



HAL
open science

Therapeutic Strategy for Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Achieved Remission

Bruno Fautrel

► **To cite this version:**

Bruno Fautrel. Therapeutic Strategy for Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Achieved Remission. *Joint Bone Spine*, 2018, 85 (6), pp.679–685. 10.1016/j.jbspin.2018.02.002 . hal-03849938

HAL Id: hal-03849938

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03849938>

Submitted on 2 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Titre publié : Therapeutic Strategy for Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Achieved Remission

« Que faire une fois la rémission obtenue dans la polyarthrite rhumatoïde »

Where to from here? Which strategy in Rheumatoid Arthritis Patients having achieved Remission

Bruno FAUTREL^{1,2}

¹Université Pierre et Marie Curie – Paris 6, Sorbonne Universités, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et Santé publique, GRC-08 (EEMOIS);

²Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service de Rhumatologie, GH Pitié Salpêtrière, F-75013, Paris France.

Auteur correspondant: Bruno FAUTREL, MD PhD

Service de Rhumatologie

GH Pitié Salpêtrière

83 boulevard de l'Hôpital, F- 75651 Paris cedex 13, France

Phone: +33 1421.77801 – Fax: +33 1421.77802

Email: bruno.fautrel@psl.aphp.fr

Mots-clés: Polyarthrite rhumatoïde – Rémission – Stratégie de décroissance thérapeutique – Espacement des injections – Réduction de dose – Arrêt de traitement – Vacances thérapeutiques – Traitement de fond

Key words: Rheumatoid arthritis – Remission – Step down strategy – Treatment tapering - De-escalation – Spacing – Dose reduction – Treatment discontinuation – bDMARD – cs DMARD

Support financier: Aucun.

Conflits d'intérêts: B Fautrel a reçu des honoraires de AbbVie, Biogen, BMS, Celgene, Hospira, Janssen, Lilly, MSD, NORDIC Pharma, Novartis, Pfizer, Roche, SANOFI-Genzyme, SOBI, UCB. Il a également reçu des financements de recherche d'AbbVie, MSD, Pfizer.

Résumé (238 mots)

Une décroissance des traitements de fond, notamment biologiques, semble intéressante dans la polyarthrite rhumatoïde une fois la rémission ou la faible activité stable atteinte, afin d'éviter un potentiel surtraitement. Les potentiels bénéfiques d'une telle stratégie sont la réduction du fardeau de la maladie et du risque d'effets indésirables liés aux traitements.

L'interruption des traitements de fond a été évaluée dans de nombreuses études, estimant le risque de rechute entre 56 et 87% dans l'année. La décroissance progressive des traitements de fond, soit par réduction des doses administrées, soit par espacement des injections, semble plus pertinente.

Deux essais randomisés et contrôlés, comparant l'etanercept à demi-dose au maintien à pleine dose, n'ont pas montré de différence du risque de rechute. Deux essais d'équivalence comparant un espacement progressif et adapté sur l'activité de la maladie des injections d'adalimumab et d'etanercept à leur maintien à pleine dose ont montré une fréquence accrue de rechute. Cependant, l'un a démontré une équivalence en termes de risque de rechute majeure (> 3 mois) et de contrôle de l'activité de la maladie. Dans tous les cas, le risque de progression structurale était faible ou nul et la réintroduction du biologique à dose pleine après la poussée était associée à une nouvelle mise en rémission/faible activité de la PR.

Les stratégies de décroissance thérapeutique progressive, respectant les principes du *Tight Control* et *Treat to Target*, constituent une option pertinente chez les PR en rémission ou faible activité stable.

Summary (233 words)

Once remission or low disease activity (LDA) is reached in established rheumatoid arthritis (RA) patients, attempting disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) tapering seems relevant to avoid patient overtreatment. Potential benefits include reduction in treatment burden and risk of adverse events, although the latter has not been convincingly shown.

Feasibility of DMARD discontinuation has been tested in numerous studies or trials. All have shown high risk of relapse ranging from 56% to 87% at 1 year. Although remission/LDA can usually be re-established with re-initiation of previous treatment, such risk appears more harmful than beneficial. DMARD tapering, either by dose reduction or injection spacing, is conceptually more acceptable, and two superiority randomized controlled trials (RCTs) comparing half-dose etanercept to full dose continuation demonstrated no significant difference at 1 year. In contrast, two equivalence RCTs that

tested disease activity-guided dose optimisation by progressive etanercept and adalimumab injection spacing versus continuation showed an increased risk of acute flare. Interestingly, one of them also demonstrated the equivalence of increasing injection spacing and standard of care in terms of recurrent flare and overall disease activity over the 18-month follow-up. The risk of structural damage progression was minimal or null. Reintroduction of DMARD at previous dose was associated with remission re-achievement in the majority of patients who flared.

Tapering strategies respecting the Tight Control and Treat-to-Target principles seem relevant options for RA patients having achieved sustained remission or low disease activity.

