

## NOUVEAUTES DANS LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

De nouvelles molécules ont été récemment proposées comme inducteurs de rémission («*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*» ou DMARDs): le léflunomide et les anti-TNF étanercept et infliximab. Le léflunomide ne semble pas plus efficace que les autres inducteurs de rémission et comporte un risque élevé d'effets indésirables parfois graves, notamment d'hépatotoxicité. L'étanercept et l'infliximab ont donné des résultats encourageants tant en ce qui concerne l'évolution clinique que radiologique. Leur efficacité et leur innocuité à long terme ne sont cependant pas encore connues, et leur place est actuellement encore limitée.

La polyarthrite rhumatoïde est une affection chronique qui se caractérise par l'inflammation et la déformation de plusieurs articulations avec, en outre, un risque de complications extra-articulaires. La gravité de l'affection varie d'un sujet à l'autre, mais elle est associée à long terme à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Le traitement symptomatique fait appel à des anti-inflammatoires non stéroïdiens, et éventuellement à des corticostéroïdes. Le traitement inducteur de rémission est instauré dans le but de ralentir l'évolution de la maladie mais ses effets à long terme ne sont pas bien connus [voir aussi Folia de novembre 1999 et d'octobre 1996]. Parmi les inducteurs de rémission ("*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*" ou DMARDs), le méthotrexate apparaît comme le traitement de référence. Récemment, de nouveaux traitements immunosuppresseurs ont été proposés pour le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde: le léflunomide et deux anti-TNF (*Tumor Necrosis Factor*), l'étanercept et l'infliximab.

### Léflunomide

Le léflunomide est un immunosuppresseur employé comme inducteur de rémission pour le traitement par voie orale de la polyarthrite rhumatoïde. Dans deux études comparatives avec le méthotrexate, le léflunomide n'a pas été plus efficace tant en ce qui concerne les critères cliniques que radiologiques. Dans une autre étude, aucune différence quant à l'efficacité clinique n'a été observée entre le léflunomide et la sulfasalazine. L'expérience clinique avec le léflunomide reste limitée et il n'est pas établi si son efficacité varie en fonction de la gravité de la polyarthrite rhumatoïde.

En ce qui concerne les effets indésirables, ceux-ci ont été plus fréquents dans ces études comparatives, avec le léflunomide qu'avec le méthotrexate et la sulfasalazine. Les plus fréquents ont été: nausées, diarrhée, élévation de la tension artérielle, élévation des enzymes hépatiques, troubles hématologiques, alopecie, rash et autres troubles cutanés. Le léflunomide est tératogène chez l'animal; un traitement contraceptif est dès lors recommandé pendant toute

la durée du traitement ainsi que pendant deux ans après l'arrêt de celui-ci. La longue demi-vie de son métabolite actif (environ 2 semaines) constitue un inconvénient en cas d'apparition d'effets indésirables. Son association à d'autres antirhumatismaux est déconseillée en raison du risque accru d'effets indésirables. Dans un communiqué, l'Agence européenne du médicament a récemment attiré l'attention sur le risque de réactions hépatiques graves voire fatales avec le léflunomide: 296 cas d'hépatotoxicité dont 129 graves ont en effet déjà été rapportés. La plupart sont apparus dans les 6 premiers mois de traitement. Il est dès lors déconseillé d'associer le léflunomide à un autre traitement hépatotoxique, et un suivi régulier de la fonction hépatique est recommandé à raison d'une fois par mois pendant les 6 premiers mois, puis tous les 2 mois.

## Anti-TNF

L'étanercept et l'infliximab sont deux immunosuppresseurs dirigés contre le TNF (*Tumor Necrosis Factor*), une cytokine impliquée dans le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde. Deux études récentes, randomisées contrôlées, à large échelle, ont donné des résultats encourageants.

- Dans une étude, l'*étanercept*, administré par voie sous-cutanée à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis moins de 3 ans, a eu un effet plus rapide et plus marqué que le méthotrexate sur l'évolution clinique ainsi que sur les signes radiologiques. L'*étanercept* semblait aussi entraîner moins d'effets indésirables que le méthotrexate [*New Engl. J. Med.* **343**, 1586-1593 (2000)].

