

Personne âgée et le rôle du médecin de famille

## Les traitements biologiques

L'apparition ces dernières années de médicaments biologiques efficaces a bouleversé la prise en charge des maladies rhumatismales inflammatoires. Les personnes âgées sont de plus en plus nombreuses à souffrir de ces pathologies en raison de multiples facteurs et notamment de l'allongement de l'espérance de vie. Elles présentent de plus souvent de multiples comorbidités, une polymédication avec un risque d'interactions médicamenteuses augmenté et des fonctions physiologiques altérées.

Cet article est une revue non exhaustive des données concernant l'usage des médicaments biologiques chez la personne âgée en rhumatologie, se concentrant sur leurs efficacités et la sécurité de l'emploi.

### Traitements biologiques

Le premier traitement biologique a été utilisé en rhumatologie progressivement il y a une quinzaine d'années. Depuis, de nombreux autres ont été testés, validés et remboursés en pratique quotidienne non seulement dans des maladies inflammatoires en rhumatologie, mais également en dermatologie et en gastro-entérologie.

En rhumatologie, ces médicaments sont utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, de l'arthrite psoriasique, de l'arthrite réactionnelle, des connectivites, des vasculites et des maladies inflammatoires systémiques.



Dr méd. Pascal Zufferey  
Lausanne



Dr méd. Alexandre Dumusc  
Lausanne

Actuellement, les médicaments biologiques à disposition en rhumatologie sont les anti-TNF $\alpha$  : infliximab (Remicade<sup>®</sup>), etanercept (Enbrel<sup>®</sup>), adalimumab (Humira<sup>®</sup>), certolizumab (Cimzia<sup>®</sup>), golimumab (Simponi<sup>®</sup>), un anti IL-6 : tocilizumab (Actemra<sup>®</sup>), un bloqueur des voies de co-stimulation CD80/CD86 : abatacept (Orencia<sup>®</sup>), un anti CD-20 : rituximab (MabThera<sup>®</sup>), un anti IL-1 : anakinra (Kineret<sup>®</sup>) et bientôt un anti IL-12/IL-23 : ustekinumab (Stelara<sup>®</sup>). Ils s'administrent soit en perfusion soit par voie sous-cutanée. Leur coût est très élevé (tab. 1), environ 20'000 à 30'000 CHF par année. La prescription de chacun d'entre eux nécessite l'accord préalable du médecin-conseil de l'assurance maladie

du patient. Il existe souvent des limitations d'utilisation variables selon les molécules, comme une utilisation en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne de traitement ou la prescription uniquement par le spécialiste. Dans la polyarthrite rhumatoïde, les biologiques doivent pour la plupart du temps être combinés aux anciens traitements de fond comme le méthotrexate pour développer leur pleine efficacité. Il faut donc tenir compte de cette combinaison, notamment pour la surveillance des effets secondaires.

### Epidémiologie chez la personne âgée

La polyarthrite rhumatoïde présente une prévalence de 1% de la population et 2% chez les patients de plus de 65 ans. 20 à 30% des diagnostics de polyarthrite rhumatoïde sont posés chez des patients âgés de plus de 60 ans. La prédominance féminine est plus faible dans la polyarthrite rhumatoïde des patients de plus de 60 ans (EORA : Elderly Onset Rheumatoid Arthritis) que chez les jeunes. La manifestation initiale de la maladie est souvent plus aiguë, les signes généraux (fièvre, malaise, fatigue) sont plus présents. Les grosses articulations sont plus touchées et les nodules sous-cutanés moins présents. Par contre, la survenue des symptômes à plus de 60 ans n'est pas nécessairement un facteur de mauvais pronostic (1).

La spondylarthrite ankylosante et l'arthrite psoriasique sont généralement diagnostiquées chez les patients de moins de 60 ans. Ces pathologies sont souvent peu ou pas représentées dans les essais cliniques chez les seniors.