Texte (2301 mots)

L'évolution et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR) se sont considérablement améliorés durant les 15 dernières années. Cela résulte de l'utilisation large et plus précoce de traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD) ou biologiques (bDMARD) efficaces à la fois sur le contrôle de l'activité inflammatoire de la maladie et des dégâts structuraux et sur la prévention des comorbidités associées à l'inflammation chronique. De plus, la diffusion de nouveaux paradigmes de prise en charge tels que l'initiation précoce des traitements de fond dès le diagnostic de PR posé, et adaptation thérapeutique régulière selon l'activité de la PR (*tight control*) avec pour objectif la mise en rémission – ou à défaut d'une faible activité – de la PR (*treat to target*) (1–4). Une fois l'objectif atteint, la question du maintien ou de l'allègement des traitements se pose. Jusqu'à récemment, le traitement de la PR était fondé sur le principe d'un « traitement chronique (comprendre à vie) pour une maladie chronique (comprendre qui ne guérira jamais) » : de ce fait, l'arrêt d'une « équipe gagnante » ou la notion de rémission sans traitement (*drug-free remission*) n'étaient pas d'actualité (5). Certaines publications avaient mis en avant le risque de rechute en cas de « vacances thérapeutiques, avec un risque potentiel d'échec secondaire à la réintroduction du DMARD interrompu (6,7). Ce schéma un peu conservateur était en fait très éloigné du schéma utilisé dans d'autres maladies systémiques immunologiques – par exemple le lupus ou les vascularites – dans lesquelles des schémas associant une phase d'induction puis une phase d'entretien (avec éventuellement arrêt) étaient et sont encore la règle (8,9). Depuis 10 ans cependant, les choses évoluent aussi dans la PR, et la décroissance des DMARD chez des PR en rémission stable sont mentionnés dans les recommandations de l'EULAR depuis 2013 (10,11).

Les raisons d'une stratégie de décroissance dans la PR en rémission

Plusieurs raisons expliquent le changement de paradigme thérapeutique chez les patients PR en rémission stable. Tout d'abord, la rémission est désormais accessible chez une large proportion de patients en pratique courante (12). De ce fait, certains auteurs ont suggéré que le maintien des traitements de fond à pleine dose pouvait être excessive et représenter une sorte de « sur-traitement », ouvrant la voie d'une décroissance thérapeutique (5,13). Deuxièmement, bien qu'une rémission prolongée ne soit pas équivalente à une guérison dans une maladie évoluant par poussée, les patients souffrant de PR en rémission sont souvent demandeurs d'une telle décroissance.

Troisièmement, il existe un lien entre le risque d'infection grave sous csDMARD ou bDMARD et leur dose (14–17). Quatrièmement, il existe un bénéfice économique à la réduction des traitements de fond, notamment les bDMARD, si cette réduction n'est pas associée à une rechute de la PR (18).

Les différentes options d'une décroissance thérapeutique dans la PR

Interruption des traitements de fond

On dispose de nombreuses publications sur l'interruption des traitements de fond chez des patients souffrant de PR établies, ayant été mis en rémission durable sous traitement (Table 1) (7,18). La majorité des études concernent l'interruption de bDMARD. Le taux de rechute à un an est élevé, entre 45 et 88%, quelle que soit la molécule. De façon plus spécifique, dans les quelques essais randomisés contrôlés, le risque de reprise évolutive de la PR est multiplié par 2 par rapport au bras maintien à pleine dose. En cas de rechute, la réinitiation du traitement de fond est associée à un retour en rémission ou faible activité chez la majorité des patients. Il est néanmoins à noter qu'une faible proportion de patients semble capable de rester durablement en rémission malgré l'interruption des traitements (*drug-free remission* ou *biologic-free remission*) (19).

Rôle du méthotrexate pour maintenir la rémission après interruption d'un bDMARD

Le rôle du méthotrexate (MTX) pour prévenir la rechute de la PR à l'arrêt d'un bDMARD est un point important en pratique courante. Une étude, l'essai ACT-RAY, a tenté d'y répondre : le taux de rechute à l'arrêt du tocilizumab (TCZ) était légèrement supérieur lorsque le TCZ était utilisé en monothérapie, 88% (délai médian de rechute 84 jours) versus 83% (délai médian de rechute 113 jours) en association au MTX, la différence n'étant pas significative statistiquement (20).

Risque de progression structurale à l'interruption d'un bDMARD

Dans la plupart des études observationnelles, au cours desquelles les traitements de fond étaient repris en cas de rechute (*Tight control*), aucune progression structurale n'a été identifiée lors de l'interruption d'un csDMARD ou bDMARD (18). Cependant, dans l'essai PRESERVE au cours duquel la stratégie d'interruption était maintenue sur une année, la progression structurale radiographique était significativement supérieure (mais faible) dans le bras interruption (21).

Facteurs prédictifs de la rechute en cas d'interruption d'un bDMARD

L'identification des patients les plus à risque de rechuter à l'arrêt d'un bDMARD est une question clé pour le rhumatologue. Des analyses exploratoires ont été conduites dans deux études japonaises, RRR et HONOR (22,23); elles démontraient une corrélation significative entre l'activité de la maladie DAS28 (*Disease Activity Score* sur 28 articulations) au moment de l'arrêt du bDMARD et le risque de rechute à 1 an, avec une valeur de DAS28 de 2.1 ou 2.2, en dessous de laquelle moins de 50% des patients rechutaient (Figure 1). L'interprétation de ces seuils – et leur transposition à nos patients – restent difficile tant les populations japonaises se distinguent des populations européennes. Dans une autre étude avec le TCZ (DREAM), ce sont les taux sériques d'interleukine 6 et de métalloprotéinase 3 avant arrêt du TCZ qui étaient associés à la rechute (24).

