

## Place de la trithérapie (méthotrexate-sulfasalazine-hydroxychloroquine) dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques.

*Place of triple therapy (methotrexate-sulfasalazine-hydroxychloroquine) in the management of chronic inflammatory rheumatism.*

Sougué C<sup>1,2</sup>, Tiendrébeogo WJS<sup>3</sup>, Berthelot J-M<sup>2</sup>, Darrieutort-Laffite C<sup>2</sup>, Gahier-Penhoat M<sup>2</sup>, Bart G<sup>2</sup>, Glémarec J<sup>2</sup>, Guillot P<sup>2</sup>, Le Goff B<sup>2</sup>, Maugars Y<sup>2</sup>

1. Service de médecine interne du centre hospitalier universitaire Sourô Sanou /Burkina Faso.
2. Service de rhumatologie, centre hospitalier universitaire Hôtel-Dieu, Nantes, France.
3. Service de rhumatologie du centre hospitalier universitaire de Bogodogo/Burkina Faso.

Auteur correspondant : Dr SOUGUE Charles

### Résumé

**Introduction :** Cette étude avait pour objectif de déterminer la place de la trithérapie (méthotrexate-sulfasalazine-hydroxychloroquine) dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC).

**Patients et méthodes :** Il s'est agi d'une étude rétrospective sur une période de 12 mois (du 1<sup>er</sup> février 2016 au 31 janvier 2017), portant sur les dossiers des patients traités par une trithérapie pour un RIC au centre hospitalier universitaire (CHU) de Nantes.

**Résultats :** Quatorze patients ont été inclus dans l'étude. Leur âge moyen était de 59,36 ans et le sex ratio était de 0,75. Le méthotrexate était la première alternative de traitement (100%). La maintenance moyenne de la monothérapie était de 40,36 mois, et le motif de changement par la trithérapie était la perte d'efficacité thérapeutique (100%). La trithérapie était maintenue en moyenne pendant 18,79 mois avant d'être remplacée par une biothérapie. Cinq patients ont gardé leur traitement car ils étaient stabilisés et toléraient bien la trithérapie (35,71%). Quatre patients (28,57%) étaient stabilisés sous trithérapie mais le traitement a été arrêté pour intolérance digestive (3/4) et cutanée (1/4). Un échec thérapeutique a été observé chez quatre patients (28,57%). Un refus secondaire de la trithérapie a été noté chez une personne (7,14%).

**Conclusion :** La trithérapie a été prescrite après échappement thérapeutique de la monothérapie et était efficace chez deux-tiers des patients. Nous avons observé un arrêt thérapeutique pour intolérance médicamenteuse chez environ un tiers des patients. L'indication de la trithérapie doit être élargie, notamment pour pallier à l'accessibilité réduite de la biothérapie.

**Mots clés :** trithérapie - biothérapie - rhumatisme inflammatoire chronique - polyarthrite rhumatoïde.

### Summary

**Introduction:** The aim of this study was to determine the place of the triple therapy (methotrexate-sulfasalazine-hydroxychloroquine) in the management of chronic inflammatory rheumatism (RIC).

**Patients and methods:** This was a retrospective study of the records of RIC cases that were treated with triple therapy over a period of a year (from February 1, 2016 to January 31, 2017) at Nantes University Hospital Center.

**Results:** Fourteen patients were included in the study. Their average age was 59.36 years and the sex ratio was 0.75. Methotrexate was the first treatment alternative (100%). The average maintenance of monotherapy was 40.36 months, and the reason of change by triple therapy was the loss of therapeutic efficacy (100%). Triple therapy was maintained on average for 18.79 months before being replaced by biotherapy. Five patients did not change their treatment because they were stabilized and tolerated triple therapy (35.71%). Four patients (28.57%) were stabilized with triple therapy but the treatment was stopped because of digestive (3/4) and cutaneous (1/4) intolerance. We observed a secondary loss of efficiency, or partial inefficiency in four patients (28.57%). A secondary refusal of triple therapy was observed in one person (7.14%).

**Conclusion:** Triple therapy is prescribed after failure of monotherapy and was effective in two-thirds of patients. We observed therapeutic discontinuation for drug intolerance in approximately one third of patients. The indication of triple therapy should be broadened, in particular to overcome the reduced accessibility of biotherapy.

