

# LES AGENTS DE RÉMISSION DE L'ARTHRITE ET LES BIOLOGIQUES : CE QUE TOUT MÉDECIN DOIT SAVOIR

MARK HAZELTINE, M.D., FRCPC  
JEAN-LUC TREMBLAY, M.D., FRCPC

## INTRODUCTION

Le traitement de l'arthrite a connu une véritable révolution au cours des quinze dernières années. Auparavant réservés comme traitement de dernier recours, les agents de rémission de la maladie sont maintenant utilisés précocement afin de ralentir, voire stopper l'évolution de la maladie. Le méthotrexate, par exemple, est utilisé communément et à des dosages beaucoup plus élevés qu'auparavant. Plusieurs agents biologiques ont aussi vu le jour et permettent un contrôle inégalé de la maladie.

Dans sa pratique médicale, l'omnipraticien risque d'être régulièrement exposé à des patients qui reçoivent de tels traitements. Le but de ce texte n'est évidemment pas d'inciter l'omnipraticien à prendre en charge le traitement immunomodulateur en cas de maladies rhumatismales, mais plutôt de lui permettre de se familiariser avec certains traitements couramment utilisés en rhumatologie et ainsi offrir un suivi médical optimal de ses patients traités conjointement en rhumatologie.

## OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

À la fin, le lecteur sera en mesure de :

- 1) Se familiariser avec certains traitements couramment utilisés en rhumatologie;
- 2) Connaître les principaux points à surveiller chez un patient traité avec un agent de rémission de l'arthrite ou un agent biologique;
- 3) Reconnaître les situations cliniques urgentes où l'arrêt temporaire du traitement doit être considéré;
- 4) Prodiguer des conseils préventifs, telle une vaccination appropriée, à un patient traité avec un agent de rémission ou un biologique.



Monsieur G. Mal, que vous connaissez depuis plusieurs années, a développé de l'arthrite depuis quelques mois. Ses mains sont particulièrement enflées, il présente de la douleur nocturne et une raideur matinale de plusieurs heures. Suspectant une polyarthrite rhumatoïde, vous le référez en rhumatologie. On y confirme le diagnostic et un traitement est amorcé.

Huit mois plus tard, lors d'une visite de routine, monsieur G. Mal vous informe qu'il est sous méthotrexate et Plaquenil. Il est amélioré, mais présente encore des synovites, de la douleur articulaire et de la raideur matinale. Son rhumatologue lui a proposé l'usage d'un agent biologique. Plutôt craintif face à l'usage de cette médication, il vous demande votre avis.

Plusieurs questions surgissent : quels seront les bénéfices ? Quels sont les risques ? Comment faire le suivi ? Quels sont les effets secondaires potentiels ? Ce traitement interfèrera-t-il avec les autres traitements qu'il reçoit ? Nous tenterons de répondre, à l'aide de vignette clinique, à ces questions et plusieurs autres afin de démystifier ces traitements pour le médecin de première ligne.

## LES PRINCIPAUX AGENTS DE RÉMISSION DE L'ARTHRITE (TABLEAU I)

### Le méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est considéré, comme la pierre angulaire du traitement de plusieurs conditions rhumatismales telles la polyarthrite rhumatoïde (PAR) ou l'arthrite psoriasique, pour ne nommer que ces deux arthropathies fréquentes. La dose habituelle, prise une fois par semaine, varie de 10 à 25 mg par semaine. Il peut être administré par voie orale ou sous-cutané. Il est conseillé d'offrir des suppléments d'acide folique, généralement administré à une dose de 5 mg le lendemain de la prise du MTX ou 1 mg DIE sauf le jour de la prise de MTX, aux patients sous MTX. Ce dernier est prescrit pour réduire la toxicité du méthotrexate. Le patient doit limiter sa consommation d'alcool (2 consommations par semaine) et se soumettre régulièrement aux prises de sang recommandées.

Les réactions adverses les plus fréquentes sont la stomatite, les nausées et l'asthénie. Ces dernières se manifestent généralement le jour de la prise de la médication et s'atténuent par la suite. L'usage à long terme de MTX est associé à un risque de toxicité hépatique, pouvant mener ultimement à la cirrhose. Les recommandations visant à dépister la toxicité hépatique sont discutées spécifiquement plus loin dans ce texte.

Parmi les effets secondaires plus rares, le MTX peut causer une neutropénie ou une anémie macrocytaire, réversible à l'arrêt du traitement. Cette dernière est particulièrement associée à l'usage concomitant de TMP/SMX (Bactrim ou Septra). Cette association doit être évitée. De plus, une augmentation isolée du VGM peut prédire une toxicité hématologique éventuelle. De rares cas de réaction d'hypersensibilité pulmonaire (idiosyncrasique) peuvent survenir, habituellement dans les premiers mois du traitement. Une maladie pulmonaire préexistante en est un facteur de risque.

### MESSAGES CLÉS

**Pour tout patient sous méthotrexate, le médecin doit rappeler au patient.**

- De limiter sa consommation d'alcool.
- De se soumettre aux prises de sang régulières prescrites, afin de permettre de dépister une toxicité hépatique ou médullaire.

### Les anti-malariques (Plaquenil®)

L'hydroxychloroquine (HCQ) peut être utilisée dans la PAR ou le lupus. La dose administrée est de 200 à 400 mg DIE, soit un maximum 6,5 mg/kg/jour en référence au poids idéal. L'HCQ est considéré comme un agent de rémission peu incisif, comme en témoigne son délai d'action de 3 à 6 mois. Il est souvent administré en association avec le méthotrexate.

