

Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : mise à jour du référentiel de 2011.

Radouane Niamane¹, Rachid Bahiri², Imane El Bouchti³, Taoufik Harzy⁴, Ihssane Hmamouchi⁵, Linda Ichchou⁶, Saloua Larhrissi⁷, Salaheddine Maaroufi⁸, Laila Najdi⁹, Abdellah El Maghraoui¹⁰.

1 Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire Avicennes, Marrakech - Maroc.

2 Service de Rhumatologie, Hôpital El Ayachi, Salé - Maroc.

3 Service de Rhumatologie, Hôpital Ibn Tofail, Marrakech - Maroc.

4 Service de Rhumatologie, CHU Hassan II, Fès - Maroc.

5 Hôpital Provincial de Khémisset - Maroc.

6 Service de Rhumatologie, CHU Oujda - Maroc.

7 Cabinet de Rhumatologie privé, N°336, Av. Mohammed V, passage Palmeraie, 1^{er} ét., Rabat - Maroc.

8 Cabinet de Rhumatologie privé, N°124, bd. de la Liberté Quartier Benjdia 20120, Casablanca - Maroc.

9 Association Marocaine de lutte contre la Polyarthrite Rhumatoïde : 59, Bd Zerktouni Rés Les Fleurs 11^{ème} ét., Appt 32, Casablanca - Maroc.

10 Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire d'Instruction, Mohammed V, Rabat - Maroc.

Rev Mar Rhum 2014;30: 3-13

Résumé

Dans cet article, la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) met à jour les anciennes recommandations de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR).

Cette mise à jour a été élaborée par un groupe de travail formé d'experts rhumatologues hospitaliers et libéraux et un représentant des associations de patients et révisée par un comité de lecture sous la direction de la SMR. L'argumentaire scientifique a été élaboré après analyse de la littérature en définissant le niveau de preuve des études retenues et leur adaptation au contexte national. Certaines des recommandations de 2010 ont été supprimées, et d'autres ont été modifiées.

Les recommandations sont composées de 3 principes généraux et de 14 recommandations. Celles-ci mettent le point sur le fait que la prise en charge de la PR doit être assurée par les rhumatologues et sur l'importance du diagnostic précoce et du contrôle rapproché des malades jusqu'à l'obtention de l'objectif thérapeutique qui est la rémission ou au moins un faible niveau d'activité. La stratégie retenue consacre le méthotrexate en monothérapie comme traitement de première ligne. La corticothérapie est utilisée comme traitement d'appoint pour atteindre la rémission et doit être arrêtée le plus tôt possible. En cas d'échec (absence de réponse à 3 mois ou objectif non atteint à 6 mois), un autre traitement de fond synthétique (léflunomide ou sulfasalazine), une association de traitements de fond ou l'association méthotrexate + une biothérapie peuvent être envisagés en fonction des facteurs pronostiques et des caractéristiques du patient. En cas d'échec à une première biothérapie, la rotation vers une deuxième est recommandée. Enfin, en cas de rémission persistante, les traitements de fond pourront être diminués prudemment. L'objectif de ces recommandations est d'harmoniser et optimiser la prise en charge des patients atteints de PR.

Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde; Recommandations; Maroc.

Abstract

In this article, the Moroccan Society of Rheumatology (SMR) updates the old version of the guidelines of management of rheumatoid arthritis (RA).

This update has been prepared by a working group of experts including liberal and hospital rheumatologists and a representative of patient organizations. It was reviewed by a reading committee under the direction of the SMR. The scientific argumentation was developed after analysis of the literature by defining the level of evidence of the studies and their adaptation to the national context. Some of the 2010 recommendations have been removed, and others have been modified.

These guidelines are composed of three general principles and 14 recommendations. They focus on the fact that the management of RA must be provided by rheumatologists and point the importance of early diagnosis and close monitoring of patients until the therapeutic goal (remission or at least a low level of activity) is reached. The retained strategy recommend the methotrexate monotherapy as first-line treatment. Corticosteroid therapy should be used as an adjunct therapy to achieve remission and must be stopped as soon as possible. In case of failure (lack of response to 3 months or not achieved goal at 6 months), another synthetic DMARD (leflunomide or sulfasalazine), a DMARDs association or the association methotrexate + biotherapy may be considered based on prognostic factors and patient characteristics. In case of failure to a first biologic, rotation to a second is recommended. Finally, in cases of persistent remission, DMARDs can be reduced cautiously. The aim of these recommendations is to harmonize and optimize the care of patients with RA.

Key words : Rheumatoid arthritis; Guidelines; Morocco.

RECOMMANDATIONS

En 2011, la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) avait élaboré, sur la demande de l'Agence d'Assurance Maladie (ANAM), des recommandations de bonnes pratiques médicales pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Cette affection longue durée (ALD 26), est une maladie chronique, très fréquente et qui évolue en l'absence de prise en charge optimale vers un handicap sévère. Plusieurs études ont montré ses conséquences néfastes dans la population Marocaine [1-4].

Cette évolution peut être évitée par un diagnostic précoce de la maladie, une meilleure optimisation des traitements dont on dispose, et parfois le recours aux biothérapies [5].

Cette dernière classe thérapeutique a changé le visage de la maladie moyennant des coûts très importants. Leur utilisation doit, de ce fait, être rationnelle et uniforme dans la pratique des rhumatologues.

Largement inspirées des recommandations de l'EULAR 2010 [6], les recommandations de bonnes pratiques de la SMR représentent donc un référentiel aussi bien pour le rhumatologue que pour les organismes d'assurance maladie du pays.

En 2013, Les recommandations de l'EULAR ont fait l'objet d'une mise à jour à la lumière des données récentes de la littérature [7]. Aussi, la SMR propose une mise à jour de ses recommandations, une version adaptée au contexte national, approuvée et validée par un panel d'experts marocains. Par rapport aux anciennes, les nouvelles recommandations (tableau 1) insistent sur l'importance du diagnostic précoce, le contrôle serré de la maladie, proposent les stratégies thérapeutiques de première et de seconde ligne et les modalités d'arrêt des traitements en cas de rémission prolongée.

