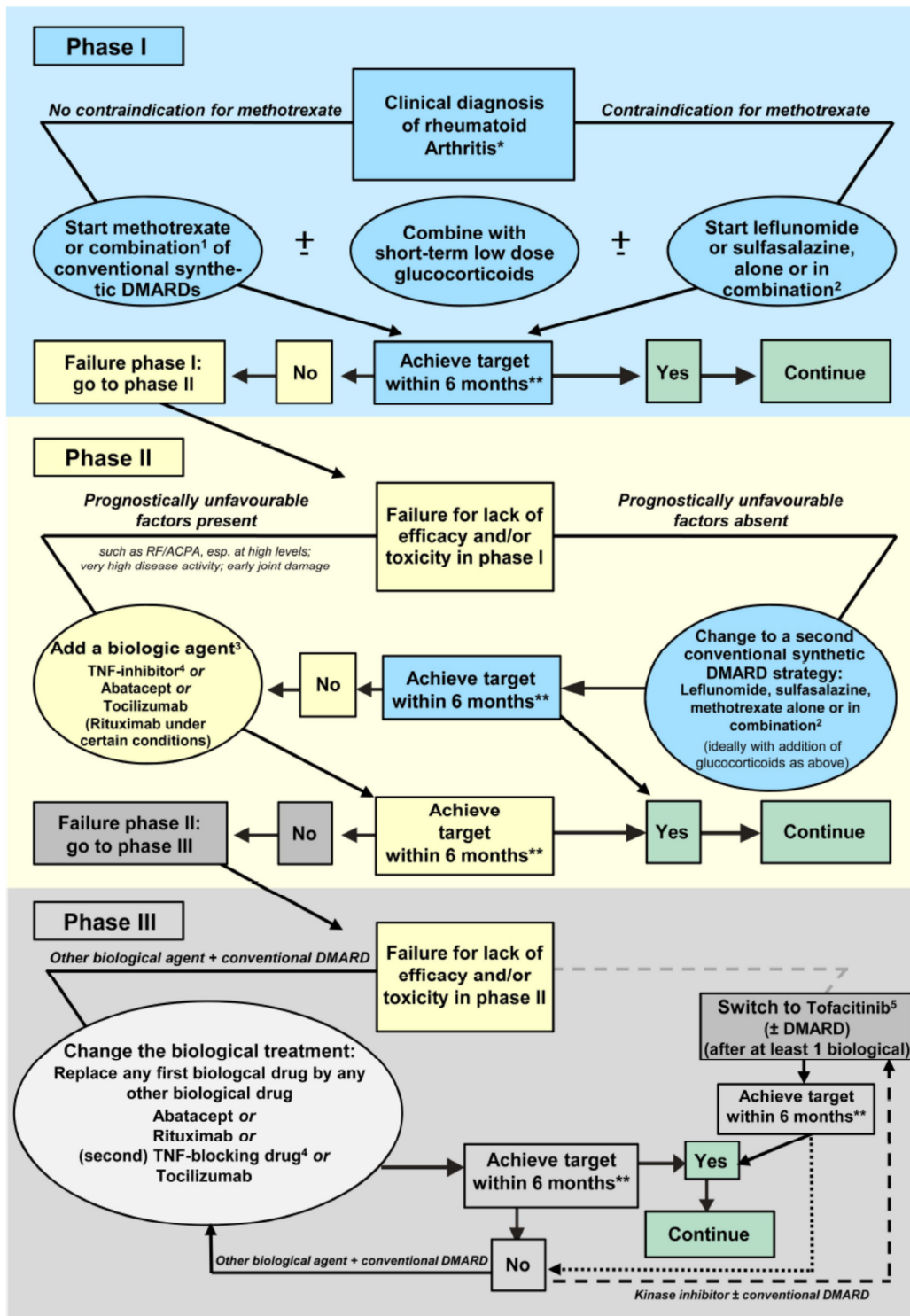
## Annexe 1 : Réponse immunitaire au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde – McInnes et al, NEJM 2011



