

Polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique et spondylarthrite axiale

Nouvelles pharmacothérapies en rhumatologie

Peer Reviewed

Avec l'introduction en 1999 de la première thérapie biotechnologique (dite biologique) au Remicade® (infiximab) en cas de réponse insuffisante aux traitements de base conventionnels (médicament antirhumatismal modificateur de la maladie, DMARD), l'ère des thérapies immunologiques ciblées dites « modernes » en rhumatologie est née. Cet article résume les options thérapeutiques actuelles. La plupart des approbations de la liste des spécialités en rhumatologie existent pour la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'arthrite psoriasique (APs) et la spondylarthrite axiale

Les DMARDs modernes ciblés utilisent des anticorps connus sous le nom de produits biologiques, administrés par voie parentérale, ainsi que des inhibiteurs de signalisation à petites molécules, connus sous le nom de DMARDs synthétiques ciblés, qui sont administrés par voie orale.

Produits biologiques

Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α -I)

Le groupe TNF α -I comprend actuellement cinq agents différents et un produit imitateur (biosimilaire) qui est distribué en Suisse sous deux noms différents (tab. 1). À l'exception de l'infiximab, qui est administré par perfusion adaptée au poids corporel, tous les agents sont administrés par voie sous-cutanée avec un dosage fixe, selon un schéma prédéfini.

Actemra® (Tocilizumab)

Il s'agit d'un inhibiteur des récepteurs de l'interleukine-6 et, pour l'instant, le seul approuvé dans sa catégorie. Son efficacité contre la PR et son profil de risque d'infection sont comparables à d'autres produits biologiques. Le traitement est disponible sous forme d'application sous-cutanée hebdomadaire ainsi que sous forme de perfusion mensuelle. Le dosage de cette dernière est adapté au poids corporel. Dans la mesure où l'IL-6 interfère directement avec la synthèse de la CRP les infections peuvent être cachées des analyses chimiques. Par conséquent, la condition sine qua non est que les patients recevant un traitement avec Actemra® reçoivent une surveillance clinique toute particulière. En d'autres termes, si l'on suspecte une infection, celle-ci doit être recherchée même si les paramètres d'inflammation humoraux sont dans la norme.

Orencia® (Abatacept)

C'est un anticorps qui, en tant que protéine de fusion, empêche l'activation des cellules T par les cellules présentant l'antigène et qui est utilisé dans la thérapie pour la PR. C'est donc le seul agent biologique qui ait un effet direct sur la réponse des lymphocytes T. Bien qu'il n'existe pas d'études directes au coude-à-coude, on sup-



Dr Matthias Zingg
Zurich

PD Dr Adrian Ciurea
Zurich

pose un profil de risque d'infection légèrement meilleur par rapport aux autres produits biologiques (1). Orencia® peut être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse, avec une adaptation en fonction du poids corporel dans certains cas.

Stelara® (Ustékinumab)

C'est un anticorps monoclonal contre les interleukines 12 et 23. Bien qu'utilisé en rhumatologie pour les infections articulaires dans le cadre de l'arthrite psoriasique, son effet sur les infections articulaires telles qu'elles se présentent dans la spondylarthrite axiale n'a pas pu être prouvé jusqu'à présent. Par rapport au TNF α -I, il a un effet comparable sur les manifestations périphériques musculo-squelettiques (arthrite, enthésite, dactylite) et même un meilleur effet sur les manifestations cutanées psoriasiques. Le profil de risque est comparable à celui d'autres thérapies biologiques.

Cosentyx® (Sékukinumab)

C'est un anticorps monoclonal contre l'interleukine-17 qui est approuvé pour la spondylarthrite ankylosante et a un effet sur toutes les manifestations musculo-squelettiques (arthrite, dactylite, enthésite) et également les infections inflammatoires du squelette axial. Jusqu'à présent l'inhibition de l'IL-17 semble être le meilleur principe d'action pour les manifestations cutanées psoriasiques. Le profil de risque est comparable à celui d'autres thérapies biologiques.

MabThera® (Rituximab)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 (cellules B) approuvé pour le traitement de deuxième ligne de la PR. Le développement possible d'une hypogammaglobulinémie, surtout après l'utilisation pendant de nombreuses années, exige un contrôle spécifique. L'avantage des longs intervalles de dosage (6-12 mois) peut être un inconvénient si le patient ne répond pas au traitement, car un changement vers un autre produit biologique n'est possible qu'après un certain temps.

