



Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Anti-inflammatoires non stéroïdiens/corticothérapie

- Il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de corticoïdes oraux ou intra-articulaires avec les anti-IL17, sécukinumab et ixékizumab ^(1, 2).
- Dans les 5 différents essais cliniques FUTURE ⁽³⁻⁷⁾, entre 15% et 50% des patients ont poursuivi la prise de corticoïdes oraux (≤ 10 mg/j d'équivalent prednisone), avec des doses stables avant et au cours de l'étude. Il n'est pas apparu d'effet indésirable spécifique lors de cette association corticoïdes et sécukinumab. Il en est de même dans les études SPIRIT ^(8, 9), avec aucun effet indésirable identifié lors de l'association de corticoïdes avec l'ixékizumab.
- Une large proportion de patients a aussi poursuivi leur AINS à dose stable dans les 3 études MEASURE ⁽¹⁰⁻¹²⁾, et les études COAST ^(13, 14). Il n'est pas apparu d'effet indésirable spécifique lors de l'association d'AINS avec le sécukinumab ou l'ixékizumab.
- On rappellera toutefois que l'utilisation au long cours des corticoïdes est associée à un sur-risque infectieux, cardiovasculaire et donc à une surmortalité au cours des rhumatismes inflammatoires ^(15, 16). Un sur-risque cardiovasculaire est aussi associé à l'utilisation d'AINS au long cours ^(17, 18), même si leur effet anti-inflammatoire dans les spondyloarthrites pourrait s'avérer bénéfique sur ce même risque ⁽¹⁹⁾.
- Il semble donc logique de s'imposer un sevrage en corticoïdes et en AINS lors de l'utilisation d'anti-IL17 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-IL17, et donc le rapport bénéfice/risque.

Traitements de fond synthétiques

Dans les spondyloarthrites axiales (ankylosante et non-radiographique)

- Il n'y a aucune nécessité d'associer du méthotrexate (MTX), du léflunomide (LEF) ou de la sulfasalazine (SSZ), à un anti-IL17 dans le RCP des différents produits ^(1, 2).
- Pour la Société Française de Rhumatologie (SFR), il n'y a, à ce jour, pas de démonstration d'un intérêt clinique à associer systématiquement un csDMARD à un anti-IL17 dans les formes axiales ⁽²⁰⁾. Lors du passage à un anti-IL17 dans les formes périphériques, il n'y a pas de preuve actuellement pour maintenir le MTX en association. Une telle association n'est pas non plus mentionnée dans les recommandations de l'EULAR ⁽²¹⁾, et n'est pas recommandée dans celle de l'ACR ⁽²²⁾. Il n'y a pas non plus d'indication à rajouter de la SSZ ou du MTX en cas de non-réponse à un anti-IL17.

- Dans les études MEASURE⁽¹⁰⁻¹²⁾, la poursuite d'un traitement par MTZ ou SSZ était autorisée, sous réserve que les doses soient stables. En revanche, les autres traitements synthétiques ont été arrêtés 4 semaines avant la randomisation (8 semaines pour le léflunomide en l'absence de washout). Dans l'étude MEASURE-1⁽¹⁰⁾, 14,8% et 33,4% recevaient un traitement concomitant par MTX ou SSZ, respectivement⁽³⁾. Dans l'étude MEASURE 2⁽¹¹⁾, 11,9% et 14,2% recevaient un traitement concomitant par MTX ou SSZ, respectivement⁽⁴⁾. Aucune donnée d'efficacité et de tolérance du sécukinumab en association avec un traitement de fond synthétique n'est fournie dans ces études^(10, 11), ainsi que plus récemment dans l'étude MEASURE 3⁽¹²⁾.
- Dans les études COAST-V et COAST-W^(13, 14), la poursuite d'un traitement par MTX ou SSZ était autorisée, sous réserve que les doses soient stables. Dans l'étude COAST-W, environ 10% des patients ont été traités par ixékizumab et MTX, et 15% par ixékizumab et SSZ. Aucune donnée d'efficacité et de tolérance de l'ixékizumab en association avec un traitement de fond synthétique n'est fournie dans les études COAST.
- Pour conclure, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation concomitante de MTX ou de SSZ avec un anti-IL17. En revanche, dans les spondyloarthrites axiales, l'intérêt clinique d'associer un anti-IL17 à la SSZ ou au MTX semble marginal.

