

Analyse sémantique actualisée des programmes détaillés des 6 derniers congrès de la SFR qui s'obstine à nier l'evidence based medicine dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde

François PESTY, Pharmacien, Expert conseil indépendant pour une prise en charge médicamenteuse mieux sécurisée, plus pertinente et efficiente. Membre du groupe PRINCEPS et de l'association FORMINDEP
2, square GAY-LUSSAC 78330 Fontenay-le-Fleury. Contacter l'auteur : Francois.PESTY@Wanadoo.fr

Contexte : En France les rhumatologues prescrivent fréquemment dès la deuxième ligne de traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, c'est-à-dire après échec du méthotrexate en monothérapie, une biothérapie, anti-TNF- α ou non, associée au méthotrexate. Cependant, depuis une première étude pivot publiée en 1996 ¹, une très nette supériorité d'efficacité sur le méthotrexate en monothérapie avait été établie pour une association triple de DMARDs ² conventionnels comprenant le méthotrexate, l'hydroxychloroquine (PLAQUÉNIL®) et la sulfasalazine (SALAZOPYRINE®). Les résultats de cette étude américaine étaient confirmés en 1999 par une équipe finlandaise ³. Les nord-américains poursuivant leurs travaux démontraient en 2002 la supériorité d'efficacité de la triple association aux deux biothérapies combinant le méthotrexate à l'un ou l'autre des deux autres constituants ⁴, puis publiaient une revue générale en 2004 qui ne laissait aucun doute sur l'efficacité de la trithérapie conventionnelle comparable à celle des différentes associations d'anti-TNF- α au méthotrexate ⁵. Mais, c'est à partir de 2012 que les résultats de plusieurs essais cliniques randomisés ⁶⁻¹², certains menés en double aveugle, comparent la trithérapie conventionnelle frontalement à l'association méthotrexate + anti-TNF- α (étanercept ou infliximab). Ces études conduites aux USA, au Canada, en Suède et en Finlande, établissent la non infériorité de l'association triple en termes d'efficacité. En avril 2016, une équipe canadienne publiait les résultats d'une revue systématique Cochrane (version abrégée) et d'une gigantesque méta-analyse en réseau ayant porté sur 158 essais cliniques randomisés publiés ou non et plus de 37.000 patients. Ces résultats mettent un terme à toute controverse scientifique sur le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Outre son efficacité non inférieure, la triple association est beaucoup moins onéreuse (coût de traitement annuel par patient inférieur de 14.000 € à 24.000 €) et est associée à un nombre significativement moins important de sorties d'études suite à des événements indésirables (notamment par rapport à l'infliximab).

Objectifs : Evaluer si le contenu scientifique des congrès nationaux de la Société Française de Rhumatologie (SFR) depuis 2012, est conforme aux nouvelles données acquises de la science, susceptibles de bouleverser l'ordre de mise en œuvre des stratégies thérapeutiques dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

Méthodologie : Dénombrer les occurrences des dénominations communes internationales (DCI) des médicaments et des stratégies thérapeutiques du traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (et autres pathologies rhumatologiques pour les biothérapies) dans les programmes détaillés (et expurgés de leur contenus publicitaires) des congrès de la SFR de 2012 à 2017 inclus. Il s'agit d'une actualisation, une première analyse ayant été publiée en décembre 2016 ¹⁴.