L'HCQ présente un faible risque de toxicité. Certains utilisateurs peuvent présenter une intolérance digestive, mais la toxicité la plus sérieuse à surveiller est la rétinopathie. Elle se manifeste par la présence de scotomes, une restriction du champ visuel ou une difficulté à distinguer les couleurs (rouge). Cette complication est extrêmement rare et peut généralement être dépistée et prévenue, avant que le patient devienne symptomatique, par un examen ophtalmologique périodique (entre 1 et 5 ans dépend de l'âge du patient, de la durée de la prise de l'HCQ et de la présence de co-morbidité oculaire).

### La sulfasalazine (Salazopyrine®)

La sulfasalazine est utilisée seule ou en combinaison avec le MTX dans la PAR, dans l'arthrite psoriasique ou d'autres spondylarthropathies.

La dose de départ est de 500 mg par jour, augmentée de 500 mg par semaine jusqu'à une dose habituelle de 1 g BID; la dose maximale est de 1 g TID. Le traitement doit être entrepris de façon progressive afin de prévenir une intolérance digestive au médicament. Il est contre-indiqué d'administrer la SSZ chez les patients allergiques aux sulfamides. La majorité des effets secondaires sont bénins et se résolvent à l'arrêt de la médication. On distingue les réactions liées à la dose (fièvre, céphalées, myalgies, nausées, diarrhée et douleur abdominale) des réactions idiosyncrasiques (réaction cutanée, hépatite, agranulocytose, anémie aplasique ou hémolytique). Celles-ci sont rares mais potentiellement sévères. Elles tendent à survenir dans les premiers mois de traitement.

### Le leflunomide (Arava®)

Le leflunomide est utilisé dans la PAR ou l'arthrite psoriasique. La dose varie de 10 à 20 mg DIE. Il est principalement

utilisé en cas d'échec ou d'intolérance au méthotrexate car son efficacité en est globalement comparable, à un coût plus élevé. Parmi les effets secondaires à surveiller, mentionnons la survenue possible d'alopécie, d'hypertension artérielle, de réaction cutanée, de stomatite, de diarrhée, de cytopénies et d'élévation des enzymes hépatiques. Le leflunomide présente une demi-vie d'environ quatorze jours et une recirculation entéro-hépatique importante. En cas de toxicité, l'usage de cholestyramine accélérera l'élimination.

### L'azathioprine (Imuran®)

L'azathioprine est surtout utilisée dans le traitement du lupus érythémateux disséminé ou des vasculites systémiques. Les principaux effets secondaires à surveiller sont les cytopénies ou une perturbation des enzymes hépatiques. Point important à retenir, l'allopurinol et le febuxostat interagissent fortement avec l'azathioprine et cette association doit absolument être évitée.

Bilan recommandé dans le suivi d'un patient sous un agent de rémission

TABLEAU I

Agent de rémission	Toxicité	Analyses de base	Analyses périodiques
Hydroxychloroquine (Plaquenil®)	Domage maculaire.	Examen ophtalmologique si plus de 40 ans ou maladie oculaire.	Examen ophtalmologique périodique
Sulfasalazine (Salazopyrin®)	Photosensibilité, Rash, Intolérance digestive, Myélosuppression (rare).	FSC et bilan hépatique.	FSC et bilan hépatique aux 2-4 semaines pour 3 mois, puis aux 3 mois ensuite
Méthotrexate	Myélosuppression, Toxicité hépatique, Alopécie, Intolérance digestive, Aphtes.	FSC, AST, ALT, Albumine, Sérologies hépatite, Radiographie pulmonaire.	FSC, AST, ALT, Albumine et créatinine aux 6-8 semaines.
Leflunomide (Arava®)	Diarrhée, Rash, Alopécie.	FSC, AST, ALT, Albumine, Sérologies hépatite.	FSC, AST, ALT créatinine aux 4 semaines pour 6 mois puis aux 8 semaines ensuite.
Azathioprine (Imuran®)	Myélosuppression, Toxicité hépatique.	AST, ALT, Bilirubine, Albumine, FSC.	FSC et bilan hépatique aux 2 semaines lors d'ajustement de la dose, puis aux 4-12 semaines ensuite.

## LES THÉRAPIES BIOLOGIQUES

Les recherches fondamentales ont permis d'identifier les principes physiopathologiques de l'arthrite. Ces connaissances ont mené à l'élaboration de nouvelles molécules permettant de cibler spécifiquement des cytokines ou des récepteurs cellulaires clés dans le développement de la maladie. Disponibles depuis maintenant près d'une décennie, les agents biologiques ont révolutionné le traitement de plusieurs formes d'arthrites de sorte que la rémission est maintenant à la portée de plusieurs patients.

Il n'est pas de l'objectif de ce texte de présenter une revue complète de l'immunologie des maladies rhumatismales. Il est cependant utile de connaître certains principes de base afin de pouvoir mieux comprendre le rôle des agents biologiques. La majorité de ces traitements étant utilisés dans la PAR, nous nous concentrerons sur les principaux mécanismes immunologiques de cette maladie.

L'inflammation dans la polyarthrite est un processus complexe. Bien que l'élément causal soit encore inconnu, nous savons que l'activation anormale de différentes cellules immunitaires (lymphocyte B, lymphocyte T, macrophage, etc.) ainsi qu'une production accrue de différentes cytokines pro-inflammatoires (Figure 1) mènent à une inflammation pro-membrane synoviale. Cette inflammation mène ultimement à une destruction articulaire si elle n'est pas contrôlée par la médication. En utilisant une médication qui cible l'un ou l'autre de ces éléments inflammatoires, on parvient à diminuer significativement le processus inflammatoire, permettant une nette atténuation des symptômes. Les différents agents biologiques peuvent être regroupés selon leurs cibles thérapeutiques (Tableau 2).

