Traitements immunosuppresseurs chez le sujet âgé

Clément Lahaye

► To cite this version:

Clément Lahaye. Traitements immunosuppresseurs chez le sujet âgé. Revue du Rhumatisme monographies, 2019, 86, pp.222 - 227. 10.1016/j.monrhu.2019.03.002 . hal-03484737

HAL Id: hal-03484737

<https://hal.science/hal-03484737>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial| 4.0 International License

Traitements immunosuppresseurs chez le sujet âgé

Immunosuppressive therapies in the elderly

Clément Lahaye

Département de Gériatrie, Hopital Bichat APHP, 46 Rue Henri Huchard 75018 Paris, Faculté de Médecine Denis Diderot, 16, rue Huchard 75018 Paris

UMR 1019 Unité de Nutrition Humaine INRA, Université Clermont Auvergne 63000 Clermont-Ferrand

Correspondance :

Dr Clément Lahaye Département de Gériatrie, Hopital Bichat APHP, 46 Rue Henri Huchard 75018 Paris

Tel : 01.40.25.69.39 ; clement.lahaye@aphp.fr

Résumé

L'utilisation d'immunosuppresseurs ciblés a révolutionné le traitement des rhumatismes inflammatoires. Chez les sujets âgés, ces traitements interviennent néanmoins sur un système immunitaire sénescant producteur de syndrome inflammatoire à bas bruit et moins efficace contre les pathogènes et les cancers. Les effets des immunosuppresseurs s'ajoutent aux risques propres à la maladie et aux comorbidités. Si l'efficacité des immunosuppresseurs semble être globalement conservée chez les sujets âgés, les effets indésirables qui leur sont imputés et la rareté des publications et des recommandations spécifiques à cette classe d'âge expliquent leur relative sous-utilisation. Leur prescription raisonnée assortie de mesures préventives et d'une surveillance rapprochée permettrait de garantir une balance bénéfice risque acceptable.

Mots-clés : Immunosuppresseurs, immunosénescence, sujets âgés, infection, cancer, prévention

Abstract

The use of targeted immunosuppressants has revolutionized the treatment of inflammatory rheumatism. In the elderly these treatments intervene on a senescent immune system characterized by low grade inflammatory syndrome and a less effective defence against pathogens and cancers. The effects of immunosuppressive drugs add to the risks of disease and co-morbidities. Although the efficacy of immunosuppressive drugs seems to be generally conserved in the elderly, the adverse effects attributed to them and the paucity of publications and recommendations specific to this age group lead to their relative underutilization. However, a rational use combined with preventive measures and close surveillance would ensure an acceptable risk benefit balance.

Keywords: Immunosuppressive therapies, immunosenescence, elderly, infection, cancer, prevention

1. Immunosénescence et immunosuppresseurs

Le vieillissement du système immunitaire s'accompagne de modifications quantitatives mais aussi fonctionnelles rassemblées sous le terme d'immunosénescence (IS). L'IS est imputée à la stimulation antigénique tout au long de la vie. D'une part, l'entrée en sénescence des cellules souches hématopoïétiques et l'involution physiologique du thymus s'accompagnent par une réduction de la masse globale du tissu hématopoïétique. La modification de la balance entre cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-17, IL-22, TNF α , IFN γ) et anti-inflammatoire favorise un syndrome inflammatoire à bas bruit.

Le stress oxydant et la réduction de la sensibilité à l'apoptose des cellules sénescences entraînent l'accumulation de cellules TCD8+ mémoires dysfonctionnelles. L'augmentation de l'apoptose induite par l'activation dans le contexte d'exposition à un environnement cytokinique inflammatoire favorise la déplétion en cellules naïves et diminue la capacité d'expansion clonale. Ces modifications contribuent à la réduction des capacités de réponse efficace aux nouvelles stimulations antigéniques notamment liées aux pathogènes et aux néoplasies, et à l'augmentation du risque d'auto-immunité. Enfin, l'accumulation de T régulateurs et de la sous population pro inflammatoire Th17, productrice notamment d'IL-17 et IL-22, participe à la réactivation d'infections chroniques et aux maladies inflammatoires et auto-immunes.

Si l'immunité cellulaire et notamment la population lymphocytaire T, est la plus touchée, la diminution des T CD4 helpers et donc des interactions T-B ainsi que la diminution du nombre de plasmocytes altère également l'immunité humorale. Enfin, l'immunité innée est également affectée par une atteinte fonctionnelle des macrophages, des polynucléaires neutrophiles et des cellules NK.

Outre une composante génétique, l'IS peut également être modulée par certaines conditions de vie tel le niveau d'activité physique, la nutrition et le microbiote intestinal. L'IS peut être accélérée dans des états pathologiques associés à une inflammation chronique : infections par le VIH, bronchopneumopathie chronique obstructive, cancers(1)...

Dans les rhumatismes inflammatoires, le risque d'infection et de cancer est corrélé à la sévérité et à la durée de la maladie (2) soulignant l'impact de l'immunosénescence. Au-delà du risque d'infection et de cancer, ces modifications sont associées au développement de nombreuses pathologies(3) telles arthrose, ostéoporose, diabète de type 2, pathologies neurodégénératives et cardiovasculaires et à la morbi-mortalité.

