



## Conduite à tenir en cas de... anti-TNF $\alpha$ chez le sujet âgé

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Il n'y a pas lieu d'envisager une contre-indication aux médicaments anti-TNF $\alpha$  en raison d'un âge avancé.

La décision d'instauration du traitement repose sur le rapport entre le bénéfice à attendre, qui pourrait être plus faible dans la PR, en particulier au-delà de 75 ans, et le risque de complications potentielles qui pourrait être plus important que chez des sujets plus jeunes. La décision d'instauration du traitement repose également sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque des anti-TNF $\alpha$  en regard de celui des alternatives thérapeutiques, en particulier de la corticothérapie générale.

Une attention particulière sera donc portée au sujet âgé lors de l'instauration du traitement sur le respect strict des contre-indications et des précautions d'emploi (voir fiche «bilan pré-thérapeutique») mais aussi lors du suivi visant surtout au dépistage précoce et à une prise en charge adaptée des éventuelles infections (voir fiches « infections »).

### Pharmacocinétique

Les concentrations sériques d'étanercept ont été analysées dans le cadre des études de pharmacocinétique. La clairance et le volume estimés chez les patients âgés de 65 à 87 ans étaient comparables aux estimations obtenues chez les patients âgés de moins de 65 ans. Les mentions légales précisent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire avec l'étanercept chez les sujets de plus de 65 ans.

De même, l'âge a semblé avoir peu d'effet sur la clairance de l'adalimumab et aucune adaptation posologique n'est préconisée dans les mentions légales de ce traitement pour le sujet âgé (1).

Les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab n'ont pas été étudiés chez le patient âgé. Aucune différence majeure liée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques pour ce qui concerne la clairance ou le volume de distribution. Les mentions légales précisent qu'aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez le sujet de plus de 65 ans (2).

Les mentions légales concernant le golimumab précisent qu'aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez le sujet de plus de 65 ans (3).

Les mentions légales concernant le certolizumab pegol précisent qu'aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez le sujet de plus de 65 ans, et que les études pharmacocinétiques n'ont pas noté d'effet de l'âge chez 78 patients atteints de PR et âgés de plus de 65 ans (4).

Il n'existe pas de recommandation officielle pour l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  chez le sujet âgé (5).

	Etanercept†	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab pegol
Sujet > 65 ans	aucun ajustement posologique				

### Essais thérapeutiques

L'analyse post hoc des essais thérapeutiques réalisés dans la PR a montré que :

- L'efficacité d'un traitement par étanercept chez les patients âgés d'au moins 65 ans est comparable (6), ou a tendance à être un peu moins robuste que celle observée chez les sujets plus jeunes (7), mais elle reste significative et se maintient pendant au moins 6 ans dans les populations de patients âgés avec PR très active (7). Malgré un handicap fonctionnel plus sévère chez les patients âgés lors de la mise sous étanercept que chez les patients plus jeunes, l'amélioration du handicap est comparable dans les deux tranches de population (7, 8).
- L'efficacité structurale de l'étanercept est comparable chez les sujets âgés et chez les patients plus jeunes, et son association au méthotrexate est cliniquement et fonctionnellement plus efficace que le méthotrexate en monothérapie (7).
- Le taux de complication sévère, d'infection sévère et de néoplasie sous étanercept a tendance à être plus important chez les sujets âgés de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes (6, 7). Néanmoins, le taux de complications ne diffère pas entre les patients âgés sous anti-TNF $\alpha$  et les patients âgés sous placebo ou sous méthotrexate (7).
- Une analyse poolée de 18 essais thérapeutiques réalisés avec l'étanercept dans la PR, de 2 dans la SA et de 2 au cours du rhumatisme psoriasique a inclus les données de 4322 patients représentant une exposition de 5895 patients années (9). Les patients âgés de moins de 65 ans traités par étanercept avaient tendance à avoir davantage d'effets indésirables sévères que ceux traités par placebo ou méthotrexate (14,3% versus 4%). De même, les patients âgés de plus de 65 ans traités par étanercept avaient tendance à avoir davantage d'effets indésirables sévères que ceux traités par placebo ou méthotrexate (29% versus 17,6%). Par contre, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les sur-risques que les patients soient âgés de plus de 65 ans ou de moins de 65 ans. De même, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'incidence des effets indésirables, des événements infectieux, des infections médicalement sévères, des néoplasies ni des décès chez les patients âgés d'au moins 65 ans par rapport aux sujets plus jeunes.

- L'efficacité thérapeutique avec l'adalimumab est comparable chez les patients âgés et chez ceux plus jeunes (10). L'efficacité structurale est supérieure à celle du placebo chez les sujets âgés.

Les mentions légales précisent que dans les essais de phase III évaluant le golimumab dans la PR, la SA et le rhumatisme psoriasique, il n'a pas été observé d'augmentation du risque d'effets indésirables, effets indésirables sévères ou d'infections chez les 155 sujets de plus de 65 ans, par rapport aux sujets plus jeunes.

Les mentions légales précisent que dans les essais thérapeutiques évaluant le certolizumab pegol, il y avait une apparente augmentation du risque infectieux chez les sujets de plus de 65 ans, en comparaison avec les sujets plus jeunes.

#### Etudes de cohortes rhumatologiques

##### Tolérance

Dans certaines études de cohorte, l'âge moyen des patients développant des infections sévères était plus élevé que la moyenne des patients sous anti-TNF $\alpha$  (11), et les patients âgés de plus de 70 ans avaient 6 fois plus de risques d'interrompre l'infliximab en raison d'une infection sévère que les patients plus jeunes (18,2 versus 2,8%,  $p=0,08$ ), même si le taux de maintien thérapeutique était comparable dans les 2 groupes (12). Chez les patients atteints de PR traités par anti-TNF $\alpha$  au Royaume-Uni, l'âge était un facteur associé au risque d'infection sévère (RR ajusté = 1,19 par décennie (13)). Dans une cohorte de plus de 1000 patients atteints de PR, dont 311 de plus de 65 ans, l'anti-TNF $\alpha$  était arrêté plus souvent pour effet indésirable sérieux chez les sujets de plus de 65 ans (21,8 vs 16,9%) (14).