## COMMENT IDENTIFIER ET GÉRER LES EFFETS INDÉSIRABLES ?

### A PROPOS DES PERTURBATIONS HÉMATOLOGIQUES OU HÉPATIQUES : QUOI FAIRE ?

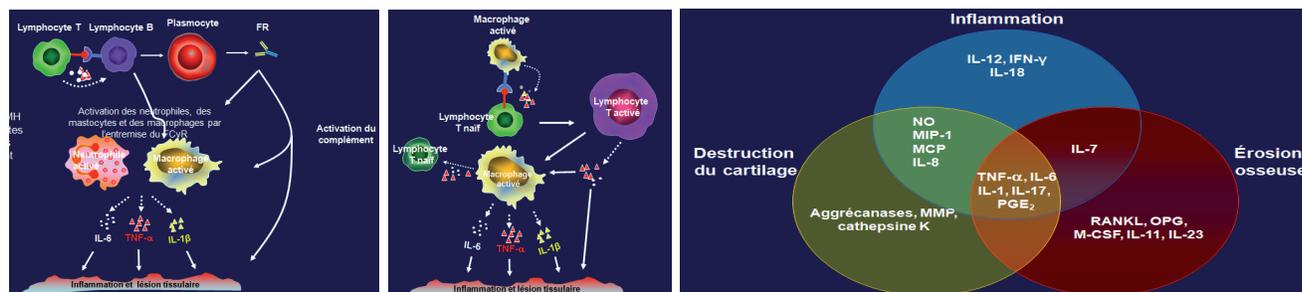
*Situation clinique 1 : Vous suivez, conjointement avec son rhumatologue, une patiente de 54 ans atteinte de polyarthrite rhumatoïde et d'hypertension artérielle. Sa médication consiste en Ibersartan 150 mg DIE, MTX 20 mg/sem, acide folique 5mg/sem et hydroxychloroquine 400 mg DIE. Lors d'un bilan de routine vous recevez un résultat révélant une élévation des ALT à 60 UI (N : 0 à 40UI) et des AST à 70 UI (N : 0 à 40 UI). La patiente est asymptomatique. Que faire ?*

Le méthotrexate est un des agents de rémission le plus souvent prescrits pour traiter de nombreuses maladies rhumatismales. Parmi les effets secondaires à surveiller, les complications hépatiques et hématologiques sont les plus importantes. L'*American College of Rheumatology* recommande une surveillance de la formule sanguine et des enzymes hépatiques aux 4 à 8 semaines.

L'incidence cumulative d'une anomalie des enzymes hépatiques, sur une période de trois ans, est d'environ 31 %. Dans la majorité des cas, une diminution de la dose de MTX permettra de normaliser les enzymes hépatiques, mais 7 % devront cesser le traitement de façon permanente<sup>1</sup>. Les facteurs de risques de toxicité hépatique sont énumérés au tableau 3<sup>2</sup>. Une élévation isolée des enzymes hépatiques et qui se résout au prochain contrôle est peu inquiétante, mais une élévation soutenue des enzymes hépatiques est plus préoccupante et doit être investiguée (Figure 2).