Les immunosuppresseurs sont la pierre angulaire du traitement des rhumatismes inflammatoires. Cependant leurs modes d'actions varient grandement entre les molécules. Les corticoïdes, les plus

anciens ont des effets pléiotropes qui dépassent largement le cadre de l'immunité et interviennent sur des systèmes fonctionnellement fragilisés par le vieillissement (accélération de la résorption osseuse, insulino-résistance, inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire....). L'abatacept intervient sur le cosignal d'activation lymphocytaire, déjà altéré par la diminution des cellules CD28+. Les biomédicaments anti-TNF α (aTNF), qu'il s'agisse d'anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) ou de récepteurs solubles (etanercept), de même que les bloqueurs de l'IL-1, de l'IL17-A et du récepteur de l'IL-6, limitent les effets pro-inflammatoires de l'environnement cytokinique, particulièrement marqué chez le sujet âgé. Une action ciblée n'empêche cependant pas la survenue d'effets indésirables notamment chez le sujet âgé. Ainsi, les aTNF, peuvent accentuer la propension physiologique du sujet âgé à l'auto-immunité comme en témoigne l'augmentation des titres en anticorps anti-DNA sériques. De même, les tsDMARDs (targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs), qui ciblent eux des voies de signalisation intracellulaires (inhibiteur de janus kinase ou JAKi et inhibiteur de la phosphodiesterase 4) et modulent l'expression de cytokines pro et anti-inflammatoires, ne sont pas dépourvus de risques d'infection ou d'interaction médicamenteuse (tableau 1).

La plupart des immunosuppresseurs sont utilisés en association à un voire deux traitements impactant l'immunité. Les problèmes soulevés par ces co-prescription de traitements sont largement sous-étudiés en dehors du risque infectieux de l'association corticoïdes-bDMARDs (biological DMARDs). La peur des effets secondaires et parfois des problématiques de coût participent à une sous prescription des biologiques aux patients âgés atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) comme dans les spondyloarthrites. Cette réticence, souvent disproportionnée, entraîne parfois un report vers des traitements anti-inflammatoires présentant une balance bénéfice-risque plus défavorable afin de contrôler les symptômes des patients. Cependant, les problématiques liées à la corticothérapie prolongée à faible dose (dont nous reparlerons plus loin), restent sans commune mesure avec celles, notamment cardiaques, rénales et digestives, associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris en cure courte.

2. Conséquences de l'âge et des comorbidités sur la balance

bénéfice/risques

2.1. Efficacité des DMARDs

Dans la PR, les données concernant l'utilisation des csDMARDs (conventional synthetic DMARDs) chez le sujet âgé sont rares. L'efficacité du méthotrexate ou du leflunomide ne semble pas diminuée après 65 ans. Les aTNF ont été bien étudiées depuis la fin des années 2000. De nombreux registres ont montré une efficacité légèrement diminuée des aTNF après 65 ans sur l'activité de la maladie, les dommages radiologiques ou la qualité de vie. Les études contrôlées randomisées sont elles aussi rassurantes concernant la réponse clinique ou la progression radiologique. Les données sur les autres biothérapies sont plus rares. Comparée aux patients de moins de 65 ans, la diminution du DAS28 semble similaire chez les sujets âgés sous rituximab ou abatacept. Sous tocilizumab, les plus de 65 ans présentent moins souvent une bonne réponse EULAR et une rémission que des sujets jeunes (4). Concernant les dernières molécules, la réponse sous tofacitinib (5), baracitinib (6) secukinumab (7) ou sarilumab (8) et apremilast (5) ne semble pas diminuée après 65 ans.

Dans le rhumatisme psoriasique, l'efficacité des csDMARDs comme des bDMARDs n'est globalement pas diminuée chez le sujet âgé. Seule une étude rapporte une moindre réponse aux aTNF à 3 mois avec l'âge (9). Dernièrement, l'ustekinumab a montré des performances remarquables chez les sujets âgés (10). Dans la spondylarthrite ankylosante, l'âge avancé a été rapporté un facteur de moins bonne réponse aux aTNF (11).

Dans l'artérite à cellules géantes (ACG) la réponse à la corticothérapie est identique avant et après 75 ans. L'adjonction de méthotrexate pourrait permettre de limiter les récives, même si l'effet semble moins marqué après 75 ans (12). Dans la pseudo polyarthrite rhizomélisque (PPR)/ACG, si l'efficacité des aTNF est décevante, celle du tocilizumab semble intéressante dans l'induction d'une rémission et la prévention des rechutes (13).

2.2. Risques des DMARDs

Comme la PR et l'avancée en âge s'associent à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire, de cancer, d'ostéoporose et d'infection, la part respective des traitements dans les complications est difficile à établir. Dans la PR nouvellement diagnostiquée, les arrêts de méthotrexate, sont plus fréquents avec l'âge et en l'absence de traitement concomitant par acide folique (14). Les effets indésirables sont à l'origine de la majorité des arrêts du méthotrexate(15). Sous méthotrexate, les événements indésirables, notamment hématologiques et hépatiques, sont favorisés par des erreurs dans le schéma d'administration unique hebdomadaire avec encore souvent des prises quotidiennes ou l'arrêt intempestif de la supplémentation en acide folique. Ce risque est majoré chez le sujet âgé polypathologique par la complexité des schémas thérapeutiques,

la fréquence des troubles cognitifs ou encore le renouvellement quasi quotidien des équipes de soignant en institution.

Les données concernant le risque infectieux sous aTNF sont nombreuses et souvent contradictoires mais mettent en évidence globalement une augmentation modérée du risque relatif d'infection sévère quelle que soit la classe d'âge. Les comparaisons entre anticorps monoclonaux et le récepteur soluble sont rares. Dans une étude rétrospective, le surrisque d'infection sévère associé à l'infliximab comparé à l'étanercept chez les sujets jeunes n'est plus observé après 65 ans (16). Le risque infectieux concerne également les réactivations tuberculeuses et les zonas. Les données concernant les autres biologiques sont plus rares mais vont également dans le sens d'un risque d'infections sévères plus élevé chez les patients de plus de 65 ans comparé aux plus jeunes sous abatacept, tocilizumab, rituximab, tofacitinib, secukinumab et sarilumab. Le risque de péritonite dite « asthénique » sous immunosuppresseurs, souvent lié à une perforation diverticulaire, doit être anticipé par une information spécifique du patient et du médecin traitant. Ce risque est plus fréquent avec l'âge, la dénutrition, les antécédents de diverticulite et les traitements par corticoïdes, AINS, et tocilizumab (17). En effet, la survenue de troubles fonctionnels abdominaux, de saignement digestif bas ou d'anomalie même atypique de l'examen abdominal doit faire évoquer le diagnostic. Du fait de l'absence de contracture, de fièvre ou d'élévation de la CRP, liée à la prise d'immunosuppresseurs, la péritonite est souvent évoquée tardivement, lors de la survenue de signes de gravité tels tachycardie, hypothermie et marbrures, expliquant une mortalité atteignant près de 50 % (17). Le diagnostic repose sur la réalisation d'un scanner abdominal en urgence.

