



www.printo.it/pediatric-rheumatology/BE_FR/intro

Traitements Médicamenteux

Version de 2016

13. Agents biologiques

Ces dernières années, des médicaments appelés agents biologiques ont ouvert de nouvelles perspectives. Dans le jargon médical, il s'agit de médicaments produits grâce au génie biologique qui, contrairement au méthotrexate ou au léflunomide, s'attaquent en premier lieu à certaines molécules (inhibiteurs du récepteur du facteur de nécrose tumorale ou TNF, de l'interleukine 1, de l'interleukine 6 et des lymphocytes T). On a déterminé que les agents biologiques représentent un outil important pour bloquer le processus inflammatoire typique de l'AJI. Actuellement, il existe plusieurs agents biologiques qui ont pratiquement tous été autorisés spécifiquement pour le traitement de l'AJI.

Tous les agents biologiques sont coûteux. Des produits bio-similaires ont été développés pour plusieurs de ces traitements, si bien qu'une fois que le brevet sera tombé dans le domaine public, des médicaments similaires seront disponibles à moindre coût.

En général, les agents biologiques sont tous associés à un risque infectieux accru. Il est donc important d'informer clairement le patient ainsi que ses parents et d'insister sur la prise de mesures prophylactiques, telles que des vaccins (tout en sachant que les vaccins vivants atténués ne sont recommandés qu'avant la mise en place du traitement, alors que d'autres vaccins peuvent être administrés en cours de traitement). Les patients pour lesquels on envisage un tel traitement doivent subir un dépistage de la tuberculose (test cutané tuberculinique/PPD). Généralement, le traitement à base d'agents biologiques doit être interrompu, au moins temporairement, en cas d'infection. Cependant, l'arrêt du traitement sera évoqué au cas par cas avec le médecin.

Pour ce qui est du lien éventuel avec la formation de tumeurs, référez-

vous à la partie ci-dessous relative aux médicaments anti-TNF. Il n'existe que peu de données quant à l'administration d'agents biologiques pendant la grossesse, mais il est souvent recommandé d'interrompre le traitement ; encore une fois, une évaluation au cas par cas est recommandée.

Les risques associés à l'utilisation d'autres agents biologiques sont similaires à ceux évoqués dans le cadre d'un traitement anti-TNF ; néanmoins, le nombre de patients traités est plus faible et le suivi est plus court. Il semble que certaines complications observées pendant le traitement, telles que le syndrome d'activation des macrophages, soient plus liées à une maladie sous-jacente (AJI systémique pour le syndrome d'activation des macrophages) que le traitement en lui-même. Les injections d'anakinra étant douloureuses, le traitement est souvent interrompu. Les réactions anaphylactiques sont fréquemment observées en cas de traitement par voie intraveineuse.

13.1 Agents anti-TNF

Les médicaments anti-TNF sont des agents qui bloquent spécifiquement le TNF, un facteur essentiel du processus inflammatoire. Ils sont utilisés seuls ou associés au méthotrexate et sont efficaces chez la plupart des patients. Ils agissent rapidement et leur innocuité a été prouvée, du moins dans le cadre d'un traitement sur quelques années (voir paragraphe sur l'innocuité ci-après) ; cependant, il est nécessaire de procéder à un suivi plus long afin de constater leurs effets indésirables potentiels à long terme. Les agents biologiques utilisés dans le traitement de l'AJI, parmi lesquels on trouve plusieurs antagonistes du TNF, sont les plus fréquents et ils diffèrent grandement en termes de méthodes et de fréquences d'administration. Par exemple, l'éta nercept est administré par voie sous-cutanée une à deux fois par semaine, alors que l'adalimumab est administré par voie sous-cutanée toutes les deux semaines et l'infliximab par perfusion par voie intraveineuse tous les mois. Les autres médicaments, comme le golimumab et le certolizumab pegol, sont toujours à l'étude.

En général, les médicaments anti-TNF sont utilisés pour la plupart des AJI, à l'exception de l'AJI systémique pour laquelle d'autres agents biologiques sont utilisés, comme les médicaments anti-interleukine 1 (IL-1) (anakinra et canakinumab) et les médicaments anti-interleukine 6 (IL-6) (tocilizumab). Normalement, on ne traite pas une oligoarthritis

persistante avec des agents biologiques. Comme pour tous les médicaments de deuxième intention, les agents biologiques doivent être administrés sous contrôle médical strict.

Tous les médicaments ont un effet anti-inflammatoire qui persiste aussi longtemps que leur administration. Un risque infectieux accru, notamment à la tuberculose, constitue l'effet secondaire principal. En cas d'infection sévère, il convient d'interrompre le traitement. Dans de rares cas, le traitement a été associé au développement de maladies auto-immunes autres que l'arthrite. Il n'a pas été prouvé que le traitement soit à l'origine d'une augmentation de l'incidence des cancers chez l'enfant.