### Cytokines et leucocytes clés impliqués dans le processus inflammatoire

FIGURE 1



## Agents biologiques disponibles dans le traitement de l'arthrite

TABLEAU 2

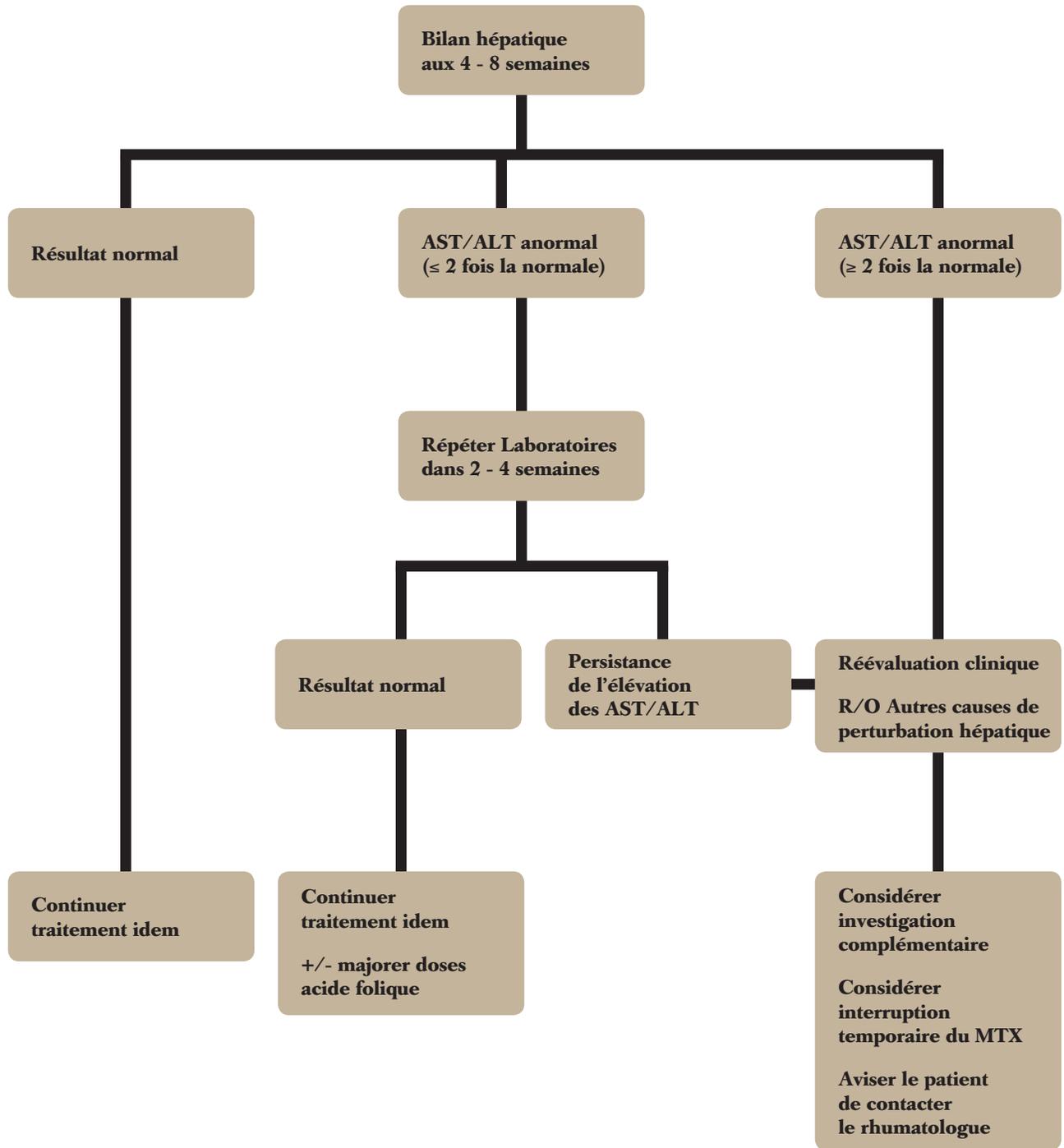
Anti -TNF	
Infliximab (Remicade®)	PAR : dose de 3 à 5 mg/kg IV aux 6-8 semaines. Spondylite : dose de 3-5mg/kg IV aux 6-8 semaines.
Adalimumab (Humira®)	40 mg s/c aux 2 semaines.
Etanercept (Enbrel®)	50 mg s/c aux semaines.
Golimumab (Simponi®)	50 mg s/c aux mois.
Certolizumab (Cimzia®)	dose initiale de 400 mg semaine 0, 2, 4 puis 200 mg s/c aux 2 semaines ou 400 mg aux 4 semaines.
Inhibiteur de l'interleukine-6	
Tocilizumab (Actemra®)	4-8 mg/kg IV aux 4 semaines.
Inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T	
Abatacept (Orencia®)	500 à 1000 mg IV aux 4 semaines.
Anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD20 des lymphocytes B	
Rituximab (Rituxan®)	1000 mg IV aux 2 semaines x 2 doses, répétable aux 6 mois. ajustement selon l'évolution et la réponse clinique
Inhibiteur de l'interleukine-1	
Anakinra (Kineret®)	100 mg s/c DIE.

Si l'anomalie persiste, il faut s'assurer que la patiente ait discuté de la conduite à tenir avec son rhumatologue. Une élévation soutenue des enzymes hépatiques à plus de 2-3 fois la limite supérieure requiert l'arrêt du MTX. **En l'absence d'autre cause d'élévation des enzymes hépatiques**, deux scénarios

sont possibles : réduire le dosage de MTX de 2.5 à 5 mg par semaine et répéter le bilan hépatique deux semaines plus tard ou suspendre pour une à deux semaines le MTX et par la suite ajouter un comprimé d'acide folique de plus par semaine.

FIGURE 2

Algorithme de suivi d'un patient sous methotrexate



**Facteurs de risques de toxicité hépatique reliée aux méthotrexate**

TABLEAU 3

- Prise concomitante d'alcool
- Maladie hépatique préexistante
- Insuffisance rénale
- Supplémentation insuffisante en acide folique
- Hyperlipémie non traitée
- Indice de masse corporelle élevé

**MESSAGES CLÉS**

Face à une élévation des enzymes hépatiques, le médecin devra :

- S'assurer que l'anomalie des enzymes hépatiques est bien due au MTX et non à une autre condition hépatique (ex : cholestase, intoxication à l'alcool, lithiases vésiculaires, etc.).
- Vérifier si d'autres médicaments pouvant perturber les enzymes hépatiques ont récemment été introduits.
- Évaluer si la patiente est à risque de stéatose hépatique ou d'hépatite virale et effectuer l'investigation complémentaire en conséquence

Suite à une majoration des doses d'acide folique, le bilan hépatique revient normal, mais quelques mois plus tard, vous constatez que les leucocytes sont à 3.0 alors que les autres paramètres sont normaux. Faut-il intervenir ?

La **complication hématologique** la plus à craindre du méthotrexate est la pancytopenie qui, fort heureusement, survient rarement depuis l'introduction systématique d'une supplémentation d'acide folique. Le **tableau 4** énumère les facteurs de risques les plus courants de toxicité hématologique et la conduite à tenir si elles surviennent.

Les aphtes buccaux sont fréquents, mais souvent bénins. Toutefois, ils peuvent être sévères et nécessiter l'arrêt du MTX. La durée varie entre quelques jours à quelques semaines. L'utilisation d'un gargarisme à base de tantum diminue la douleur ainsi que l'application d'un onguent à base de triamcinolone 1 % avec orabase.