Sous baricitinib, les événements indésirables graves (principalement infectieux et cardiaques) et les arrêts de traitement pour événement indésirable sont plus fréquents après 65 ans (6). Les données de phase III avec l'apremilast, bien que rassurantes chez le sujet âgé, sont encore largement insuffisantes (5). Dans la plupart des études, une corticothérapie associée > 5 mg/j est un facteur de risque majeur d'infection et ce même plusieurs mois après la fin du traitement. Le traitement par tofacitinib semble associé à un risque spécifique de zona, notamment en associations à d'autres DMARDs, aux corticoïdes et avec l'avancée en âge (18). Si le surrisque global de cancer des sujets âgés sous biothérapies par rapport aux csDMARDs reste controversé, une plus grande fréquence des hémopathies et des cancers cutanés non mélanomateux a été rapportée. Ainsi, le risque de cancers cutanés non mélanomateux est augmenté dans la PR comparativement à des sujets sans PR, surtout en cas de traitement par ciclosporine, etanercept, par des doses cumulatives > 10 g de corticoïdes ou > 3 g de methotrexate, ou en cas d'association même séquentielle de plus de 3 DMARDs (19). Ce surrisque est majoré au-delà de 65 ans. Lors des études de phases III et IV, des épisodes d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés notamment sous aTNF et rituximab. Si la

responsabilité réelle de la biothérapie reste difficile à établir, la corticothérapie associée reste un facteur de risque majeur et dose-dépendant. Concernant le risque de fracture ostéoporotique dans la PR, la corticothérapie, les IMC bas et une durée d'évolution de la maladie > 10 ans sont des facteurs de risque majeurs.

Dans les spondyloarthrites, le risque de cancer est augmenté par rapport à la population générale et s'accroît avec l'âge mais sans différence significative entre csDMARDs et bDMARDs (20). Cependant dans les spondyloarthrites, les arrêts de traitement pour effets indésirables semblent plus fréquents avec les csDMARDs qu'avec les bDMARDs. Les premières données sur le risque d'effets indésirables notamment infectieux chez le patient de plus de 65 ans sous ustekinumab paraissent favorables mais nécessiteront d'être confirmées (10).

2.3. Place particulière de la corticothérapie

Dans les rhumatismes inflammatoires et en particulier la PPR/ACG, la corticothérapie systémique prolongée reste une composante majeure du traitement. Elle est cependant grevée de complications très fréquentes mettant en jeu le pronostic vital à court terme (infections, hémorragie digestive, épisodes maniaques ou confusions, insuffisance surrénale), d'une aggravation des comorbidités (maladies cardio-vasculaires, diabète, dénutrition, ostéoporose fracturaire) et d'une altération de la qualité de vie (myopathie, fragilité cutanée, troubles du sommeil, cataracte). Ce risque de complication atteint 90 % des patients traités par glucocorticoïdes dans l'ACG et augmente avec l'âge et la dose cumulative de corticoïdes. Le risque d'ostéoporose fracturaire est augmenté les rhumatismes inflammatoires par rapport à la population générale ajustée sur les autres facteurs de risques. Ce risque est nettement majoré avec l'âge et avec la dose de corticothérapie. Le risque de fractures vertébrales comme non vertébrales intervient dès 2,5 mg d'équivalent prednisone pendant 3 mois et persiste jusqu'à 5 ans.

Outre leur intérêt dans l'amélioration des taux de réponse, les DMARDs représentent, notamment chez le sujet âgé, un espoir d'épargne cortisonique. Ainsi, dans la PR, l'arrivée des biothérapies s'est accompagnée depuis 15 ans d'une diminution progressive du recours à la corticothérapie, bien que le sevrage complet en corticothérapie semble plus difficile chez les sujets âgés (21). Même si elle est moins fréquente que chez le sujet jeune, la corticodépendance affecte près de 20 % des patients de plus de 60 ans atteints de PPR. Malgré, l'introduction des DMARDs, dans les cas de corticodépendance ou de risque élevé d'effets indésirables liés aux corticoïdes, l'exposition globale aux corticoïdes tend à augmenter dans l'ACG sur les 40 dernières années (22). Ainsi, dans l'ACG, les aTNF

ne permettent pas d'épargne cortisonique. De plus, l'ajout d'aTNF pourrait encore accroître le risque d'infections sévères. L'effet d'épargne cortisonique du méthotrexate dans la PPR comme dans l'ACG ne permet toutefois pas de réduire la fréquence des événements indésirables(12). Seul le tocilizumab a montré sa capacité d'épargne cortisonique dans la PPR comme dans l'ACG (13). Cependant, l'association tocilizumab/corticothérapie s'accompagne d'une augmentation du risque de diverticulite sévère.

La recherche de la dose minimale efficace implique également le sevrage de la corticothérapie lorsque la symptomatologie est bien soulagée sous faible dose de corticothérapie et la mise en place d'une opothérapie substitutive par hydrocortisone. La prévention des épisodes d'insuffisance surrénale aiguë passe avant tout par l'information du patient sur la nécessité d'une bonne observance et d'une majoration transitoire des doses d'hydrocortisone lors d'un épisode aigu (infection, traumatisme, chirurgie). Rappelons que les tests endocriniens disponibles de l'axe corticotrope n'éliminent pas à eux seuls la possibilité de survenue d'insuffisance surrénale au cours d'un stress et que l'information du patient doit donc être renouvelée régulièrement, même après l'arrêt de l'opothérapie.

