



# Comment suivre et optimiser le traitement d'un patient sous anti-TNF ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

## 1. Suivi

Le suivi thérapeutique des patients traités par anti-TNF est clinique et biologique. Il se concentre sur l'efficacité et la tolérance du traitement. On s'assurera que la technique d'injection est correcte si le patient effectue lui-même ses injections.

### 1.1. Quand faut-il évaluer l'efficacité ?

- Pour toutes les indications, les données disponibles suggèrent qu'une réponse clinique est généralement obtenue dans un délai de 12 semaines de traitement. Une interruption du traitement anti-TNF devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 24 semaines de traitement.
- La surveillance de l'efficacité se fera selon les recommandations de prise en charge de la (des) pathologie(s) concernée(s).

### 1.2. Quel suivi de la tolérance ?

- Le suivi clinique de la tolérance est adapté tous les 3 à 6 mois et à tout moment en cas d'événement inattendu. Comme pour tout traitement biologique, il convient d'être attentif aux problèmes infectieux, notamment bactériens, mycobactériens (tuberculose) ou opportunistes, ou aux symptômes susceptibles d'évoquer une néoplasie ou une hémopathie (voir fiches « Infections » et « Néoplasies »).
- Il n'y a pas de surveillance biologique ou immunologique spécifique lors d'un traitement par anti-TNF. Il convient d'évaluer le syndrome biologique inflammatoire, et assurer le suivi biologique du traitement associé (méthotrexate par exemple), selon les recommandations habituelles (voir fiches du CRI « méthotrexate »).
- **La gestion de situations spécifiques ou d'effets secondaires est détaillée dans les différentes fiches du CRI. Concernant la tolérance des traitements anti-TNF, certaines situations sont plus spécifiques de cette classe de biomédicaments.**
  - **Insuffisance cardiaque congestive (ICC) :** De rares cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et de nouvelle survenue d'ICC ont été rapportés avec les anti-TNF. Les anti-TNF peuvent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA) et sont contre-indiqués chez les patients avec une insuffisance cardiaque sévère (classe III/IV de la NYHA) (Voir fiches du CRI « affection cardiovasculaire »).
  - **Surveillance du bilan hépatique :** Une élévation du taux de transaminases est rare, mais possible avec les anti-TNF et impose une surveillance hépatique régulière. Une surveillance régulière des transaminases est conseillée tous les 6 mois si le traitement anti-TNF est donné en monothérapie et selon les recommandations de surveillance sous méthotrexate si le patient est en association (Voir fiches du CRI « troubles digestifs ou anomalies hépatiques »).

- **Surveillance de l'hémogramme** : Le risque de cytopénie sous anti-TNF est très faible et ne justifie pas de surveillance particulière. Le risque de cytopénie n'est pas augmenté par la prise concomitante de méthotrexate. Cependant, les RCP de tous les produits anti-TNF font mention d'anomalies de la NFS (leucopénie, anémie notamment) survenues au cours du développement des molécules. En cas de perturbations de l'hémogramme, la conduite à tenir est proposée dans la fiche « anomalies hématologiques ».

## 2. Quelles données sur l'optimisation du traitement par anti-TNF ?

L'essentiel des données d'optimisation du traitement provient d'études conduites dans la polyarthrite rhumatoïde.

En pratique, deux situations justifient une adaptation de la dose ou une modification de la stratégie d'utilisation :

- 1- une réponse partielle, une récurrence des symptômes en fin de dose avant une nouvelle injection ou une poussée sous traitement,
- 2- une réponse complète et stable prolongée.

### 2.1. Doit-on associer le méthotrexate aux anti-TNF ?

Nous vous proposons de vous référer à la fiche « Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses ».

### 2.2. Peut-on augmenter les doses chez les patients en réponse partielle ?

Deux analyses systématiques de la littérature ont évalué l'efficacité de l'augmentation de doses chez les patients avec réponse partielle <sup>(1, 2)</sup>.