Cependant, ces résultats n'ont pas été retrouvés dans d'autres cohortes : des analyses complémentaires réalisées à l'aide de la cohorte britannique, enrichie de plusieurs milliers d'observations, retrouvaient une augmentation du risque d'infection sévère avec le vieillissement, mais de manière comparable chez les patients traités ou non par anti-TNF $\alpha$  (15). Dans une population de patients de plus de 65 ans débutant un nouveau traitement pour PR, le risque d'infection bactérienne sous anti-TNF $\alpha$  n'était pas augmenté en comparaison avec le méthotrexate en monothérapie (16). Dans une cohorte de plus de 1500 patients atteints de PR traités par anti-TNF $\alpha$ , dont 344 de plus de 65 ans, il n'y avait aucune différence entre les sujets de plus ou moins de 65 ans en ce qui concerne les causes d'arrêt du traitement, sauf en ce qui concerne les cancers (2 dans le groupe plus de 65 ans versus aucun dans l'autre groupe,  $p=0,05$ ) (17). Dans une cohorte hollandaise de 730 patients atteints de PR (196 de plus de 65 ans) débutant un traitement anti-TNF $\alpha$ , il n'y avait pas de différence entre sujets âgés de moins de 45 ans, de 45 à 65 et de plus de 65 ans en ce qui concerne les causes d'arrêt et les effets indésirables sérieux (18).

## Efficacité

Dans une cohorte de plus de 1000 patients, dont 311 de plus de 65 ans, l'anti-TNF $\alpha$  était aussi efficace chez les sujets de plus de 65 ans que chez les plus jeunes en termes d'effet sur l'activité de la maladie (14).

Dans une cohorte de plus de 1500 patients traités par anti-TNF $\alpha$ , dont 344 de plus de 65 ans, l'efficacité de l'anti-TNF $\alpha$  était la même entre les groupes de plus ou moins 65 ans en ce qui concerne la variation du DAS28 (résultats identiques en séparant les sujets âgés en 65-70 ans, 70-75 ans et plus de 75 ans), avec cependant un peu moins de bonnes réponses EULAR (7,2 versus 11,2%) et un peu plus d'absences de réponse (51,5 versus 60,2%) chez les sujets de plus de 65 ans. L'efficacité de l'anti-TNF $\alpha$  sur l'invalidité était moindre chez les sujets de plus de 75 ans (17).

Dans une cohorte hollandaise de 730 patients (196 de plus de 65 ans) débutant un anti-TNF $\alpha$ , les bonnes réponses au traitement et les rémissions étaient plus fréquentes chez les sujets jeunes (OR pour bonne réponse = 2,92 et 1,91 pour les sujets de moins de 45 ans et entre 45 et 65 ans versus ceux de plus de 65 ans; OR pour rémission = 5,31 et 2,35 pour les sujets de moins de 45 ans et entre 45 et 65 ans versus ceux de plus de 65 ans), et l'amélioration de l'invalidité et de la qualité de vie étaient moins importantes chez les sujets de plus de 65 ans (18).

## Références

1. Résumé des Caractéristiques Produit Humira® .
2. Résumé des Caractéristiques Produit Remicade® .
3. Résumé des Caractéristiques Produit Simponi® .
4. Résumé des Caractéristiques Produit Cimzia® .
5. Ornetti P, Chevillotte H, Zerrak A, *et al.* Anti-Tumour Necrosis Factor- Therapy for Rheumatoid and Other Inflammatory Arthropathies. *Drugs Aging* 2006;23:855-60.
6. Fleischmann RM, Baumgartner SW, Tindall EA, *et al.* Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol* 2003;30:691-6.
7. Bathon JM, Fleischmann RM, Van der Heijde D, *et al.* Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:234-43.
8. Schiff MH, Yu EB, Weinblatt ME, Moreland LW, *et al.* Long-term experience with etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly and younger patients: patient-reported outcomes from multiple controlled and open-label extension studies. *Drugs Aging* 2006;23:167-78.
9. Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, *et al.* Long-term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2006;65:379-84.
10. US Food and Drug administration, Center for Drug Evaluation and Research, Product Approval Information – Licensing Action. Clinical Review, Adalimumab (Humira), Abbott, Biologic Licensing Application, STN 125057. Approved: Decembre 31, 2003. Internet. Available from: <http://www.fda.gov/cder/biologics/review/adalabb123102r1p2.pdf>
11. Cairns AP, Taggart AJ. Anti-tumour necrosis factor therapy for severe inflammatory arthritis: two years of experience in Northern Ireland. *Ulster Med J* 2002;71:101-5.
12. Chevillotte-Maillard H, Ornetti P, Mistrih R, *et al.* Survival and safety of treatment with infliximab in the elderly population. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:695-6.

13. Dixon WG, Watson K, Lunt M, *et al.* Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368-76.
14. Filippini M, Bazzani C, Favalli EG, *et al.* Efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor in elderly patients with rheumatoid arthritis : an observational study. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:90-6.
15. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, *et al.* Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* 2010 Jul 31. [Epub ahead of print]
16. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, *et al.* Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1754-64.
17. Genevay S, Finckh A, Ciurea A, *et al.* Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;57:679-85.
18. Radivits BJ, Kievit W, Fransen J, *et al.* Influence of age on the outcome of anti-TNF $\alpha$  therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1470-3.