2.4. Impact des comorbidités

L'état de santé de la population âgée présente un degré d'hétérogénéité plus élevée que la population adulte d'âge moyen. Il serait donc utile d'adapter la prescription des immunosuppresseurs pour tenir compte des comorbidités. Malheureusement, la rareté des études en population âgée polypathologique rend ces adaptations encore limitées pour la plupart des molécules (tableau 1).

Au-delà de l'âge chronologique, les comorbidités peuvent impacter l'efficacité des traitements immunosuppresseurs. Dans la PR, l'utilisation d'antidépresseurs, un faible statut fonctionnel ou la dépendance sont associées à une moindre réponse clinique sous biologiques. L'obtention d'une rémission est inversement corrélée au nombre de comorbidités sous biologiques(23). Dans le rhumatisme psoriasique, l'obésité au diagnostic est associée à une moindre réponse aux aTNF indépendamment de la molécule ou de l'âge. Dans l'ACG, la présence d'hypertension ou de diabète au diagnostic est un facteur de risque de rechutes (24).

Si la survenue d'infection sévère et de cancer sont les deux risques majeurs dans la population âgée sous immunosuppresseur, certains éléments de surveillance spécifiques doivent être pris en compte en fonction des molécules. De plus, là encore, les comorbidités influencent le risque de

complications. À côté de l'insuffisance rénale qui est un déterminant majeur de la toxicité du méthotrexate, un score HAQ (Health Assessment Questionnaire) élevé est également associé à la survenue d'effets indésirables. Dans la PR sous biothérapies, la présence d'une insuffisance respiratoire ou rénale, d'un diabète ou d'un faible statut fonctionnel est associée à une plus grande fréquence des événements indésirables notamment infectieux.

3. Optimiser la prise en charge en évitant la sous prescription

3.1. Prise en charge initiale spécifique

Outre l'utilisation de la dose de corticoïde minimale, la prévention du risque infectieux passe par la recherche de foyers infectieux, la mise à jour du calendrier vaccinal et l'éducation du patient. Le risque de réactivation de tuberculose latente, présent dans la PR comme dans les spondyloarthrites, peut être diminué par un dépistage pré-thérapeutique et un traitement préventif adapté. La recherche d'une exposition au VHB doit être systématique. La prise en charge d'un foyer infectieux dentaire occulte (panoramique dentaire et consultation spécialisée), très fréquente chez le sujet âgé, permet de limiter les risques d'infections respiratoires et de sécuriser la prescription des bisphosphonates. Conformément aux recommandations de l'EULAR la vaccination contre la grippe saisonnière et le pneumocoque est recommandée. Les immunosuppresseurs induisent une diminution de l'efficacité du vaccin contre la grippe. Elle reste néanmoins une méthode de prévention efficace en incluant les aidants et les soignants comme première barrière de propagation. La vaccination anti VZV, reposant actuellement sur l'injection d'une forme atténuée du virus avant la mise sous immunosuppresseurs, permet la réduction du risque de 50 % et perdure 3 à 5 ans. Le vaccin atténué semble plus efficace entre 60 et 69 ans, que pour les patients de 70 ans et plus. Un nouveau vaccin sous-unitaire recombiné et adjuvanté induisant une protection dans 97 % des cas y compris après 80 ans pourrait bientôt être disponible. Enfin, la prise en charge rapide des effets indésirables passe par une bonne information du patient et des aidants éventuels sur les éventuels signes d'alertes classiques (fièvre, douleur...) ou plus spécifiques au sujet âgé (perte de poids, comportement inhabituel...).

La prévention de l'ostéoporose cortico-induite repose sur les bisphosphonates (alendronate, risedronates), le teriparatide et la vitamine D. Ainsi, le traitement par alendronate est associé à une réduction de 16 % du risque de fracture non vertébrale et de 34 % du risque de fracture de hanche. Le bénéfice est d'autant plus marqué dans les fractures non vertébrales que la dose de corticoïdes

est élevée (25). Bien que le denosumab améliore la densité minérale osseuse, sa capacité à réduire le risque de fracture ostéoporotique n'est pas établie. Malheureusement la prescription de ces traitements préventifs reste largement insuffisante. Parmi les 75 % de patients recevant une corticothérapie au long cours dans la PPR/ACG, seuls 70 % bénéficient d'une supplémentation en calcium vitamine D, 50 % d'un bisphosphonates et 20 % d'une ostéodensitométrie (26). Dans la PR, le risque de perte de masse osseuse et de fracture étant corrélé positivement à l'activité de la maladie, la prévention passe également par un meilleur contrôle de la maladie. Ainsi l'utilisation de tocilizumab dans la PR séropositive active malgré méthotrexate et biothérapie permet une diminution de la résorption et une amélioration de la densité osseuse à 2 ans (27). Enfin, les infiltrations articulaires de corticoïdes peuvent permettre de contrôler des symptômes sans augmenter le risque de fracture ostéoporotique.

Le dépistage des néoplasies repose essentiellement sur l'examen clinique, l'interrogatoire (recherche d'une anorexie ou d'une perte de poids) et sur des examens complémentaires simples (numération formule sanguine, radio de thorax). Les examens plus complexes (scanner thoraco-abdominopelvien, endoscopie digestive ou marqueurs tumoraux) doivent répondre uniquement à une suspicion clinique orientée. Les spondyloarthrites et la PR sont associées à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire via la promotion par l'inflammation des facteurs de risques (hypertension, diabète, obésité). Cependant, le dépistage et la prise en charge de ces facteurs de risques restent insuffisants.