- Dans une autre étude, l'*infliximab* par voie intraveineuse en association au méthotrexate per os a été plus efficace sur l'évolution clinique ainsi que sur les signes radiologiques que le méthotrexate seul. De plus, l'association de ces deux médicaments fut bien supportée. [*New Engl. J. Med.* **343**, 1594-1602 (2000)].

Les effets indésirables le plus souvent rapportés avec les anti-TNF sont des réactions au site d'injection et des infections mineures des voies respiratoires supérieures; des céphalées, des vertiges et des troubles gastro-intestinaux ont aussi été signalés. Des réactions d'hypersensibilité retardée ont été rapportées avec l'infliximab. L'*étanercept* a été associé dans de rares cas à des effets indésirables graves tels pancytopénie, anémie aplastique et syndrome de démyélinisation. Des cas de réactivation de tuberculose ainsi que des infections opportunistes ont été rapportés chez des patients traités par un anti-TNF. L'*étanercept* et l'infliximab sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement. Etant donné la lente élimination de l'infliximab, une contraception est recommandée pendant au moins 6 mois après l'arrêt de celui-ci.

Bien que ces médicaments apportent de nouveaux espoirs dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, on ne dispose pas encore de données quant à leur efficacité et leur innocuité à long terme. Le coût élevé de ces médicaments pose également des problèmes. Pour le moment, l'utilisation de ces

anti-TNF est réservée au traitement des formes graves de polyarthrite rhumatoïde évolutive ne répondant pas suffisamment à au moins deux autres inducteurs de rémission, y compris le méthotrexate. On ne dispose pas d'études comparatives entre eux ou avec d'autres nouveaux immunosuppresseurs.

- D'après Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. *La Revue Prescrire* **20**, 759-768 (2000)  
H. Gebben et G. Olsder: Reumatoïde artritis, een farmacologisch progressieve aandoening. *Pharma Selecta* **16**, 133-136 (2000)  
Etanercept and infliximab for rheumatoid arthritis. *Drug and Therapeutics Bulletin* **39**, 49-52 (2001)  
Léflunomide et polyarthrite rhumatoïde. *La Revue Prescrire* **20**, 723-727 (2000)  
Atteintes hépatiques graves sous léflunomide. *La Revue Prescrire* **21**, 359 (2001)  
J. Klippel: Biologic therapy for rheumatoid arthritis. *New Engl. J. Med.* **343**, 1640-1641 (2000)

## Noms de spécialités

Etanercept: Enbrel

Infliximab: Remicade (enregistré mais non commercialisé)

Léflunomide: Arava

---

## EN BREF

- Les principaux effets indésirables du disopyramide (DIRYTMIN, RYTHMODAN), un antiarythmique de classe I, sont liés soit à ses effets anticholinergiques (troubles de l'accommodation, rétention urinaire,...), soit à ses effets arythmogènes; des hypoglycémies ont aussi été décrites. *La Revue Prescrire* [**21**, 357 (2001)] a attiré récemment l'attention sur le risque d'**interactions entre le disopyramide, et certains macrolides**. Plusieurs cas de troubles graves du rythme cardiaque ont été observés en cas de prise concomitante de disopyramide et d'érythromycine, de clarithromycine ou d'azithromycine, et deux cas d'hypoglycémie grave avec coma ont été rapportés chez des patients traités par le disopyramide et la clarithromycine. Le mécanisme de ces interactions entre le disopyramide et les macrolides n'est pas bien connu, mais une inhibition par certains macrolides d'une enzyme impliquée dans le métabolisme du disopyramide a été évoquée. Etant donné qu'une inhibition du CYP3A4 a été suggérée, la prudence est aussi recommandée en cas d'administration du disopyramide avec d'autres inhibiteurs connus du CYP3A4, tels le ritonavir ou le kétoconazole, bien qu'aucune observation d'effet indésirable n'ait été rapportée avec ces associations.