Dans le rhumatisme psoriasique

- Le RCP du sécukinumab et de l'ixékizumab mentionne la possibilité de prescrire ces molécules seules ou en association avec le MTX^(1, 2).
- Pour la SFR⁽²⁰⁾, lors du passage à un anti-IL17 dans les formes périphériques, il n'y a pas de preuve actuelle pour maintenir le MTX en association. Les dernières recommandations de l'EULAR soulignent que l'intérêt de poursuivre un csDMARD avec un anti-IL17 n'a pas été démontré, mais que leur poursuite n'est pas non plus une erreur⁽²³⁾. Celles de l'ACR n'incitent pas à la prescription de MTX, mais l'évoquent dans certaines situations : patient avec un psoriasis sévère, patient avec une réponse partielle au MTX, ou présence d'une uvéite⁽²⁴⁾.
- Dans les études FUTURE⁽³⁻⁷⁾, entre 40 et 60% des patients étaient traités par sécukinumab en association avec du MTX. Aucune différence significative d'efficacité n'a été rapportée selon l'association ou non du sécukinumab avec le MTX. La tolérance était aussi identique en présence ou non de MTX. On notera seulement que dans l'étude FUTURE 1, sur les 14 patients ayant développé une neutropénie à 2 ans, 11 prenaient aussi du MTX⁽⁸⁾.
- Dans les études SPIRIT-P1 et P2^(8, 9), entre 40 et 55% des patients étaient traités par ixékizumab en association avec du MTX. Aucune différence significative d'efficacité n'a été rapportée selon l'association ou non de l'ixékizumab avec le MTX. La tolérance était aussi identique en présence ou non de MTX.
- Pour conclure, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation concomitante de MTX avec un anti-IL17. En revanche, l'intérêt clinique d'associer un anti-IL17 au MTX semble marginal dans le rhumatisme psoriasique. La faible immunogénicité des anti-IL17 est un autre argument permettant leur prescription en monothérapie.

Médicaments ciblés

- Le RCP des anti-IL17 stipule que la sécurité d'emploi et l'efficacité de ces molécules en association avec d'autres traitements ciblés (biomédicament ou inhibiteur de JAK) n'ont pas été évaluées ^(1, 2).
- La SFR ⁽²⁰⁾, l'EULAR ⁽²³⁾ et l'ACR ⁽²⁴⁾ ne mentionnent pas la possibilité d'associer des anti-IL17 à d'autres biomédicaments, ou à des inhibiteurs de JAK.
- Dans les études FUTURE ⁽³⁻⁷⁾ sur le rhumatisme psoriasique et MEASURE ^(10, 11) sur la spondyloarthrite, plus du 1/4 des patients avaient déjà été traités par un anti-TNF. Le délai dans ces études avant l'introduction du sécukinumab était ≥ 4 semaines en cas de traitement antérieur par étanercept, ≥ 8 semaines avec l'infliximab et ≥ 10 semaines avec l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab.
- Dans les études COAST-W ⁽¹⁴⁾ sur le rhumatisme psoriasique et SPIRIT-P2 ⁽⁹⁾, sur la spondyloarthrite, 100% des patients avaient déjà été traités par un anti-TNF. Le délai dans ces études avant l'introduction de l'ixékizumab était de 5 demi-vies.
- L'association d'un anti-IL17 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-IL17. En pratique courante, l'anti-IL17 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

- Une étude dans le psoriasis en plaques a permis de montrer que l'ixékizumab n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par les enzymes CYP3A4 (tel que le midazolam), CYP2C9 (telle que la warfarine), CYP2C19 (tel que l'oméprazole), CYP1A2 (telle que la caféine) or CYP2D6 (tel que le dextrométhorphan).
- Dans une étude réalisée chez des patients atteints de psoriasis en plaques, aucune interaction n'a été observée entre le sécukinumab et le midazolam (substrat du CYP3A4).

En pratique :

- Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation concomitante d'AINS, de corticoïdes et/ou de traitements de fond synthétiques avec les anti-IL17.
- En revanche, il n'y a pas d'argument en faveur d'un gain d'efficacité des anti-IL17 en association avec les traitements de fond conventionnels, notamment le méthotrexate.
- Il n'est pas recommandé d'associer un anti-IL17 à un autre traitement ciblé en raison du manque de données.

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx® .
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Taltz® .
3. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373:1329-39.
4. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386:1137-46.
5. Nash P, Mease PJ, McInnes IB et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther*. 2018;20:47.
6. Kivitz AJ, Nash P, Tahir H et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab 150 mg with or Without Loading Regimen in Psoriatic Arthritis: Results from the FUTURE 4 Study. *Rheumatol Ther*. 2019;6:393-407.
7. Mease P, van der Heijde D, Landewe R et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:890-7.
8. Mease PJ, Van der Heijde D, Ritchlin CT et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:79-87.
9. Nash P, Kirkham B, Okada M et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:2317-27.
10. Baeten D, Sieper J, Braun J et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015;373:2534-48.
11. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:571-92.
12. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:285.
13. Van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:2441-51.
14. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:599-611.
15. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1101-36.
16. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb 7. pii: anrheumdis-2019-216653. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216653. [Epub ahead of print]

17. Bally M, Dendukuri N, Rich B et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017;357:j1909.
18. Liew JW, Ward MM, Reveille JD et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug use is Associated with Incident Hypertension in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Sep 17. [Epub ahead of print]
19. Braun J, Baraliakos X, Westhoff T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk - a matter of indication. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):285-88.
20. Wendling D, Lukas C, Prati C 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.
21. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:978-91.
22. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1599-1613.
23. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:499-510.
24. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:5-32.