3.2. Prise en charge globale

La gestion des comorbidités doit reposer sur une collaboration étroite entre rhumatologue et généraliste sans oublier les spécialistes d'organes (cardiologues notamment). Le gériatre a une place toute particulière pour réaliser une évaluation gériatrique globale dite standardisée afin d'évaluer l'état nutritionnel, la thymie, la cognition, l'autonomie, la mobilité et le risque iatrogène et afin de proposer des prises en charge adaptées. Si l'observance des traitements est au moins équivalente à celle des sujets jeunes, les personnes âgées sont du fait de la polymédication particulièrement exposés à la iatrogénie. De plus, nombreux sont les traitements modulant l'activité des cytochromes et donc potentiellement à même d'augmenter ou de diminuer la biodisponibilité d'autres médicaments. Diminuer le risque iatrogène passe par la réduction du nombre de molécules, ne conservant que celles réellement indispensables chez le sujet âgé (méthode STOPP ans START, liste Laroche...) et par une réévaluation régulière des thérapeutiques. Enfin, le dépistage d'une atteinte de

la mobilité, de l'autonomie ou de la cognition permet d'envisager une aide (aidant familial ou infirmier) lors des prises médicamenteuses.

Au-delà du risque de sarcopénie (cf chapitre 4), le manque d'activité physique a un impact sur l'activité de la maladie et la douleur, la préservation de la masse osseuse, la thymie, la cognition, mais également sur la qualité de vie des sujets âgés. De plus l'exercice, par ses effets sur la réduction du risque de maladie cardiovasculaire, d'infections (28) et de cancer (29) est à même de contrecarrer certains des effets indésirables liés aux immunosuppresseurs. Le maintien d'une activité physique régulière et adaptée, incluant activité d'endurance et contre résistance est donc un enjeu y compris à des âges avancés. Cet objectif nécessite un bon contrôle de la douleur.

La dénutrition est particulièrement fréquente chez le sujet âgé notamment en présence de pathologies inflammatoires chroniques. Elle constitue un facteur favorisant d'infection, de perte d'autonomie et de mortalité. L'atteinte de l'immunité est particulièrement critique par ses effets synergiques avec l'immunosénescence et les immunosuppresseurs. Les bénéfices d'une optimisation des apports en macro nutriments comme en micro nutriments dépassent la simple réduction du risque infectieux et permet de façon synergique avec l'activité physique de préserver l'autonomie et d'améliorer la survie des sujets âgés de rhumatismes inflammatoires.

3.3. Surveillance

Au-delà des aspects rhumatologiques, la surveillance de l'apparition ou de l'aggravation de comorbidités (insuffisance d'organe, dénutrition, cancer...) est un élément fondamental afin de réévaluer régulièrement la balance bénéfice risque des traitements.

Si les aTNF et la corticothérapie s'accompagnent plutôt d'une prise de poids, certaines molécules comme le leflunomide favorisent une perte de poids(30). Cette perte de poids dans un contexte inflammatoire chez le sujet âgé implique une perte de masse maigre préjudiciable à terme sur la mobilité et la mortalité. Dans une large étude observationnelle de patients atteints de PR et nouvellement traités par méthotrexate, leflunomide, corticothérapie et/ou aTNF, une perte de poids à 6 mois était associée en multivarié à un risque plus élevé d'arrêt de traitement à 6 mois et de mortalité à 3 ans. La perte de poids était notamment plus fréquente en cas d'âge avancé et pour des niveaux initiaux élevés de CRP (30). La surveillance pondérale et de l'appétit est par ailleurs indispensable pour la détection des néoplasies. La fréquence des éruptions cutanées sous traitement immunosuppresseurs et le caractère induit des cancers cutanés en particuliers non mélanomateux, justifient une surveillance rapprochée du revêtement cutané.

Devant la démographie médicale vieillissante et les contraintes financières pesant sur le système de santé, la participation d'infirmières en pratique avancée dans le suivi du traitement et des comorbidités (nutrition autonomie) semble être un complément utile au suivi médical.

4. Perspectives et conclusion

À l'image de ce qui a été proposé dans le diabète, l'hypertension ou la dénutrition, le développement de recommandations spécifiques chez le sujet âgé incite le praticien à prendre en compte les spécificités de son patient âgé et limite la sous-prescription arbitraire. Cette démarche doit cependant reposer sur des preuves. Les études évaluant les effets de l'âge et des comorbidités dans les rhumatismes inflammatoires restent rares notamment concernant les dernières molécules mises sur le marché. Des efforts doivent donc être entrepris pour mieux évaluer la balance bénéfice risque des nouvelles thérapeutiques y compris dans une population âgée comorbide. Par ailleurs, la meilleure définition des schémas de corticothérapie pourrait permettre de diminuer l'exposition globale des patients. Enfin, le développement de corticoïdes plus sélectifs est en cours en vue de limiter une partie de leurs effets indésirables.

Les thérapies immunosuppressives développées ces 20 dernières années ont permis des avancées majeures dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires. Toutefois, ces nouvelles molécules, bien que présentant une action plus ciblée, n'en présentent pas moins des effets secondaires en particulier chez nos aînés. Faire bénéficier les patients âgés comorbides de cette révolution et ainsi limiter la toxicité de la corticothérapie passe par une meilleure évaluation de cette population fragile dans les études. L'activité physique raisonnée, l'optimisation des apports nutritionnels, la prise en charge des comorbidités et la lutte contre la polymédication sont des mesures simples mais encore sous utilisées permettant d'améliorer le pronostic des patients âgés.

Conflits d'intérêt

Pas de conflit d'intérêt pour ce travail.