Résultats / Discussion : Le tableau ci-contre regroupe les résultats de cette analyse sémantique ayant porté sur la place de chaque DMARD, synthétique (conventionnel) ou biologique, ou des différentes stratégies thérapeutiques, dans le contenu formatif du congrès tel que reflété par son programme détaillé. Une très forte asymétrie existe dans l'abord au congrès national de la Société Française de Rhumatologie des médicaments et des stratégies thérapeutiques à privilégier dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Les très onéreux médicaments biologiques, de surcroît plus souvent associés à des effets indésirables graves de type infections sévères ou nouveaux cancers ¹⁵, y sont abordés près de 8 fois plus souvent que les DMARDs conventionnels. En six années de congrès, soient 18 journées de formation médicale continue, les rhumatologues participants n'ont pu assister qu'à seulement trois séances consacrées pour toute ou partie à la triple association conventionnelle, une en 2013 et deux en 2014. L'une des trois présentations du symposium 2013 sponsorisé par Pfizer, qui commercialise l'étanercept et le tofacitinib, était intitulée « Triple therapy ou biothérapie : pour quels patients ? ». La seconde opportunité en six ans pour les participants au congrès SFR d'entendre parler de la trithérapie conventionnelle fut en 2014, d'assister à une communication orale au titre semble-t-il plus favorable de « Rémission comparable dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par triple thérapie et anti-TNF α : méta-analyse d'essais randomisés ». Enfin, une table ronde la même année (5 occurrences sur les 7 identifiées) au titre polémique « Controverse : Y-a-t-il une place pour la trithérapie dans la PR en 2014 ? », au cours de laquelle la meilleure option thérapeutique a probablement été dénigrée et de manière abusive, comme le laissaient présager les recommandations biaisées de la SFR actualisées quelques mois auparavant ¹⁶. Malheureusement, la vidéo de cette table ronde qui réunissait les 3 PU-PH rhumatologues les plus lourdement chargés de conflits d'intérêts ¹⁷, comme celle du symposium Pfizer, ainsi que le résumé de la communication orale, ne sont accessibles qu'aux membres de la société savante. Le tableau montre également à quel point les organisateurs du congrès SFR se désintéressent des premiers biosimilaires de biologiques, dont la prescription reste d'ailleurs assez confidentielle, alors qu'ils privilégient les nouvelles biothérapies récemment autorisées en France, et que la commission de la transparence a réservé en 3^{ème} ligne de traitement. A savoir, les inhibiteurs des Janus Kinases (tofacitinib, baricitinib) ou de l'interleukine 6 (sarilumab).

Symposium Pfizer, congrès SFR 2013

Lundi 2 décembre 08h30/18h45

BRILLAT SAVARIN 1 Symposium satellite

Pfizer

Personnaliser le traitement de la PR : pourquoi, comment ?

Modérateur : J. Sibilla (Strasbourg)

PR précoce : de l'évaluation des risques à la fenêtre d'opportunité

B. Combe (Montpellier)

"Triple therapy" ou biothérapie : pour quels patients ?

T. Schaeveberke (Bordeaux)

Gestion du traitement au long cours : quels paramètres prendre en compte ?

J. Morel (Montpellier)

Session de communications orales, congrès SFR 2014

Dimanche 7 décembre 08h15/18h45

AMPERE 5 & 6 Scientifique

Polyarthrite rhumatoïde

Modérateurs : A. Caragrel (Toulouse), X. Mariette (Le Kremlin-Bicêtre)

16-30 L'actualité du sujet
Au début de la session, le coordinateur de la session nous donnera les éléments scientifiques incontournables de l'année dans ce domaine.

16-40 Rémission comparable dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par triple thérapie et anti-TNF α : méta-analyse d'essais randomisés
A. Mazuyes, AC. Bernard, M. Clay, P. Gaudin, R. Juvin, A. Ballet (Echolote)

16-50 Le méthotrexate réduit le TNF α bioactif circulant par la prévention de la formation d'anticorps anti-infliximab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par infliximab
D. Denarie, M. Rivault, T. Thomas, S. Paul, H. Mariette (Saint-Priest-en-Jarez)

17-00 Vers un traitement personnalisé de la polyarthrite rhumatoïde : la combinaison d'un taux sérique élevé d'IL-33 et d'IFN γ associé à la présence d'auto-anticorps prédit une réponse au rituximab dans plus de 90 % des cas
J. Sellem, H. Hunder-Chavez, S. Roussel, N. Verrier, B. Ly, S. Mounier-Thore, B. Combe, J. Sibilla, J. Sibilla, G. Chochois, M. Dougados, Y. Toubi, X. Mariette (Paris, Le Kremlin-Bicêtre, Boulogne-Billancourt, Guyancourt, Montpellier, Pierre-Bénite, Montigny-Le Bretonneux)

17-10 Association entre des polymorphismes des gènes OPG, RANKL et RANKL et la présence d'ACPA et d'anticorps dans la PR : méta-analyse portant sur 1070 patients issus de 3 cohortes françaises
A. Ruyssen-Witard, S. Scaranzino, D. Rigon, C. Lukas, Y. Allanore, O. Villacois, T. Schaeveberke, J. Morel, J. Sibilla, A. Caragrel, X. Mariette, A. Caragrel, P. Couderc, A. Constantin (Toulouse, Montpellier, Paris, Rouen, Bordeaux, Strasbourg)