**A PROPOS DES INFECTIONS : QUOI FAIRE ?**

*Situation clinique II : Vous voyez à votre clinique sans rendez-vous un patient de 40 ans en bonne santé qui est suivi par son rhumatologue pour une spondylite ankylosante. Il prend un agent biologique (etanercept 50 mg s/c aux semaines). Il vous consulte, car depuis 48 heures, il présente de la fièvre à 38.5 °C sans autre symptôme. Que faites-vous ?*

Les infections représentent la principale complication des agents biologiques. Le taux d'infection rapporté varie d'une étude à l'autre et il est difficile de comparer ces différentes études, mais on peut estimer qu'en général, les agents biologiques doublent le risque d'infections bactériennes, virales et fongiques<sup>4-5</sup>. Toutefois, ce risque est relativement faible comparativement aux bénéfices que l'agent biologique procure aux patients. Il faut aussi garder en perspective que même si ce

**Facteurs de risques de toxicité hématologique du methotrexate et conduite à tenir en cas de complications**

TABLEAU 4

<b>Facteurs de risques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution de la clearance de la créatinine.</li> <li>• Élévation progressive du volume globulaire moyen (VGM).</li> <li>• Administration concomitante de TMP-SMX (combinaison à éviter)</li> </ul>
<b>Leucopénie légère (<math>\geq 3.5</math>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne requiert aucune modification du dosage du MTX</li> <li>• S'assurer que le patient subira contrôle de la FSC dans 6-8 semaines</li> <li>• S'assurer que le patient prend ses suppléments d'acide folique</li> <li>• Si leucopénie persistante, considérer majorer doses d'acide folique</li> </ul>
<b>Leucopénie <math>\leq 3.0</math> ou Neutropénie <math>\leq 1.0</math> ou Thrombopénie <math>\leq 100,000</math></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cesser temporairement le MTX et contrôler la FSC d'ici 1-2 semaines.</li> <li>• Si normalisation de la FSC, le MTX peut être repris à plus faible dose.</li> </ul>

risque infectieux est couramment évoqué, il est probablement moindre que l'immunosuppression liée à l'usage de corticoïdes à long terme, longtemps utilisé en rhumatologie avant la venue des biologiques.

Bien que des infections opportunistes aient été rapportées, les infections sont en général associées à des infections virales ou bactériennes communes. Plusieurs cas de réactivation de tuberculose ont été initialement rapportés mais depuis, il est devenu de pratique courante de dépister les patients avec un PPD et une radiographie pulmonaire avant de prescrire le traitement (Figure 3). Une chimioprophylaxie (INH X 9 mois) peut également être offerte chez des patients à risques. Ces mesures ont grandement diminué le taux de réactivation de tuberculose chez des patients traités par des agents biologiques.

En pratique, dans le cas qui nous concerne, le médecin doit être vigilant et prudent, mais évaluer cette fièvre comme il le ferait chez toute personne d'âge comparable, à la recherche de symptômes orientant vers une source infectieuse précise (frisson, chirurgie dentaire récente, symptômes urinaires, digestifs ou pulmonaires, etc.). Il est prudent d'aviser le patient de suspendre temporairement le traitement le temps d'élucider précisément la source de l'infection. Si un antibiotique doit être administré, le traitement avec l'agent biologique sera temporairement interrompu durant la prise d'antibiotiques, jusqu'à ce que l'infection soit résolue. Quant aux infections virales communes (ex. rhume), la plupart des cas ne requièrent pas l'interruption du traitement sauf s'il y a une surinfection bactérienne.

### MESSAGES CLÉS

**En cas de fièvre chez un patient traité aux biologiques, le médecin doit :**

- Évaluer rapidement le patient.
- S'assurer d'éliminer une infection bactérienne (sinusite, pneumonie, pyélonéphrite, etc.).
- Rappeler au patient d'interrompre temporairement son traitement si une infection bactérienne est suspectée.
- S'assurer de la bonne résolution de l'infection avant de reprendre le traitement biologique.
- Les infections virales communes ne requièrent généralement pas d'interrompre le traitement biologique si le patient est en bon état général par ailleurs.

### A PROPOS DES RÉACTIONS AUX SITES D'INJECTION : QUOI FAIRE ?

*Situation clinique III : Une femme de 50 ans suivie par un rhumatologue pour une arthrite psoriasique, traitée avec Adalimumab 40 mg s/c q 2 semaines, vous consulte, car depuis 4 jours après s'être administré son traitement, elle présente la lésion suivante à proximité de son site d'injection (Figure 4). Elle ne fait pas de température. La lésion est légèrement surélevée et chaude. Qu'en pensez-vous ? Que faites-vous ?*

Le diagnostic différentiel inclut une cellulite ou une réaction au médicament au site d'injection. Dans les circonstances, le premier diagnostic à retenir est celui d'une réaction locale au médicament. Ces réactions constituent un effet secondaire fréquent, mais habituellement mineur et nécessitent rarement l'arrêt du traitement. L'incidence cumulative est d'environ 35 %<sup>3</sup>. Elle survient habituellement dans le premier mois du traitement et dure environ 3 à 5 jours. Afin de diminuer la survenue de ces réactions au site d'injection, on peut recommander au patient de s'abstenir de désinfecter la peau à l'alcool, mais plutôt de bien se nettoyer la peau avec de l'eau et du savon.

