



Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'initiation d'un traitement par un antagoniste de l'interleukine 1 (IL1), qu'il soit associé à la colchicine, à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), à un traitement de fond conventionnel (DMARD) ou même qu'il soit utilisé en association avec un autre agent biologique, suscite plusieurs questions quant à son efficacité et à sa tolérance. Les recommandations actuelles pour la PR sont d'utiliser les antagonistes de l'IL1 en association avec le méthotrexate (MTX) plutôt qu'en monothérapie. Nous avons ici colligé les résultats décrits en terme d'efficacité et de tolérance de l'association des antagonistes de l'IL1 aux autres traitements de fond conventionnels que le MTX (léflunomide, cyclosporine) ainsi qu'aux autres agents biologiques ayant actuellement l'AMM en France dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Antagonistes de l'interleukine-1 en association avec un AINS ou la colchicine

Un essai randomisé contre placebo testant l'anakinra en monothérapie mais avec prescription concomitante d'un AINS ou de corticoïdes (1), de même qu'un autre essai évaluant l'anakinra en association avec un DMARD et un AINS ou une corticothérapie (2), ainsi qu'une revue de la littérature (3), se sont intéressés à la tolérance du traitement par anakinra au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR). On ne peut en retenir qu'aucune majoration de la toxicité des différents traitements ni qu'aucune modification de leur pharmacocinétique n'a été rapportée lors de l'association d'un AINS à l'inhibiteur de l'IL1. Il est donc possible de poursuivre ou d'initier un traitement par AINS au cours d'un traitement par antagoniste de l'IL1.

De même, 5 cas de patients traités par anakinra (1 adulte et 4 enfants) et un cas d'enfant recevant du canakinumab en association avec de la colchicine au cours de la fièvre méditerranéenne familiale ont été rapportés (4). L'efficacité de cette association a été remarquable sans apparition d'événement indésirable grave, notamment infectieux ou hématologique. Les auteurs de ces observations concluaient même à l'intérêt de maintenir la colchicine lors de l'introduction du traitement par anti-IL1 compte-tenu du fait qu'elle est à l'heure actuelle le traitement de référence de cette maladie, particulièrement dans la prévention de l'apparition d'une amylose rénale de type AA. Mais dans le cas d'un traitement par ces puissants inhibiteurs de cytokines, que sont le canakinumab et l'anakinra, l'expression des enzymes CYP450 pourrait être restaurée (alors qu'elle est inhibée dans les états inflammatoires aigus). Ceci implique une adaptation posologique nécessaire (réduction de la dose d'environ 50%) de la colchicine pour éviter qu'elle devienne toxique car elle utilise le même système enzymatique.

Antagonistes de l'interleukine-1 et traitements de fond conventionnels (DMARDs)

Même si son usage en monothérapie est possible, l'anakinra est actuellement indiqué dans le traitement de la PR en association avec le MTX, chez les patients adultes dont la réponse au MTX seul n'est pas satisfaisante. Plusieurs essais randomisés contre placebo

menés en double aveugle ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'anakinra dans le traitement de la PR en monothérapie et en association avec le MTX. Ainsi, une première étude conduite chez 419 patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX et comparant différentes posologies d'anakinra (de 0,04 à 2 mg/kg) a montré que l'association anakinra/MTX était plus efficace que le MTX seul, et qu'elle était bien tolérée hormis quelques cas de réactions allergiques au niveau des sites d'injection de l'anakinra (5). Une autre étude menée chez 506 patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX, a elle aussi montré la meilleure efficacité de l'association anakinra/MTX par rapport au MTX seul, tout en notant un bon profil de tolérance de cette association, malgré là-encore plusieurs cas d'intolérance cutanée aux sites d'injection de l'anakinra (6).

L'anakinra a aussi été évalué en monothérapie à une posologie de 30, 75 ou 150 mg/j pendant 24 semaines chez 472 patients atteints de PR active. L'anakinra a montré son efficacité sur la prévention de la progression de l'atteinte structurale (7), ainsi que sa bonne tolérance malgré plusieurs cas de réactions allergiques au point d'injection SC du traitement (8). Parmi ces patients, 309 ont été suivis pendant une phase d'extension de l'étude conduite sur 1 an (76 semaines d'exposition au total) où le seul effet secondaire dépendant du traitement par anakinra a été le phénomène d'intolérance au point d'injection. La tolérance au long cours de l'anakinra utilisé en monothérapie était bonne, les interruptions du traitement ayant été majoritairement décidées suite à son inefficacité. Cependant, notons que des cas de neutro- et/ou de thrombopénie n'ont été constatés que sous anakinra (17 patients au total), mais aucun sous placebo (9).

Une méta-analyse a repris les différents effets indésirables décrits dans la littérature au cours de l'association entre différents traitements de fond conventionnels entre eux ou avec une biothérapie, et notamment en association avec un antagoniste de l'IL1 (10). De même, l'efficacité et la tolérance de l'anakinra utilisée comme molécule complémentaire d'un traitement de fond conventionnel ne permettant pas un contrôle suffisant de la PR a été évaluée contre placebo dans un essai ouvert comptant 1.116 patients sous anakinra dont 70 étaient également traités par léflunomide (11), et prospectivement dans une étude ouverte conduite sur 48 semaines (2) et menée chez 48, 42 et 38 patients traités respectivement par MTX, léflunomide et ciclosporine. Dans ce dernier travail, les réponses cliniques évaluées sur la diminution des scores ACR20, 50 et 70 de même que sur celles du DAS28 et de l'index HAQ étaient plus importantes en cas d'association de ces traitements de fond avec l'anakinra même si l'association de l'anakinra à la ciclosporine était moins efficace que celles avec le MTX ou le léflunomide. Cependant, il a été observé des réactions au site d'injection chez 29% des patients traités par anakinra, de même que 17 interruptions de traitement dont 6 pour inefficacité. Aucune infection opportuniste ou événement indésirable grave n'a été observé en associant un DMARD à l'anakinra.

