

EPOC

« J'ai peur des effets secondaires de mon traitement »

Réponse (niveau 2)

Comme pour toute classe de médicaments, il existe des effets secondaires à l'utilisation des traitements antirhumatismaux, particulièrement du fait de l'action intense de ces molécules sur divers processus immunologiques d'importance critique. Les effets secondaires à court et à long terme associés à ces traitements sont connus et, dans l'ensemble, leur profil de sécurité est acceptable, particulièrement à la lumière de l'efficacité de ces traitements et la gravité des maladies.

Dans la majorité des effets secondaires, une surveillance attentive ainsi que le dépistage, s'il est indiqué, permet de les gérer et/ou de modifier le traitement en cas de contre-indication. Au vu du grand choix de traitements actuellement disponibles, il convient de toujours considérer la balance bénéfices/risques, c'est-à-dire évaluer si les résultats positifs attendus de la prise du médicament sont plus importants que les aspects négatifs qui lui sont associés, notamment les effets secondaires et l'inconfort.

Les recommandations actuelles de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) conseillent d'adapter le traitement aux caractéristiques individuelles du patient et de surveiller de près la réponse au traitement, afin de le modifier, si nécessaire. Nous présentons ici les principaux effets secondaires associés aux traitements antirhumatismaux qui pourront informer le patient sur le choix du traitement le mieux adapté à ses caractéristiques individuelles, en concertation avec le médecin (Gaujoux-Viala et al., 2014).

Les traitements synthétiques conventionnels (csDMARDs)

Le méthotrexate (MTX) est le traitement de fond préconisé en première intention dans la PR du fait de son efficacité et de sa relative bonne tolérance (Gaujoux-Viala et al., 2014). En cas de contre-indications ou d'intolérance au MTX, peuvent être envisagés le léflunomide (LEF) ou la sulfasalazine (SSZ) qui ont fait la preuve de leur efficacité symptomatique et structurale. L'hydroxychloroquine (HCQ) peut être proposée en combinaison à d'autres traitements de fond synthétiques en l'absence de facteurs de mauvais pronostic (Gaujoux-Viala et al., 2014) (**Figure**).

Du fait du processus de la maladie, les patients atteints de PR présentent un risque d'infection multiplié par 2,5 par rapport à la population générale (Ramiro et al., 2017). De ce fait, il convient de surveiller le développement d'infections lorsqu'un traitement par le MTX ou le LEF est indiqué (Ruderman 2012). D'une manière générale, plus de deux tiers des infections sont bénignes ou modérées en sévérité, le risque d'infection grave ne concernant que les patients souffrant de PR évoluée ou ceux qui reçoivent une combinaison de thérapies de manière continue.

Le MTX, la SSZ, le LEF peuvent être associés à des troubles hématologiques. Des diminutions mineures des globules blancs/neutrophiles sont fréquentes, mais les anomalies importantes sont

rare (Ruderman 2012). Ces effets secondaires peuvent être gérés aisément par une surveillance rapprochée des numérations sanguines pendant les premiers mois de la thérapie (Gaujoux-Viala et al., 2014, Singh et al., 2016).

Le MTX et le LEF peuvent être toxiques pour le foie (hépatotoxicité) (Olsen 1991, Sotoudehmanesh et al., 2010), en particulier en présence de facteurs de risque tels que l'obésité, l'alcoolisme, le diabète, la stéatohépatite non alcoolique et l'infection à l'hépatite B ou C (Kremer et al., 1995, Diouf et al., 2001). La surveillance régulière des taux d'enzymes hépatiques permet de prendre en charge rapidement ces effets secondaires (Chakravarty et al., 2008, Saag et al., 2008) et une supplémentation en acide folique concomitante au traitement permet de les réduire (Katchamart et al., 2008). Dans tous les cas, les patients doivent éviter la consommation excessive d'alcool et l'utilisation simultanée d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques doit être surveillée (Tilling et al., 2006).

Le MTX, le LEF et la SSZ peuvent également être associés à des effets secondaires gastro-intestinaux (GI) (Osiri et al., 2003). Dans ce cas également, une supplémentation en acide folique permet de gérer symptomatiquement cette gêne et les effets secondaires se résolvent avec la réduction ou la cessation de la thérapie (Bird et al., 2014).

En cas de traitement par la HCQ, un examen annuel par un optométriste, avec consultation d'un ophtalmologiste pour les patients recevant plus de 5 ans de thérapie est recommandé en raison du risque de toxicité pour la rétine, un risque qui est d'autant plus élevé que la durée de traitement est longue (Chakravarty et al., 2008, Ruderman 2012).