MÉTHODE DE TRAVAIL

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Elles reposent, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

C'est ainsi qu'un groupe de travail multidisciplinaire a été constitué par la SMR. Il est composé de 7 rhumatologues hospitaliers (représentant les différents CHU du royaume), 2 rhumatologues libéraux et une représentante d'une

association de patients. Un président a été désigné par la SMR pour coordonner le travail du groupe. Un rapporteur a également été désigné par la SMR pour sélectionner, analyser et synthétiser la littérature médicale et scientifique pertinente. Il s'est surtout basé sur les recommandations de la Ligue Européenne contre les Rhumatismes (EULAR) pour la prise en charge de la PR, récemment publiées [7] et sur les résultats de 3 revues systématiques de la littérature effectuées pour la préparation des recommandations EULAR, et portant sur l'efficacité des traitements de fond synthétiques et de la corticothérapie [8], l'efficacité des traitements biologiques [9] et les données de tolérance [10].

L'argumentaire scientifique des recommandations a été ensuite rédigé en définissant le niveau de preuve des études retenues. Une première version des recommandations a été rédigée à partir de cet argumentaire. Cette première version des recommandations a été soumise à un groupe de lecture.

Celui-ci a été constitué par la SMR selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire et des recommandations supplémentaires, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité de ces dernières. Les commentaires du groupe de lecture ont ensuite été analysés et discutés par le groupe de travail, qui a modifié en cas de besoin l'argumentaire, a soumis à un vote électronique la version finale et rédigé la version finale des recommandations et leur synthèse.

Les recommandations sont composées de 3 principes généraux et de 14 recommandations (Tableau 1). Elles sont synthétisées sous la forme d'un algorithme (Figure 1).

LES PRINCIPES GÉNÉRAUX

A- Les patients doivent bénéficier du meilleur traitement optimal, la décision devant être débattue entre le rhumatologue et son patient averti des avantages et inconvénients.

Ce principe met le point sur le droit fondamental à l'accès aux soins pour tous les citoyens de manière équitable. Les assurances-maladie, sont certes, confrontées à rembourser des maladies dont la prise en charge est coûteuse, mais elles doivent cependant œuvrer à alléger et à décentraliser les procédures administratives pour des patients, souvent âgés et affaiblis par la maladie. Toutes les études médico-économiques ont montré le bénéfice et le service médical rendu à la société de la prise en charge précoce et rationnelle de la PR et de ces médicaments ciblés que sont les biothérapies [9,11].

Recommandations de la SMR pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

Tableau 1 : Recommandations 2014 de la SMR pour la prise en charge de la PR.

| | | Grade | Niveau de preuve | M (SD) |
|--------------------|---|-------|------------------|------------|
| Principes généraux | Les patients doivent bénéficier du meilleur traitement optimal, la décision devant être débattue entre le rhumatologue et son patient averti des avantages et inconvénients. | NA | NA | |
| | Les rhumatologues sont les spécialistes qui doivent prendre en charge les patients atteints de PR. | NA | NA | |
| | La PR est une affection coûteuse. Les prix des traitements doivent être mis en balance avec les bénéfices sur le handicap fonctionnel. | NA | NA | |
| Recommandation 1 | Le traitement par les DMARDs doit être démarré dès que le diagnostic de PR est retenu. | A | 1a | 10 (0.0) |
| Recommandation 2 | L'objectif du traitement doit viser la rémission clinique ou au minimum la faible activité chez tous les patients. | A | 1a | 10 (0.0) |
| Recommandation 3 | Le suivi de la maladie doit être fréquent (1 à 3 mois) tant que la maladie est active. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté. | B | 2b | 9.78 (0.6) |
| Recommandation 4 | Le MTX est l'élément clé de la première stratégie thérapeutique chez les patients atteints de PR active. | A | 1a | 10 (0.0) |
| Recommandation 5 | En cas de contre-indications ou d'intolérance précoce au MTX, la sulfasalazine ou le léflunomide devraient être considérés comme une alternative thérapeutique de première ligne. | A | 1a | 10 (0.0) |
| Recommandation 6 | Chez les patients naïfs de traitements de fond, indépendamment de la prise des corticoïdes, des csDMARDs en monothérapie ou en association doivent être utilisés. | A | 1a | 10 (0.0) |
| Recommandation 7 | Les corticoïdes à faibles doses peuvent être considérés comme faisant partie de la stratégie thérapeutique initiale (en combinaison avec un ou plusieurs csDMARDs) pour une durée maximale de 6 mois, mais ils doivent être arrêtés le plus tôt possible. | A | 1a | 9.22 (0.9) |
| Recommandation 8 | Si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint avec le premier traitement de fond, et en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, un changement de csDMARDs devrait être envisagé. Lorsque les facteurs de mauvais pronostic sont présents, un bDMARDs doit être envisagé. | D | 5 | 9.78 (0.6) |
| Recommandation 9 | Les patients qui n'ont pas répondu de manière suffisante au MTX ou à d'autres csDMARDs, avec ou sans corticoïdes, les bDMARDs (rituximab, anti-TNF, abatacept ou tocilizumab) doivent être entrepris avec le MTX. Le choix se fera sur les modalités de remboursement, les comorbidités et le choix des patients. | A | 1b | 9.78 (0.6) |
| Recommandation 10 | En cas d'échec d'un premier bDMARDs, les patients peuvent être traités avec un autre bDMARDs. S'il s'agit d'un échec à un premier anti-TNF, les patients peuvent recevoir un autre anti-TNF ou un autre bDMARDs ayant un autre mode d'action. | A | 1a | 9.89 (0.3) |
| Recommandation 11 | Le Tofacitinib peut être utilisé après échec par un bDMARDs. | A | 1b | 7.56 (3.5) |
| Recommandation 12 | En cas de rémission persistante, et après arrêt des corticoïdes, on peut envisager de réduire progressivement puis d'arrêter les bDMARDs, en particulier s'ils sont combinés avec les csDMARDs. | B | 2b | 9.89 (0.3) |
| Recommandation 13 | En cas de rémission persistante prolongée, il est désormais précisé que la diminution prudente des csDMARDs peut être considérée. Cette décision doit être partagée avec le patient. | C | 4 | 9.89 (0.3) |
| Recommandation 14 | Lors des ajustements thérapeutiques, outre l'activité de la maladie, d'autres paramètres doivent être pris en considération comme la progression structurale, les comorbidités et la tolérance des traitements. | C | 3b | 9.89 (0.3) |

B- Les rhumatologues sont les spécialistes qui doivent prendre en charge les patients atteints de PR.

