

# PÉDIATRIE ET BIOTHÉRAPIES

---

## Fiches pratiques

élaborées par le Club Rhumatismes et Inflammations (CRI),  
Section de la Société Française de Rhumatologie (SFR)

**Octobre 2012**

Séverine Guillaume-Czitrom, Hervé Bachelez, Jean-Marie Berthelot, Yoram Bouhnik, Eric Bruckert, Pascal Claudepierre, Arnaud Constantin, Michel de Bandt, Bruno Fautrel, Philippe Gaudin, Vincent Goëb, Laure Gossec, Jacques-Eric Gottenberg, Philippe Goupille, Eric Hachulla, Isabelle Huet, Denis Julien, Odile Launay, Marc Lemann †, Thierry Lequerré, Jean-François Maillefert, Xavier Mariette, Jean-Pierre Marolleau, Valérie Martinez, Charles Masson, Jacques Morel, Luc Mouthon, Thao Pham, Stanislas Pol, Xavier Puéchal, Pascal Richette, Alain Sarau, Thierry Schaeverbeke, Jérémie Sellam, Jacques Blancher, Jean Sibilia, Martin Sourbier, Anne Sudre, Tu Tran, Manuelle Viguié, Olivier Vittecoq, Daniel Wendling.

# ÉDITORIAL

## Pédiatrie et biothérapies

L'histoire des biothérapies en rhumatologie pédiatrique a démarré au début des années 2000 avec la parution dans le *New England Journal of Medicine* des résultats d'une étude randomisée en double aveugle montrant l'efficacité spectaculaire de l'etanercept (Enbrel) pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire (1).

Malgré le nombre relativement faible de patients inclus (69), l'effet obtenu sans précédent avec les anciens traitements de fond (à 3 mois de traitement près de 90% des patients atteignaient le critère d'amélioration ACR50 et 50% l'ACR70), ainsi que la bonne tolérance globale, avaient permis l'obtention très rapide d'une AMM aux Etats-Unis et en Europe.

Cette étude fut emblématique à plusieurs titres : Tout d'abord, elle était le résultat direct de la « pediatric rule » mise en œuvre pour favoriser le développement par l'industrie pharmaceutique d'essais thérapeutiques concernant l'enfant (ce qui leur permettait de prolonger de 6 mois la durée de leur brevet).

Ensuite, le schéma de l'étude, particulièrement adapté à la pédiatrie car proposant d'emblée le traitement actif à tous les patients et ne sélectionnant pour la phase en double-aveugle que les patients répondeurs, fut fréquemment reproduit dans les essais ultérieurs. Enfin, elle avait permis de montrer que ces études indispensables, autrefois réservées à l'adulte étaient possibles même pour des enfants très jeunes.

Grâce au dynamisme du réseau PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trial Organisation : <http://www.printo.it>) créé en 1997 en Europe, et qui regroupe aujourd'hui plus de 250 centres parmi 50 pays, il est aujourd'hui possible d'amplifier le recrutement, de simplifier la logistique et de garantir la qualité des essais thérapeutiques proposés aux enfants et ceci malgré la rareté de leurs pathologies.

Ainsi, les AMM se sont succédées pour l'AJI polyarticulaire : après l'etanercept ; l'adalimumab (Humira), l'abatacept (Orencia) et pour l'AJI systémique, le tocilizumab (Roactemra). Pour les maladies auto-inflammatoires, c'est le canakinumab (Ilaris) qui a été le premier à recevoir une AMM pour les syndromes CAPS (cryopyrin associated periodic syndrome). Cette véritable révolution thérapeutique, favorisée aussi par une meilleure compréhension du mécanisme des maladies, a changé radicalement le pronostic et la qualité de vie des enfants atteints de rhumatismes inflammatoires.

La prise en charge des patients a elle aussi été très modifiée avec une tendance générale à l'utilisation de plus en plus précoce des biothérapies dans le but d'enrayer rapidement le risque de destruction articulaire et de limiter au maximum le recours à la corticothérapie (2, 3).

En dépit de leurs bénéfices nombreux, les biothérapies disponibles n'ont pratiquement pas fait l'objet d'études chez les enfants les plus jeunes (< 4 ans) et ne sont pas encore efficaces chez tous les patients. De nombreuses questions subsistent quant à la sécurité de leur utilisation au long cours, particulièrement l'évaluation du risque de néoplasies induites (4,5).

Il est donc indispensable de poursuivre le suivi des patients dans de larges cohortes prospectives tel que le registre européen PHARMACHILD (consultable sur le site du PRINTO), pour déterminer au mieux l'efficacité et les risques à long terme de ces traitements.