### MESSAGES CLÉS

- Les réactions locales au site d'injection sont courantes.
- Ces réactions sont habituellement peu inconfortables et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Une réaction inflammatoire au site d'injection de l'agent biologique n'est pas rare mais généralement d'évolution bénigne

FIGURE 4



## A PROPOS DE LA VACCINATION : QUOI RECOMMANDER ?

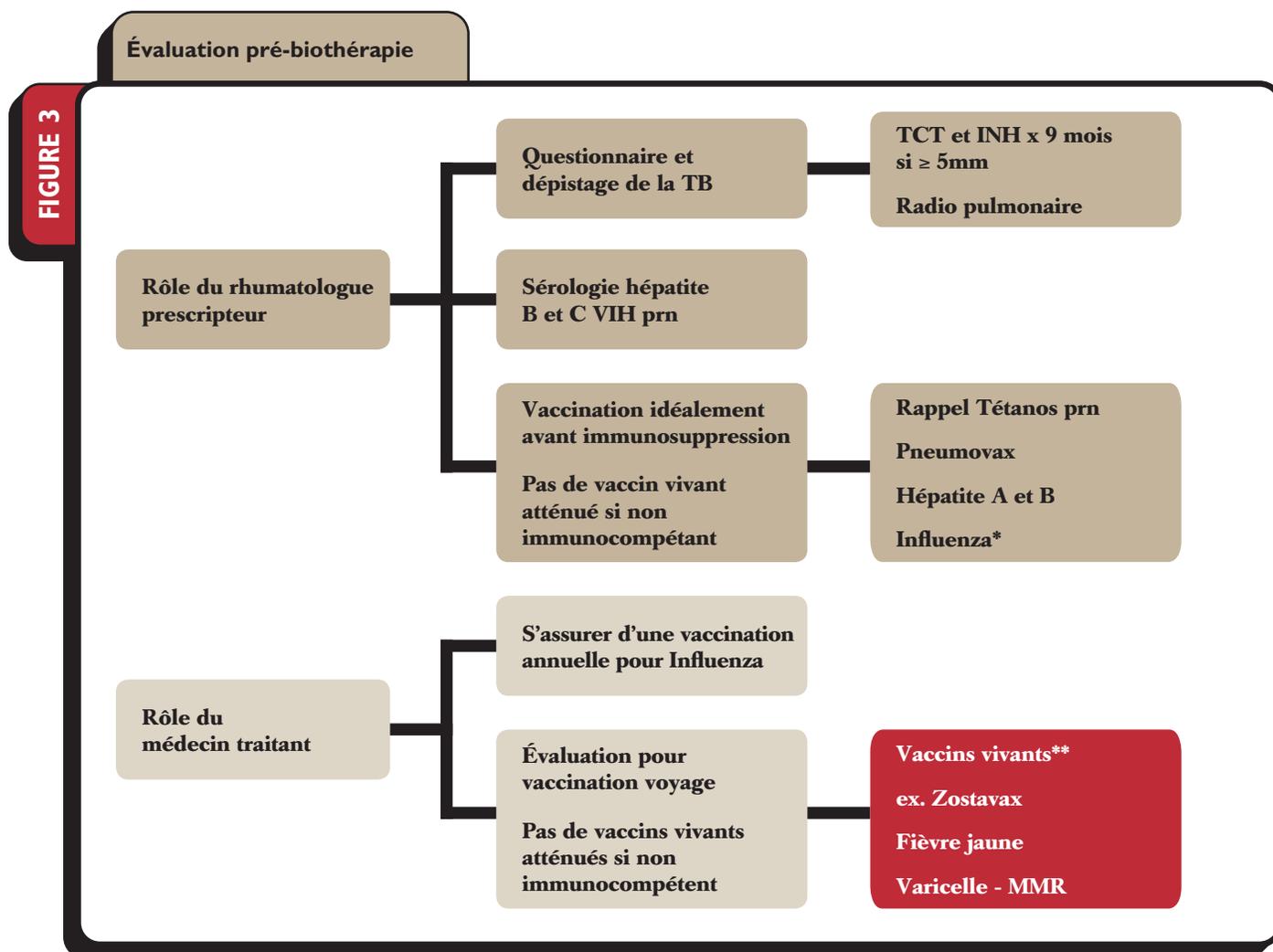
*Situation clinique IV : Votre patiente désire partir en voyage dans le Sud. Elle prend de l'infliximab 200 mg IV q 2 mois pour une arthrite associée à la maladie de Crohn. Peut-elle recevoir une vaccination ? (Figure 3)*

Il faut distinguer la vaccination avec un virus vivant atténué de celle avec un virus ou des toxines inactivées.

D'emblée, mentionnons que la vaccination avec un virus vivant est contre-indiquée chez TOUS les patients traités un agent biologique et dans certain cas avec le méthotrexate. Heureusement, ces vaccins ne sont pas requis de routine chez

des personnes adultes résidant au Québec. Ils sont cependant parfois nécessaires si le patient visite certains pays étrangers à risque (ex. fièvre jaune). Le cas échéant, si la vaccination doit être administrée, il est recommandé de suspendre l'agent biologique, pour une période de quelques semaines à quelques mois, selon la demi-vie du traitement, pour autoriser la vaccination. Ces rares cas sont généralement pris en charge dans les cliniques du voyageur, de concert avec le rhumatologue traitant. Le patient doit être bien informé que la maladie risque de se réactiver lors de la suspension de son traitement.