Le rhumatologue est le spécialiste habilité à prendre en charge la PR. Plusieurs études ont confirmé que les malades pris en charge dès le début par un rhumatologue

avait un meilleur pronostic et une meilleure qualité de vie [12,13].

Dans tous les cas, il doit être le chef d'orchestre qui coordonne les soins des patients atteints de PR. Cependant, les autres spécialistes peuvent être sollicités à prendre en

RECOMMANDATIONS

charge des patients atteints de PR en cas de comorbidités notamment : maladies cardiovasculaires, atteinte pulmonaire, infections...etc. Le médecin généraliste a également un rôle important à jouer dans, entre autres, le diagnostic précoce de la maladie, le suivi rapproché et l'éducation du patient.

C- La PR est une affection coûteuse. Les prix des traitements doivent être mis en balance avec les bénéfices sur le handicap fonctionnel.

La prise en charge de la PR est devenue très coûteuse depuis l'introduction des biothérapies [14]. De nombreuses études ont malgré cela démontré l'utilité de ces médicaments pour diminuer les conséquences graves à long terme de la maladie et un gain en terme de qualité de vie [15]. Les rhumatologues doivent prendre en compte les implications socio-économiques au moment de la prescription des médicaments coûteux. Le respect des référentiels et des bonnes procédures sont des gages de cette implication.

LES RECOMMANDATIONS DE LA SMR 2014

A- Le diagnostic précoce

R1- Le traitement par les DMARDs doit être démarré dès que le diagnostic de PR est retenu.

La polyarthrite rhumatoïde est une « urgence » thérapeutique: elle nécessite une prise en charge spécialisée, précoce, individualisée et multidisciplinaire. L'introduction d'un traitement de fond (DMARDs) doit se faire dès que le diagnostic est retenu. A cette fin, ce sont les critères (ACR – EULAR 2010) qui doivent être utilisés dorénavant pour poser le diagnostic précoce et faciliter l'introduction des traitements de fond de la PR [16,17]. En effet, le diagnostic de PR doit être évoqué devant certains signes cliniques tels qu'une arthrite persistante surtout des doigts ou des poignets, une raideur matinale de plus de 30 min, une douleur à la pression transverse des mains ou des avant-pieds (Squeeze test) et confirmé par des examens biologiques (vitesse de sédimentation, C-réactive protéine, anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA), facteurs rhumatoïdes) et d'imagerie (radiographies ± échographie ou parfois IRM dédiée), après avoir éliminé les diagnostics différentiels. Ainsi, devant au moins une synovite clinique et en l'absence d'élément orientant vers le diagnostic d'une autre maladie, on peut retenir le diagnostic de PR si le score est $\geq 6/10$.

La SMR propose de souligner l'importance de ce point auprès de la communauté médicale et du grand public par des campagnes de communication incitant notamment les médecins généralistes à reconnaître et référer les

patients vers un rhumatologue dès qu'ils suspectent une PR (exemple : synovite des mains persistante plus de 3 semaines). Enfin, une classification des traitements de fond est proposée et on parle désormais de :

- cs DMARDs pour conventional synthetic DMARDs (traitements de fond conventionnels),
- ts DMARDs pour targeted synthetic DMARDs (« petites molécules » synthétiques de type tofacitinib),
- b DMARDs pour biological DMARDs (biothérapies),
- et de bs DMARDs pour biosimilar DMARDs (qui désigne la nouvelle classe des bio-similaires).

B- Le traitement par objectifs – Treat To Target

R2- L'objectif du traitement doit viser la rémission clinique ou au minimum la faible activité chez tous les patients.

La définition de l'objectif thérapeutique a été considérée comme essentielle et par conséquent, l'ancienne recommandation 2 est maintenant divisée en deux recommandations.

La rémission clinique est définie par l'absence de signes d'activité inflammatoire significative. L'activité de la maladie doit être mesurée sur des critères composites validés, incluant les indices articulaires. La rémission reste définie par un DAS28 $< 2,6$ malgré ses limites. D'autres indices plus simples à calculer en consultation peuvent être envisagés comme le CDAI (Clinical Disease Activity Index) et le SDAI (Simple Disease Activity Index) [18] (Tableau 2).

Plusieurs données confirment l'importance de parvenir à une rémission stricte, non seulement en ce qui concerne les signes et les symptômes de la PR, mais aussi à l'égard de l'amélioration fonctionnelle et l'arrêt de la progression structurale évaluée respectivement par le HAQ et l'indice de SHARP [19,20].

En outre, un faible niveau d'activité de la maladie est une alternative pour de nombreux patients qui ne peuvent pas atteindre la rémission. Ceci est d'autant plus vrai qu'il s'agit des PR évoluant depuis une longue date, et qui constituent par ailleurs la majorité des patients. En effet,

Tableau 2 : Indices composites et définitions de la rémission et du faible niveau d'activité.

| | DAS28 | CDAI | SDAI |
|---|---------|-----------|-----------|
| Maladie active | $> 3,2$ | > 10 | > 11 |
| Faible niveau d'activité (Low disease activity) | $< 3,2$ | ≤ 10 | ≤ 11 |
| Rémission | $< 2,4$ | | |

DAS28: Disease Activity Score – CDAI: Clinical Disease Activity Index – SDAI: Simple Disease Activity Index.

bien que quelque peu insuffisante que la rémission, une faible activité de la maladie est synonyme d'un meilleur état fonctionnel et une moindre progression structurale qu'une PR à activité modérée ou élevée [21].