Références

1. Chang C-M, Wu C-L, Lu Y-T. Cancer-Associated Immune Deficiency: A Form of Accelerated Immunosenescence? Topics in Cancer Survivorship [Internet]. 2012 Jan 27 [cited 2019 Jan 5]; Available from: <https://www.intechopen.com/books/topics-in-cancer-survivorship/cancer-associated-immune-deficiency-a-form-of-accelerated-immunosenescence->
2. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J Invest Dermatol*. 2009 ;129(11):2604–12.
3. Fülöp T, Dupuis G, Witkowski JM, Larbi A. The Role of Immunosenescence in the Development of Age-Related Diseases. *Rev Invest Clin*. 2016 ;68(2):84–91.
4. Pers Y-M, Fortunet C, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, Jong AD, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology*. 2014;53:76-84.
5. Cline A, Cardwell LA, Feldman SR. Advances in treating psoriasis in the elderly with small molecule inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(18):1965–73.
6. Fleischmann R, Alam J, Arora V, Bradley J, Schlichting DE, Muram D, et al. Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open* [Internet]. 2017;3(2). e000546
7. Körber A, Papavassilis C, Bhosekar V, Reinhardt M. Efficacy and Safety of Secukinumab in Elderly Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Pooled Analysis of Phase III Studies. *Drugs Aging*. 2018;35(2):135–44.
8. Pooled Safety and Efficacy of Sarilumab in Rheumatoid Arthritis Patients 65 Years of Age and Older [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2019 Jan 15]. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/pooled-safety-and-efficacy-of-sarilumab-in-rheumatoid-arthritis-patients-65-years-of-age-and-older/>
9. Iervolino S, Di Minno MND, Peluso R, Lofrano M, Russolillo A, Di Minno G, et al. Predictors of early minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis treated with tumor necrosis factor- α blockers. *J Rheumatol*. 2012;39(3):568–73.
10. Megna M, Napolitano M, Balato N, Monfrecola G, Villani A, Ayala F, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in a group of 22 elderly patients with psoriasis over a 2-year period. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(5):564–6.
11. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, Mera A, Gomez-Reino JJ. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015 ;1(1):e000017.
12. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalley MP, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007 ;56(8):2789–97.

13. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 7;387(10031):1921–7.
14. Bernatsky S, Ehrmann Feldman D. Discontinuation of methotrexate therapy in older patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: analysis of administrative health databases in Québec, Canada. *Drugs Aging*. 2008;25(10):879–84.
15. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol*. 1990 Aug;17(8):994–1002.
16. Toh S, Li L, Harrold LR, Bayliss EA, Curtis JR, Liu L, et al. Comparative safety of infliximab and etanercept on the risk of serious infections: does the association vary by patient characteristics? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 May;21(5):524–34.
17. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, Demary W, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):504–10.
18. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, Tanaka Y, Yamaoka K, Valdez H, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(10):1960–8.
19. Tseng H-W, Lu L-Y, Lam H-C, Tsai K-W, Huang W-C, Shiue Y-L. The influence of disease-modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids on the association between rheumatoid arthritis and skin cancer: a nationwide retrospective case-control study in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 ;36(3):471–8.
20. Dreyer L, Mellemkjær L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Juulsgaard Ellingsen T, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNF α inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis*. 2013 ;72(1):79–82.
21. Black RJ, Lester S, Buchbinder R, Barrett C, Lassere M, March L, et al. Factors associated with oral glucocorticoid use in patients with rheumatoid arthritis: a drug use study from a prospective national biologics registry. *Arthritis Res Ther*. 2017 15;19(1):253.
22. Chandran A, Udayakumar PD, Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Matteson EL. Glucocorticoid Usage in Giant Cell Arteritis over Six Decades (1950 to 2009). *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2 0 89):S-98-102.
23. Martin WJ, Shim M, Paulus HE, Chaudhari S, Feng J, Elashoff D, et al. Older age at rheumatoid arthritis onset and comorbidities correlate with less Health Assessment Questionnaire-Disability Index and Clinical Disease Activity Index response to etanercept in the RADIUS 2 registry. *J Clin Rheumatol*. 2014 ;20(6):301–5.
24. Labarca C, Koster MJ, Crowson CS, Makol A, Ytterberg SR, Matteson EL, et al. Predictors of relapse and treatment outcomes in biopsy-proven giant cell arteritis: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 ;55(2):347–56.

25. Bergman J, Nordström A, Nordström P. Alendronate Use and the Risk of Nonvertebral Fracture During Glucocorticoid Therapy: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 01;103(1):306–13.
26. Albrecht K, Huscher D, Buttgereit F, Aringer M, Hoese G, Ochs W, et al. Long-term glucocorticoid treatment in patients with polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, or both diseases: results from a national rheumatology database. *Rheumatol Int.* 2018 ;38(4):569–77.
27. Chen Y-M, Chen H-H, Huang W-N, Liao T-L, Chen J-P, Chao W-C, et al. Tocilizumab potentially prevents bone loss in patients with anticitrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *PLoS ONE.* 2017;12(11):e0188454.
28. Banerjee D, Opal SM. Age, exercise, and the outcome of sepsis. *Crit Care.* 2017 23;21(1):286.
29. Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, Schmitz KH. Cancer, Physical Activity, and Exercise. *Compr Physiol.* 2012 ;2(4):2775–809.
30. Baker JF, Sauer BC, Cannon GW, Teng C-C, Michaud K, Ibrahim S, et al. Changes in Body Mass Related to the Initiation of Disease-Modifying Therapies in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology.* 2016 ;68(8):1818–27.