La majorité des études portaient sur l'infliximab, dont deux essais contrôlés randomisés en double insu. Le premier a inclus 141 PR avec réponse partielle (amélioration du DAS28 > 1,2, mais DAS28 encore supérieur à 2,6) après 12 mois d'infliximab à 3 mg/kg/8 semaines <sup>(3)</sup>. Les patients ont été randomisés en 2 groupes : poursuite du traitement à 3 mg/kg ou augmentation à 5 mg/kg. A S28, l'amélioration du DAS28 était similaire dans les 2 groupes (0,65 dans le groupe d'intervention et 0,67 dans le groupe de contrôle). Le second essai a randomisé d'emblée après la 3<sup>ème</sup> perfusion d'infliximab à 3 mg/kg les 327 PR incluses en 3 groupes : 3 mg/kg, 6 mg/kg et 10 mg/kg toutes les 8 semaines, quelle que soit leur réponse à S10 <sup>(4)</sup>. Parmi les patients non répondeurs à S10 (n= 37), le taux de bonne réponse EULAR à S54 était 10 %, 13 % et 9 % dans les groupes 3 mg/kg, 6 mg/kg et 10 mg/kg, respectivement. Le taux de réponse modérée EULAR à S54 était 0 %, 44 % et 91 % dans les groupes 3 mg/kg, 6 mg/kg et 10 mg/kg, respectivement (p<0,001).

Deux études, dont un essai contrôlé, concernaient l'adalimumab <sup>(5, 6)</sup>. Dans les deux cas, l'augmentation de la dose en passant à une injection hebdomadaire n'améliorait pas significativement l'activité de la maladie.

Deux études, dont un essai contrôlé, concernaient l'étaanercept <sup>(5, 7)</sup>. L'essai contrôlé a randomisé en double insu 210 PR en réponse insuffisante à l'étaanercept 50 mg/sem en 2 groupes : poursuite du traitement ou augmentation à 2 injections par semaine. Le taux de réponse DAS28 à la 12<sup>ème</sup> semaine était 35,0 % vs 45,6 % (p=0,387) dans les groupes 50 mg et 100 mg, respectivement.

Ces résultats montrant l'absence ou les faibles bénéfices en termes d'efficacité sont à mettre en perspective avec les coûts. L'augmentation des doses chez les personnes atteintes de PR dans cinq pays européens (Allemagne, France, Royaume-Uni, Espagne et Italie) a été estimée à 51,5-54,4 millions d'euros pour l'adalimumab, 44,8-52,8 millions d'euros pour l'infliximab et 5,8-5,9 millions d'euros pour l'éta-nercept <sup>(8)</sup>.

### 2.3. Quel est le risque de l'arrêt du traitement ?

Une métaanalyse récente de 16 études contrôlées randomisées ou observationnelles a évalué le taux de rechute de la PR après arrêt des anti-TNF <sup>(9)</sup>. Les patients étaient en rémission avant l'arrêt du traitement, pendant des durées variables allant de quelques semaines à plus de 6 mois. Le taux de rechute était de 0,47 (IC95 % : 0,41-0,54).

Une autre métaanalyse incluant de à la fois des études d'arrêt et de réduction de dose des anti-TNF rapporte un taux de rechute de 0,33 (IC 95 % : 0,23 - 0,45) <sup>(10)</sup>.

La progression radiologique en cas d'arrêt des anti-TNF est associée à un plus grand nombre de patients avec progression radiographique par rapport aux patients qui poursuivent le traitement (RR = 1,69 ; IC95 : 1,10 - 2,59) <sup>(11)</sup>. Cette progression structurale est associée aux poussées de la maladie <sup>(12)</sup>.

Les études d'arrêt des anti-TNF dans la spondylarthrite ankylosante sont principalement des études observationnelles <sup>(13)</sup>. La majorité (79 %) des patients ayant arrêté leur anti-TNF ont eu une poussée de la maladie dans un délai médian de 16 semaines (de 6 à 24 semaines).

### 2.4. Peut-on diminuer les doses chez les patients en rémission ?

Les recommandations des sociétés savantes recommandent de réduire les anti-TNF chez les patients avec une PR en rémission prolongée, après avoir réduit la corticothérapie <sup>(14, 15)</sup>. Il en est de même dans la spondyloarthrite axiale et le rhumatisme psoriasique, même si les données solides manquent plus pour ces pathologies <sup>(16-18)</sup>.

#### Données dans la PR

Une métaanalyse de la Cochrane a repris toutes les études de décroissance des anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde <sup>(11)</sup>. Après 3 à 12 mois de rémission ou faible activité de la maladie, il est possible de réduire la dose d'anti-TNF sans aggravation de l'activité de la maladie. La majorité des données concernent l'éta-nercept et l'adalimumab. La différence entre les groupes décroissance et maintien en termes d'activité de la maladie (DAS28) après 26 à 52 semaines est de 0,06 (IC95 % : -0,11 - 0,24). De même, la décroissance des anti-TNF a peu d'impact sur la fonction (HAQ-DI) avec une différence de 0,09 (IC95 % : 0,00 - 0,19) entre les 2 groupes.