R3- Le suivi de la maladie doit être fréquent (1 à 3 mois) tant que la maladie est active. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.

La surveillance doit être effectuée aussi fréquemment que la maladie est active (par exemple tous les 1-3 mois) et moins fréquemment (par exemple tous les 6-12 mois) une fois l'objectif thérapeutique atteint. Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes (1 à 3 mois) sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint: c'est le « tight control » ou « contrôle serré » de la maladie incluant une stratégie thérapeutique dynamique et un objectif clairement défini (c'est le concept de « Treat to Target »). L'utilité de cette stratégie a été confirmée par de nombreuses études dont une méta-analyse [22]. La SMR recommande l'utilisation des indices composites de l'activité de la maladie, et l'application des critères de l'ACR - EULAR pour la rémission[7].

En outre, l'objectif du traitement (rémission ou faible niveau d'activité) devrait être atteint dans les 6 mois et pas nécessairement dans les 3 mois. Le délai de 3 mois se rapporte uniquement à l'évaluation des PR très actives. S'il n'y a pas amélioration de l'activité de la maladie après 3 mois, et à condition que la dose du traitement soit déjà ajustée pour maximiser son effet, la thérapeutique en cours a peu de chance d'aboutir aux objectifs même après 1 an de traitement. Si l'amélioration est obtenue à 3 mois, il faut garder à l'esprit que l'efficacité maximale ne sera pas obtenue avant 6 mois chez la plupart des patients, et cela est vrai pour tous les types de traitements de fond, y compris la plupart des bDMARDs. Une approche similaire doit être faite si l'objectif thérapeutique (rémission ou faible activité de la maladie) n'est pas atteint après 6 mois.

Il faudra noter que certains patients mettent un délai de 6 mois pour atteindre ces objectifs. Par conséquent, on doit prendre en compte en considération ce délai pour prendre la décision de changer un traitement chez un patient.

C- Traitement de première ligne

R4- Le MTX est l'élément clé de la première stratégie thérapeutique chez les patients atteints de PR active.

Le Groupe de travail a estimé que le Méthotrexate (MTX) est un agent très efficace à la fois en monothérapie ou en association avec les corticoïdes ou avec d'autres

csDMARDs ou bDMARDs. Il continue donc à servir en tant que médicament d'ancrage dans la PR. Il faudra atteindre la dose optimale du (MTX) en quelques semaines (0,3 mg/Kg/semaine soit 15-25 mg par semaine). La dose maximale doit être maintenue pendant au moins 8 semaines avant de conclure à son inefficacité.

En monothérapie ou en association avec les glucocorticoïdes, il est efficace comme traitement de fond chez les patients naïfs et conduit à une rémission partielle (LDA) ou totale (ACR 70) chez environ 25 à 50% des patients atteints de PR précoce dans les 6 à 12 mois.

Cette recommandation comporte trois items:

- Le MTX, est efficace en monothérapie, mais il peut être combiné avec d'autres agents, tels que les corticoïdes ou les autres csDMARDs [23];

- En soulignant «maladie active» ((CDAI) > 10, DAS28 > 3,2 ou (SDAI) > 11), il est suggéré que certains patients ayant une faible activité de la maladie (CDAI ≤ 10, DAS28 < 3,2, SDAI ≤ 11) peuvent être traités par d'autres csDMARDs autre que le MTX;

- le troisième aspect concerne les patients préalablement traités avec d'autres csDMARDs. Ils devraient recevoir le MTX à dose suffisante et pendant un temps suffisant, avant de passer à d'autres stratégies plus intensives.

A côté du MTX, l'utilisation optimale de l'acide folique est recommandée si possible (l'acide folique n'étant toujours pas commercialisé au Maroc) [24]. Sachant que l'effet maximal du MTX est atteint seulement après 4-6 mois, la dose optimale (25-30 mg par semaine avec co-prescription d'acide folique, ou une dose plus faible en cas d'effets secondaires), doit être maintenue pendant au moins 8 semaines pour aboutir au résultat.

Pour les patients présentant une contre-indication au MTX, d'autres médicaments devraient être utilisés (voir la recommandation suivante).

R5- En cas de contre-indications ou d'intolérance précoce au MTX, la sulfasalazine ou le léflunomide devraient être considérés comme une alternative thérapeutique de première ligne.

Alors que le MTX est généralement assez bien toléré, surtout avec une supplémentation en acide folique, des effets secondaires ou des contre-indications au MTX (hépatique, rénale, pulmonaire) existent. La sulfasalazine et le léflunomide sont des alternatives dans ces cas. Tant la sulfasalazine et le léflunomide ont montré leur efficacité clinique, fonctionnelle et structurale [25,26]. Il n'y a pas de nouvelles études qui contestent ces résultats. Les deux médicaments sont utilisés efficacement en association

RECOMMANDATIONS

avec les bDMARDs [26]. La posologie optimale de la sulfasalazine est de 3-4 g / jour [27], celle du léflunomide est de 20 mg / jour. Il faut noter que la sulfasalazine n'est pas contre-indiquée pendant la grossesse.

Dans les précédentes recommandations, les sels d'or injectables étaient cités comme une alternative au MTX. Le Groupe de travail ne met pas en doute l'efficacité des sels d'or par voie parentérale, mais ceux-ci étant rarement utilisés et, ne sont plus disponibles au Maroc ni en France. Par conséquent, il a été décidé d'éliminer les sels d'or de cette recommandation, tout en reconnaissant que leur efficacité reste établie.