Au milieu de cette dynamique continue du développement thérapeutique, la prise en charge d'un patient donné apparaît de plus en plus complexe et du ressort de médecins experts : cependant, des situations rencontrées au quotidien (fièvre, voyage, vaccination) et souvent loin de l'expert, soulèvent aussi de nombreuses questions. Ce numéro spécial, édité sous l'égide du CRI (club rhumatisme et inflammation) fait le point sur les indications et les modalités de prescription des biothérapies ainsi que sur le suivi des patients.

Il met à disposition toutes les fiches pédiatriques du CRI et a été routé à l'ensemble des abonnés des revues de rhumatologie et de pédiatrie d'Elsevier Masson, matérialisant ainsi une fois de plus les liens synergiques et la complémentarité de ces deux spécialités.

Prs Isabelle KONE-PAUT et Jean SIBILIA

#### Références

1. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Mar 16;342(11):763-9.
2. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):2012-21
3. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum*. 2011 Feb;63(2):545-55.
4. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Moebius D, Hospach T. Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):230-6.
5. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):519-25.

**Rédacteur**

*Dr Séverine Guillaume-Czitrom - Service de Pédiatrie Générale et Rhumatologie Pédiatrique, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.*

Tél. :

Adresse email :

**Déclarations d'intérêts**

*S. Guillaume-Czitrom : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Roche, Novartis) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Genzyme) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (BMS) et en qualité d'auditeur (Genzyme, Novartis, BMS, Wyeth).*

**Membres du comité d'experts**

*Hervé Bachelez (1), Jean-Marie Berthelot (2), Yoram Bouhnik (3), Eric Bruckert (4), Pascal Claudepierre (5), Arnaud Constantin (6), Michel de Bandt (7), Bruno Fautrel (8), Philippe Gaudin (9), Vincent Goëb (10), Laure Gossec (11), Jacques-Eric Gottenberg (12), Philippe Goupille (13), Eric Hachulla (14), Isabelle Huet (15), Denis Julien (16), Odile Launay (17), Marc Lemann † (18), Thierry Lequerré (19), Jean-Francis Maillefert (20), Xavier Mariette (21), Jean-Pierre Marolleau (22), Valérie Martinez (23), Charles Masson (24), Jacques Morel (25), Luc Mouthon (26), Thao Pham (27), Stanislas Pol (28), Xavier Puéchal (29), Pascal Richette (30), Alain Saraux (31), Thierry Schaevebeke (32), Jérémie Sellam (33), Jacques Blancher (34), Jean Sibilia (35), Martin Sourbier (36), Anne Sudre (37), Tu Tran (38), Manuelle Viguier (39), Olivier Vittecoq (40), Daniel Wendling (41).*

(1) Service de Dermatologie, CHU Saint-Louis, Paris. (2) Service de Rhumatologie, CHU hôtel-Dieu, Nantes. (3) Service de Gastro-entérologie, CHU Hôpital Beaujon, Beaujon. (4) Service Endocrinologie- Métabolisme, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris. (5) Service de Rhumatologie, CHU Henri Mondor, Créteil. (6) Service de Rhumatologie, CHU Rangueil, Toulouse. (7) Unité de Rhumatologie, Hôpital Robert Ballanger, Aulnay-sous-Bois. (8) Service de Rhumatologie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris. (9) Service de Rhumatologie, CHU Grenoble, Grenoble. (10) Service de Rhumatologie, CHU Edouard Herriot, Lyon. (11) Service de Rhumatologie, CHU Cochin, Paris. (12) Service de Rhumatologie, CHU Hautepierre, Strasbourg. (13) Service de Rhumatologie, CHU Trousseau, Tours. (14) Service de Médecine Interne, CHU Hôpital Claude Huriez, Lille. (15) Service de Pneumologie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris. (16) Service de Dermatovénérologie, CHU Edouard Herriot, Lyon. (17) Service d'infectiologie, CHU Cochin, Paris. (18) Service d'hépatogastro-entérologie, CHU Saint Louis, Paris. (19) Service de Rhumatologie, CHU de Rouen-Hôpitaux de Rouen, Rouen. (20) Service de Rhumatologie, CHU Dijon, Dijon. (21) Service de Rhumatologie, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre. (22) Service d'Hématologie, CHU Amiens-Picardie, Picardie. (23) Service de Médecine Interne et Immuno-Rhumatologie, CHU Lapeyronie, Montpellier. (24) Service de Rhumatologie, CHU Angers, Angers. (25) Service d'Immuno-Rhumatologie, CHU Lapeyronie, Montpellier. (26) Service de Médecine Interne, CHU Cochin, Paris. (27) Service de Rhumatologie, CHU Conception, Marseille. (28) Unité d'Hépatologie, CHU Cochin, Paris. (29) Service de Rhumatologie, CH Le Mans, Le Mans. (30) Service de Rhumatologie, CHU Labosièrre, Paris. (31) Service de Rhumatologie, CHU Cavale-Blanche, Brest. (32) Service de Rhumatologie, CHU Pellegrin, Bordeaux. (33) Service de Rhumatologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris. (34) Service de Cardiologie, CHU Hôtel-Dieu, Paris. (35) Service de Rhumatologie, CHU Hautepierre, Strasbourg. (36) Service de Rhumatologie, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand. (37) Service de Rhumatologie, CHU Grenoble, Grenoble. (38) Service de Pédiatrie Générale et Rhumatologie Pédiatrique, CHU Bicêtre, Le Kremlin. (39) Service de Dermatologie, CHU Saint-Louis, Paris. (40) Service de Rhumatologie, CHU Bois-Guillaume, Rouen. (41) Service de Rhumatologie, CHU Jean Minjot, Besançon.