Cependant, la décroissance des anti-TNF pourrait faiblement augmenter la proportion de patients avec progression radiographique minimale <sup>(11)</sup>.

#### A quels patients PR proposer une décroissance des anti-TNF ?

Il n'y a pas de consensus définitif, mais les données suggèrent que les patients en rémission prolongée sont les meilleurs candidats, la rémission étant le plus souvent définie par le critère DAS28<2,6, c.-à-d. qu'il ne s'agit pas d'une absence

totale de symptômes. En revanche, la faible activité (low disease activity) ne doit pas être considérée comme une indication de décroissance des anti-TNF <sup>(19)</sup>. Les taux plasmatiques des anti-TNF pourraient aussi être une aide pour guider la décroissance des anti-TNF. En effet, un essai randomisé a montré que les PR en rémission avec un taux d'adalimumab plasmatique  $\geq 8 \mu\text{g/l}$  pouvaient espacer leurs injections de 2 à 3 semaines sans aggravation de l'activité de la maladie <sup>(20)</sup>. Ces résultats ont été confirmés par une analyse du sérum des patients de l'étude STRASS. Il semble intéressant de faire ces dosages à chaque étape de décroissance pour vérifier que les taux plasmatiques restent élevés (adalimumab  $\geq 8 \mu\text{g/l}$ , etanercept  $\geq 5 \mu\text{g/l}$ ) et ne pas poursuivre la décroissance si ce n'est pas le cas <sup>(21)</sup>.

### Données dans la spondyloarthrite axiale

Un essai randomisé ouvert a comparé la décroissance des anti-TNF versus le maintien chez 126 patients en rémission depuis plus de 6 mois <sup>(22)</sup>. A un an, le pourcentage de patients en faible activité (LDA) était 81,3 % et 83,8 % dans les groupes décroissance et maintien, respectivement ( $p = 0,164$ ). Ces résultats confirment ceux d'une revue systématique de la littérature de 2016 qui concluait que la LDA était maintenue chez la majorité des patients après décroissance des doses <sup>(13)</sup>. Dans une étude observationnelle de décroissance des anti-TNF, les SpA axiales avec syndesmophytes avaient une progression structurale plus rapide que ceux sans syndesmophytes <sup>(23)</sup>. Ces données nécessitent confirmation. Une étude contrôlée randomisée avec évaluation structurale est actuellement en cours dans la SpA axiale et le rhumatisme psoriasique comparant les stratégies de décroissance et d'arrêt des anti-TNF <sup>(24)</sup>.

### A quels patients SpA proposer une décroissance des anti-TNF ?

La décroissance a été proposée dans les études à des patients avec un BASDAI  $< 4/10$ , voire avec un BASDAI  $< 2/10$  <sup>(25, 26)</sup>. Les facteurs identifiés comme étant associés au maintien de la LDA à un an sont une CRP normale, l'absence d'arthrite et d'enthésite et le BASFI <sup>(22, 27, 28)</sup>.

### Données de tolérance

Une métaanalyse récente a évalué l'impact de la décroissance des traitements ciblés versus maintien sur le risque d'infections graves et d'effets indésirables graves dans la PR et la SpA axiale <sup>(29)</sup>. Treize essais contrôlés (9 dans la PR et 4 dans la SpA) ont été inclus avec un suivi de 1 174 années-patients. Le taux d'infection sévère était de 1,7/100 patients-années dans le groupe décroissance versus 2,6/100 p-a dans le groupe maintien (risk difference (RD): 0,01 (IC95 % : 0,00 - 0,02),  $p = 0,13$ ). Le taux d'effet indésirable sévère était 7,4/100 p-a dans le groupe décroissance versus 6,7/100 p-a dans le groupe maintien (RD : 0,00 (IC95 % : - 0,02 - 0,02),  $p = 0,82$ ).

#### En pratique :

- Il n'est pas recommandé d'augmenter les posologies d'anti-TNF en cas de réponse partielle.
- Il n'est pas recommandé d'arrêter brutalement des anti-TNF en cas de rémission.
- Il est possible de faire une décroissance des doses d'anti-TNF chez les patients en rémission prolongée.
- La place des dosages sériques des anti-TNF reste à préciser.