Les traitements biologiques (bDMARDs)

L'accumulation des données de sécurité liées aux bDMARDs nous montre constamment que les patients atteints de PR ou de SPA peuvent être traités de façon relativement sûre avec ces médicaments. Cette conclusion est également étendue aux bDMARDs autres que les anti-TNF- α (Ramiro et al., 2017).

Les anti-TNF- α (adalimumab, étanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab) bloquent une protéine de signalisation surexprimée dans la PR; de ce fait, ils inhibent également une protéine importante de signalisation dans la réponse immunitaire, ce qui augmente le risque d'infection par des pathogènes bactériens, fongiques et opportunistes plus atypiques (Saag et al., 2008) (Ruderman 2012). La plupart des infections signalées dans les essais cliniques sont mineures et se traitent avec un antibiotique ambulatoire ou par une cessation temporaire du médicament (Keystone 2003). Avant d'initier le traitement, le dépistage de la tuberculose et de certaines infections virales (comme

le virus de l'hépatite B, le virus de l'herpès et le cytomégalovirus) est recommandé (Carmona et al., 2005, Nathan et al., 2006). Lorsque cela est possible, les vaccins contre le pneumocoque et l'influenza devraient être administrés avant la thérapie par des anti-TNF- α ou tout autre bDMARD (Saag et al., 2008).

Les traitements biologiques peuvent occasionner des réactions à la perfusion ou des réactions au site d'injection (Harrison et al., 2009). Il importe de faire la rotation des zones d'injection pour donner à la peau le temps de guérir et de faire l'injection sur une peau saine.

Très rarement, les anti-TNF- α peuvent être associés à des affections neurologiques (Bernatsky et al., 2010) (Mohan et al., 2001) (Carson et al., 2009), hématologiques (Smolen et al., 2009, Ruderman 2012) ou immunologiques (Béné et al., 2012) qui doivent être surveillés au cours du traitement. Il est ainsi recommandé au cours du traitement par anti-TNF- α de réaliser régulièrement un examen clinique à la recherche de signes pouvant évoquer une hémopathie (signes d'anémie, saignements, adénopathies, etc.) ainsi qu'un hémogramme.

Les anti-inflammatoires et les glucocorticoïdes

Le traitement continu par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est indiqué pour les patients avec une maladie symptomatique active et persistante (Braun et al., 2011). Bien que leur utilisation à court terme soit sûre, ces traitements doivent être utilisés avec vigilance à long terme du fait d'effets secondaires particuliers (Kroon et al., 2016). Des troubles GI transitoires qui augmentent avec la dose (Kroon et al., 2016) peuvent se présenter, particulièrement chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : âge avancé, prise concomitante d'un autre AINS y compris aspirine (même à faible dose), antécédents de lésions GI (Ansm 2013). Pour réduire le risque GI, le traitement par AINS doit être choisi en fonction des facteurs de risque des patients ou en l'associant à un inhibiteur des pompes à protons (IPP) (Yuan et al., 2016) (American College of Rheumatology Ad Hoc Group on Use Of et al., 2008, Lanza et al., 2009).

La prise d'AINS doit être surveillée chez les patients ayant un risque cardiovasculaire (Garcia Rodriguez et al., 2008). Chez ces patients, il convient de respecter un intervalle de 2h chez les utilisateurs d'aspirine, éviter l'utilisation des AINS dans les 2 à 6 mois suivants un évènement cardiovasculaire aigu, surveiller la pression artérielle des patients, privilégier l'utilisation à court terme et éviter les formules à libération prolongée (Friedewald et al., 2010). Par ailleurs, les AINS sont associés à une augmentation de la pression artérielle et dans de rares cas à une insuffisance rénale aiguë mais réversible, due à l'effet vasoconstricteur des AINS (Brater et al., 2001, Harris et al., 2006, Crofford 2013).

Les GC, notamment la prednisone à 0,15 mg/kg, sont utilisés en association avec un traitement de fond – en cas de PR active, notamment au début de la maladie. Les GC à faible dose ont un profil de sécurité bon et similaire à celui décrit pour le placebo (à l'exception du gain de poids et du glaucome) (Da Silva et al., 2006, Santiago et al., 2014), à condition que la durée de traitement n'excède pas 6 mois, en raison du risque d'infections sévères, particulièrement chez les personnes âgées. Dans le traitement par GC, la notion de dose cumulée est importante à prendre en compte à l'échelon individuel (Gaujoux-Viala et al., 2014).

Une alternative à la corticothérapie orale quotidienne est la corticothérapie par voie injectable (méthylprednisolone). Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes sont fréquemment une alternative ou une thérapie adjuvante. Elles peuvent améliorer les symptômes et l'inflammation locale et ont peu d'effets secondaires (Gaujoux-Viala et al., 2014).