# SOMMAIRE

## Pédiatrie et biothérapies

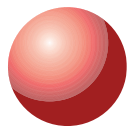
- Utilisation des anti TNF $\alpha$   
dans l'arthrite juvénile idiopathique p. 7
- Utilisation du rituximab  
dans les maladies auto-immunes en pédiatrie p. 19
- Utilisation de l'abatacept  
dans l'arthrite juvénile idiopathique p. 28
- Utilisation du tocilizumab  
dans l'arthrite juvénile idiopathique p. 35

---

En fonction des publications disponibles, chacune des prises en charge recommandées a par ailleurs été classée selon son niveau de preuves :

- niveau de preuves I : Evidence Based Medicine
- niveau de preuves II : Recommandations officielles
- niveau de preuves III : Avis des experts

sur la base de la littérature disponible et de notre expérience personnelle dans le maniement de ces biothérapies.



## Utilisation des anti TNF $\alpha$ dans l'arthrite juvénile idiopathique

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Comme dans la PR et la SA de l'adulte, les anti-TNF $\alpha$  ont été testés dans les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) à l'échelon international.

Ces nouveaux traitements ont bouleversé la prise en charge thérapeutique de nos patients. Les essais ont pu être menés grâce à la « règle pédiatrique », éditée en 1999 par la FDA, obligeant les industries pharmaceutiques à tester les biothérapies chez les enfants atteints d'AJI en parallèle des essais effectués chez l'adulte.

Le premier anti-TNF $\alpha$  à avoir obtenu une AMM pour les AJI d'évolution polyarticulaire résistantes au méthotrexate, a été l'étanercept (ETN), molécule de fusion IgG1 humaine-récepteur soluble p75 du TNF $\alpha$  humain.

Les anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$ , adalimumab (ADA) et infliximab (IFX) ont également été testés dans les AJI d'évolution polyarticulaire ; l'ADA a obtenu son AMM en 2008. Par contre, les objectifs primaires de l'étude testant l'IFX dans les AJI n'ayant pas été atteints, l'IFX n'a pas d'AMM reconnue en rhumatopédiatrie.

Enfin, les derniers anti-TNF $\alpha$ , golimumab et certolizumab, n'ont pas encore été essayés en rhumatopédiatrie.

### Quelles indications ?

Les indications d'ETN et d'ADA couvrent actuellement les **AJI d'évolution polyarticulaires**, c'est-à-dire les formes polyarticulaires, oligoarticulaires étendues et les formes systémiques devenues polyarticulaires. Les anti-TNF $\alpha$  ne sont actuellement **pas approuvés chez l'enfant dans les autres formes d'AJI (spondylarthropathies juvéniles (jSpA), rhumatismes psoriasiques juvéniles (jPsA)**, même s'ils ont été utilisés avec succès en essais ouverts dans les jSpA réfractaires aux traitements usuels (AINS, et DMARDS dans les formes périphériques) (1, 2). L'utilisation des anti-TNF $\alpha$  **dans les uvéites chroniques (à oeil blanc) réfractaires** des formes oligo- et polyarticulaires d'AJI et dans les **uvéites aiguës (à oeil rouge) réfractaires** des jSpA, est l'objet de vives controverses et n'est **pas actuellement approuvée chez l'enfant** [voir paragraphes correspondants].

L'IFX a obtenu une AMM pour le traitement des maladies de Crohn sévères de l'enfant à partir de 6 ans, à la suite d'un essai ouvert montrant un bénéfice significatif de ce médicament dans cette indication (3). L'ADA semble également efficace d'après les études ouvertes publiées (4).

Enfin, l'ETN a reçu une AMM pour le traitement des psoriasis en plaques sévères chroniques de l'enfant à partir de 8 ans, également après un essai randomisé contrôlé favorable (5).