Molécule	Classe et mode d'action	Restrictions liées aux comorbidités et interactions médicamenteuses majeures	Effets indésirables fréquents ou <u>rare</u> s mais graves
Méthotrexate	csDMARDs Antinéoplasique cytostatique anti folates	Contre-indiqué si : - insuffisance rénale, hépatique sévère - insuffisance respiratoire chronique Supplémentation en acide folique > 5 mg/semaine indispensable Interactions principales : AVK, néphrotoxiques, AINS, IPP, sulfamides antibactériens	Pneumonie, zona, <u>pneumocystose</u> Pancytopénie, <u>aplasie médullaire</u> , <u>lymphome</u> Hypogammaglobulinémie *Augmentation des transaminases Augmentation des transaminases, <u>cirrhose hépatique</u> <u>Evènement thrombo-embolique</u> <u>Hépatite aigue</u> * <u>Pneumopathies interstitielles</u> * <u>Insuffisance rénale aigue</u> <u>Toxidermie</u>
Leflunomide	csDMARDs Anti prolifératif	Contre-indiqué si : - insuffisance rénale modérée à sévère - insuffisance hépatique - dysfonction médullaire grave - hypo protidémie sévère Interactions principales : hépatotoxiques dont méthotrexate, AVK, AINS, repaglinide	Leucopénie, <u>pancytopénie</u> Augmentation des CPK Neuropathie périphérique Hypertension artérielle <u>Pneumopathie interstitielle</u> Colite, stomatite Anorexie, amaigrissement Augmentation des transaminases <u>Insuffisance hépatique aigue</u> <u>Toxidermie</u>
Sulfasalazine	csDMARDs Anti-inflammatoire Anti folates	Contre-indiqué si déficit en G6PD, porphyrie Précautions si insuffisances hépatiques ou rénales sévères Interaction principales : digoxine, azathioprine	Leucopénie, <u>aplasie médullaire</u> <u>Méningite aseptique</u> Anorexie, nausée, diarrhée Augmentation des transaminases, <u>Insuffisance hépatique</u> Purpura, prurit, <u>toxidermie</u> <u>Neuropathie périphérique</u> Toux, <u>pneumopathie interstitielle</u> Hépatite <u>Néphrite tubulo-interstitielle</u>
Ciclosporine	csDMARDs Inhibiteur de la calcineurine	Dose initiale à adapter au poids corporel et à la tolérance Interactions principales : néphrotoxiques, statines, lercanidipine, nicardipine, verapamil, diltizem carbamazépine, millepertuis, amiodarone, allopurinol, colchicine, macrolides	Leucopénie Infections virales bactériennes, fongiques et parasitaires, <u>LEMP</u> <u>Microangiopathie thrombotique</u> <u>Lymphomes et syndromes lymphoprolifératifs</u> Hyperlipidémie, hyperglycémie Elévation de la créatinine et de la kaliémie Céphalées, paresthésies Hypertension artérielle Nausée, anorexie Perturbations du bilan hépatique <u>Insuffisance hépatique</u> Myalgies, crampes musculaires
Infliximab Adalimumab Golimumab Certolizumab	bDMARDs Anticorps monoclonal anti-TNF	Dose adaptée au poids (infliximab) Pas de recommandation en cas d'insuffisance rénale ou hépatique en l'absence d'étude Contre-indiqué si : - insuffisance cardiaque congestive (classe III ou IV de la NYHA) - tuberculose ou infection sévère Interactions principales : associations avec les autres biothérapies (anakinra	Infections virales (dont grippe, herpes et <u>réactivation VHB</u>) et bactériennes (dont <u>méningites et tuberculose extra pulmonaire</u>) Infections fongiques et parasitaires (dont <u>pneumocystose, candidose, listériose, aspergillose</u>) Leucopénie, anémie, <u>agranulocytose</u> Dépression, insomnie, vertiges, paresthésies, <u>atteintes démyélinisantes</u> Tuberculose Tachycardie

		et abatacept notamment) non recommandée	insuffisance cardiaque Perturbations du bilan hépatique, <u>insuffisance hépatique</u> Tachycardie, hypertension, <u>insuffisance cardiaque</u> Bronchospasme, <u>pneumopathie interstitielle</u> Urticaire, psoriasis, <u>toxidermie</u> <u>Réactions allergiques graves</u> <u>Lymphome, leucémie, mélanome, cancer du col de l'utérus</u> Douleurs musculosquelettiques conjonctivites
Etanercept	bDMARDs Récepteur soluble du TNF α	Contre-indiqué si : - septicémie ou risque de septicémie - infection active Interactions : anakinra (augmentation du risque d'infections graves), abatacept (augmentation de l'incidence des événements indésirables graves), sulfasalazine (augmentation du risque de neutropénie)	Infections virales (dont grippe, herpès et <u>réactivation VHB</u>) et <u>bactériennes (dont méningites et tuberculose extra pulmonaire)</u> Infections fongiques et parasitaires (<u>dont pneumocystose, candidose, listériose, aspergillose</u>) <u>Pancytopénie</u> <u>Cancers cutanés mélanomateux ou non</u> <u>Insuffisance cardiaque congestive</u> <u>Pneumopathie interstitielle</u> Erythème au site d'injection, fièvre psoriasis, <u>toxidermie</u>
Rituximab	bDMARDs Anti CD-20	Contre-indiqué si : indication si : - Insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV) ou maladie cardiaque sévère non contrôlée - infection sévère, évolutive ou déficit immunitaire sévère Pas d'interaction notable mais peu de données	Infections bactériennes (notamment respiratoires et urinaires), virales (dont <u>hépatite B, LEMP</u>), Neutropénie Paresthésies, céphalées <u>Fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque aigue</u> Fièvre, frissons, myalgies, arthralgies, urticaire, vomissement, <u>bronchospasme, anaphylaxie, toxidermie</u> infection à herpès et VZV
Abatacept	bDMARDs Modulateur du cosignal activation lymphocytaire (Protéine de fusion CTLA-4/IgG1)	Contre-indiqué si infection sévère et non contrôlée Adaptation au poids (< 60 kg/60-100/> 100 kg) Pas de recommandation en cas d'insuffisance rénale ou hépatique en l'absence d'étude Pas d'interaction notable	Infections bactériennes (notamment des voies respiratoires et urinaires) et virales (notamment à virus grippal et virus du groupe herpès), <u>tuberculose</u> <u>Cancers cutanés, pulmonaires et lymphomes</u> Hypertension artérielle Céphalées, sensations vertigineuses Douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, asthénie Rash cutané et réaction au site d'injection
Tocilizumab	bDMARDs Bloqueur des récepteurs de l'IL-6 (anticorps monoclonal)	Pas d'adaptation pour insuffisance rénale modérée, pas de donnée en cas d'insuffisance rénale sévère Contre-indiqué si infection sévère ou active Interaction potentielle pendant plusieurs semaines avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP450 3A4, 1A2 et 2C9 tels méthylprednisolone, dexaméthasone, atorvastatine, inhibiteurs calciques, théophylline	Infections des voies aériennes, cellulites, pneumonies, herpès labial, zona, <u>Diverticulites</u> (peu fréquent) Leucopénie, neutropénie Conjonctivite Douleurs abdominales, ulcérations buccales Réaction au site d'injection, œdème périphérique, rash, prurit, urticaire Céphalée, sensation vertigineuse cholestérolémie, hypertension artérielle, prise de poids