17-20 Fluctuation d'expression génomique au cours du traitement par abatacept chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : implication de la voie du protéasome
C. Darnbère, O. Villacois, G. D'Arzo, S. Chouquet, M.A. d'Agostino, P. Gaudin, M. Le Bars, T. Lequand (Rouen, Boulogne-Billancourt, Grenoble, Rouffignac)

Table ronde « controverse », congrès SFR 2014

Lundi 8 décembre 08h00/18h45

LÉONARD DE VINCI Controverse

Y a-t-il une place pour la trithérapie dans la PR en 2014 ?

B. Combe, X. Mariette (Montpellier, Le Kremlin-Bicêtre)

Modérateur : R.M. Flipo (Lille)

Objectifs :

- Connaître les principaux résultats des études récentes ayant évalué la trithérapie dans la PR
- Appréhender les avantages et inconvénients de la trithérapie dans la PR en 1^{ère} intention et après échec du MTX
- Définir les éléments permettant de choisir entre trithérapie et biothérapie en pratique quotidienne

Médicaments et stratégies thérapeutiques	Congrès national de la Société Française de Rhumatologie						Total 6 éditions
	Edition 2012	Edition 2013	Edition 2014	Edition 2015	Edition 2016	Edition 2017	
Trithérapie ou triple thérapie conventionnel (DMARDs) ou traitement de fond non biologique ou synthétique	0	1	6	0	0	0	7
	3	5	2	2	4	5 ^a	21
méthotrexate	13	17	15	22	17 ^a	25 ^f	109
méthotrexate injectable ou inj	0	0	0	0	0	(3)	(3)
sulfasalazine	0	0	0	0	0	0	0
hydroxychloroquine	0	0	0	0	1 ^b	1 ^g	2
léflunomide	1	1	1	1	0	0	4
Biothérapie ou biomédicament ou traitement de fond biologique	56	52	61	71	61	52	353
biosimilaire	0	0	6	10	6	9	31
anti-TNFα (ou anti-TNF)	35	29	44	63	29	26	226
non anti-TNFα (ou non anti-TNF)	1	0	1	3	0	1	6
étanercept	6	8	5	4	3	2	28
Benepali (biosimilaire d'étanercept)	0	0	0	0	0	1	1
infliximab	9	5	6	4	8 ^c	3	35
Remsima (biosimilaire d'infliximab)	0	0	0	0	0	0	0
Inflectra (biosimilaire d'infliximab)	0	0	0	0	1	0	1
adalimumab	7	6	0	2	6	7	28
certolizumab	10	16	9	16	8	3	62
golimumab	2	2	3	5	3	2	17
rituximab	23	14	19	8	9	12	85
Truxima (biosimilaire du rituximab)	0	0	0	0	0	0	0
tocilizumab	16	16	13	27	10	11	93
abatacept	9	8	13	31	13	12	86
tofacitinib ¹	0	0	0	0	1	0	1
baricitinib ²	0	1	0	6	4 ^d	4	15
secukinumab ³ (ou secukinumab)	0	0	0	3	3	3	9
ustekinumab ⁴ (ou ustekinumab)	1	7	0	0	1	1	10
anakinra ⁵	3	0	3	0	0	3	9
sarilumab ⁶	0	0	0	0	0	3	3
Total DMARDs biologiques	178	164	183	253	166 ^{e, d}	155	1099
Total DMARDs conventionnels	17	24	24	25	22 ^{a, b}	31	143

Notes concernant le programme du congrès français de rhumatologie du 11 au 13 décembre 2016 et du congrès 2017 du 10 au 12 décembre 2017 :