En outre, les antipaludéens de synthèse, tels que la chloroquine et l'hydroxychloroquine, sont utilisés dans la PR, en particulier dans des combinaisons de traitements de fond, mais aussi en monothérapie chez les patients atteints de PR bénignes ou en cas de grossesse. Parce qu'ils ne peuvent pas retarder la progression des lésions articulaires dans la même mesure que les autres traitements de fond, ils n'ont pas été mentionnés dans cette recommandation, bien que les patients ayant une faible activité de la maladie aient un faible risque de progression radiologique.

Enfin, le terme «précoce » a été ajouté au mot «intolérance » pour souligner que l'intolérance au MTX dans les 6 semaines devrait être considérée comme une contre-indication et non comme un échec de la première stratégie thérapeutique.

R6- Chez les patients naïfs de traitements de fond, indépendamment de la prise des corticoïdes, des csDMARDs en monothérapie ou en association doivent être utilisés.

Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX, en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, il est recommandé d'utiliser soit une association de traitements de fond synthétiques, telle que la triple association MTX/sulfasalazine/hydroxychloroquine, soit un autre traitement de fond synthétique en monothérapie en remplacement du MTX. La place de l'association de traitements de fond synthétiques fait l'objet d'une controverse récente depuis que plusieurs études ont suggéré que les combinaisons de csDMARDs pouvaient être supérieures au MTX en monothérapie, avec même une certaine efficacité qui peut être similaire à celle de bDMARDs [28,29]. Si le groupe de travail a considéré que cette trithérapie ne devait pas être systématiquement proposée en première intention, il conseille, au vu des données récentes, l'utilisation de cette association de traitements de fond, quand elle est possible, en traitement de deuxième ligne chez les patients

sans facteurs de mauvais pronostic. Il faudrait cependant, prendre en considération les préférences et les attentes des patients, et les événements indésirables lors du choix de ces associations. De manière générale, ces combinaisons de csDMARD doivent inclure le MTX, puisque les autres combinaisons n'ont pas été suffisamment étudiées.

Dans notre contexte, il faudra bien souligner, que la prescription de la trithérapie doit être encouragée. Elle doit cependant s'accompagner d'une surveillance étroite des paramètres biologiques notamment. Les patients candidats à ces associations thérapeutiques doivent être informés des éventuels effets indésirables, d'autant plus que certaines molécules comme l'hydroxychloroquine et l'acide folique ne sont pas commercialisées au Maroc. L'alternative proposée est une rotation pour un autre traitement de fond synthétique en monothérapie.

R7- Les corticoïdes à faibles doses peuvent être considérés comme faisant partie de la stratégie thérapeutique initiale (en combinaison avec un ou plusieurs csDMARDs) pour une durée maximale de 6 mois, mais ils doivent être arrêtés le plus tôt possible.

Les corticoïdes doivent être considérés comme faisant partie de la première approche thérapeutique [30]. Les faibles doses se réfèrent principalement à des doses de prednisone $\leq 7,5$ mg/jour. De plus, les corticoïdes ont montré leur capacité avérée à amplifier la réponse clinique et l'efficacité structurale lorsqu'ils sont combinés aux csDMARDs. Il faut cependant retenir que l'utilisation des corticoïdes est considérée comme une thérapie de liaison ou d'appoint (bridging therapy) et il faut limiter leur utilisation à 6 mois au maximum. Une alternative à la corticothérapie orale quotidienne est la corticothérapie par voie injectable (méthylprednisolone 80 à 120 mg) qui a l'avantage d'éviter les difficultés de sevrage.

De nombreuses études ont montré un sur-risque d'infections sévères lié aux corticoïdes même en cas de dose faible de prednisone (5mg/jour). Deux études récentes ont également montré une augmentation de la mortalité associée à l'utilisation des corticoïdes pour des doses > 5 mg/j [31,32].

Enfin, les corticoïdes en monothérapie ne sont pas recommandés et ne doivent être utilisés que dans des cas exceptionnels, lorsque tous les autres traitements de fond sont contre-indiqués.

Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes sont fréquemment une alternative ou une thérapie adjuvante. Elles gardent une place de choix dans la gestion d'une monoarthrite ou d'une ténosynovite échappant au

traitement systémique et peuvent améliorer les symptômes et l'inflammation locale avec l'avantage important d'avoir peu d'effets secondaires.

D- Traitement de seconde ligne

R-8 Si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint avec le premier traitement de fond, et en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, un changement de csDMARDs devrait être envisagé. Lorsque les facteurs de mauvais pronostic sont présents, un bDMARDs doit être envisagé.

Cette recommandation réaffirme l'importance de la stratification du risque dans l'approche thérapeutique de la PR. Les facteurs de risques de mauvais pronostic de la PR sont une activité élevée de la maladie, la présence du facteur rhumatoïde et/ou des ACPA et l'existence précoce d'érosions articulaires [33,34].

En cas d'échec du traitement de première ligne, si le patient a une PR sans facteurs de mauvais pronostic, un autre csDMARDs (avec ou sans glucocorticoïdes) serait préférable. Si le premier traitement de fond était le MTX en monothérapie, l'utilisation d'un autre csDMARD ou d'un traitement combinant plusieurs csDMARDs peut être envisagée. Si le traitement de fond comportait une combinaison de MTX, sulfasalazine et hydroxychloroquine, on peut choisir le léflunomide.

Par contre, si le patient a une PR avec des facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'un bDMARDs doit être envisagée.

Par ailleurs, plusieurs études suggèrent que la stratégie step-up des combinaisons de csDMARDs est aussi efficace que le passage à un bDMARDs en association avec le MTX. Ceci est en contradiction avec des résultats d'autres études qui montrent une meilleure efficacité de l'addition d'un bDMARDs si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint.

R-9 Les patients qui n'ont pas répondu de manière suffisante au MTX ou à d'autres csDMARDs, avec ou sans corticoïdes, les bDMARDs (rituximab, anti-TNF ou tocilizumab) doivent être entrepris avec le MTX.