Concernant les vaccins synthétisés à l'aide de virus ou de toxines inactivées, leur administration est sécuritaire et peut être recommandée chez les patients traités par un agent



Adapté par A Turcotte 8-2011

\* Vaccin pour influenza sur une base période annuel. Donc administration pas toujours possible au début du traitement

\*\* Vaccins vivants atténués : Varicelle/Zoster, influenza intra-nasal/H1N1 (Flu-Mist), MMR, Fièvre jaune, Polio orale (OPV), Typhoïde (Ty21a oral), Vaccine (variole), BCG, Rotavirus

biologique. Bien que les vaccins confèrent une certaine protection, des études laissent croire que la réponse immunitaire est moindre chez le patient qui reçoit un traitement immunomodulateur, particulièrement ceux traités par méthotrexate. Dans un monde idéal, il serait souhaitable que le patient puisse bénéficier de l'immunisation pertinente (hépatite A ou B, pneumovax, tétanos, etc.) avant l'introduction du méthotrexate ou du biologique, mais cela est généralement impossible chez un patient pour qui on désire rapidement prendre contrôle de sa maladie rhumatismale<sup>6-7-8</sup>. La vaccination contre la grippe saisonnière doit leur être offerte de routine puisqu'il s'agit d'une population particulièrement à risque.

### MESSAGES CLÉS

- Pour tout patient sous méthotrexate ou biologique, les vaccins vivants sont à proscrire.
- Les vaccins inactivés peuvent être recommandés en toute sécurité.

### A PROPOS DE LA GROSSESSE : QUOI RECOMMANDER ?

*Situation clinique V : Une patiente de 25 ans que vous suivez conjointement avec son rhumatologue désire devenir enceinte. Elle prend pour son arthrite de l'hydroxychloroquine 400 mg DIE, du MTX 25 mg aux semaines et de l'etanercept 50 s/c aux semaines. Elle vous demande conseil. Qu'allez-vous lui répondre ?*

L'arthrite affecte particulièrement les jeunes patientes en âge de procréer. Les questions relatives à une grossesse éventuelle surviennent assez couramment au cours du suivi de ces patientes, particulièrement en ce qui touche à l'usage de médication en grossesse et à l'évolution de la maladie pendant la gestation. L'évaluation de la patiente en vue d'une éventuelle grossesse n'est évidemment pas la responsabilité du médecin de famille, mais certains conseils peuvent être donnés. Les recommandations concernant l'usage des médicaments durant la grossesse sont généralement basées sur des rapports anecdotiques puisque leur innocuité a rarement été évaluée.

D'abord, il faut savoir que l'influence d'une grossesse sur la maladie varie selon le diagnostic en cause. Il est assez courant de constater que l'activité inflammatoire de l'arthrite rhumatoïde s'atténue en grossesse, particulièrement au troisième trimestre. À l'inverse, d'autres maladies comme le lupus érythémateux disséminé ou le syndrome de Sjögren sont associées

à des complications obstétricales maternelles et fœtales qui peuvent même nécessiter un suivi en clinique de grossesse à risque. Il est important que la patiente puisse en discuter ouvertement avec son rhumatologue afin de prendre une décision éclairée quant à la décision d'avoir ou non un enfant.

Le MTX est un médicament extrêmement tératogène : toute patiente susceptible d'avoir un enfant doit utiliser une méthode contraceptive adéquate. Une patiente qui désire une grossesse doit cesser le MTX pour une période allant de deux à trois mois (ou cycles menstruels) avant la conception<sup>9</sup>. Si par malheur, elle devient enceinte sous MTX, ce dernier doit être cessé immédiatement. Dans la majorité des cas, un avortement spontané surviendra au premier trimestre, dû à des malformations fœtales importantes. Il n'existe pas de recommandations absolues quant à l'interruption de grossesse dans ce contexte : selon la littérature, le risque de malformations congénitales chez les fœtus exposés tôt durant la grossesse serait probablement moins de 9 %<sup>10</sup>. Dans ce contexte, l'interruption éventuelle de la grossesse est une décision à prendre entre le médecin de famille, le gynécologue, le rhumatologue et la patiente.

L'hydroxychloroquine peut être continué durant la grossesse, surtout si le risque de réactivation de la maladie est grand. En effet, il ne semble pas y avoir de risque de toxicité fœtale lorsque la médication est utilisée à la dose standard<sup>11</sup>.

La sulfasalazine et l'imuran sont des médications jugées sécuritaires en grossesse. De nombreux cas de patientes souffrant de maladie inflammatoire intestinale traitée par sulfasalazine en grossesse avec une évolution favorable ont été rapportés.

Dans le cas de thérapies biologiques, l'expérience clinique est moindre, de par la nouveauté de ces agents. Quelques malformations fœtales ont été rapportées, sans que l'on puisse statuer sur l'implication réelle des biologiques. La prudence dicte donc de recommander la suspension du traitement avant la conception. La décision de poursuivre le traitement chez une patiente qui devient enceinte dépend de la préférence de la patiente en tenant compte du risque et du bénéfice de chacun des biologiques<sup>12</sup> (Tableau 5).

Très peu de données scientifiques sont disponibles quant à la question de l'effet du traitement chez l'homme désirant concevoir un enfant. On sait que la sulfasalazine entraîne une oligospermie réversible, mais n'est pas associée à un taux de malformations accru. Pour les autres agents, faute de données scientifiques pertinentes, les mêmes recommandations que chez la femme sont prodiguées.

## A PROPOS D'UNE CHIRURGIE ÉLECTIVE : QUOI RECOMMANDER ?

*Situation clinique VI : Monsieur Choquette, souffrant de PAR, est maintenant en rémission depuis qu'il est sous méthotrexate et un agent biologique. Il doit subir une intervention chirurgicale élective le mois prochain. Y a-t-il lieu d'interrompre ses traitements en vue de la chirurgie ?*

Les agents biologiques étant associés à une augmentation du risque infectieux, il est prudent de recommander au patient d'interrompre son traitement biologique avant de subir une chirurgie élective. La durée de l'arrêt du traitement peut varier en fonction de la demi-vie spécifique de chaque biologique, mais on recommande habituellement de le cesser 2 à 4 semaines avant la procédure chirurgicale. Le biologique peut généralement être repris en postopératoire, lorsque la cicatrice chirurgicale semble en bonne voie de guérison<sup>13</sup>.