## Références

1. Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernández-Cruz B, Rodríguez-Arbolea L, Navarro-Compán V, Toyos J. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:529-32.
2. Eng G, Stoltenberg MB, Szkudlarek M, Bouchelouche PN, Christensen R, Bliddal H, et al. Efficacy of treatment intensification with adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis: a systematic review of cohort studies with focus on dose. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:144-51.
3. Pavelka K, Jarosová K, Suchý D, Senolt L, Chroust K, Dusek L, et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1285-9.
4. Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, Koike T. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. *Mod Rheumatol*. 2009;19:478-87.
5. Blom M, Kievit W, Kuper HH, Jansen TL, Visser H, den Broeder AA, et al. Frequency and effectiveness of dose increase of adalimumab, etanercept, and infliximab in daily clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1335-41.
6. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26-37.
7. Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, Bingham CO, 3rd, Li J, Louie J, et al. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1921-30.
8. Holden SE, Currie CJ, Lennon M, Reynolds AV, Moots RJ. Cost of dose escalation in people with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors across Europe. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:679-84.
9. Mangoni AA, Al Okaily F, Almoallim H, Al Rashidi S, Mohammed RHA, Barbary A. Relapse rates after elective discontinuation of anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and review of literature. *BMC Rheumatol*. 2019;3:10.
10. Kuijper TM, Lamers-Karnebeek FB, Jacobs JW, Hazes JM, Luime JJ. Flare Rate in Patients with Rheumatoid Arthritis in Low Disease Activity or Remission When Tapering or Stopping Synthetic or Biologic DMARD: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2015;42:2012-22.
11. Verhoef LM, van den Bemt BJ, Van der Maas A, Vriezekolk JE, Hulscher ME, Van den Hoogen FH, et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumour necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5:CD010455.
12. Smolen JS, Pedersen R, Jones H, Mahgoub E, Marshall L. Impact of flare on radiographic progression after etanercept continuation, tapering or withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:153-64.
13. Navarro-Compán V, Plasencia-Rodríguez C, Ve Miguel E, Balsa A, Martín-Mola E, Seoane-Mato D, et al. Anti-TNF discontinuation and tapering strategies in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1188-94.
14. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:685-99.
15. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86:135-50.

16. Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85:275-84.
17. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:978-91.
18. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:700-12.
19. 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;75:1428-37.
20. l'Ami MJ, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Van Vollenhoven RF, Rispens T, Boers M, et al. Successful reduction of overexposure in patients with rheumatoid arthritis with high serum adalimumab concentrations: an open-label, non-inferiority, randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:484-7.
21. Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Petiet C, Fautrel B, Paul S. Tapering without relapse in rheumatoid arthritis patients with high TNF blocker concentrations: data from STRASS study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:e81.
22. Gratacós J, Pontes C, Juanola X, Sanz J, Torres F, Avendaño C, et al. Non-inferiority of dose reduction versus standard dosing of TNF-inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:11.
23. Park JW, Kwon HM, Park JK, Choi JY, Lee EB, Song YW, et al. Impact of Dose Tapering of Tumor Necrosis Factor Inhibitor on Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis. *PLoS One*. 2016;11:e0168958.
24. Michielsens CAJ, Boers N, den Broeder N, Wenink MH, Van der Maas A, Mahler EAM, et al. Dose reduction and withdrawal strategy for TNF-inhibitors in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: design of a pragmatic open-label, randomised, non-inferiority trial. *Trials*. 2020;21:90.
25. Arends S, Van der Veer E, Kamps FB, Houtman PM, Bos R, Bootsma H, et al. Patient-tailored dose reduction of TNF- $\alpha$  blocking agents in ankylosing spondylitis patients with stable low disease activity in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:174-80.
26. Závada J, Uher M, Sisol K, Forejtová Š, Jarošová K, Mann H, et al. A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: a propensity score-matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:96-102.
27. Ziade NR, Baraliakos X. Tapering bDMARDs in axial SpA - what is the current evidence? *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:322-4.
28. Edwards CJ, Fautrel B, Schulze-Koops H, Huizinga TWJ, Kruger K. Dosing down with biologic therapies: a systematic review and clinicians' perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1847-56.
29. Vinson D, Molet-Benhamou L, Degboé Y, Den Broeder A, Ibrahim F, Pontes C, et al. Impact of tapering targeted therapies (bDMARDs or JAKis) on the risk of serious infections and adverse events of special interest in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: a systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:97.