

## Rhumatologie

# Nouvelles options thérapeutiques en cas d'arthrite psoriasique

Adrian Ciurea

UniversitätsSpital Zürich

Historiquement, le traitement immunosuppresseur de l'arthrite psoriasique (AP) s'est inspiré du traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Ainsi, le méthotrexate est utilisé comme traitement de premier choix dans les deux maladies en cas d'atteinte des articulations périphériques. Les données disponibles pour le méthotrexate [1], mais également pour d'autres traitements de fond conventionnels (sulfasalazine, léflunomide), sont néanmoins nettement plus limitées pour l'AP que pour la PR. Par ailleurs, ces médicaments n'agissent pas sur d'autres manifestations musculo-squelettiques typiques de l'AP, telles que l'enthésite et la dactylite, ni sur les atteintes du squelette axial (arthrite des articulations sacro-iliaques, spondylite). En cas de réponse insuffisante aux traitements de fond conventionnels, les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) ont révolutionné le traitement de l'AP, car ils agissent sur l'ensemble des manifestations de la maladie. Alors que de nombreux nouveaux médicaments biologiques ont une efficacité insuffisante en cas d'AP contrairement à la PR (abatacept, rituximab, tocilizumab), deux médicaments de fond spécifiquement destinés au traitement de l'AP ont été autorisés en 2015 (tab. 1): l'ustékinumab et l'aprémilast.

L'ustékinumab (Stelara®) est un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité protéique p40 des cytokines inflammatoires humaines IL-12 et IL-23. Deux différentes voies intervenant dans la pathogenèse de la maladie

sont ainsi neutralisées. L'efficacité d'une dose de 45 mg, administrée par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines, a été bien documentée dans deux études de phases III ayant inclus près de 1000 patients, avec de nettes améliorations de l'arthrite périphérique, de l'enthésite, de la dactylite et de l'atteinte cutanée [2]. En cas de réponse insuffisante, une augmentation de la dose à 90 mg est possible. Le médicament inhibe non seulement l'inflammation, mais il s'est également avéré avoir une influence positive sur les altérations structurelles au niveau des articulations atteintes. Tout comme les inhibiteurs du TNF, l'ustékinumab est autorisé en cas d'échec des traitements de fond conventionnels (coût annuel: 22156 CHF). Compte tenu des données encore incertaines concernant une action sur les manifestations au niveau du squelette axial, les inhibiteurs du TNF doivent dans un premier temps être privilégiés, du moins dans cette indication. En ce qui concerne le profil de sécurité de l'ustékinumab, les infections légères semblaient légèrement plus fréquentes dans les études réalisées jusqu'à présent, tandis que le risque d'infections sévères n'était pas substantiellement accru par rapport au placebo. Les données de registre nous permettront à long terme de nous faire une idée plus précise de la tolérance du médicament. Actuellement, il convient d'appliquer les mêmes mesures de sécurité que pour les inhibiteurs du TNF: dépistage de la tuberculose latente, du VIH et de l'hépatite B et C.

L'aprémilast (Otezla®) n'est pas un médicament produit par génie génétique et il ne fait donc pas partie des médicaments biologiques. Il appartient au nouveau groupe des traitements de fond synthétiques ciblés oraux (comme le tofacitinib en cas de PR). En tant qu'inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4), il augmente les taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) intracellulaire dans les cellules inflammatoires (lymphocytes T, monocytes), ce qui conduit à une activation de la protéine kinase A. Cette dernière inhibe quant à elle la transcription des gènes des cytokines pro-inflammatoires et active la transcription de médiateurs chimiques anti-inflammatoires. Le médicament est administré par voie orale à une dose de 30 mg deux