Les bDMARDs devraient principalement être commencés quand les patients n'ont pas atteint l'objectif thérapeutique avec les csDMARDs au bout de 6 mois, ou en cas d'aucune amélioration après 3 mois de traitement. Le choix du bDMARDs dépendra des conditions de remboursement, des comorbidités et des préférences du patient. Le Groupe de travail définit explicitement de passer de manière générale aux bDMARDs, sans favoriser une molécule sur une autre.

Néanmoins, la SMR propose le rituximab en première ligne dans sa stratégie de prise en charge de la PR pour plusieurs raisons :

- Des essais cliniques ont montré l'efficacité du rituximab aussi bien chez les patients naïfs de csDMARDs [35,36] que chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate aux csDMARDs [37,38].
- Le rituximab demeure l'agent biologique le moins cher à l'heure actuelle (pratiquement 2 fois moins cher que les autres biothérapies).
- Dans notre pays, la tuberculose est endémique et le rituximab pose beaucoup moins de problèmes de réactivation tuberculeuse par rapport aux autres biothérapies [39].

Les autres situations où le rituximab est intéressant sont :

- La présence de certaines contre-indications pour les autres bDMARDs tels que les antécédents récents de lymphome,
- Les patients ayant un antécédent récent de tumeur maligne.
- Une tuberculose latente (TB) en cas de contre-indications à l'utilisation de la chimio prophylaxie,
- Les antécédents de maladie démyélinisante.
- Eloignement géographique : les modalités d'administration (2 perfusions à 15 jours d'intervalle) sont pratiques dans ce cas là.

L'administration de la moitié de la dose peut même être envisagée en cas d'absence de couverture sociale, étant donné que plusieurs études n'ont pas montré une très grande différence en matière d'efficacité entre les doses de 2x500 mg et 2x1 g de rituximab [40].

L'association de toutes les biothérapies à un csDMARDs doit être la règle [41]. Le MTX à une dose de 10 mg ou plus par semaine semble être le plus approprié. Seul le tocilizumab a démontré son efficacité en monothérapie (sans MTX ou autres csDMARDs) [42]. A noter que l'abatacept, le golimumab et le certolizumab qui sont des biothérapies ayant démontré leur efficacité dans la PR ne sont pas encore disponibles au Maroc.

Enfin, les bio-similaires du rituximab et des anti-TNF auront certainement une place de choix quand ils démontreront une efficacité et une tolérance comparable aux princeps dans des études de qualité et proposeront un prix plus abordable.

Enfin, il est important de noter que l'ancienne recommandation qui faisait allusion à la possibilité

RECOMMANDATIONS

« d'initier d'emblée un bDMARD en association avec le MTX chez les patients ayant une PR avec des facteurs de mauvais pronostic » a été supprimée. Cette recommandation aurait pu être mal interprétée comme préconisant l'utilisation d'agents biologiques avant même l'échec d'un csDMARDs. Aussi, un bon nombre de patients auraient été sur-traités par les bDMARDs, ce qui les aurait exposés à un risque accru d'événements indésirables et à des coûts élevés.

R10- En cas d'échec d'un premier bDMARDs, les patients peuvent être traités avec un autre bDMARDs. S'il s'agit d'un échec à un premier anti-TNF, les patients peuvent recevoir un autre anti-TNF ou un autre bDMARDs ayant un autre mode d'action.

Cette recommandation indique simplement que, une fois l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint avec un premier DMARD biologique, d'autres bDMARDs devraient être utilisés; sans indication de préférence. Les données actuelles ne suggèrent pas qu'un anti-TNF soit meilleur qu'un autre.

Il faudra noter dans cette recommandation qu'un bio-similaire, en l'occurrence celui de l'infliximab, n'est pas considéré comme « un autre anti-TNF ».

R11- Le Tofacitinib peut être utilisé après échec d'un bDMARDs.

Le tofacitinib, inhibiteur de JAK, n'est pas considéré comme un bDMARDs, mais comme un composé chimique synthétique (tsDMARD). Il s'agit d'une molécule interférant avec les voies de transduction du signal cellulaire.

Les études montrent que le tofacitinib est suffisamment efficace pour améliorer les paramètres cliniques, fonctionnels et structurels pour être considéré comme un DMARD [43,44]. De ce fait, il a été approuvé pour le traitement de la PR dans plusieurs pays (États-Unis, Japon, Suisse et Russie). Les données de tolérance mentionnent des cas d'infections graves par rapport aux témoins (plusieurs cas de zona et de tuberculose) et des cas de lymphopénie et d'anémie [45].

Le tofacitinib est en cours d'enregistrement au Maroc. C'est pour cela qu'il a été décidé d'en parler dans ces recommandations. Le Groupe de travail, a estimé que le tofacitinib devrait principalement être utilisé seulement après échec d'un bDMARD. Il est à noter que les autorités sanitaires européennes ont affirmé avoir besoin de plus d'expérience clinique et de données de sécurité à partir des registres, pour décider de la place réelle du tofacitinib dans la stratégie thérapeutique.

E- Gestion de la rémission sous traitement

R12- En cas de rémission persistante, et après arrêt des corticoïdes, on peut envisager de réduire progressivement puis d'arrêter les bDMARDs, en particulier s'ils sont combinés avec les csDMARDs.

Dans les PR établies, les données disponibles suggèrent que la plupart des patients rechutent à l'arrêt des anti-TNF. Les réponses persistantes s'observent quand on maintient les csDMARDs après le retrait du bDMARDs.

Dans les PR débutantes, les données de la littérature sont un peu contradictoires. Dans l'étude OPTIMA un traitement précoce de 6 mois par adalimumab initié peu après le diagnostic, peut être suffisant pour permettre à la plupart des patients de maintenir une faible activité de la maladie ou une rémission clinique après l'arrêt de l'anti-TNF [46]. Cependant, alors que des résultats similaires sur l'arrêt des anti-TNF ont été obtenus dans l'étude HIT HARD[47], des données un peu contradictoires ont été observées dans l'étude PRIZE, où la réduction de la dose, mais pas l'arrêt du bDMARDs a été accompagnée du maintien d'une bonne évolution. D'autre part, la réduction de la dose des anti-TNF après achèvement de la rémission dans la PR débutante s'accompagne du maintien de celle-ci.