Réduction progressive des bDMARD

Puisque l'interruption brutale des bDMARD est associée à un risque important de rechute, une décroissance progressive, adaptée sur l'activité de la maladie, apparaît plus logique au regard du concept de surtraitement ou surdosage de ces molécules quand la PR est rémission (13,25). L'intérêt de ces stratégies progressives est de respecter le principe du *tight control* et du *Treat to Target*, avec une adaptation dynamique (*step-up/ step-down*) de l'intensité des traitements en fonction de l'activité de la maladie (Table 2).

Réduction de dose

La première étude publiée concernait la réduction de dose de l'infliximab (IFX) ; la décroissance était possible chez 45% des patients (avec un arrêt à terme chez 16%) (26). La rechute était cependant fréquente et rapide avec des doses diminuées de plus de 50%.

De façon plus récente, deux essais randomisés ont testé la faisabilité d'une réduction 50% des doses d'étaNERCEPT (ETN) (21,27). Les patients en faible activité DAS28 stable sous ETN étaient randomisés en 3 bras : maintien à pleine dose (50 mg/semaine), maintien à demi dose (25 mg/semaine) ou arrêt, l'objectif principal étant de démontrer la supériorité du maintien par rapport à l'arrêt en termes de rechute définie par un DAS28 > 3,2 avec une majoration de plus de 0.6. Le taux de rechute était superposable dans les 2 bras maintien, aux alentours de 40% à 50% à un an (Figure 2).

Espacement progressif des injections de bDMARD

L'espacement progressif des injections de bDMARD semble une alternative intéressante à la réduction de dose, car réalisable quelle que soit le bDMARD et plus intéressante pour les patients (moins d'injections). Deux essais d'équivalence ont comparé un espacement progressif de l'ETN et de l'adalimumab (ADA) à leur maintien au schéma de l'AMM chez des patients PR en rémission ou faible activité stable depuis 6 mois (28,29). Dans l'essai STRASS (28), l'intervalle entre 2 injections d'anti-TNF était augmenté de 50% environ tous les 3 mois si le patient restait en rémission, avec au 4^{ème} palier la possibilité d'arrêter le traitement anti-TNF. En cas de rechute, définie comme un DAS28 > 2,6 avec une variation de plus de 0,6, les injections étaient rapprochées au palier antérieur. Le critère de jugement principal était l'activité inflammatoire de la PR sur les 18 mois de l'étude. A la fin de l'étude, 20% des patients du bras Espacement n'avaient pas pu espacer leurs injections, 36% avaient un schéma espacé (9% au palier 1, 11% au palier 2 et 16% au palier 3) et 39% avaient pu arrêter les injections d'anti-TNF. L'activité de la PR était légèrement supérieure dans le bras espacement par rapport au bras maintien et l'équivalence non démontrée avec une différence standardisée de 19% (IC_{95%} -5%, 46%). Le taux de rechute était significativement supérieur : 77% avec un délai médian de 9 mois dans le bras Espacement versus 43% avec un délai médian de 18 mois pour le bras Maintien ($p = 0,004$). En revanche, aucune différence n'était observée en termes de progression structurale, avec 66% et 69% des patients n'ayant pas de variation significative de leur score vdHS. En complément, il est important de préciser que 88% des patients ayant rechuté dans le bras Espacement ont répondu au retour aux paliers antérieurs. Il n'existait aucune différence entre les 2 traitements anti-TNF, qu'ils soient utilisés en monothérapie ou en association avec un csDMARD. Le suivi à plus long terme des patients montrait que la stratégie de décroissance n'était maintenue que chez un nombre plus restreint de patients dans le bras Espacement : 3 ans après l'essai, seuls 18% des patients étaient sans bDMARD et 32% avait un schéma « espacé » (*données personnelles*).

Le second essai d'espacement est l'étude DRESS qui utilise un schéma en 3 paliers proche de celui de STRASS chez des PR en faible activité stable (29). Le critère de jugement principal était la survenue d'une rechute persistante, définie par une augmentation du DAS28 > 1,2 ou de 0,6 avec un DAS28 > 3,2 à 2 visites consécutives malgré la majoration du traitement (qui incluait des injections intra musculaires de corticoïdes). A la fin des 18 mois de l'étude, les biomédicaments anti-TNF avaient pu être espacés chez 43% et arrêtés chez seulement 20% des patients. Les rechutes à une visite

étaient significativement plus fréquentes dans le bras Espacement – 73% versus 27% ($p < 0,001$) –, mais l'équivalence entre la stratégie Espacement et la stratégie Maintien était démontrée en termes de poussée persistante : 12% versus 10%, correspondant à une différence de 2% (IC_{95%} -12%, 12%). L'activité inflammatoire de la PR n'était pas différente entre les 2 groupes mais la rémission sur les critères booléens ACR/EULAR était inférieure dans le bras espacement : 24% versus 41%, $p=0,02$. Sur le plan radiographique, il existait une différence significative en termes de variation du score vdHS – 0.6 (IC_{95%}: 0.17, 1.0), principalement liée à une majoration des pincements articulaires. Ces 2 éléments rendent discutable l'équivalence supposément démontrée. L'extension à long terme des patients du bras espacement montre que 18 mois après la fin de l'essai, 19% des patients restaient sans bDMARD et 29% maintenaient le schéma espacé (30).