**Keywords:** triple therapy - biotherapy - chronic inflammatory rheumatism - Rheumatoid arthritis.

## Introduction

Les traitements de fond conventionnels synthétiques sont habituellement utilisés en première intention dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) [1-3]. En cas d'échec, il est souvent proposé une biothérapie qui a modifié le pronostic des RIC au cours de ces dernières décennies [1-3]. Compte tenu du coût et de la toxicité éventuelle de ces biothérapies, plusieurs études se sont intéressées à l'évaluation de la trithérapie (méthotrexate-sulfasalazine-hydroxychloroquine) dans la prise en charge des RIC [4-9]. Pour la polyarthrite rhumatoïde, certaines études ont trouvé une efficacité plus rapide de la biothérapie comparativement à la trithérapie pendant les premiers mois, mais il n'y avait pas de différence significative au bout d'une à deux années de traitement [5, 7-9]. Notre étude avait pour but de déterminer la place de la trithérapie dans la prise en charge des RIC en Rhumatologie à Nantes.

## Patients et méthodes

Il s'est agi d'une étude rétrospective portant sur les dossiers de patients vus en rhumatologie au CHU de Nantes sur une période de 12 mois (du 1<sup>er</sup> février 2016 au 31 janvier 2017). Nous avons inclus tous les patients traités par une trithérapie (méthotrexate-sulfasalazine-hydroxychloroquine) pour un RIC pendant la période d'étude. Les dossiers incomplets n'ont pas été inclus dans l'étude. Il s'agissait de dossiers dans lesquels les informations sur la durée des traitements et les motifs d'arrêt ou de changement thérapeutique n'ont pas été retrouvés. Les aspects épidémiologiques (l'âge, le sexe, et le type de RIC) et les traitements des patients ont été étudiés. Le traitement de fond avant la trithérapie, la maintenance des traitements ainsi que les motifs d'arrêt ou de changement thérapeutique ont été recherchés. Sur le plan éthique, l'anonymat et la confidentialité des patients ont été respectés.

## Résultats

Au total 14 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen de la population étudiée était de 59,36 ans avec des extrêmes de 36 et 84 ans. Le sex ratio était de 0,75 soit 6 hommes pour 8 femmes. Parmi les RIC, on observait 12 cas de polyarthrite rhumatoïde (85,72%), un cas d'arthrite juvénile idiopathique ayant évolué jusqu'à l'âge adulte (7,14%), et un cas de spondylarthrite périphérique (7,14%). La polyarthrite rhumatoïde était déformante dans 50% des cas (6/12), immuno-positif dans 75%

des cas (9/12) et érosive dans 58,33% des cas (7/12).

Avant la trithérapie, le méthotrexate était le traitement de fond dans tous les cas (14/14). Le méthotrexate a été remplacé par le léflunomide dans deux cas (14,29%) pour cause d'intolérance médicamenteuse. Il s'agissait de la survenue de troubles digestifs incoercibles dans un cas, et d'aphtoses récidivantes l'autre cas. La maintenance moyenne de cette monothérapie était de 40,36 mois avec des extrêmes de 12 et 72 mois. Le motif du remplacement de la monothérapie par la trithérapie était la perte d'efficacité thérapeutique dans tous les cas.

Comme trithérapie, douze patients étaient sous méthotrexate-sulfasalazine-hydroxychloroquine ; et deux patients sous léflunomide-sulfasalazine-hydroxychloroquine.

Parmi ces patients, nous avons observé une poursuite de la trithérapie chez cinq personnes (35,71%) avec une bonne tolérance et efficacité ; et un arrêt thérapeutique chez neuf patients (64,29%) qui ont été mis sous biothérapie. La maintenance moyenne de la trithérapie était de 18,08 mois avec des extrêmes de 1 et 72 mois.

