

## Immunosuppresseurs et polyarthrite rhumatoïde ?

« Traitement de la polyarthrite rhumatoïde : état de la question »  
*Folia Pharmacotherapeutica – Mars 2005*

La polyarthrite rhumatoïde est une affection auto-immune chronique qui se caractérise par l'inflammation et la déformation de plusieurs articulations, évoluant parfois rapidement et de façon irréversible avec, en outre, un risque de complications extra-articulaires liées ou non au traitement (troubles cardio-vasculaires, ostéoporose, risque accru d'infections).

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde fait appel à des traitements symptomatiques (AINS, corticostéroïdes), ainsi qu'à un traitement de fond par un ou plusieurs inducteurs de rémission (méthotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine, inhibiteurs du TNF,...). Un changement important récent préconise d'instaurer plus rapidement qu'auparavant un traitement de fond, de préférence dans les 2 à 3 mois suivant le diagnostic, dans le but de retarder ou d'arrêter l'évolution de la maladie.

### Traitement symptomatique : soulager douleur et raideur

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) permettent de soulager, au moins partiellement, la douleur et la raideur articulaires. Ils n'ont cependant aucun effet sur l'évolution de la maladie.
- Les corticostéroïdes exercent un effet anti-inflammatoire prononcé. Certaines études sur la polyarthrite rhumatoïde indiquent également un ralentissement de la progression de la maladie. Ces médicaments sont cependant associés à un risque d'effets indésirables dépendants de la dose.

### Traitement de fond : retarder l'évolution de la maladie

- Le méthotrexate est considéré comme le médicament de premier choix vu son rapport bénéfice/risque acceptable et son faible coût. Toutefois, même à faibles doses, il expose à des effets indésirables graves tels des troubles hépatiques, une pneumopathie interstitielle ou une pancytopenie (diminution du nombre de tous les éléments figurés du sang). L'administration d'acide folique (10 mg le lendemain de la prise du méthotrexate) permet de diminuer certains effets indésirables sans en réduire l'efficacité. Le méthotrexate est le seul inducteur de rémission pour lequel une diminution de la mortalité a été démontrée.
- La sulfasalazine semble avoir une efficacité comparable à celle du méthotrexate. Ses principaux effets indésirables consistent en des troubles hématologiques et cutanés.
- L'hydroxychloroquine paraît moins efficace mais elle est parfois encore utilisée en association avec le méthotrexate et la sulfasalazine. Ses principaux effets indésirables consistent en des lésions rétinienne.
- Le léflunomide, un immunosuppresseur développé récemment, semble aussi efficace que le méthotrexate. Il peut être proposé en cas d'efficacité insuffisante du méthotrexate ou d'intolérance à celui-ci. Ses principaux effets indésirables consistent en une hépatotoxicité parfois grave et des infections opportunistes.
- La d-pénicillamine et les sels d'or ne sont plus recommandés.

- Les inhibiteurs du TNF (Tumor Necrosis Factor) sont des immunosuppresseurs puissants dirigés contre le TNF, une cytokine impliquée dans le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde. L'étanercept, l'infliximab et l'adalimumab sont actuellement les 3 représentants de cette nouvelle classe. Les inhibiteurs du TNF entraînent généralement une réponse plus rapide (quelques semaines) que les autres inducteurs de rémission sur l'évolution clinique, mais leur efficacité à long terme n'est pas encore bien connue. Ils peuvent être à l'origine d'infections graves et leur utilisation à long terme suscite des inquiétudes quant au risque de lymphome et de maladies auto-immunes. Leur utilisation est en principe à réserver aux cas de polyarthrite rhumatoïde rebelle aux autres inducteurs de rémission.

### **Effets indésirables des inhibiteurs du TNF : apports de la pharmacovigilance**

- Lésions cutanées :

Une étude récente (avril 2005) a montré que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui prenaient un inhibiteur du TNF consultaient plus fréquemment un dermatologue (72 des 289 patients, 25 %) que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui ne prenaient pas d'inhibiteur du TNF (37 patients sur 289 patients, 13 %). Les patients consultaient un dermatologue surtout pour des infections cutanées, de l'eczéma et des éruptions cutanées.

*L'étude est publiée dans "Arthritis Research and Therapy (4 avril 2005) et est disponible en ligne sur le site <http://arthritis-research.com/content/7/3/R666>*

- Risque d'infections :

Le Centre Belge de Pharmacovigilance a reçu plusieurs notifications d'infections avec l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab et le léflunomide. La nature des infections rapportées est variable: pneumonie, bronchite, infection urinaire, érysipèle, tuberculose, méningite, hépatite.

De nombreux patients prenaient aussi un ou plusieurs autre(s) médicament(s) pouvant favoriser les infections: le plus souvent du méthotrexate (p. ex. la moitié des patients sous infliximab), mais aussi un corticoïde, l'azathioprine, la mercaptopurine ou la ciclosporine.

Le risque d'infection serait plus élevé avec l'infliximab qu'avec les autres inhibiteurs du TNF, en raison d'une action inhibitrice plus marquée sur le TNF.

*Ce communiqué du Centre Belge de Pharmacovigilance est publié dans le Folia Pharmacotheapeutica n°32 de septembre 2005 (<http://www.cbip.be>).*

- Hépatites graves et lymphomes :

En décembre 2004, la Food and Drug Administration (FDA) a communiqué plusieurs observations d'atteintes hépatiques graves et aggravations d'atteintes hépatiques chez des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B, dues à l'infliximab.

En octobre 2004, la FDA a signalé une augmentation du risque de lymphome et cancer chez les patients traités par l'infliximab (incidence 6 x plus importante par rapport à la population générale).

Ces messages d'alerte de la FDA (« Important Drug Warning ») peuvent être consultés en ligne sur le site <http://www.fda.gov/medwatch/safety.htm>

Principe actif	Nom de spécialité
Méthotrexate	Ledertrexate®
Sulfasalazine	Salazopyrine®
Hydroxychloroquine	Plaquenil®
Léflunomide	Arava®
Infliximab	Remicade®
Etanercept	Enbrel®
Adalimumab	Humira®

### En savoir plus ?

- Finalement quelles pathologies sont classées comme maladies auto-immunes ?
- Comment s'y retrouver dans les différents schémas de prescription des immunosuppresseurs ?
- Quelle est l'incidence de ces maladies dans nos pays ?

**Autant de questions abordées par le Professeur Ch. Lefebvre, chef de clinique au service de médecine interne des cliniques Universitaires St Luc, dans le cadre du programme SSPF 2006.**