Schéma de décroissance hybride

Dernière étude, l'essai RETRO a évalué sur un an un schéma de décroissance dans lequel les csDMARD voyaient leur dose réduite, les bDMARD leurs injections espacées (31). Les 3 groupes de randomisation étaient : 1) maintien à pleine dose, 2) diminution de 50% de tous les traitements selon la méthode ci-dessus, 3) diminution de 50% et arrêt de tous les traitements de fond à 6 mois si la rémission DAS28 était maintenue à 6 mois. Comme attendu, le risque de rechute augmentait avec l'intensité de la décroissance : 16%, 39% ($p = 0.03$) et 52% ($p = 0.003$). L'intérêt de cet essai dont le schéma semble cliniquement peu pertinent était de montrer que le risque de rechute n'était pas influencé par la définition de la rémission.

Facteurs prédictifs de la rechute en cas décroissance progressive d'un bDMARD

Peu de facteurs prédictifs de rechute ont été identifiés. Le niveau d'activité de la maladie avant décroissance n'était pas un prédicteur robuste (18). Dans RETRO, le statut ACPA+ était associé à plus de rechute, ce qui n'était pas confirmé dans les autres essais. Les taux résiduels sériques de bDMARD et des anticorps anti-bDMARD n'avaient aucun impact sur le succès de la décroissance dans DRESS (32,33). Au final, seule l'échographie pourrait avoir un intérêt prédictif avec une fréquence des rechutes plus importante en cas de persistance de synovite Doppler+ avant le début de la décroissance (18,34).

Leçons pour la pratique clinique

La décroissance prudente des traitements de fond, notamment biologiques, semble une stratégie pertinente chez les patients souffrant de PR en rémission persistante. Cette attitude est donc proposée par les récentes recommandations de l'EULAR (11) : en cas de rémission prolongée, après arrêt des corticoïdes, une décroissance des bDMARD peut être proposée, surtout lorsque le biologique est associé à un csDMARD. Cette décroissance doit être pilotée prudemment en surveillant régulièrement l'activité de la maladie selon le paradigme du *tight control* et du *Treat-to-Target*.

Quelques éléments restent encore à préciser :

- La notion de rémission persistante manque de robustesse : plusieurs indices composites ont abouti à plusieurs définitions de rémission ou faible activité. Cela semble peut influencer sur le risque de rechute en cas de décroissance thérapeutique. Pour le caractère persistant, il existe un consensus d'experts pour retenir une durée de rémission de plus de 6 mois.

Il pourrait être plus pertinent de définir plus la rémission en introduisant plus systématiquement des éléments d'imagerie (*imaging remission*) ou immunologiques (*immunologic remission*) (Figure 3) (34). Cela permettrait de proposer des stratégies différentes selon la nature et l'intensité de la rémission, en tenant d'avantage compte des processus pathogéniques de la PR.

- La notion de rechute reste non consensuelle et plusieurs définitions ont été utilisées, allant de la simple « perte » de la rémission ou de la faible activité à des variations du DAS28 de 0,6 à 1,2 points (18). Cependant, les travaux effectués sur la notion de poussée de PR ont montré que la définition d'une reprise évolutive de la maladie doit intégrer à la fois l'intensité et la durée de l'augmentation d'activité inflammatoire de la maladie. Cela permet de différencier de simples fluctuations d'activité de la maladie – mauvais jours (*bad days*) – d'une perte du contrôle de la PR nécessitant une adaptation ou un changement thérapeutique (Figure 4) (35,36). Le développement et la validation en cours actuellement d'outils permettant de définir la poussée pourraient permettre de progresser sur ce point (37).

Tableau 1: Taux de rechute après l'arrêt des traitements de fond (DMARD) synthétiques ou biologiques chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, adapté de (18).

	Molécule	Critères d'inclusion	Arrêt DMARD		Poursuite DMARD		Risque relatif de rechute (IC _{95%})
			N rechute à 1 an / N total patients	Taux rechute à 1 an	N rechute à 1 an / N total patients	Taux rechute à 1 an	
Etudes non randomisées							
Brocq 2009	IFX, ADA, ETN	DAS28 ≤ 2.6 depuis > 6 mois	15 / 20	75%	-	-	-
Tanaka 2010 (RRR)	IFX	DAS28 ≤ 3.2 depuis > 6 mois	45 / 102	45%	-	-	-
Tanaka 2013 (HONOR)	ADA	DAS28 ≤ 2.6 depuis > 6 mois	27 / 52*	52%	4 / 23*	17%	
Lamers Klarenbeek 2015 (POET)	Anti-TNF	DAS28 ≤ 3.2 Depuis > 6 mois	259 / 439	59%			
Takeuchi 2015 (ORION)	ABA	DAS28 _{CRP} ≤ 2.3 depuis > 6 mois	22 / 34	65%	-	-	-
Aguilar-Lozano 2013	TCZ	DAS28 ≤ 2.6 depuis > 6 mois	25 / 45	56%	-	-	-
Nishimoto 2014 (DREAM)	TCZ	DAS28 ≤ 3.2 depuis > 6 mois	162 / 187	87%	-	-	-
Huizinga 2014	TCZ***	DAS28 < 2.6 depuis > 6 mois	Ajout: 229 / 277 Switch: 245 / 277	83% 89%	-	-	-
Essais contrôlés randomisés							
Gotzsche, 1996	MTX	DMARD stable	31 / 55	56%	8 / 57	14%	4.0 [2.0, 7.7]
ten Wolde 1996	MTX	Bonne réponse à long terme	53 / 143	35%	30 / 142	21%	1.8 [1.2, 2.6]
Chatzidionysiou 2013	ADA	DAS28 ≤ 2.6 depuis > 3 mois	12 / 15**	80%	8 / 16**	50%	2.8 [1.4, 5.9]
Smolen 2013 (PRESERVE)	ETN	DAS28 ≤ 3.2 depuis > 6 mois	113 / 197	57%	35 / 201	17%	2.3 [1.8, 2.8]
van Vollenhoven 2015 (DOSERA)	ETN	DAS28 ≤ 3.2 depuis > 6 mois	20 / 23	87%	11 / 23	48%	4.0 [1.3, 12.5]

DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Agent – IFX: Infliximab – ADA: Adalimumab – ETN: Etanercept – ABA: Abatacept – TCZ: Tocilizumab – MTX: Methotrexate

*Control group: patients qui ont refusé d'arrêter l'ADA

**Données à 6 mois.

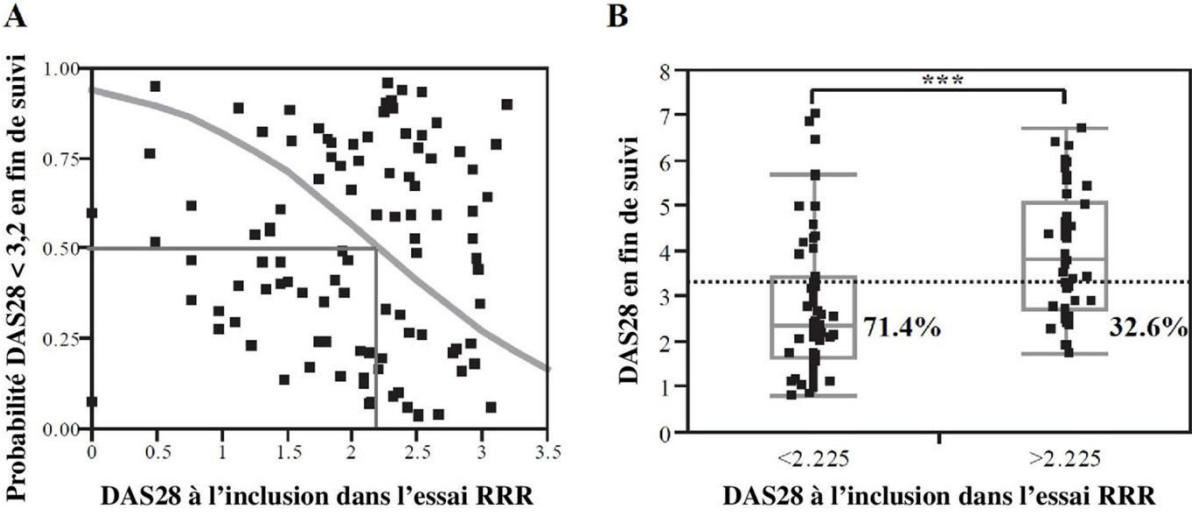
***TCZ ajouté au MTX ou switch en remplacement du MTX chez des patients en réponse inadéquate au MTX.

Tableau 2: Taux de rechute après décroissance des traitements de fond (DMARD) synthétiques ou biologiques chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, adapté de (18).

	Molécules	Critères d'inclusion	Schéma de décroissance	Décroissance		Maintien à plein dose		Risque relatif de rechute (IC _{95%})
				N rechute à 1 an / N total patients	Taux rechute	N rechute à 1 an / N total patients	Taux rechute	
Non-randomized clinical studies								
van der Maas 2012	IFX	DAS28 ≤ 3.2 depuis > 6 mois	Réduction dose IFX de 25, 50, 75 ou 100% Durée : 12 mois	25%: nd / 51 50%: nd / 39 75%: nd / 57 100%: nd / 25	25%: ~25%* 50%: ~48%* 75%: ~69%* 100%: ~75%*	-	-	-
Randomized controlled trials								
Smolen 2013 (PRESERVE)	ETN	DAS28 ≤ 3.2 depuis > 6 mois	ETN demi dose Durée : 12 mois	42 / 201	21%	35 / 201	17%	
van Vollenhoven 2015 (DOSERA)	ETN	DAS28 ≤ 3.2 depuis > 6 mois	ETN demi dose Durée : 12 mois	15 / 27	56%	11 / 23	48%	HR 1.0 [0.4, 2.4]
van Herwaarden 2015 (DRESS)	ETN ADA	DAS28 ≤ 2.6 depuis > 6 mois	Espacement injections, arrêt au palier 3 Durée : 18 mois	88 / 121	73%	16 / 59	27%	
Fautrel 2015 (STRASS)	ETN ADA	DAS28 ≤ 2.6 depuis > 6 mois	Espacement injections, arrêt au palier 4 Durée : 18 mois	49 / 64	77%	34 / 73	47%	HR 2.4 [1.5, 3.8]
Haschka 2015 (RETRO)	Tout DMARD	DAS28 < 2.6 depuis > 6 mois	Réduction de 50% Idem puis 100% à M6 Durée : 12 mois	50%: 14/36 50/100%: 14/27	50%: 39% 50/100%: 52%	6 / 38	16%	

DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Agent –IFX: Infliximab – ADA: Adalimumab – ETN: Etanercept – ABA: Abatacept – TCZ: Tocilizumab – MTX: Methotrexate – nd: non disponible.
 *Extrapolé de la figure 1 de l'article.
 **Données à 6 mois.