Au total, l'association de l'anakinra avec un traitement de fond conventionnel semble être plus efficace que celui-ci pris seul, tout en étant globalement bien tolérée même si des cas d'intolérance locale à l'injection sont fréquents et qu'il convient de surveiller régulièrement l'hémogramme des patients traités.

Peu d'associations entre les inhibiteurs de l'IL1 et d'autres biothérapies sont rapportées dans la littérature (10). Cependant, on retrouve des études associant l'anakinra à l'etanercept, et également à l'abatacept. Nous rappelons que ces associations à haut risque infectieux ne sont pas à recommander.

Anakinra / Anti-TNF

Des essais d'encadrement de greffe par un traitement combiné anakinra/etanercept chez la souris ont été récemment publiés et montrent un taux de réussite significativement augmenté chez les rongeurs traités par cette association (12). Transposés chez l'homme, ces résultats ouvriraient la voie à une meilleure efficacité des greffes pancréatiques dans le traitement curatif du diabète de type 1.

Chez l'homme, une étude randomisée en double aveugle a évalué pendant 6 mois l'intérêt de l'association de l'anakinra à l'etanercept chez des patients atteints de PR et vierges de toute biothérapie (13). Il n'a pas été observé d'efficacité supérieure de cette association par rapport à l'etanercept seul (31% de réponse ACR50 contre 41% sous etanercept seul, différence non significative). Par contre, la tolérance des 2 biothérapies prises simultanément était plus mauvaise avec notamment une incidence d'infections sévères plus importante (de 3,7 à 7,4% contre 0% sous etanercept seul), de réactions allergiques au site d'injection, et même de neutropénie. Aucune influence sur la pharmacocinétique ou l'immunogénicité des biothérapies n'a été observée en les associant. Compte-tenu de l'absence d'amélioration significative de l'efficacité de l'association anakinra/etanercept par rapport à l'etanercept pris seul, et également de sa plus mauvaise tolérance, cette association n'est pas recommandée actuellement.

Anakinra / Abatacept

Les données de l'étude ASSURE (*abatacept study of safety in use with other RA therapies*) (14), de même que celles retenues dans la littérature (15), qui rapportent notamment 4 cas d'enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique tirant un net bénéfice de l'association anakinra/abatacept, sont actuellement insuffisantes pour en évaluer l'efficacité et la tolérance. Cette association entre l'abatacept et un antagoniste de l'IL1 n'est donc pas recommandée actuellement.

Conclusions

- Dans la PR, les données issues des essais thérapeutiques ont abouti à la recommandation d'utiliser les anti-IL1 en association avec le méthotrexate (MTX) plutôt qu'en monothérapie, même si cette dernière a montré des gages d'efficacité et de tolérance et peut donc être utilisée en recours. L'association des antagonistes de l'IL1 avec un autre traitement de fond conventionnel que le MTX (léflunomide, ciclosporine) a prouvé son efficacité tout en ne posant pas de problème majeur de tolérance. Par contre, l'association d'un anti-IL1 à un autre agent biologique, et en particulier à un anti-TNF, ne peut pas être recommandée actuellement en raison du risque de favoriser l'apparition d'un évènement indésirable infectieux sévère, alors même qu'elle n'a pas fait la preuve d'une amélioration significative du contrôle du rhumatisme.

- Dans les autres indications, il n'y a pas assez de données pour permettre des recommandations pertinentes mais l'association à la colchicine est possible en réduisant la dose de 50%.

Références

1. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-204.
2. Karanikolas G, Charalambopoulos D, Vaiopoulos G, et al. Adjunctive anakinra in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate, or leflunomide, or cyclosporin-A monotherapy: a 48-week, comparative, prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1384-8.
3. Thaler K, Chandiramani DV, Hansen RA, Gartlehner G. Efficacy and safety of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: an update of the Oregon Drug Effectiveness Review Project. *Biologics* 2009;3:485-98.
4. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, et al. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:265-71.
5. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-24.
6. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1062-8.
7. Jiang Y, Genant HK, Watt I, et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 2000;43:1001-9.
8. Bresnihan B, Newmark R, Robbins S, Genant HK. Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1103-11.
9. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, et al. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:2838-46.
10. van Roon EN, van den Bemt PM, Jansen TL, et al. An evidence-based assessment of the clinical significance of drug-drug interactions between disease-modifying antirheumatic drugs and non-antirheumatic drugs according to rheumatologists and pharmacists. *Clin Ther* 2009;31:1737-46.
11. Tesser J, Fleischmann R, Dore R, et al. Concomitant medication use in a large, international, multicenter, placebo controlled trial of anakinra, a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:649-54.
12. McCall M, Pawlick R, Kin T, Shapiro AM. Anakinra potentiates the protective effects of etanercept in transplantation of marginal mass human islets in immunodeficient mice. *Am J Transplant* 2012;12:322-9.
13. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412-9.
14. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-16.
15. Record JL, Beukelman T, Cron RQ. Combination therapy of abatacept and anakinra in children with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis: a retrospective case series. *J Rheumatol* 2011;38:180-1.