TAB. 1 Les DMARD: Indications pour les produits actuels

csDMARDs (conventional synthetic disease modifying drugs)		(tsDMARDs) (targeted synthetic disease modifying drugs)		bDMARDs (biologic disease modifying drugs)	
Produit	Application	Produit	Autorisation	Produit	Autorisation
Méthotrexate	AR, APs	Inhibiteurs JAK Tofacitinib (Xeljanz®) Baricitinib (Olumiant®)	AR	Inhibiteurs TNFα Étanercept (Enbrel®), Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®), Certolizumab pegol (Cimzia®), Golimumab (Simponi®) Les biosimilaires d'infliximab (commercialisés sous les noms de Remsima®, Inflectra®)	AR, SAax (SA), APs
Sulfasalazine	AR, APs	Aprémilast (Otezla®)	APs	Abatacept (Orencia®)	AR
Hydroxychloroquine (Plaquenil®)	AR			Rituximab (MabThera®)	AR
Léflunomide	AR, APs			Tocilizumab (Actemra®)	AR
				Sékukinumab (Cosentyx®)	APs, SAax (SA)
				Ustékinumab (Stelara®)	APs

APs : Arthrite psoriasique, AR : Arthrite rhumatoïde, SAax : Spondylarthrite axiale

DMARDs synthétiques ciblés

Inhibiteurs de la JAK

Depuis 2013, le Xeljanz® (tofacitinib) et récemment l'Olumiant® (baricitinib) ont été approuvés. Ces inhibiteurs de la Janus kinase sont classés dans le groupe des DMARDs synthétiques ciblés et sont administrés par voie orale. Ils agissent en inhibant la transmission du signal aux récepteurs de cytokines. L'efficacité (2) et le profil de sécurité (3) sont comparables aux produits biologiques selon l'expérience faite jusqu'à présent. En Suisse, les deux produits ne sont actuellement approuvés que pour la PR, si le traitement avec des thérapies de base conventionnelles ou des produits biologiques a échoué.

Otezla® (Aprémilast)

Il s'agit d'un inhibiteur de la phosphodiesterase-4 efficace contre le psoriasis et l'arthrite psoriasique. Ses avantages sont premièrement la forme d'administration orale qui, contrairement à la plupart des autres thérapies, ne nécessite pas de contrôles de laboratoire, deuxièmement le fait qu'il n'a pas d'effet immunosuppresseur. Contrairement aux traitements de base conventionnels tels que le méthotrexate, qui n'agit que sur les articulations périphériques, l'aprémilast est également efficace contre les enthésites et les dactylites. Cependant, l'efficacité est plus faible et le début d'action présente un délai par rapport aux produits biologiques. Dans la mesure où il est métabolisé par le cytochrome P450, une combinaison avec des inducteurs du CYP P450 tels que la rifampicine, les antiépileptiques et le millepertuis avec Otezla® n'est pas recommandée (4).

L'essentiel dans le traitement des DMARDs modernes

Risque général d'infection

Tous les produits biologiques augmentent le risque d'infections graves et atypiques. On estime qu'il y a environ trois infections graves par 100 patients années, ce qui est environ deux fois plus élevé qu'avec les DMARD conventionnels. Le risque d'infections légères est également augmenté d'un facteur 2 (5). Les comorbidités, les immunosuppresseurs accompagnant, y compris les stéroïdes ou le tabagisme, peuvent en outre augmenter le risque d'infection. Les patients sont tenus de signaler toute détérioration de leur état gé-

ral ou toute fièvre au médecin dès que possible. Le dosage de la CRP aide à déterminer dans quelle mesure une infection bactérienne est présente et si des antibiotiques doivent être administrés. Des précautions particulières doivent être prises lors du traitement avec Actemra®, car l'interleukine-6 permet en temps normal une augmentation de la CRP et son blocage peut s'accompagner d'une infection bactérienne avec une CRP faussement dans la norme.

Gestion périopératoire

En raison d'un risque accru d'infection et de troubles potentiels de cicatrisation des plaies, les produits biologiques devraient être suspendus en périopératoire pour les interventions électives. La durée de la pause avant une opération correspond à l'intervalle d'application respectif d'un agent donné (p. ex. : dans le cas d'un produit biologique administré par voie sous-cutanée tous les mois, la dernière administration doit avoir lieu quatre semaines avant l'opération). Le traitement est repris lorsque la cicatrisation superficielle est assurée, généralement après 14 jours. Lors de petites interventions chirurgicales à faible risque d'infection, l'administration de tous les produits biologiques peut être gardée. Les traitements de base conventionnels comme le méthotrexate, le léflunomide, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine n'ont pas besoin d'être arrêtés en période périopératoire.

Grossesse

Les recommandations pour la thérapie antirhumatisme pendant la grossesse et l'allaitement sont continuellement mises à jour (6, 7). La plupart des produits biologiques n'ont pas suffisamment de données, de sorte qu'ils doivent être interrompus plusieurs mois avant la grossesse prévue (7, 8). Les études n'ont montré principalement aucune augmentation du taux de malformation avec le TNF-I, mais un transfert placentaire actif élevé avec des anticorps monoclonaux complets, un faible transfert placentaire avec l'étanercept et aucun transfert actif avec le certolizumab. En cas de maladie active, l'utilisation d'un inhibiteur du TNF pendant la grossesse est possible après l'évaluation des risques et des bénéfices (l'infliximab et l'adalimumab jusqu'à la 20e SG, l'étanercept jusqu'à la 32e SG et le certolizumab pendant toute la durée de la grossesse). Les inhibi-

teurs du TNF sont autorisés pendant la période d'allaitement dans la mesure où aucun taux sanguin mesurable de TNF-I n'a été relevé chez les nourrissons allaités. En ce qui concerne les DMARD synthétiques ciblés, le tofacitinib s'est révélé tératogène dans les études sur les animaux, de sorte que le produit doit désormais être arrêté deux mois avant la grossesse. L'aprémilast devrait être interrompu un mois avant une grossesse planifiée.