Figure 1: Impact du DAS28 au moment de l'arrêt du traitement anti-TNF sur le risqué de rechute chez les patients PR (22), (avec permission).



DAS28: Disease Activity Score sur 28 articulations

Figure 2: Risque de rechute dans l'essai PRESERVE (21), *with permission.*

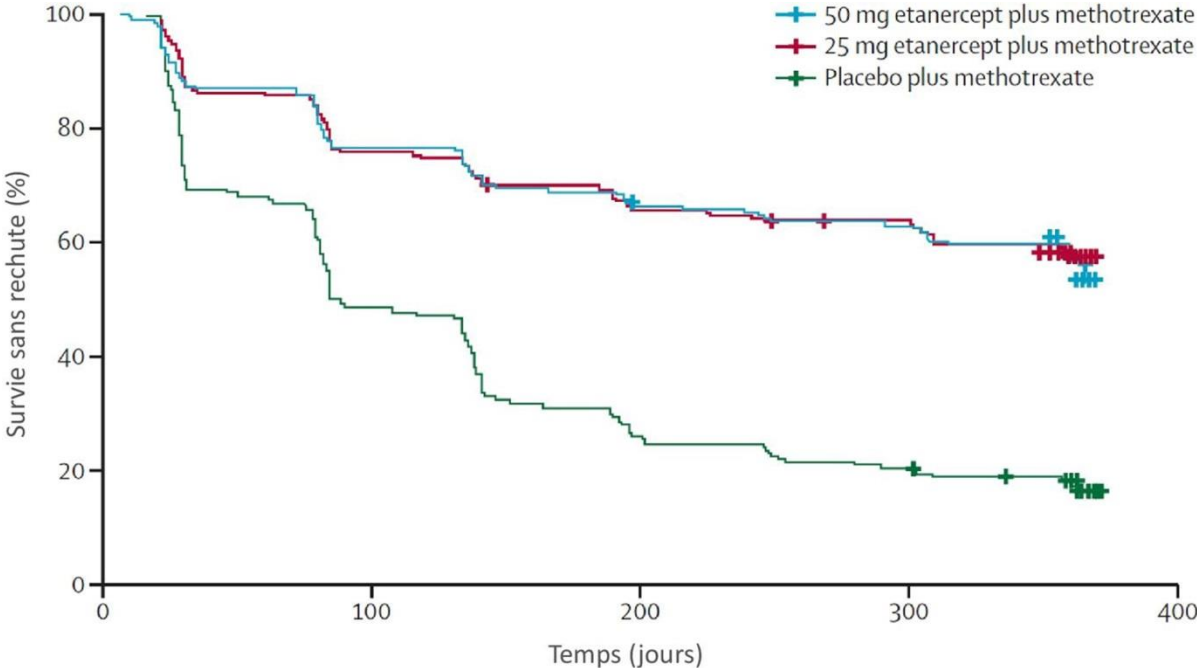


Figure 3: Proposition pour mieux définir la rémission dans la PR (34) (avec permission).