**Figure 2. Adaptive and Innate Immune Processes within the Joint in Rheumatoid Arthritis.**

The costimulation-dependent interactions among dendritic cells, T cells, and B cells are shown as occurring primarily in the lymph node; these events generate an autoimmune response to citrulline-containing self-proteins. In the synovial membrane and adjacent bone marrow, adaptive and innate immune pathways integrate to promote tissue remodeling and damage. Positive feedback loops mediated by the interactions shown among leukocytes, synovial fibroblasts, chondrocytes, and osteoclasts, together with the molecular products of damage, drive the chronic phase in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. ADAMTS denotes a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, DAMP damage-associated molecular pattern, Dkk-1 dickkopf-1, FcR Fc receptor, FcεRI high-affinity IgE receptor, FGF fibroblast growth factor, GM-CSF granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, HA hyaluronan, HSP heat-shock protein, IFN- $\alpha/\beta$  interferon- $\alpha/\beta$ , MMP matrix metalloproteinase, NLR nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, PAMP pathogen-associated molecular pattern, PAR2 protease-activated receptor 2, PDGF platelet-derived growth factor, RANKL receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand, TGF- $\beta$  transforming growth factor  $\beta$ , Th0 type 0 helper T cell, Th1 type 1 helper T cell, Th17 type 17 helper T cell, TLR toll-like receptor, TNF- $\alpha$  tumor necrosis factor  $\alpha$ , and VEGF vascular endothelial growth factor.

## Annexe 2 : Mise à jour 2013 des recommandations EULAR sur la prise en charge thérapeutique de la Polyarthrite Rhumatoïde



\*2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis; \*\*The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definition or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed, if no improvement is seen after 3 months. <sup>1</sup>The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine; <sup>2</sup>Combinations of sulfasalazine or leflunomide except with methotrexate have not been well studied, but may include combining these two and also with antimalarials; <sup>3</sup>these circumstances are detailed in the text; <sup>4</sup>Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab or respective well studied and FDA/EMA approved biosimilars; <sup>5</sup>where licensed.

Lines: Full black line, recommended; as shown; grey interrupted line: recommended for use after biologics failure (ideally two failed biologics); interrupted black line: recommended after two biologics failed, but efficacy and safety after failure of abatacept, rituximab and tocilizumab not sufficiently studied; black dotted line: possibly recommended, but efficacy and safety of biological use after tofacitinib failure unknown at the time of developing the 2013 update of the recommendations.

## **Annexe 2 : Abstract accepté comme poster au congrès américain de rhumatologie ACR 2014.**

### **First and second line continuation rates of Non anti-TNF $\alpha$ biological DMARD for the treatment of Rheumatoid Arthritis**

T.Pascart, E.Houvenagel, E.Drumez, X.Deprez, B. Cortet, RM Flipo

The 2013 update of the EULAR recommendations for the management of RA with synthetic and biological DMARDs set non-anti-TNF-  $\alpha$  as first-line biological treatments. Yet, available data regarding treatment after rituximab, abatacept and tocilizumab failure is weak. The objective of this study was to compare continuation rates of second line non-anti-TNF-  $\alpha$  treatments after a first non-anti-TNF-  $\alpha$  failure.

This retrospective multicentre study included patients treated for RA with rituximab, abatacept or tocilizumab after having received in a previous line abatacept, tocilizumab or rituximab from 2002 to 2013. Data were collected from patients' file including baseline and final DAS28-ESR and DAS28-CRP for both lines of treatment, motives for treatment introduction and discontinuation. Follow-up of the second line of treatment was one year. The primary endpoint was the continuation rate at the end of the first year of treatment.

A total of 100 patients were included. Patients had previously received an average of 2.6 (+/- 0.9) biological DMARDs. Patients were aged 55.4 (+/- 11.5) years and disease duration was 14.3 (+/- 9.4) years. In first line, 29 patients were treated with tocilizumab, 26 with abatacept and 45 received rituximab. In second line of treatment, 49 patients were treated with abatacept, 36 received tocilizumab and 15 rituximab. Methotrexate was associated in 36% of cases. The first line of treatment was continued for 15.6 (+/- 14.4) months. At baseline, DAS28-ESR was 5.57 (+/- 1.19) and DAS28-CRP was 5.25 (+/- 1.15) for the first line and DAS28-ESR was 5.00 (+/- 1.41) and DAS28-CRP was 4.84 (+/- 1.22) for the second line of treatment. Treatment continuation rates at the end of the first year was 45.9% in first line and 58.6% in second line of treatment (p=0.10). In patients without Methotrexate, continuation rates at the end of the first year was 37.5% for the first line of treatment and 64.3% in the second line (p=0.009). In the first line of treatment, 66.6% of patients that interrupted their treatment in the first year of treatment was for a reason of intolerance versus 15.5% in the second line of treatment.