Vaccinations dans le cadre d'une thérapie biologique

En principe, la protection immunitaire devrait être renouvelée avant le début de tout traitement immunosuppresseur. Il convient de noter que les vaccins vivants sont généralement contre-indiqués, tandis que les vaccins inactivés peuvent encore être administrés. En règle générale, la protection immunitaire devrait être renouvelée en fonction de l'âge et du sexe. Une vaccination annuelle contre la grippe (9) est également recommandée, ce qui, contrairement à la population normale, est recommandé dans tous les groupes d'âge sous immunosuppression. De plus, une vaccination antipneumococcique devrait être effectuée. La réponse immunitaire après vaccination dans le cadre d'un traitement biologique en cours a été analysée dans des études et celles-ci n'ont pas mis en évidence de diminution de la réponse immunitaire pour TNF α -I, contrairement à un traitement avec du rituximab (10).

Risque de malignité

Depuis l'introduction des premières thérapies biologiques, des discussions ont eu lieu pour savoir si l'effet immunosuppresseur augmente le risque de malignité. Sur la base des données disponibles à ce jour, on peut baisser la garde dans la plupart des cas (11, 12). Seuls les mélanomes et les cancers de la peau autres que mélanomes font encore l'objet de controverses, de sorte que pour les personnes immunodéprimées il est toujours recommandé de faire examiner la peau par un dermatologue une fois par an.

Spectre d'efficacité et surveillance du traitement

En principe, il manque actuellement des prédicteurs pour pronostiquer la réponse à un seul médicament chez un patient individuel. On suppose à l'heure actuelle que dans la PR une rémission ou une activité faible de la maladie peut être obtenue chez environ 40 à 50 % des patients traités avec un agent biologique. Le taux de réponse diminue à chaque changement de traitement en raison de l'inefficacité. À ce sujet également, il n'y a que peu d'études au coude-à-coude. La réponse au traitement doit être vérifiée réguli-

èrement (tous les 1-3 mois) pour tous les traitements de base avec des scores validés tels que le DAS28 (Disease Activity Score with 28 articulations). Un traitement insuffisamment efficace ne devrait jamais durer plus de 6 mois. Le méthotrexate, s'il est bien toléré, est maintenu en tant qu'agent de combinaison avec les produits biologiques ou les DMARDs dans le traitement de la PR car il a un effet synergique. Par conséquent, l'hémogramme, les transaminases et la créatinine doivent continuer à faire l'objet de contrôles réguliers. En plus, selon le traitement biologique choisi, des effets secondaires plus rares, tels que des syndromes similaires au lupus ou à la sclérose en plaques ou des altérations cutanées psoriasiques peuvent apparaître, ce qui nécessite une surveillance appropriée.

Messages à retenir

- ◆ Les médicaments antirhumatismaux modernes ciblés capables de modifier l'évolution de la maladie comprennent une série d'anticorps à administrer par voie parentérale, ainsi que de petites molécules actives administrables par la voie orale.
- ◆ À l'exception de l'aprémilast, ces médicaments ont un effet immunosuppresseur qui augmente le risque d'infection. Actemra® peut compromettre le diagnostic d'infections en laboratoire en raison de l'inhibition de l'augmentation de la CRP médiée par l'interleukine-6.
- ◆ Le risque général de malignité ne semble pas augmenter, mais une surveillance dermatologique régulière est indiquée en raison d'éventuelles tumeurs cutanées qui peuvent survenir.
- ◆ Chez près de la moitié des patients, il est possible de maintenir l'activité de la maladie à un niveau bas ou même d'obtenir une rémission.

Dr Matthias Zingg

PD Dr Adrian Ciurea

Klinik für Rheumatologie, UniversitätsSpital Zurich
Gloriastrasse 25, 8091 Zurich
Matthias.Zingg@usz.ch

+ **Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article. Indépendamment de cela, le Dr Ciurea a reçu des honoraires pour des consultations ou des présentations de la part d'AbbVie, de Celgene, d'Eli Lilly, de Janssen-Cilag, MSD, Novartis, Pfizer et UCB.

Cet article a été traduit de «der informierte arzt» 5/2018.

+ **Références:** sur notre site internet: www.medinfo-verlag.ch

<https://doi.org/10.23785/Gazette.2018.08.001>