Références

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Group on Use of, S. and D. Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory (2008). "Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper." *Arthritis Rheum* **59**(8): 1058-1073.
2. ANSM (2013). Rappel sur la sécurité d'emploi des coxibs (inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2).
3. Béné, J., G. Moulis, M. Auffret, C. Fessier, G. Lefevre and S. Gautier (2012). "Tumor necrosis factor antagonists and alopecia: a case/non case in a nationwide pharmacovigilance database." *Arthritis Rheum* **64**: S788.
4. Bernatsky, S., C. Renoux and S. Suissa (2010). "Demyelinating events in rheumatoid arthritis after drug exposures." *Ann Rheum Dis* **69**(9): 1691-1693.
5. Bird, P., H. Griffiths and G. Littlejohn (2014). "Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Efficacy and Safety." *J Pharmacovigilance* **2**(2): 127.
6. Brater, D. C., C. Harris, J. S. Redfern and B. J. Gertz (2001). "Renal effects of COX-2-selective inhibitors." *Am J Nephrol* **21**(1): 1-15.
7. Braun, J., R. van den Berg, X. Baraliakos, H. Boehm, R. Burgos-Vargas, E. Collantes-Estevez, H. Dagfinrud, B. Dijkmans, M. Dougados, P. Emery, P. Geher, M. Hammoudeh, R. D. Inman, M. Jongkees, M. A. Khan, U. Kiltz, T. Kvien, M. Leirisalo-Repo, W. P. Maksymowych, I. Olivieri, K. Pavelka, J. Sieper, E. Stanislawska-Biernat, D. Wendling, S. Ozgocmen, C. van Drogen, B. van Royen and D. van der Heijde (2011). "2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis." *Ann Rheum Dis* **70**(6): 896-904.
8. Carmona, L., J. J. Gomez-Reino, V. Rodriguez-Valverde, D. Montero, E. Pascual-Gomez, E. M. Mola, L. Carreno, M. Figueroa and B. Group (2005). "Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists." *Arthritis Rheum* **52**(6): 1766-1772.
9. Carson, K. R., A. M. Evens, E. A. Richey, T. M. Habermann, D. Focosi, J. F. Seymour, J. Laubach, S. D. Bawn, L. I. Gordon, J. N. Winter, R. R. Furman, J. M. Vose, A. D. Zelenetz, R. Mamtani, D. W. Raisch, G. W. Dorshimer, S. T. Rosen, K. Muro, N. R. Gottardi-Littell, R. L. Talley, O. Sartor, D. Green, E. O. Major and C. L. Bennett (2009). "Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project." *Blood* **113**(20): 4834-4840.
10. Chakravarty, K., H. McDonald, T. Pullar, A. Taggart, R. Chalmers, S. Oliver, J. Mooney, M. Somerville, A. Bosworth, T. Kennedy, B. H. P. i. R. S. G. British Society for Rheumatology, G. Audit Working and D. British Association of (2008). "BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists." *Rheumatology (Oxford)* **47**(6): 924-925.
11. Crofford, L. J. (2013). "Use of NSAIDs in treating patients with arthritis." *Arthritis Research & Therapy* **15**(Suppl 3): S2-S2.
12. Da Silva, J. A., J. W. Jacobs, J. R. Kirwan, M. Boers, K. G. Saag, L. B. Ines, E. J. de Koning, F. Buttgereit, M. Cutolo, H. Capell, R. Rau and J. W. Bijlsma (2006). "Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data." *Ann Rheum Dis* **65**(3): 285-293.