Les données qui concernent les autres bDMARDs (hors anti-TNF) sont insuffisantes mais paraissent globalement similaires. Il faut noter qu'avant d'arrêter le bDMARDs, les corticoïdes doivent être retirés auparavant (R-7).

R13- En cas de rémission persistante prolongée, la diminution des csDMARDs doit être prudente. Cette décision doit être partagée avec le patient.

Cette recommandation concerne uniquement les patients chez qui les corticoïdes ont déjà été arrêtés et ceux qui ont atteint et maintenu l'objectif thérapeutique par les csDMARDs ou ceux chez qui les bDMARDs ont été arrêtés avec succès.

Il faut garder à l'esprit que l'arrêt des csDMARDs chez les patients atteints de PR établies en rémission est suivie par des poussées chez environ 70% des patients. Par conséquent, cette recommandation met le point sur la réduction des csDMARDs plutôt que sur leur arrêt. D'autre part, l'arrêt des tous les traitements ne peut être envisagé que chez des patients chez qui le traitement a été initié très tôt et qui avaient obtenu une rémission au tout début de leur maladie.

F- Gestion globale de la PR

R14- Lors des ajustements thérapeutiques, outre l'activité de la maladie, d'autres paramètres doivent être pris en considération comme la progression structurale, les comorbidités et la tolérance des traitements.

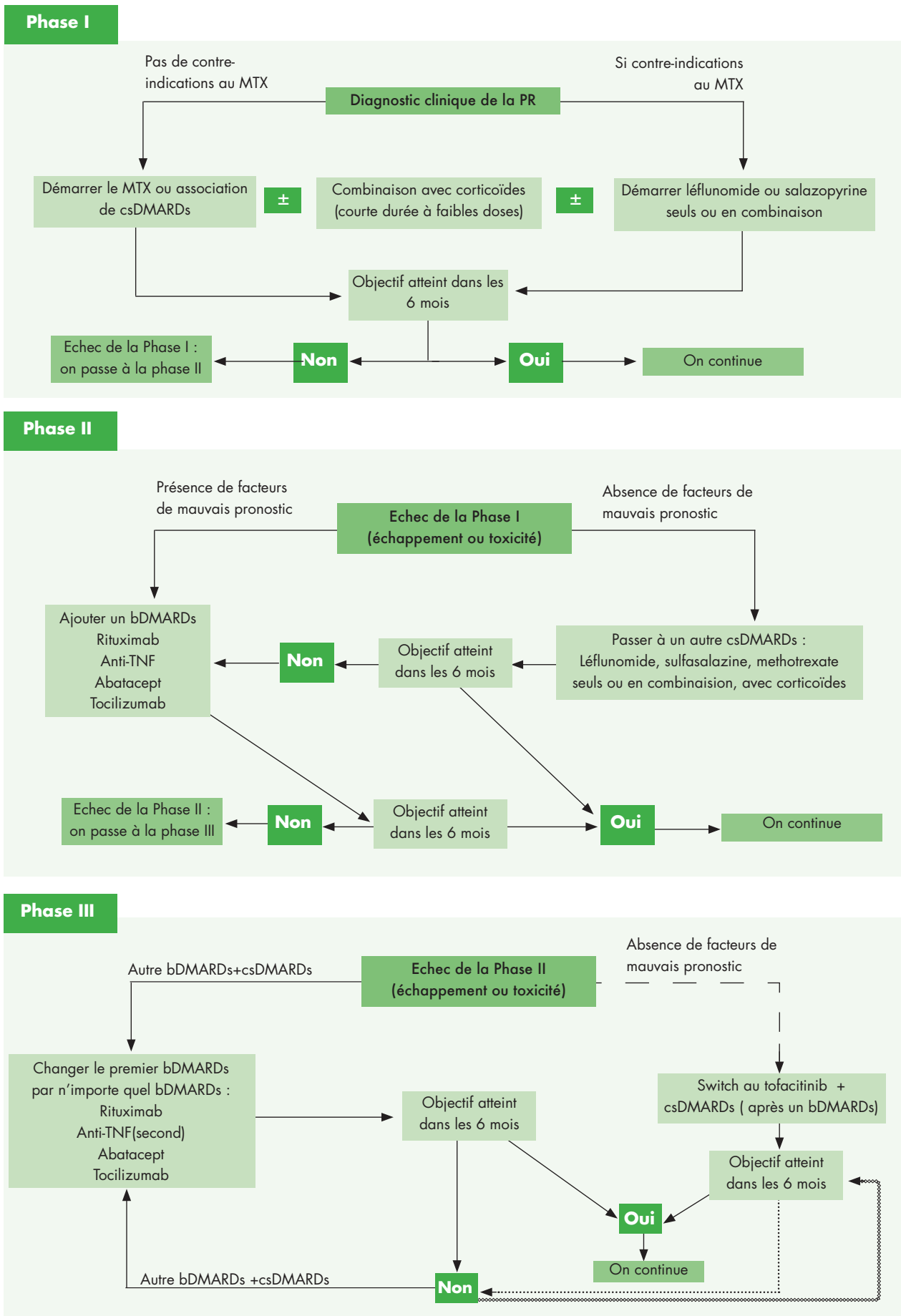


Figure 1 : Algorithme résumant les recommandations 2014 de la SMR pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

L'obtention de la rémission n'est pas l'unique objectif thérapeutique, et il est tout aussi important de tenir compte des comorbidités et des contre-indications. Une prise en charge globale du patient atteint de PR doit donc être proposée, intégrant outre les traitements médicamenteux, des mesures d'éducation thérapeutique, la prise en charge des comorbidités et selon les cas un soutien psychologique, un accompagnement socioprofessionnel, la rééducation fonctionnelle et parfois le recours à la chirurgie.

Enfin, certains patients avec une faible activité de la maladie peuvent encore développer des lésions articulaires radiographiques.