Concernant les motifs d'arrêt de la trithérapie, quatre patients (28,57%) ont présenté des problèmes d'efficacité thérapeutique dont deux cas d'inefficacité partielle et deux cas d'échappement thérapeutique. Quatre patients (28,57%) étaient stabilisés sous trithérapie, mais ont présenté une intolérance médicamenteuse. Il s'agissait de trois cas de troubles digestifs et un cas d'allergie cutanée, et la sulfasalazine était le médicament suspecté pour ces effets secondaires. Une patiente a secondairement refusé le traitement compte tenu des contraintes liées à la prise médicamenteuse et par crainte du risque toxique (7,14%).

## Discussion

La trithérapie garde une place dans la prise en charge des RIC à Nantes. Malgré l'accessibilité de la biothérapie, elle a été parfois prescrite après échappement thérapeutique de la monothérapie. Selon les recommandations de la SFR (société française de rhumatologie), la trithérapie a une place dans la polyarthrite rhumatoïde après échec pour intolérance ou inefficacité du méthotrexate et en l'absence de facteurs prédictifs de sévérité [2]. Ces facteurs prédictifs de sévérité sont l'atteinte ou la progression structurale, l'activité clinique ou biologique élevée, ou le taux élevé des auto-anticorps [2]. Dans notre étude, la trithérapie était efficace chez deux-tiers des

patients. Les arrêts thérapeutiques étaient surtout liés aux effets secondaires du traitement. La comparaison entre biothérapie et trithérapie a été effectuée par plusieurs études [4-11].

En termes d'efficacité, l'étude SWEFOT (Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis) a exprimé un bénéfice de la biothérapie par rapport à la trithérapie après une année de traitement sur certains paramètres cliniques et sur la progression radiologique [4]. Par contre, selon les études TEAR (The Randomized Comparative Effectiveness Study of Oral Triple Therapy versus Etanercept plus Methotrexate in the Early, Aggressive Rheumatoid Arthritis), IMPROVED (A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission), RACAT (Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure), et TACIT (Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis), il n'y a aucune différence clinique ou radiologique entre ces deux types de traitement au bout d'une à deux années de suivi [5-9]. Ces résultats ont été corroborés par une étude récente et une méta-analyse [10, 11]. Cependant, la biothérapie semble avoir une efficacité plus rapide que la trithérapie au cours du premier trimestre du traitement [8, 9, 12].

En dehors de la trithérapie, les autres combinaisons des traitements de fond conventionnels synthétiques sont moins intéressantes [10, 11]. L'association méthotrexate et sulfasalazine n'est pas plus efficace que le méthotrexate seul en monothérapie [10, 11]. Mais il est possible d'associer l'hydroxychloroquine au méthotrexate en cas de nodule rhumatoïde [10, 11]. Par ailleurs, l'association du méthotrexate avec la ciclosporine, ou avec le leflunomide présente trop d'effets secondaires [10, 11].

Concernant la tolérance thérapeutique, les effets secondaires (digestif et cutané) de la trithérapie ont été l'objet de l'arrêt de la trithérapie chez environ un tiers des patients de notre étude. Dans la littérature, il n'y aurait pas de différence significative de tolérance entre la biothérapie et la trithérapie [4, 8, 9, 11]. Toutefois, les troubles digestifs, hématologiques et neuropsychiatriques mineurs semblent plus importants avec la trithérapie ; mais le risque infectieux serait plus important avec la biothérapie [4, 8, 9, 11]. La maintenance thérapeutique était de 18,08 mois avec la trithérapie dans notre étude. Selon les

études de la vraie vie, la maintenance thérapeutique de la biothérapie est significativement supérieure à celle de la trithérapie [13].

En termes médico-économique, il y'a une différence très claire entre la trithérapie et la biothérapie avec un coût thérapeutique nettement plus élevé avec la biothérapie [8, 9].

Selon l'étude RACAT, le rapport coût/efficacité incrémentiel de la biothérapie est 19 fois plus élevé que le seuil usuel d'acceptabilité [8]. Selon l'étude TACIT, la réduction des coûts thérapeutiques moyens par patient avec la trithérapie est de 5050 euros entre le premier et le sixième mois, et de 2696 euros entre de sixième et le douzième mois [9].

Quant aux médicaments biosimilaires, leur utilisation présente un grand intérêt médico-économique [14-16]. Ils ont une bonne maintenance et efficacité et peuvent permettre une réduction des coûts thérapeutiques de 10 à 30% comparativement à la biothérapie [14-16]. Mais ce coût reste significativement plus élevé comparativement à la trithérapie [8, 9, 14-16].

