



## Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Anti-inflammatoires non stéroïdiens/corticothérapie

- L'analyse pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucun effet des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ni des corticoïdes sur la clairance des anti-IL6R<sup>(1, 2)</sup>. Chez les patients atteints d'artérite à cellules géantes, aucun effet de la dose cumulée de corticoïdes n'a été observé sur l'exposition au tocilizumab. Il n'existe donc pas de contre-indication à l'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de corticoïdes oraux ou intra-articulaires avec les anti-IL6R. Le tocilizumab ne doit d'ailleurs pas être utilisé sans corticoïde pour le traitement des rechutes aiguës d'artérite à cellules géantes, car l'efficacité dans cette situation n'a pas été établie<sup>(2)</sup>.
- L'utilisation concomitante d'AINS et/ou corticoïdes avec le tocilizumab est associée à un sur-risque de perforation digestive basse<sup>(3, 4)</sup> et d'infection<sup>(5)</sup>. De même, le RCP du sarilumab mentionne le risque majoré de perforation ou d'abcès gastro-intestinal bas chez des patients prenant le sarilumab en association avec des AINS ou des corticostéroïdes. Les données au long cours des études sur le sarilumab confirment cette information<sup>(6)</sup>.
- Il semble donc logique de s'imposer un sevrage en corticoïdes et en AINS lors de l'utilisation d'anti-IL6R pour éviter d'exposer le patient à des effets secondaires de ces molécules. L'impossibilité de sevrer un patient en AINS ou corticoïdes doit faire discuter l'efficacité de l'anti-IL6R, et donc le rapport bénéfice/risque.

### Traitements de fond synthétiques

- Le tocilizumab et le sarilumab peuvent être utilisés en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate (MTX), ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée<sup>(1, 2)</sup>. Le RCP de ces 2 molécules stipule la possibilité de modifier la dose du MTX en cas d'anomalies des enzymes hépatiques (Voir fiche « Conduite à tenir en cas d'anomalies hépatiques ») ou en cas de thrombopénie (Voir fiche « Conduite à tenir en cas d'anomalies hématologiques »). Le RCP du sarilumab mentionne aussi un risque majoré de perforation ou d'abcès gastro-intestinal bas chez des patients prenant le sarilumab en association avec des AINS, des corticostéroïdes ou du MTX<sup>(1)</sup>.
- Pour la Société Française de Rhumatologie (SFR)<sup>(7)</sup> et l'European League Against Rheumatism (EULAR)<sup>(8)</sup>, les anti-IL6R doivent être utilisés préférentiellement en association avec le MTX. Toutefois, ces molécules ont aussi montré une efficacité significative en monothérapie, et devront être privilégiées en cas d'impossibilité d'utiliser un traitement de fond conventionnel, à l'instar des inhibiteurs de JAK.

- Ces recommandations reposent sur plusieurs études dont certaines sont plutôt en faveur de la monothérapie :
  - Le tocilizumab en monothérapie donne des taux de répondeurs proches de ceux obtenus avec l'association au MTX dans les études randomisées<sup>(9, 10)</sup> comme dans les cohortes<sup>(11, 12)</sup>.
  - Par ailleurs les études ADACTA<sup>(13)</sup> et MONARCH<sup>(14)</sup> ont montré, respectivement, une supériorité du tocilizumab et du sarilumab par rapport à l'adalimumab en monothérapie. Dans le registre TOCERRA, l'efficacité et le maintien thérapeutique du tocilizumab en monothérapie sont similaires à ceux des anti-TNF associés au MTX<sup>(12)</sup>.
  - Des études suggèrent un taux plus important d'effets secondaires lorsque le tocilizumab est associé avec un traitement de fond conventionnel<sup>(5)</sup>. Les données au long cours des études sur le sarilumab suggèrent une meilleure tolérance de la monothérapie, à pondérer toutefois par les caractéristiques différentes des patients dans les études en monothérapie ou en association avec le MTX<sup>(14)</sup>.
  - Des études montrent la faible immunogénicité de ces molécules<sup>(15, 16)</sup>.
  - D'autres études sont plutôt en faveur de l'association avec le MTX, notamment celles sur le maintien thérapeutique. En effet, la combinaison d'un anti-IL6R avec le MTX est cliniquement et radiographiquement plus efficace que ce traitement en monothérapie<sup>(9, 17, 18)</sup>, avec un meilleur taux de maintien<sup>(11)</sup>.
- La poursuite du MTX semble au final préférable quand la situation le permet. Toutefois, si la situation ne permet pas de poursuivre un traitement de fond conventionnel, les anti-IL6R font partie des molécules de choix en monothérapie.