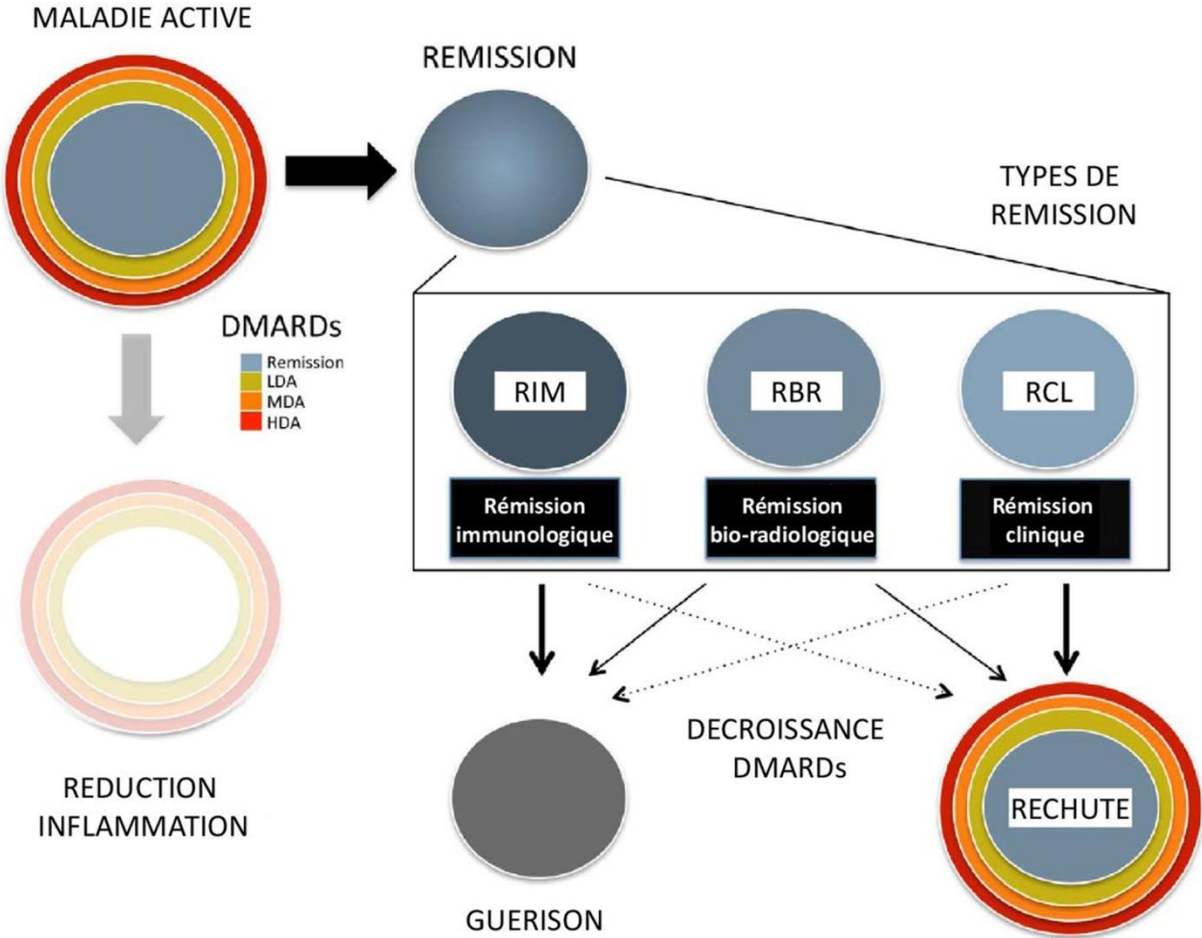
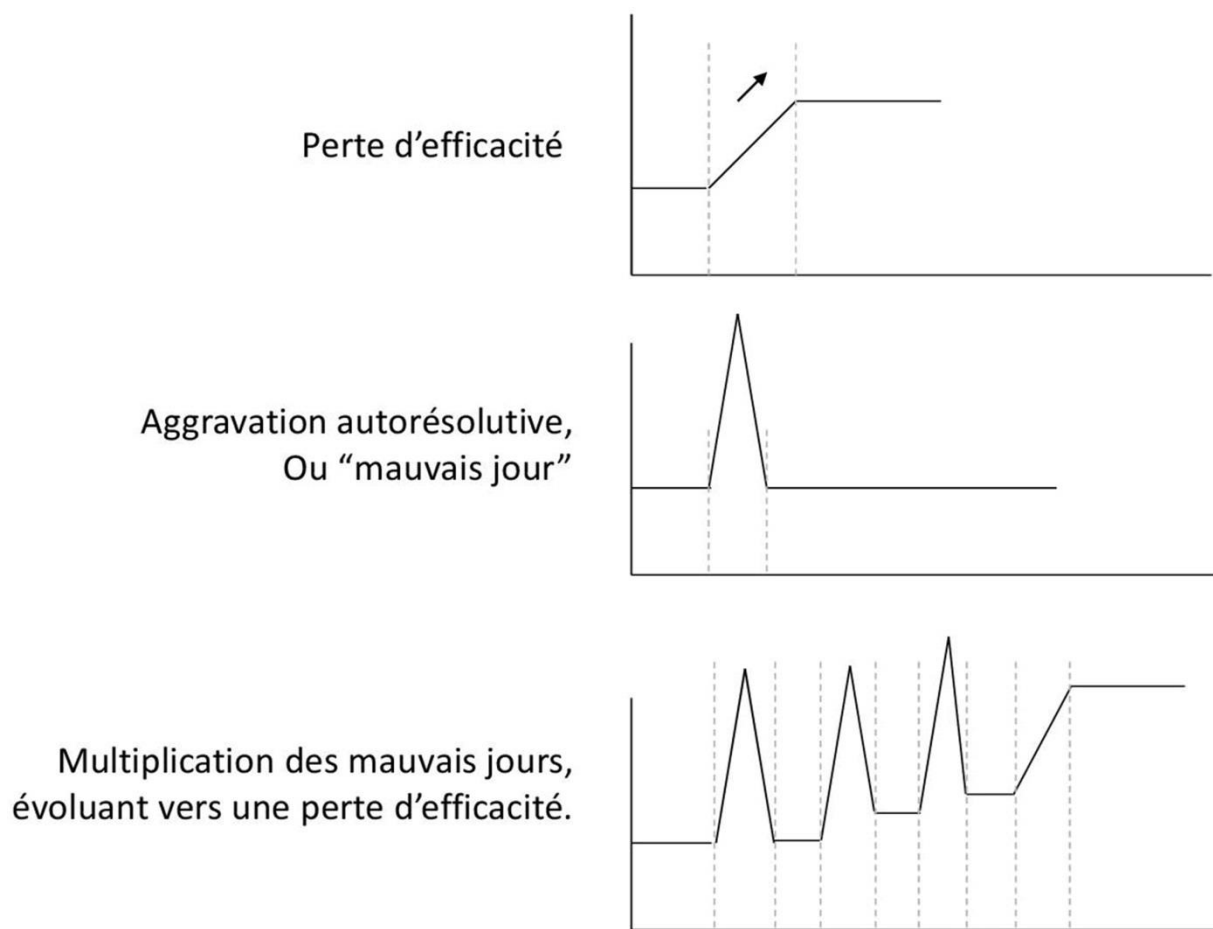


Figure 4: Heterogeneity of the concept of RA flare (35)