		warfarine, ciclosporine et benzodiazépine.	Toux, dyspnée Augmentations des transaminases et de la bilirubine
Sarilumab	bDMARDs Bloqueur des récepteurs de l'IL-6 (anticorps monoclonal)	Diminution de dose de 200 mg/15j à 150 mg/15j si : - neutropénie 500-1000/mm ³ - thrombopénie 50-100x10 ³ /mm ³ - ALAT entre 1 et 3 fois la normale Pas de donnée en cas insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique Contre-indiqué si infection sévère active Interaction potentielle avec les médicaments métabolisés le CYP3A4 avec marge thérapeutique étroite tels warfarine et théophylline	Infections des voies aériennes supérieures et urinaires, herpes buccal Neutropénie, thrombopénie Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie Elévation des transaminases Erythème et prurit au site d'injection
Anakinra	bDMARDs Inhibiteur compétitif de la liaison IL-1 avec son récepteur	Contre-indiqué si neutropénie <1,5 x10 ⁹ /L ml/min Espace des injections 1j/2 si insuffisance rénale sévère (clairance < 30ml/min) Utilisation avec précaution si : - insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) - insuffisance rénale modérée (clairance 30-59 ml/min) Interaction potentielle avec les médicaments métabolisés le CYP450 avec marge thérapeutique étroite tels warfarine et théophylline	Infections graves Neutropénie, thrombopénies Céphalées Réactions au site d'injection Hypercholestérolémie <u>Hépatite</u> <u>Hépatite</u>
Sécukinumab	Anticorps monoclonal IgG1/K anti IL-17A	Pas de recommandation en cas d'insuffisance rénale ou hépatique en l'absence d'étude Contre-indiqué si infection évolutive Pas d'interaction notable	Infections des voies respiratoires hautes, herpes buccal, candidoses Neutropénie (peu fréquent) Rhinorrhée Diarrhée
Tofacitinib	tsDMARDs Inhibiteur sélectif de JAK 1, 2 et 3	Mi-dose (5 mg 1x/j) si : - Insuffisance rénale (Clairance < 30 ml/min) - Insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) Contre-indiqué si : - Tuberculose active, infection grave ou opportuniste - Insuffisance hépatique sévère Interaction avec les inducteurs et les inhibiteurs du CYP3A4 tels rifampicine, azolés, ciclosporine et tacrolimus	Infections des voies respiratoires, grippe, zona, diverticulite (peu fréquent) <u>Infections sévères tels pneumocytose, encéphalite, méningite à cryptocoque, infection à mycobactéries y compris atypiques</u> <u>Cancer cutané non mélanomateux</u> Anémie Céphalées, asthénie Toux, éruption cutanée, arthralgies, fièvre Douleurs abdominales, vomissement diarrhée Elévation de la créatine phosphokinase Hypertension artérielle Elévation des transaminases
Baricitinib	tsDMARDs Inhibiteur sélectif et réversible de JAK 1 et 2	Demi dose (2 mg/j) si : - plus de 75 ans - infections chroniques ou récidivantes - insuffisance rénale (clairance 30-59 ml/min) Contre-indiqué si : - insuffisance rénale sévère (clairance	Infections des voies respiratoires supérieures, zona, herpes simplex, gastroenterite, infections urinaires pneumonie Thrombocytose Hypercholestérolémie Nausées Elévation des ALAT > 3x la normale

		<30 ml/min) - insuffisance hépatique sévère - lymphocytes < $0,5 \times 10^9/\text{mm}^3$ - polynucléaires neutrophiles < $1 \times 10^9/\text{mm}^3$ - hémoglobine < 8 g/dl - tuberculose active Interactions : probénécide et léflunomide	es
Aprémilast	tsDMARDs Inhibiteur de la phosphodiesterase 4	Demi-dose (30 mg 1x/j) si insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) Interaction avec des inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 tels rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis.	Infection des voies aériennes supérieures Anorexie, perte de poids (peu fréquent) Insomnie, céphalées Dépression, <u>idées suicidaires</u> Toux Diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales hautes, <u>hémorragie gastro-intestinale</u> Dorsalgies, fatigue

Tableau 1 : Principales restrictions d'utilisations liées aux comorbidités, interactions médicamenteuses et effets indésirables des immunosuppresseurs (adapté de la base de données Vidal)

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens, AVK : anti-vitamines K, DMARDs : disease-modifying antirheumatic drugs, csDMARDs : conventional synthetic DMARDs, bDMARDs : biological DMARDs, tsDMARDs: targeted synthetic DMARDs, IPP : inhibiteurs de pompe à proton, JAL : janus kinases, LEMP : leuco-encéphalopathie multifocale progressive