En Afrique subsaharienne, le coût annuel du rituximab nécessaire pour un traitement de la polyarthrite rhumatoïde varie entre trois et cinq millions de francs CFA. Ce coût ne concerne que le prix annuel du rituximab et ne tient pas compte des frais annexes comme le coût de la consultation, de l'hospitalisation, des médicaments adjuvants, des examens d'imagerie et de biologie, et des journées de travail perdues. Avec la trithérapie, ce coût annuel est d'environ 450 000 francs CFA, soit sept à 12 fois moins cher que la biothérapie.

En résumé, la trithérapie est efficace, peu chère, avec moins de risque infectieux iatrogène. Mais les arrêts thérapeutiques sont assez fréquents avec une maintenance thérapeutique moindre. Par ailleurs, son efficacité relativement plus lente que la biothérapie pourrait exposer au risque de progression radiologique pendant la fenêtre d'opportunité des polyarthrites récentes en présence de facteurs prédictifs de sévérité.

Dans un souci d'optimisation médico-économique, la trithérapie pourrait avoir une indication plus large dans la prise en charge des RIC. Cela pourrait avoir un important impact surtout dans les pays en voie de développement compte tenu du moindre risque infectieux iatrogène avec la trithérapie, et de son coût thérapeutique nettement plus accessible pour la population.

## Conclusion

La trithérapie est prescrite après échec pour intolérance ou inefficacité de la monothérapie et est efficace chez une forte proportion des patients. Selon de nombreuses études, la trithérapie est aussi efficace que la biothérapie. Cette triple thérapie pose toutefois un problème relatif d'effets secondaires et d'observance médicamenteuse. Cependant, la trithérapie mérite d'être proposée comme alternative en cas d'échec de la monothérapie. L'impact serait positif sur le plan médico-économique, comparativement à la biothérapie.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

## REFERENCES

1. Singh JA, Furst DE, Bharat A et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 625-39
2. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme* 2014; 81: 303-12
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492-509
4. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslund K et al. 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. *Lancet* 2012; 379: 1712-20
5. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR et al. Validation of the methotrexate first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1985-94
6. Fleischmann R, Kavanaugh A, Smolen J. Methodological aspects and the interpretation of clinical trial data: lessons from the TEAR trial. *Rheumatology* 2013; 52: 409-10
7. Heimans L, Wevers-de Boer KVC, Visser K et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1356-61
8. O'Dell JR, Mikuls TR, H MSP et al. Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure. *N Engl J Med* 2013; 369: 307-18
9. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 350: 1046
10. Mary J, De Bandt M, Lukas C, Morel J, and Combe B. Triple oral therapy versus antitumor necrosis factor plus methotrexate (MTX) in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to MTX: a systematic literature review. *The Journal of rheumatology*, 2017; 44(6): 773-779
11. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, and Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network metaanalysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016; (8)
12. Fleischmann R, Koenig AS, Szumski A, Nab HW, Marshall L, and Bananis E. Short-term efficacy of etanercept plus methotrexate vs combinations of disease-modifying anti-rheumatic drugs with methotrexate in established rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2014; 53(11): 1984-1993
13. Bonafede M, Johnson BH, Tang D, Shah N, Harrison D, and Collier D. Adherence and Persistence with Triple Non-Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drug Therapy and Etanercept-Methotrexate Combination Therapy in US Patients with Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014; 73(2): 335-335
14. Jha A, Upton A, Dunlop WC, and Akehurst R. The budget impact of biosimilar infliximab (Remsima®) for the treatment of autoimmune diseases in five European countries. *Advances in therapy*, 2015; 32(8): 742-756

15. Jensen TB, Bartels D, Sædder EA and al. The Danish model for the quick and safe implementation of infliximab and etanercept biosimilars. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020; 76: 35–40
16. Gutermann L, Apparuit M, Boissinot L working group TSIC, et al. CP-150 Evaluation of infliximab (REMICADE) substitution by infliximab biosimilar (INFLECTRA): cost savings and therapeutic maintenance *European Journal of Hospital Pharmacy* 2017; 24: A67-A68