## Médicaments ciblés

- Le RCP du tocilizumab et du sarilumab ne mentionne aucune donnée sur l'utilisation de ces molécules avec des anti-TNF ou d'autres traitements biologiques, chez les patients atteints de PR ou d'arthrite juvénile idiopathique. L'utilisation de ces 2 molécules n'est pas recommandée avec d'autres agents biologiques, notamment en raison de l'augmentation possible du risque d'infections, et d'autres interactions pharmacologiques potentielles<sup>(1, 2)</sup>.
- La SFR<sup>(7)</sup>, l'EULAR<sup>(8)</sup> et l'ACR<sup>(19)</sup> ne mentionnent pas la possibilité d'associer des anti-IL6R à d'autres biomédicaments, ou à des inhibiteurs de JAK.
- Une seule étude a observé l'association du tocilizumab avec le rituximab. Les résultats ne sont, à ce jour, pas publiés, mais disponibles sur le site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Ils ont aussi été résumés dans une publication récente<sup>(20)</sup>. Cette étude, NCT00845832, randomisée, multicentrique, a suivi 24 patients pendant 12 mois, mais a dû être arrêtée prématurément. Aucun signal d'alerte n'a pu être identifié, ni d'intérêt en termes d'efficacité clinique.
- L'association d'un anti-IL6R avec un traitement de fond biologique ou avec un inhibiteur de JAK n'est pas recommandée à l'heure actuelle en raison du manque de données. Un risque d'immunosuppression supplémentaire ne peut être exclu. L'utilisation antérieure d'un traitement de fond biologique ou d'un inhibiteur de JAK ne contre-indique pas la prescription d'un anti-IL6R. En pratique courante, l'anti-IL6R sera débuté en respectant un délai correspondant à l'intervalle entre deux prises du dernier biomédicament ou inhibiteur de JAK administré au patient.

## Autres médicaments

- Des études *in vitro* menées sur des cultures d'hépatocytes humains ont mis en évidence que l'IL6 entraînait une réduction de l'expression des isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. Le tocilizumab et le sarilumab normalisent l'expression de ces isoenzymes. Compte tenu de leur demi-vie d'élimination, l'effet de ces molécules sur l'activité des enzymes du CYP450 peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.
- Lors de l'instauration ou lors de l'interruption d'un traitement par tocilizumab ou sarilumab, les patients recevant des médicaments qui sont métabolisés par les isoenzymes CYP450 3A4, 1A2, ou 2C9 (par exemple, l'atorvastatine, la simvastatine, les inhibiteurs calciques, la théophylline, la warfarine, la phénytoïne, la ciclosporine ou les benzodiazépines) nécessitant des ajustements individuels, doivent être contrôlés dans la mesure où la posologie peut devoir être ajustée afin de maintenir l'effet thérapeutique (augmentation de la posologie lors de l'instauration du tocilizumab et diminution une à deux semaines après l'arrêt du tocilizumab)<sup>(1, 2)</sup>. Des taux élevés d'interleukine-6 notamment chez les patients atteints de PR sont susceptibles de diminuer l'activité des CYP, et d'augmenter ainsi les concentrations de médicaments, en comparaison à des sujets sans PR. Le blocage de la voie de signalisation IL6 par les anti-IL6R est susceptible de supprimer l'effet inhibiteur de l'IL6 et de rétablir l'activité des CYP, conduisant ainsi à une diminution des concentrations de médicaments.  
Enfin, une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des élévations des enzymes hépatiques a été observée lorsque des traitements potentiellement hépatotoxiques étaient associés au tocilizumab ou au sarilumab<sup>(1, 2)</sup>.

### En pratique :

- Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation concomitante d'AINS ou de corticoïdes, mais ces médicaments peuvent augmenter le risque infectieux et de perforations digestives basses.
- La monothérapie par anti-IL6R est possible en cas d'intolérance ou de contre-indication aux traitements de fond synthétiques. Toutefois, l'association au méthotrexate a montré une supériorité structurale à long terme chez certains patients, et favorise un meilleur maintien sous traitement.
- L'introduction d'un traitement par anti-IL6R peut diminuer les concentrations de certains médicaments, notamment de la warfarine, l'atorvastatine et la simvastatine, ce qui justifie une réadaptation des doses, ou un changement pour un autre anticoagulant ou une autre statine (rosuvastatine, pravastatine) non métabolisés par le cytochrome p450.

## Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Kevzara® .
2. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .
3. Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2612-7.
4. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:504-10.
5. Lang VR, Englbrecht M, Rech J et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:852-7.
6. Fleischmann R, Genovese MC, Lin Y et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(2):285-88.
7. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019;86:135-50.
8. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan 22. pii: annrheumdis-2019-216655. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655. [Epub ahead of print]
9. Dougados M, Kissel K, Sheeran T et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:43-50.
10. Bijlsma JWJ, Welsing PMJ, Woodworth TG et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet.* 2016;388:343-55.
11. Gabay C, Riek M, Hetland ML et al. Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a European collaborative study. *Ann Rheum Dis.* 2016;7:1336-42.
12. Lauper K, Nordstrom DC, Pavelka K et al. Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic disease-modifying antirheumatic drug: analyses from the pan-European TOCERRA register collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1276-82.
13. Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381:1541-50.
14. Burmester GR, Lin Y, Patel R et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:840-7.
15. Wells AF, Parrino J, Mangan EK et al. Immunogenicity of Sarilumab Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Were Inadequate Responders or Intolerant to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Rheumatol Ther.* 2019;6:339-52.
16. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:803-9.

17. Burmester GR, Rigby WF, Van Vollenhoven RF et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1279-84.
18. Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1917-23.
19. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1-26.
20. Boleto G, Kanagaratnam L, Drame M, Salmon JH. Safety of combination therapy with two bD-MARDs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49:35-42.