Ces recommandations prudentes réfèrent évidemment à un contexte de chirurgie élective. Dans un contexte de chirurgie urgente, le traitement biologique doit être interrompu dès que possible mais mis à part une augmentation du risque de développer une infection postopératoire, le biologique n'interfère pas sur l'évolution postchirurgicale.

Concernant l'utilisation des agents de rémission de l'arthrite en période péri-opératoire, le méthotrexate peut être poursuivi comme à l'habitude. Il n'y pas d'évidence que ce médicament interfère avec la guérison postopératoire

## A PROPOS DES RISQUES DE CANCER ET BIOTHÉRAPIE : QUOI DIRE ?

*Situation clinique VII : Monsieur Morin souffre d'arthrite psoriasique. Il fut traité par sulfasalazine et méthotrexate avec une réponse partielle. Son rhumatologue lui conseille un agent biologique, mais il est craintif : il a vu sur l'internet qu'il y avait possiblement un lien entre la survenue de cancer et les agents biologiques. Qu'en est-il réellement ?*

Cette question est souvent évoquée de la part du patient qui s'informe sur cette gamme de traitement. Dès la mise en marché des agents biologiques, une importante préoccupation liée à leur usage était de savoir s'ils pouvaient accroître le risque de néoplasies. Une attention particulière fut apportée à la survenue de lymphomes. Or, avec un nombre grandissant de patients exposés à ces traitements, on peut dire que si le risque existe, il est certainement très faible puisque de nombreuses études de suivi se sont montrées rassurantes à cet effet. Il n'y a pas d'évidence à date que l'usage d'un agent biologique peut accroître le risque de survenue de lymphome<sup>14</sup>. Il en est de même concernant les tumeurs solides.

### Innocuité des agents biologiques en grossesse

TABLEAU 5

Anti-TNF	Tolicizumab	Abatacept	Rituximab
<b>Classe B*</b> : Infliximab Adalimumab Etanercept	<b>Classe C**</b>	<b>Classe C</b>	<b>Classe C</b>
<b>Aucune donnée</b> : Golimumab Certolizumab	Recommandé d'éviter son utilisation durant la grossesse et l'allaitement	Recommandé d'éviter son utilisation durant la grossesse et l'allaitement	Recommandé d'éviter son utilisation durant la grossesse et l'allaitement

\* Aucune évidence de risque chez l'humain dans les études contrôlées

\*\* Le risque ne peut être exclu

## CONCLUSION :

En conclusion, nous espérons que cet article vous aura permis de vous familiariser avec les différents traitements utilisés dans le traitement des arthropathies inflammatoires et de vous permettre de mieux comprendre les points importants à tenir compte dans le suivi de vos patients qui en bénéficient.

## RÉFÉRENCES

1. Clin Exp Rheumatol. 2009 Nov-Dec; 27(6) : 1017-25
2. J Rheumatol. 2004 Sep; 31(9) : 1727-31.
3. N Engl J Med. 1997; 337(3) : 141-7.
4. Rheumatology (Oxford). 2003; 42(5) : 617-21
5. JAMA. 2006; 295 (19) : 2275 - 85
6. Ann Rheum Dis. 2008 May; 67(5) : 713-6. Epub 2007 Oct 26
7. Rheumatology (Oxford). 2006 Jan; 45(1) : 106-11. Epub 2005 Nov 15.
8. Semin Arthritis Rheum. 2004 Feb; 33(4) : 283-8.
9. Uptodate 2010 V 18.3
10. Arthritis Res Ther. 2006; 8(3) : 209
11. J Rheumatol. 1996; 23(10) : 1715-8
12. Lacy, CF, Armstrong, LL, Goldman, MP, Lance, LL. Lexi-Comp Drug Information Handbook, 19<sup>th</sup> Edition. Hudson, OH : Lexi-Comp, 2010.
13. Lee et al. Orthopaedics, avril 2010 | Vol 33 • N° 4
14. J Asking et al. Ann Rheum Dis 2009; 68 : 648-653.

Réalisé grâce à un don à l'éducation médicale de :



AMGEN



Bristol-Myers Squibb



Lilly



### Le Rhumatologue

**AMRQ**  
2, Complexe Desjardins, Porte 3000  
C.P. 216, succ. Desjardins  
Montréal QC H5B 1G8

Tél. : 514 350-5136  
Télec. : 514 350-5029

amrq@fmsq.org  
www.rhumatologie.org

### Comité exécutif de l'AMRQ

D<sup>e</sup> Gaëlle Chédeville  
D<sup>e</sup> Denis Choquette  
D<sup>e</sup> Frédéric Morin  
D<sup>e</sup> Anne St-Pierre  
D<sup>e</sup> Sai Yan Yuen

### Comité de rédaction

D<sup>e</sup> Sarah Campillo  
D<sup>e</sup> Angèle Turcotte  
D<sup>e</sup> François Croteau

### Conception et production

Quatuor Communication  
Site internet : quatuor.ca



**FSC**  
Sources Mixtes  
Groupe de produits issu de forêts  
bien gérées, de sources contrôlées  
et de bois ou fibres recyclés.  
Cert. no. SCS-COC-003880  
www.fsc.org  
© 1996 Forest Stewardship Council