Références

1. Saleem B, Nizam S, Emery P. Can remission be maintained with or without further drug therapy in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Nov;24(6 Suppl 43):S-33-6.
2. 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.
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631–7.
4. Burmester GR. RA in 2011: Advances in diagnosis, treatment and definition of remission. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Feb;8(2):65–6.
5. den Broeder AA, van der Maas A, van den Bemt BJ. Dose de-escalation strategies and role of therapeutic drug monitoring of biologics in RA. *Rheumatol Oxf*. 2010 Oct;49(10):1801–3.
6. O'Mahony R, Richards A, Deighton C, Scott D. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1823–6.
7. van Herwaarden N, den Broeder AA, Jacobs W, van der Maas A, Bijlsma JWJ, van Vollenhoven RF, et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD010455.
8. Puéchal X, Guillevin L. Therapeutic immunomodulation in systemic vasculitis: taking stock. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2013 Jul;80(4):374–9.
9. Hazlewood GS, Metzler C, Tomlinson GA, Gross WL, Feldman BM, Guillevin L, et al. Non-biologic remission maintenance therapy in adult patients with ANCA-associated vasculitis: a systematic review and network meta-analysis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2014 Jul;81(4):337–41.
10. Smolen JS, Landewe 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.
11. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960–77.
12. Aga A-B, Lie E, Uhlig T, Olsen IC, Wierod A, Kalstad S, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000-2010. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb 1;74(2):381–8.
13. van Vollenhoven RF. How to dose infliximab in rheumatoid arthritis: new data on a serious issue. *Ann Rheum Dis*. 2009 Aug;68(8):1237–9.
14. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatol Oxf*. 2012 Jan;52(1):53–61.
15. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1895–904.
16. Mariette X, Reynolds AV, Emery P. Updated meta-analysis of non-melanoma skin cancer rates reported from prospective observational studies in patients treated with tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):e2.
17. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015 May 11;
18. Fautrel B, Den Broeder AA. De-intensifying treatment in established rheumatoid arthritis (RA): Why, how, when and in whom can DMARDs be tapered? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Dec;29(4–5):550–65.

19. Fautrel B. Economic benefits of optimizing anchor therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012 Jun;51 Suppl 4:iv21-26.
20. Huizinga TWJ, Conaghan PG, Martin-Mola E, Schett G, Amital H, Xavier RM, et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan 1;74(1):35-43.
21. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet [Internet]*. 2013 Jan 16; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=23332236
22. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1286-91.
23. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2013 Nov 28; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24288014
24. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, et al. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):17-25.
25. den Broeder AA, van der Maas A, van den Bemt BJ. Dose de-escalation strategies and role of therapeutic drug monitoring of biologics in RA. *Rheumatol Oxf*. 2010 Oct;49(10):1801-3.
26. van der Maas A, Kievit W, van den Bemt BJ, van den Hoogen FH, van Riel PL, den Broeder AA. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1849-54.
27. van Vollenhoven RF, Østergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr 14;
28. Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (*STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study*). *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun 23;annrheumdis-2014-206696.
29. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJM, van den Hoogen FHJ, Kievit W, van Vollenhoven RF, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ*. 2015 Apr 9;350(apr09 23):h1389-h1389.
30. Bouman CA, Herwaarden N van, van den Hoogen FH, Fransen J, van Vollenhoven RF, Bijlsma JW, et al. Long-term outcomes after disease activity-guided dose reduction of TNF inhibition in rheumatoid arthritis: 3-year data of the DRESS study - a randomised controlled pragmatic non-inferiority strategy trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun 12;
31. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, Manger B, Kleyer A, Reiser M, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2015 Feb 6 [cited 2015 Jun 29]; Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/annrheumdis-2014-206439>
32. Bouman C, van Herwaarden N, van den Hoogen F, van der Maas A, van den Bemt B, den Broeder AA. Prediction of successful dose reduction or discontinuation of adalimumab, etanercept, or infliximab in rheumatoid arthritis patients using serum drug levels and antidrug antibody measurement. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017 Jun;13(6):597-604.

33. Tweehuysen L, van den Ende CH, Beeren FMM, Been EMJ, van den Hoogen FHJ, den Broeder AA. Little Evidence for Usefulness of Biomarkers for Predicting Successful Dose Reduction or Discontinuation of a Biologic Agent in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2017 Feb;69(2):301–8.
34. Schett G, Emery P, Tanaka Y, Burmester G, Pisetsky DS, Naredo E, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug;75(8):1428–37.
35. Berthelot J-M, De Bandt M, Morel J, Benatig F, Constantin A, Gaudin P, et al. A tool to identify recent or present rheumatoid arthritis flare from both patient and physician perspectives: the “FLARE” instrument. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1110–6.
36. Hewlett S, Sanderson T, May J, Alten R, Bingham CO 3rd, Cross M, et al. “I’m hurting, I want to kill myself”: rheumatoid arthritis flare is more than a high joint count--an international patient perspective on flare where medical help is sought. *Rheumatol Oxf*. 2012 Jan;51(1):69–76.
37. Fautrel B, Morel J, Berthelot J-M, Constantin A, De Bandt M, Gaudin P, et al. Validation of FLARE-RA, a Self-Administered Tool to Detect Recent or Current Rheumatoid Arthritis Flare. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2017 Feb;69(2):309–19.
- ~~38. Brocq O, Millasseau E, Albert C, Grisot C, Flory P, Roux CH, et al. Effect of discontinuing TNFalpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2009 Jul;76(4):350–5.~~