Cette progression radiologique nécessite du temps pour la comptabiliser, ce qui nécessite une surveillance pour identifier les patients qui auraient besoin de la reprise du traitement.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le groupe de lecture qui a relu et commenté ces recommandations : Achemlal L, Allali F, Amin B, Benbouazza K, Bezza A, El Hamdaoui B, Ghazi M, Hajjaj-Hassouni N, Lazrak N, Mknsi O, Rachidi W, Rkain H, et l'Association de patients AMP.

DÉCLARATION D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

- Rkain H, Allali F, Jroundi I, Hajjaj-Hassouni N. Socioeconomic impact of rheumatoid arthritis in Morocco. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. May 2006;73(3):278-283.
- Benbouazza K, Benchekroun B, Rkain H, et al. Profile and course of early rheumatoid arthritis in Morocco: a two-year follow-up study. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011;12:266.
- Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Hajjaj-Hassouni N. Rheumatoid factor and antibodies against citrullinated peptides in Moroccan patients with rheumatoid arthritis: association with disease parameters and quality of life. *Clinical rheumatology*. Feb 2012;31(2):329-334.
- El Maghraoui A, Rezaq A, Mounach A, Achemlal L, Bezza A, Ghozlan I. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment. *Rheumatology*. Jul 2010;49(7):1303-1310.
- Benbouazza K, Rkain H, Benchekroun B, et al. Remission in early rheumatoid arthritis treated with conventional DMARDs. Results of a two-year follow-up study of El Ayachi Moroccan cohort. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. Jan 2012;79(1):43-46.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the rheumatic diseases*. Jun 2010;69(6):964-975.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*. Mar 2014;73(3):492-509.
- Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, 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. *Annals of the rheumatic diseases*. Mar 2014;73(3):510-515.
- Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, 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. *Annals of the rheumatic diseases*. Mar 2014;73(3):516-528.
- Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. Mar 2014;73(3):529-535.
- Schoels M, Wong J, Scott DL, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. Jun 2010;69(6):995-1003.
- Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective. *Arthritis care & research*. Jan 2011;63(1):53-57.
- Bonafede MM, Fox KM, Johnson BH, Watson C, Gandra SR. Factors associated with the initiation of disease-modifying antirheumatic drugs in newly diagnosed rheumatoid arthritis: a retrospective claims database study. *Clinical therapeutics*. Feb 2012;34(2):457-467.
- Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. Dec 15 2012;380(9859):2197-2223.
- Kobelt G, Jonsson B. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: outcome and cost-utility of treatments. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. Jan 2008;8 Suppl 2:95-106.
- Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*. Dec 2012;51 Suppl 6:vi5-9.
- Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. Jan 2014;73(1):114-123.
- Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis and rheumatism*. Mar 2011;63(3):573-586.
- Sakellariou G, Scire CA, Verstappen SM, Montecucco C, Caporali R. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Annals of the rheumatic diseases*. Feb 2013;72(2):245-249.
- Barnabe C, Thanh NX, Ohinmaa A, et al. Effect of Remission Definition on Healthcare Cost Savings Estimates for Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Biologic Therapies. *The Journal of rheumatology*. Jul 15 2014.

Recommandations de la SMR pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

21. de Bandt M, Fautrel B, Maillefert JF, et al. Determining a low disease activity threshold for decision to maintain disease-modifying antirheumatic drug treatment unchanged in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(5):R157.
22. Schipper LG, van Hulst LT, Grol R, van Riel PL, Hulscher ME, Fransen J. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. *Rheumatology*. Nov 2010;49(11):2154-2164.
23. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. Jul 2009;68(7):1105-1112.
24. Albrecht K, Muller-Ladner U. Side effects and management of side effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. Sep-Oct 2010;28(5 Suppl 61):S95-101.
25. Baker JF, Pullman-Moore S, Ibrahim S. Management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. Feb 6 2014.
26. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis and rheumatism*. Mar 2000;43(3):495-505.
27. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2005;65(13):1825-1849.
28. Van Vollenhoven RF, Chatzidionysiou K. Rheumatoid arthritis. Triple therapy or etanercept after methotrexate failure in RA? *Nature reviews. Rheumatology*. Sep 2013;9(9):510-512.
29. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *The New England journal of medicine*. Jul 25 2013;369(4):307-318.
30. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. Jun 2010;69(6):1010-1014.
31. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. Jul 2012;71(7):1128-1133.
32. del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology*. Feb 2014;66(2):264-272.
33. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW, Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. Sep 2009;48(9):1114-1121.
34. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Annals of the rheumatic diseases*. Jul 2010;69(7):1333-1337.
35. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Annals of the rheumatic diseases*. Mar 2012;71(3):351-357.
36. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Annals of the rheumatic diseases*. Jan 2011;70(1):39-46.
37. McGonagle D, Tan AL, Madden J, Taylor L, Emery P. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. Jun 2008;47(6):865-867.
38. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Annals of the rheumatic diseases*. Sep 2010;69(9):1629-1635.
39. Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug design, development and therapy*. 2014;8:87-100.
40. Emery P, Mease PJ, Rubbert-Roth A, et al. Retreatment with rituximab based on a treatment-to-target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled analysis. *Rheumatology*. Dec 2011;50(12):2223-2232.
41. Epstein AA, Kremer JM, Siegel E. Applying biologic therapies to the management of patients with rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. Feb 2014;43(4):577.
42. Dhillon S. Intravenous tocilizumab: a review of its use in adults with rheumatoid arthritis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. Feb 2014;28(1):75-106.
43. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. Aug 9 2012;367(6):508-519.
44. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. Feb 9 2013;381(9865):451-460.
45. Zerbini CA, Lomonte AB. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert review of clinical immunology*. May 2012;8(4):319-31.
46. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Annals of the rheumatic diseases*. Jan 2013;72(1):64-71.
47. Detert J, Bastian H, Listing J, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Annals of the rheumatic diseases*. Jun 2013;72(6):844-50.