### Efficacité et sécurité des médicaments biologiques chez la personne âgée

Il est utile de rappeler que les buts du traitement sont non seulement de soulager les signes et les symptômes mais aussi de stopper la destruction articulaire, de préserver la fonction articulaire et de prévenir la déformation des articulations. Dans ce sens, ces nouveaux traitements ont modifié le pronostic fonctionnel articulaire à long terme, en évitant l'apparition progressive des déformations en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde. Ils diminuent la mortalité en empêchant les défaillances d'organes lors d'atteintes systémiques et en réduisant les complications cardiovasculaires tardives liées à la persistance d'une inflammation chronique dans les maladies rhumatismales inflammatoires. Ils sont donc particulièrement utiles pour les jeunes patients chez qui la maladie inflammatoire risque de perdurer de nombreuses années (2).

Les seniors sont sous-représentés dans les études randomisées et souvent exclus des études en raison des critères stricts d'inclusion et d'exclusion. La majorité des études concernant l'efficacité et la tolérance des traitements biologiques chez les seniors concernent la polyarthrite rhumatoïde et l'etanercept. Une revue concernant ce médicament dans la polyarthrite rhumatoïde (18 études), la spondylarthrite ankylosante (2 études) et l'arthrite psoriasique (2 études) a montré une augmentation des infections

chez les seniors, mais d'une manière comparable entre ceux traités par méthotrexate. Les événements cardiovasculaires ne sont pas augmentés. Les maladies démyélinisantes ne sont présentes que chez les jeunes patients. Les conclusions de cette méta-analyse doivent cependant être pondérées en raison des critères d'inclusion et d'exclusion sévères excluant les patients âgés polymorbides (3 - 5).

Se rapprochant de la pratique quotidienne, les registres nationaux incluant les patients sous traitements biologiques sont instructifs. Une étude suisse récente (Genevay et al.) basée sur la cohorte suisse SCQM, comprenant 7'000 polyarthrites rhumatoïdes, est particulièrement intéressante, car elle est représentative de la pratique clinique quotidienne de notre pays. Un sous-groupe de patients de plus de 65 ans (n=344) a été comparé à ceux de moins de 65 ans (n=1227) traités par médicaments biologiques. On constate une efficacité clinique semblable selon les différents indicateurs utilisés à l'exception d'une non-amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients âgés de plus de 75 ans. Le taux d'arrêt des traitements est similaire entre les deux groupes avec une durée médiane de traitement de 3 ans par anti-TNF $\alpha$ . Chez les seniors, la cause de l'arrêt du traitement est le plus souvent une néoplasie, moins souvent en raison d'une allergie ou d'une intolérance, alors que les infections sont similaires entre les deux groupes (6).

Le registre américain (Medicare, 1995-2003, n=469) ne montre pas d'augmentation des infections bactériennes par rapport au méthotrexate chez les seniors (7). Par contre, une analyse du registre britannique entre 2001 et 2009 (n=7523 patients-années de suivi chez les seniors) objective une augmentation faible, mais significative du risque infectieux chez les seniors surtout dans les six premiers mois de traitement (8).

Il est intéressant de signaler que chez les patients de tous âges, le risque infectieux est le plus élevé lors de l'utilisation concomitante de corticostéroïdes systémiques.

Il n'y a par contre pas de donnée spécifique dans les divers registres comparant les divers médicaments biologiques entre eux chez la personne âgée.

Les recommandations de traitement suisses (SSR), européennes (EULAR) et américaines (ACR) pour la polyarthrite rhumatoïde ne tiennent pas compte de l'âge du patient, mais de l'activité de la maladie évaluée à l'aide de différents outils.

**TAB. 1 Traitements biologiques utilisés en rhumatologie**

Molécule	Nom de marque	Administration	Fréquence (Semaines)	Cible	Coût annuel (CHF)
infliximab	Remicade®	iv	4/8	TNF $\alpha$	26'360
etanercept	Enbrel®	sc	1	TNF $\alpha$	24'520
adalimumab	Humira®	sc	2	TNF $\alpha$	23'430
certolizumab	Cimzia®	sc	2	TNF $\alpha$	20'920
golimumab	Simponi®	sc	4	TNF $\alpha$	23'180
tocilizumab	Actemra®	iv	4	IL-6	22'570
abatacept	Orencia®	sc	4	CD80/CD86	23'530
rituximab	Mab Thera®	iv	24	CD20	11'010 (min)

Coût annuel estimé selon prix du Compendium 2012 pour un patient de 70 kg.  
Coût de l'injection non compris.