- (1) Inhibiteur des « janus kinases » JAK1, JAK2, et JAK3, autorisé en novembre 2012 aux USA, mais pas en France ni en Europe, à cause d'un rapport bénéfice risque défavorable, puis finalement autorisé par l'EMA en mars 2017, commercialisé sous le nom de XELJANZ® par Pfizer
- (2) Inhibiteur des JAK1 et JAK2, développé par Lilly qui le commercialise sous le nom de OLMUJANT®
- (3) Inhibiteur de l'interleukine 17A, commercialisé par NOVARTIS sous le nom de COSENTYX®, indiqué dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, mais pas encore dans la polyarthrite rhumatoïde
- (4) Inhibiteur des interleukines 12 et 23, commercialisé sous le nom de STELARA®, par JANSSEN CILAG, indiqué dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn
- (5) Inhibiteur de l'interleukine peu prescrit dans la polyarthrite rhumatoïde, commercialisé sous le nom de KINERET® par Swedish Orpham Biovitrum
- (6) Anticorps monoclonal dirigé contre les récepteur de l'interleukine 6 (IL-6) développé en partenariat par la biotech américaine Regeneron et Sanofi, qui a reçu une AMM européenne en mars 2017

- (a) Dont 4 occurrences pour un symposium de NORDIC PHARMA (qui promeut le coûteux méthotrexate injectable), 1 occurrence pour le méthotrexate en monothérapie, 1 fois comme critère d'inclusion dans un essai clinique de biothérapies (« réponse inadéquate au méthotrexate »), 5 fois associé à une (aux) biothérapie(s) dans un (des) essais cliniques. Un doublon dans un même titre de communication n'a pas été pris en compte « Baricitinib, méthotrexate, ou baricitinib associé au méthotrexate chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde (PR) récente qui ont reçu peu ou pas de traitements de fond (DMARDs) : résultats de l'essai de phase 3 RA-BEGIN ». Parmi les 17 occurrences, aucune ne concerne l'association au méthotrexate d'un second DMARD conventionnel, à fortiori de deux (trithérapie) !
- (b) « Efficacité cardio-vasculaire et métabolique de l'hydroxychloroquine dans la polyarthrite rhumatoïde : revue systématique et méta-analyse ». Il n'échappe à personne que le sujet ici n'est pas celui de l'efficacité de l'hydroxychloroquine seule ou associée à d'autres DMARDs conventionnels dans la polyarthrite rhumatoïde...
- (c) N'ont pas été comptabilisés deux doublons apparaissant dans les mêmes titres de communication : (« Intérêt du monitoring biologique de la concentration d'infliximab lors de la désescalade thérapeutique de l'infliximab dans la spondylarthrite axiale » et « Impact en pratique clinique courante du dosage de l'infliximab et des anticorps anti-infliximab dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques »)
- (d) Un doublon dans un même titre de communication n'a pas été comptabilisé « Baricitinib, méthotrexate, ou baricitinib associé au méthotrexate chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde (PR) récente qui ont reçu peu ou pas de traitements de fond (DMARDs) : résultats de l'essai de phase 3 RA-BEGIN »
- (e) : Seule occurrence de « conventionnel » dans le titre du poster : « Tocilizumab par voie sous-cutanée en association ou pas avec des traitements de fond conventionnels chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active suivis en ville et à l'hôpital : analyse intermédiaire à 6 mois d'une étude observationnelle ; Une seule occurrence pour « non biologique » et trois occurrences pour « synthétique »
- (f) : Dans un tiers des cas (8 sur 25), il s'agit d'essais cliniques associant une biothérapie au méthotrexate
- (g) : « Évaluation de l'effet cardiovasculaire de l'hydroxychloroquine : revue systématique et méta-analyse ». Un sujet vraiment très voisin de celui abordé lors de l'édition 2016 (b) et qui ne traite aucunement de l'efficacité de ce DMARD conventionnel, l'un des principes actifs de la trithérapie, dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde...

Conclusion : Notre étude montre la place très disproportionnée laissée aux biothérapies du traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde au détriment des DMARDs conventionnels dans les six dernières éditions du congrès national de la Société Française de Rhumatologie, telle qu'elle transparait du contenu sémantique de ses programmes détaillés. Alors que les dernières publications scientifiques, essais cliniques randomisés et comparatifs ⁶⁻¹², ou revue méthodique Cochrane abrégée et méta-analyse en réseau du BMJ ¹³, consacrent la place de la triple association conventionnelle, méthotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine comme meilleure option thérapeutique en 2^{ème}, voire en 1^{ère} ligne, les participants au congrès SFR n'ont pu assister qu'à 3 sessions en six années consacrées à cette alternative préférable à n'importe qu'elle association méthotrexate + agent biologique. Encore que selon toute vraisemblance, les intervenants de ces 3 sessions se sont employés à dénigrer l'association triple et à promouvoir à sa place les biothérapies associées ou pas au méthotrexate... Ce choix délibéré de la SFR n'est pas surprenant compte tenu des conflits d'intérêts massifs et quasiment systématiques entretenus avec les firmes pharmaceutiques dans cette spécialité médicale ¹⁷ et de l'aide apportée par les généreux sponsors d'un congrès qui délivre un contenu pédagogique décalé par rapport aux données acquises de la science et pouvant nuire aux intérêts des patients et des assurés sociaux.