13. Diouf, M. L., S. Diallo, M. Mbengue and T. Moreira-Diop (2001). "[Methotrexate, liver and rheumatoid arthritis in tropical areas]." Sante **11**(3): 195-200.
14. Friedewald, V. E., J. S. Bennett, J. P. Christo, J. L. Pool, J. M. Scheiman, L. S. Simon, V. Strand, W. B. White, G. W. Williams and W. C. Roberts (2010). "AJC Editor's consensus: Selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk." Am J Cardiol **106**(6): 873-884.
15. Garcia Rodriguez, L. A., S. Tacconelli and P. Patrignani (2008). "Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population." J Am Coll Cardiol **52**(20): 1628-1636.
16. Gaujoux-Viala, C., L. Gossec, A. Cantagrel, M. Dougados, B. Fautrel, X. Mariette, H. Nataf, A. Saraux, S. Trope, B. Combe and R. French Society for (2014). "Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis." Joint Bone Spine **81**(4): 287-297.
17. Harris, R. C. and M. D. Breyer (2006). "Update on cyclooxygenase-2 inhibitors." Clin J Am Soc Nephrol **1**(2): 236-245.
18. Harrison, M. J., W. G. Dixon, K. D. Watson, Y. King, R. Groves, K. L. Hyrich, D. P. Symmons, C. British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre and Bsrbr (2009). "Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register." Ann Rheum Dis **68**(2): 209-215.
19. Katchamart, W., Z. Ortiz, B. Shea, P. Tugwell and C. Bombardier (2008). AbstractTHU0186: Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (an update systematic review and meta-analysis). EULAR 2008.
20. Keystone, E. C. (2003). "Advances in targeted therapy: safety of biological agents." Ann Rheum Dis **62 Suppl 2**: ii34-36.
21. Kremer, J. M., G. F. Pettillo and R. A. Hamilton (1995). "Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral weekly methotrexate: association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 months of therapy." J Rheumatol **22**(1): 38-40.
22. Kroon, F. P., L. R. van der Burg, S. Ramiro, R. B. Landewe, R. Buchbinder, L. Falzon and D. van der Heijde (2016). "Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review." J Rheumatol **43**(3): 607-617.
23. Lanza, F. L., F. K. Chan, E. M. Quigley and G. Practice Parameters Committee of the American College of (2009). "Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications." Am J Gastroenterol **104**(3): 728-738.
24. Mohan, N., E. T. Edwards, T. R. Cupps, P. J. Oliverio, G. Sandberg, H. Crayton, J. R. Richert and J. N. Siegel (2001). "Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides." Arthritis Rheum **44**(12): 2862-2869.
25. Nathan, D. M., P. W. Angus and P. R. Gibson (2006). "Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach." J Gastroenterol Hepatol **21**(9): 1366-1371.
26. Olsen, E. A. (1991). "The pharmacology of methotrexate." J Am Acad Dermatol **25**(2 Pt 1): 306-318.
27. Osiri, M., B. Shea, V. Robinson, M. Suarez-Almazor, V. Strand, P. Tugwell and G. Wells (2003). "Leflunomide for treating rheumatoid arthritis." Cochrane Database Syst Rev(1): CD002047.

28. Ramiro, S., A. Sepriano, K. Chatzidionysiou, J. L. Nam, J. S. Smolen, D. van der Heijde, M. Dougados, R. van Vollenhoven, J. W. Bijlsma, G. R. Burmester, M. Scholte-Voshaar, L. Falzon and R. B. M. Landewe (2017). "Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **76**(6): 1101-1136.
29. Ruderman, E. M. (2012). "Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs." Rheumatology (Oxford) **51 Suppl 6**: vi37-43.
30. Saag, K. G., G. G. Teng, N. M. Patkar, J. Anuntiyo, C. Finney, J. R. Curtis, H. E. Paulus, A. Mudano, M. Pisu, M. Elkins-Melton, R. Outman, J. J. Allison, M. Suarez Almazor, S. L. Bridges, Jr., W. W. Chatham, M. Hochberg, C. MacLean, T. Mikuls, L. W. Moreland, J. O'Dell, A. M. Turkiewicz, D. E. Furst and R. American College of (2008). "American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **59**(6): 762-784.
31. Santiago, T. and J. A. da Silva (2014). "Safety of low- to medium-dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: myths and reality over the years." Ann N Y Acad Sci **1318**: 41-49.
32. Singh, J. A., K. G. Saag, S. L. Bridges, Jr., E. A. Akl, R. R. Bannuru, M. C. Sullivan, E. Vaysbrot, C. McNaughton, M. Osani, R. H. Shmerling, J. R. Curtis, D. E. Furst, D. Parks, A. Kavanaugh, J. O'Dell, C. King, A. Leong, E. L. Matteson, J. T. Schousboe, B. Drevlow, S. Ginsberg, J. Grober, E. W. St Clair, E. Tindall, A. S. Miller, T. McAlindon and R. American College of (2016). "2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis." Arthritis Care Res (Hoboken) **68**(1): 1-25.
33. Smolen, J., R. B. Landewe, P. Mease, J. Brzezicki, D. Mason, K. Luijstens, R. F. van Vollenhoven, A. Kavanaugh, M. Schiff, G. R. Burmester, V. Strand, J. Vencovsky and D. van der Heijde (2009). "Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial." Ann Rheum Dis **68**(6): 797-804.
34. Sotoudehmanesh, R., B. Anvari, M. Akhlaghi, S. Shahraeeni and S. Kolahdoozan (2010). "Methotrexate hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis." Middle East J Dig Dis **2**(2): 104-109.
35. Tilling, L., S. Townsend and J. David (2006). "Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis." Clin Drug Investig **26**(2): 55-62.
36. Yuan, J. Q., K. K. Tsoi, M. Yang, J. Y. Wang, D. E. Threapleton, Z. Y. Yang, B. Zou, C. Mao, J. L. Tang and F. K. Chan (2016). "Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity." Aliment Pharmacol Ther **43**(12): 1262-1275.