Adrian Ciurea

**Tableau 1:** Classification des traitements de fond autorisés en cas d'arthrite psoriasique.

Médicaments de fond synthétiques		Médicaments de fond biotechnologiques	
Médicaments de fond synthétiques conventionnels	Médicaments de fond synthétiques ciblés	Médicaments biologiques originaux	Médicaments biologiques équivalents = biosimilaires
Méthotrexate	Aprémilast (Otezla®)	Inhibiteurs du TNF	
Sulfasalazine		– Adalimumab (Humira®)	
Léflunomide		– Certolizumab (Cimzia®)	
		– Etanercept (Enbrel®)	
		– Golimumab (Simponi®)	
	– Infliximab (Remicade®)		
		Anti-IL12/IL23	
		– Ustékinumab (Stelara®)	

**Tableau 2:** Efficacité relative des médicaments sur les différentes manifestations de l'arthrite psoriasique.

Médicaments de fond	Arthrite psoriasique	Enthésite	Dactylite	Atteinte du squelette axial
AINS	±	±	±	++
Infiltrations de corticoïdes	+	±	+	Arthrite des articulations sacro-iliaques
Méthotrexate	±	-	-	-
Sulfasalazine	±	-	-	-
Léflunomide	±	-	-	-
Aprémilast	+	++	++	(+?)
Inhibiteurs du TNF	++	++	++	++
Ustékinumab	+(+)	++	++	(+?)

fois par jour. Plusieurs études multicentriques de phase III ont démontré son action sur les atteintes des articulations périphériques et des enthèses, ainsi que sur la dactylite et les atteintes cutanées [3]. Le bénéfice d'une association avec le méthotrexate n'a pas été documenté. Bien que des études comparatives directes fassent défaut, l'aprémilast semble avoir une action sur l'arthrite périphérique légèrement inférieure à celle des inhibiteurs du TNF. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer dans quelle mesure le médicament a une action bénéfique sur l'inflammation en cas d'atteinte du squelette axial. L'aprémilast est autorisé en cas de réponse insuffisante aux traitements de fond antirhumatismaux synthétiques conventionnels (DMARD), sur prescription par des rhumatologues ou dermatologues. Une association avec des médicaments biologiques n'est pour l'instant pas autorisée. Un grand avantage de l'aprémilast semble résider dans son profil de sécurité. Plus particulièrement, aucune élévation considérable du taux d'infections n'a été constatée sous aprémilast par rapport au placebo. Les effets indésirables les plus fréquents sont des événements gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales, nausées), qui surviennent souvent en début de traitement, sont auto-limitants et ne conduisent généralement pas à un arrêt du traitement. Pour cette raison, le traitement est débuté avec une augmentation progressive de la dose, grâce à un emballage départ. Des contrôles de laboratoire ne semblent pas nécessaires sous aprémi-

last, étant donné que les études cliniques réalisées jusqu'à présent n'ont pas révélé de modifications significatives des paramètres de laboratoire sur une période de 2 ans. Un inconvénient du médicament est son prix: le coût mensuel du traitement s'élève à 1 143 CHF. L'utilisation dans la pratique clinique quotidienne et les données de registres (en Suisse le *Swiss Clinical Quality Management (SCQM) in Rheumatic Diseases*) nous aideront à mieux définir la valeur des nouveaux médicaments par rapport aux anciens immunosuppresseurs (tab. 2) et à adapter en permanence leur profil d'efficacité et d'effets indésirables [4].

#### Disclosure statement

Au cours de ces 2 dernières années, le Docteur Ciurea a reçu des honoraires pour des prestations de conseil et des présentations de la part des sociétés suivantes: Abbvie, Celgene, Eli Lilly, Janssen-Cilag, MSD, Novartis, Pfizer, UCB.

#### Références

- 1 Kingsley GH et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1368–77.
- 2 Ritchlin C et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biologic anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:990–9.
- 3 Kavanaugh A et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1020–6.
- 4 Coates LC et al. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: 2014 update for the GRAPPA. *J Rheumatol*. 2014;41:2273–6.

Correspondance:  
PD Dr Adrian Ciurea  
UniversitätsSpital Zürich  
Gloriastrasse 25  
CH-8091 Zürich  
Adrian.Ciurea[at]usz.ch