Notes et références bibliographiques

- [1] Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. O'DELL et al. N Engl J Med 1996;334:1287-91 (Accès libre : [ici](#))
- [2] Les DMARDs pour « Disease-modifying antirheumatic drugs », sont des médicaments capables de réduire l'activité de la maladie (nombre d'articulations enflées ou douloureuses...). On parle alors de basse activité, voire de rémission
- [3] Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. Timo Möttönen et al. Lancet 1999;353:1568-73 (Accès libre : [ici](#))
- [4] Treatment of Rheumatoid Arthritis With Methotrexate and Hydroxychloroquine, Methotrexate and Sulfasalazine, or a Combination of the Three Medications. Results of a Two-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. O'DELL et al. ARTHRITIS & RHEUMATISM. Vol. 46, No. 5, May 2002, pp 1164-1170 (Accès libre : [ici](#))
- [5] Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. James O'DELL. N Engl J Med 2004;350:2591-602. (Accès à l'abstract : [ici](#))
- [6] Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. R Van Vollenhoven et al. Lancet 2012;379:1712-20 (Accès à l'abstract : [ici](#)).
- [7] Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study) M. Leirisalo-Repo et al. Ann Rheum Dis 2013;72:851-857. (Abstract accessible en suivant le lien : [ici](#)).
- [8] A Randomized Comparative Effectiveness Study of Oral Triple Therapy Versus Etanercept Plus Methotrexate in Early Aggressive Rheumatoid Arthritis - The Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial (TEAR Trial). L. Moreland et al. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 64, No. 9, September 2012, pp 2824-2835 (Accès libre : [ici](#))
- [9] Clinical Response within 12 Weeks as a Predictor of Future Low Disease Activity in Early RA Patients: Results from the TEAR Trial. J.R. Curtis et al. J Rheumatol. Author manuscript; available in PMC 2013 June 27. Published in final edited form as: J Rheumatol. 2013 May; 40(5): 572-578. Published online 2013 April 15. (Accès libre : [ici](#))
- [10] Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure. James R. O'Dell et al. N Engl J Med 2013. (Accès libre : [ici](#))
- [11] Biological vs Conventional Combination Treatment and Work Loss in Early Rheumatoid Arthritis - A Randomized Trial. Jonas K. Eriksson et al. JAMA Intern Med. Published online July 1, 2013. (Accès libre : [ici](#))
- [12] Cost-effectiveness of infliximab versus conventional combination treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2-year results of the register-enriched randomised controlled SWEFOT trial. J. K. Eriksson et al. Ann Rheum Dis 2015;74:1094-1101. (Accès libre : [ici](#))
- [13] Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. Glen S Hazlewood et al. BMJ 2016;353:i1777 | doi: 10.1136/bmj.i1777 (accès libre : [ici](#))
- [14] Focus sur les 5 derniers congrès nationaux de la SFR ([ici](#)), extrait de l'article « Alibabamumab et les 340 rhumatologues » ([ici](#))
- [15] Les biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde ne sont pas dénuées de risque ([ici](#)), extrait de l'article « Après la méta-analyse canadienne en réseau, la messe est dite dans la polyarthrite rhumatoïde : La trithérapie conventionnelle est supérieure aux biothérapies ! » ([ici](#))
- [16] Les recommandations biaisées de la Société Française de Rhumatologie (SFR) dans la polyarthrite rhumatoïde ([ici](#)), extrait du même article que précédemment
- [17] Tableau des liens d'intérêts de différents groupes de rhumatologues français ([ici](#)), extrait de l'article « Alibabamumab et les 340 rhumatologues » ([ici](#))