After a first non-anti-TNF-  $\alpha$  biological DMARD failure, continuation rates at one year are similar in the second line of non-anti-TNF-  $\alpha$  treatment. Association to Methotrexate does not seem to bring any benefits in the second line of treatment.

**AUTEUR : Nom :** PASCART

**Prénom :** Tristan

**Date de Soutenance :** 15 octobre 2014

**Titre de la Thèse :** Résultats comparatifs de rotations de biothérapies non anti-TNF $\alpha$  dans la Polyarthrite Rhumatoïde

**Thèse - Médecine - Lille 2014**

**Cadre de classement :** Rhumatologie

**DES + spécialité :** DES Rhumatologie

**Mots-clés :** Polyarthrite Rhumatoïde, biothérapies, tocilizumab, abatacept, rituximab.

**Résumé :**

**Contexte :** Alors que les données concernant les résultats des rotations entre anti-TNF $\alpha$  ou après échec d'un premier anti-TNF $\alpha$  sont conséquentes dans la Polyarthrite Rhumatoïde (PR), celles disponibles après échec d'une première biothérapie non anti-TNF $\alpha$  sont encore peu nombreuses.

**Méthode :** Cette étude rétrospective tricentrique incluait des patients atteints de PR ayant reçu une seconde biothérapie par rituximab, tocilizumab ou abatacept après échec du premier recours aux biothérapies non anti-TNF $\alpha$ . Le critère de jugement principal était le gain en DAS28 VS et CRP à 12 mois de l'introduction de la seconde biothérapie non anti-TNF $\alpha$ , avec une analyse intermédiaire à 3, 4 et 6 mois. Les critères secondaires de jugement étaient cliniques, biologiques et thérapeutique. Les comparaisons intergroupes ont été réalisées par un test de t de Student pour les variables quantitatives et par un test du Chi-2 pour les variables qualitatives.

**Résultats :** Nous avons inclus 100 patients dont 49 dans le groupe abatacept (59% en monothérapie), 36 dans le groupe tocilizumab (72% en monothérapie) et 15 dans le groupe rituximab (60% de monothérapie). Les patients étaient âgés de 55 $\pm$ 11 ans et avaient une PR évoluant depuis 14,2 $\pm$ 9,3 ans. 88% des patients avaient reçu préalablement au moins un anti-TNF $\alpha$ . Au 12e mois, le gain DAS28 VS était significativement supérieur dans le groupe tocilizumab avec un delta-DAS28 VS de -1,56 $\pm$ 1,80 par rapport aux groupes abatacept (-0,48 $\pm$ 1,00) (p=0,001) et rituximab (-0,19 $\pm$ 1,65)(p=0,04), les résultats étaient similaires sur le DAS28 CRP. Le maintien thérapeutique à 1 an était de 67% dans les groupes tocilizumab, 60% pour le rituximab et 49% dans le groupe abatacept (p=0,10). Il n'y avait pas de différence sur le gain DAS28 VS à un an entre les patients traités en monothérapie (gain DAS28 VS de 0,85 $\pm$ 1,57) et ceux en association au méthotrexate (gain DAS28 de 0,84 $\pm$ 1,43) (p=0,88), y compris au sein du groupe abatacept (p=0,90). En comparant la première biothérapie non anti-TNF $\alpha$  nécessitant une rotation à la suivante, on ne constate pas de différence significative sur le taux de maintien à un an (58,2% pour la seconde versus 45,9% pour la première ligne (p=0,10)).

**Conclusion :** Notre étude apporte des éléments de pratique quotidienne sur les résultats de rotations entre biothérapies non anti-TNF $\alpha$ , suggérant notamment une possible supériorité du tocilizumab au-delà de la monothérapie.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

**Assesseurs :** Messieurs le Professeur Bernard CORTET, le Professeur David LAUNAY, le Professeur Vincent GOEB.

**Directeur de Thèse :** Monsieur le Docteur Eric HOUVENAGEL