## Rôle du médecin de famille

Selon les recommandations de la société suisse de rhumatologie ([www.rheuma-net.ch](http://www.rheuma-net.ch)), les patients rhumatologiques sous traitement biologique doivent au minimum avoir un contrôle annuel chez le spécialiste en situation stable. Il est aussi fortement recommandé que chaque patient soit inclus dans le registre suisse SCQM ([www.scqm.ch](http://www.scqm.ch)).

Le médecin de famille est responsable de référer son patient en cas de suspicion d'arthropathie inflammatoire au rhumatologue qui confirmera le diagnostic et proposera un traitement. De son côté, le médecin de famille peut effectuer le bilan avant le traitement biologique comprenant : formule sanguine complète, créatinine, transaminases, VS, CRP, sérologies HBV, HCV, dépistage HIV, test de Mantoux ou IGRA, RX thorax pour les anti-TNF alpha et l'abatacept. S'ajoute un profil lipidique pour le tocilizumab, le dosage du FR, des anticorps anti-CCP et la mesure des IgG et IgM pour le rituximab. Le suivi des valeurs biologiques aux trois et six mois doit être coordonné entre le rhumatologue et le médecin de famille. Ce dernier doit également être attentif au patient sous traitement biologique à tout événement infectieux, néoplasique ou neurologique. Il doit avoir un seuil de suspicion et de traitement plus bas pour les infections, son patient étant immuno-supprimé.

## Conclusion

L'efficacité des traitements biologiques dans la polyarthrite rhumatoïde et les spondylarthropathies est semblable chez les patients âgés de plus de 65 ans et les plus jeunes. L'incidence des effets indésirables est augmentée chez les personnes âgées par rapport aux plus jeunes, mais ne dépend globalement pas du traitement biologique utilisé, mais plutôt des co-médications, anti-inflammatoires, telles que les corticoïdes ou le méthotrexate.

A notre avis, l'âge du patient ne doit pas interférer dans la décision thérapeutique sur l'instauration d'un traitement biologique. Cependant, la décision doit être prise en considérant les comorbidités du patient, son atteinte fonctionnelle et le pronostic vital à moyen terme. Le dialogue avec le médecin traitant est ici primordial, car c'est lui qui connaît le mieux son patient et son environnement.

## Message à retenir

- ◆ Les personnes âgées souffrent également de rhumatismes inflammatoires, leur proportion est croissante.
- ◆ Les médicaments biologiques sont efficaces, sûrs, mais chers et nécessitent un suivi spécifique.
- ◆ L'efficacité des médicaments biologiques est similaire chez les seniors, et ne présente pas d'augmentation du risque infectieux significative par rapport au traitement habituel (méthotrexate, corticothérapie).
- ◆ La prescription de médicaments biologiques chez les seniors doit tenir compte de l'activité de la maladie, des comorbidités, de l'atteinte fonctionnelle et du pronostic vital à moyen terme.

## Références:

1. Olivieri I, Palazzi C, Peruz G, Padula A. Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis: an update. *Drugs & aging* 2005;22(10):809–22.
2. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish . *Arthritis and rheumatism* 2010;62(1):22–32.
3. Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, Liu T, White B, Peloso P. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65(3):379–84.
4. Fleischmann R, Iqbal I. Risk: benefit profile of etanercept in elderly patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis. *Drugs & aging* 2007;24(3):239–54.
5. Bathon JM, Fleischmann RM, Van der Heijde D, et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2006;33(2):234–43.
6. Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot A-M, Kyburz D, Gabay C. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis and rheumatism* 2007 ;57(4):679–85.
7. 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 and rheumatism* 2007;56(6):1754–64.
8. 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 emph. *Rheumatology (Oxford, England)* 2011;50(1):124–31.

### Dr méd. Pascal Zufferey

Département de l'appareil locomoteur  
Hôpital othopédique  
Avenue Pierre-Decker 4  
1011 Lausanne  
[pascal.zufferey@chuv.ch](mailto:pascal.zufferey@chuv.ch)

### Dr méd. Alexandre Dumusc

Département de l'appareil locomoteur  
Hôpital othopédique  
Avenue Pierre-Decker 4  
1011 Lausanne  
[alexandre.dumusc@chuv.ch](mailto:alexandre.dumusc@chuv.ch)