Il y a plusieurs années de cela, l'Administration de l'Agence américaine des Médicaments a émis un avertissement quant à l'éventuelle formation accrue de tumeurs (notamment de lymphomes) associée à l'utilisation prolongée de ces médicaments. Il n'existe pas de preuve scientifique que ce risque soit bien réel, bien qu'il ait été suggéré que la maladie auto-immune elle-même soit à l'origine d'une légère augmentation du taux de cancers (chez les adultes). Il est important que les médecins discutent des risques et des bénéfices de ces médicaments avec les familles.

Étant donné que les données sur les antagonistes du TNF sont récentes, il n'existe toujours pas de vraies données de sécurité à long terme. La prochaine partie traite des médicaments anti-TNF disponibles à ce jour.

13.1.1 Étanercept

Description : L'étanercept est un antagoniste du récepteur du TNF, ce qui signifie que ce médicament prévient l'association entre le TNF et ses récepteurs situés sur les cellules inflammatoires, bloquant ou diminuant ainsi le processus inflammatoire à la base de l'arthrite idiopathique juvénile.

Posologie/Voies d'administration : L'étanercept est administré par injections sous-cutanées, soit sur une base hebdomadaire (0,8 mg/kg – 50 mg / semaine au maximum), soit sur une base bihebdomadaire (0,4 mg/kg – 25 mg au maximum – 2 fois par semaine) ; les patients ainsi que leurs familles peuvent apprendre à réaliser ces injections eux-mêmes.

Effets secondaires : Des réactions locales (rougeurs, démangeaisons, gonflements) sont observées au niveau du site

d'injection mais elles durent généralement peu de temps et sont peu intenses.

Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles : L'arthrite idiopathique juvénile poly-articulaire chez les enfants n'ayant pas répondu aux autres traitements tels que le méthotrexate. Il est utilisé (sans preuve évidente à ce jour) pour traiter l'uvéite due à une AJI lorsque le méthotrexate et les traitements stéroïdiens topiques sont insuffisants

13.1.2 Infliximab

Description : L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique (une partie du médicament est dérivée d'une protéine de la souris). Les anticorps monoclonaux se lient au TNF et bloquent ou diminuent ainsi le processus inflammatoire à l'origine de l'arthrite idiopathique juvénile.

Posologie/Voies d'administration : L'infliximab est administré par voie intraveineuse, en général toutes les 8 semaines, dans le cadre d'une hospitalisation (6 mg/kg pour chaque perfusion) en association avec du méthotrexate pour atténuer ses effets secondaires.

Effets secondaires : Pendant la perfusion, des réactions allergiques peuvent survenir, allant de réactions bénignes (dyspnée, rougeurs, démangeaisons) traitées facilement à des réactions plus graves avec hypotension (diminution de la tension artérielle) et risque de choc anaphylactique. Ces réactions allergiques sont plus courantes lors de la première perfusion et sont dues à une immunisation contre une partie de la molécule, à savoir celle dérivée de la souris. En cas de réaction allergique, le traitement est interrompu. Une posologie plus faible (3 mg/kg/perfusion), bien qu'efficace, est généralement associée à des effets secondaires plus fréquents et potentiellement graves.

Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles : L'infliximab n'est pas autorisé pour traiter l'arthrite idiopathique juvénile et est utilisé hors RCP (c'est-à-dire que le médicament n'est pas indiqué pour cette maladie tel que mentionné sur sa notice).

13.1.3 Adalimumab

Description : L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain. Les anticorps monoclonaux se lient au TNF et bloquent ou diminuent ainsi le

processus inflammatoire à l'origine de l'arthrite idiopathique juvénile.

Posologie/Voies d'administration : Il est administré par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines (24 mg/mètre carré par injection jusqu'à 40 mg au maximum par injection), généralement en association avec du méthotrexate.

Effets secondaires : Des réactions locales (rougeurs, démangeaisons, gonflements) sont observées au niveau du site d'injection, mais elles durent généralement peu de temps et sont peu intenses.

Principales indications en cas de maladies rhumatismales infantiles : L'arthrite idiopathique juvénile poly-articulaire chez les enfants n'ayant pas répondu aux autres traitements tels que le méthotrexate. Il est utilisé (sans preuve évidente à ce jour) pour traiter l'uvéite due à une AJI lorsque le méthotrexate et les traitements stéroïdiens topiques sont insuffisants.

13.2 Autres agents biologiques

13.2.1 Abatacept

Description : L'abatacept est un médicament présentant un mécanisme d'action différent en ciblant une molécule (CTL4Ig) importante pour l'activation des globules blancs appelés lymphocytes T. Actuellement, il est utilisé pour soigner des enfants atteints de polyarthrite qui ne répondent pas au méthotrexate et aux autres agents biologiques.

Posologie/Voies d'administration : L'abatacept est administré par voie intraveineuse dans le cadre d'une hospitalisation mensuelle (10 mg/kg pour chaque perfusion) en association avec du méthotrexate pour atténuer ses effets secondaires. L'administration de l'abatacept par voie sous-cutanée pour la même indication est encore à l'étude.

Effets secondaires : Aucun effet secondaire significatif n'a été observé à ce jour.

Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles : L'arthrite idiopathique juvénile poly-articulaire chez les enfants n'ayant pas répondu aux autres traitements tels que le méthotrexate ou les anti-TNF.

13.2.2 Anakinra

Description : L'anakinra est la version recombinante d'une molécule naturelle (inhibiteur du récepteur de l'interleukine 1/IL-1) qui interfère avec l'action de l'interleukine 1 pour bloquer le processus inflammatoire, notamment en cas d'arthrite idiopathique juvénile systémique ou de syndromes auto-inflammatoires tels que les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS).

Posologie/Voies d'administration : L'anakinra est administré par voie sous-cutanée tous les jours (généralement entre 1 et 2 mg/kg, jusqu'à 5 mg/kg chez les enfants de faibles poids présentant un phénotype grave, rarement plus de 100 mg par jour pour chaque perfusion) en cas d'arthrite idiopathique juvénile systémique.

Effets secondaires : Des réactions locales (rougeurs, démangeaisons, gonflements) sont observées au niveau du site d'injection, mais elles durent généralement peu de temps et sont peu intenses. Les effets secondaires graves sont rares pour ce traitement ; ils incluent des infections sévères, parfois des hépatites et, chez les patients atteints d'AJI systémique, le syndrome d'activation des macrophages.

Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles : Le médicament est indiqué chez les patients souffrant de syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) âgés de plus de 2 ans. Il est souvent utilisé hors RCP (c'est-à-dire qu'il n'est pas indiqué pour cette maladie) chez les patients souffrant d'arthrite idiopathique juvénile systémique dépendants aux corticostéroïdes, ainsi que dans le cadre d'autres maladies auto-inflammatoires.

13.2.3 Canakinumab

Description : Le canakinumab est un anticorps monoclonal de deuxième génération spécifique à une molécule appelée interleukine 1 (IL-1) qui bloque ainsi le processus inflammatoire, notamment en cas d'arthrite idiopathique juvénile systémique et de syndromes auto-inflammatoires, tels que les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS).

Posologie/Voies d'administration : Le canakinumab est administré par voie sous-cutanée tous les mois (4 mg/kg pour chaque injection) en cas d'arthrite idiopathique juvénile systémique.

Effets secondaires : Des réactions locales (rougeurs,

démangeaisons, gonflements) sont observées au niveau du site d'injection mais elles durent généralement peu de temps et sont peu intenses.

Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles : Le médicament vient d'être autorisé pour une utilisation chez les patients souffrant d'arthrite idiopathique juvénile systémique dépendants aux corticostéroïdes et les enfants atteints de syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS).

13.2.4 Tocilizumab

Description : Le tocilizumab est un anticorps monoclonal spécifique au récepteur d'une molécule appelée interleukine 6 (IL-6) ; il bloque le processus inflammatoire, notamment en cas d'arthrite idiopathique juvénile systémique.

Posologie/Voies d'administration : Le tocilizumab est administré par voie intraveineuse dans le cadre d'une hospitalisation. En cas d'AJI systémique, le tocilizumab est administré tous les 15 jours (8 mg/kg chez les enfants pesant plus de 30 kg ou 12 mg/kg chez les enfants pesant moins de 30 kg) et généralement associé au méthotrexate ou aux corticostéroïdes en cas d'arthrite idiopathique juvénile systémique. En cas d'AJI non systémique poly-articulaire, le tocilizumab est administré toutes les 4 semaines (8 mg/kg chez les enfants pesant plus de 30 kg ou 10 mg/kg chez les enfants pesant moins de 30 kg).

Effets secondaires : On peut observer des réactions allergiques. Les effets secondaires graves sont rares pour ce traitement ; ils incluent des infections sévères, parfois des hépatites et, chez les patients atteints d'AJI systémique, le syndrome d'activation des macrophages. On note parfois des anomalies des enzymes hépatiques (transaminase) et une diminution des globules blancs (neutrophiles) ou des plaquettes, de même que des modifications des concentrations lipidiques.

Principales indications en matière de maladies rhumatismales infantiles : Le médicament vient d'être autorisé pour une utilisation chez les patients atteints d'arthrite idiopathique juvénile systémique dépendants aux corticostéroïdes, ainsi que chez les enfants atteints d'arthrite idiopathique juvénile poly-articulaire n'ayant pas répondu aux autres médicaments, tels que le méthotrexate.

13.3 Autres agents biologiques disponibles ou à l'étude

Il existe d'autres agents biologiques tels que le rilonacept (anti-IL1 pour une administration par voie sous-cutanée), le rituximab (anti-CD20 pour des perfusions par voie intraveineuse), le tofacitinib (inhibiteur du JAK-3 sous forme de comprimés) et d'autres utilisés actuellement pour le traitement d'adultes souffrant de maladies rhumatismales, mais ils sont toujours expérimentaux pour les enfants. Les études visant à évaluer leur efficacité et leur sécurité sont toujours en cours ou démarreront dans les années à venir. À ce jour, il n'existe que peu de données quant à leur utilisation chez les enfants.