## Les preuves d'efficacité des anti-TNF $\alpha$

### Étanercept

#### 1- Dans les AJI d'évolution polyarticulaire rebelles

1a- Dans un essai randomisé contre placebo, l'ETN a fait la preuve de son efficacité dans les AJI d'évolution polyarticulaire réfractaires au méthotrexate ( $\geq 10\text{mg}/\text{m}^2/\text{sem}$ ). Cet essai comportait une phase ouverte de « lead-in » durant 3 mois, où tous les patients étaient traités par ETN, suivie d'une phase de randomisation des répondeurs ACR Pédi30 en 2 bras (placebo (Pbo) versus ETN) durant 4 mois ou jusqu'à la première rechute, puis une phase ouverte d'extension (6). L'efficacité d'un traitement dans les AJI était mesurée grâce aux critères ACR Pédi qui comportent 6 variables (1/ EVA globale par le médecin, 2/ EVA globale par le patient ou le parent, 3/ C-HAQ, 4/ Nombre d'arthrites actives, 5/ Nombre d'articulations raides, 6/ VS). L'ACR Pédi30 est l'amélioration  $\geq 30\%$  d'au moins 3 variables sur 6 du score ACR Pédi, avec une aggravation  $\geq 30\%$  d'au plus 1 variable sur 6 (7).

69 patients avec AJI d'évolution polyarticulaire et sévère (durée moyenne d'évolution = 6 ans), ont été inclus. Leurs traitements de fond ont préalablement été interrompus. 51 patients répondeurs ACR Pédi30 (74%) ont été randomisés, 21/26 patients sous Pbo ont rechuté (81%) contre 7/25 sous ETN (28%), soit  $p=0,003$ . Le délai de rechute était de 28j dans le groupe Pbo contre plus de 116j dans le groupe ETN ( $p<0,001$ ). En fin de période randomisée, 20/25 patients avaient un score ACR Pédi30 dans le groupe ETN (80%), contre 9/26 dans le groupe Pbo (35%) (6). Il n'y a pas eu de différence en termes d'effets indésirables entre les 2 groupes (6).

L'ETN a obtenu une AMM dans les AJI d'évolution polyarticulaire réfractaires au MTX en 2000.

Le suivi à long terme des patients de l'étude princeps montre que le niveau d'efficacité d'ETN se maintient à 8 ans (ACR Pédi30 = 40/48 soit 83% et ACR Pédi50 = 36/47 soit 77%) (8-10).

1b- L'étude des registres allemand et hollandais des AJI sous ETN montre aussi un niveau de réponse ACR Pédi30 de 80% à 1 an en bithérapie ETN+MTX (70% en monothérapie d'ETN), et un ACR Pédi70 de plus de 60% (45% en monothérapie d'ETN) pour une exposition de respectivement 1149 patients-année et 436 patients-année (suivis médians respectifs de plus de 8 ans et 2,5 ans) (11, 12).

Dans les registres, le traitement combiné ETN+MTX semble obtenir de meilleurs résultats que la monothérapie ETN dans les AJI réfractaires au MTX, au prix cependant, d'un risque infectieux plus important (11, 12).

Par contre, l'essai ouvert américain de phase IV comparant MTX seul ( $n=197$ ), ETN seul ( $n=103$ ) et ETN+MTX ( $n=294$ ), montre une efficacité comparable entre ETN seul et ETN+MTX à 3 ans (13).

En l'état actuel des connaissances, et tant que la supériorité de l'association ETN+MTX par rapport à la monothérapie ETN n'aura pas été démontrée, nous recommandons la prescription d'ETN seul dans les AJI réfractaires au MTX.

Le traitement précoce des AJI polyarticulaires, par bithérapie ETN+MTX en 1<sup>ère</sup> intention, n'est pas recommandé actuellement. L'essai américain en cours «TREAT», apportera des réponses à cette question (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00443430>).

1c- L'effet bénéfique d'ETN a aussi pu s'apprécier (i) sur le plan structural, à 1 an d'évolution, dans les AJI polyarticulaires lors d'une étude ouverte sur 40 AJI (14), (ii) sur la croissance de ces enfants, avec un gain de taille inversement corrélé au degré d'inflammation, indépendamment de la réduction des corticoïdes, et du stade pubertaire (15, 16).

2- Y a-t-il une différence d'efficacité de l'ETN entre les formes oligo-, polyarticulaire et systémique (Maladie de Still de l'enfant) ?

Plusieurs auteurs ont décrit une meilleure efficacité d'ETN dans les formes oligoarticulaires étendues et polyarticulaires (ACR Pédi30 > 80%) que dans les formes systémiques (ACR Pédi30 = 40%) (6, 12, 17-19). L'effet initialement bénéfique d'ETN dans certaines AJI systémiques aurait du mal à se maintenir (20, 21). Des alternatives thérapeutiques sont à l'essai actuellement dans les formes systémiques d'AJI qui, d'après certaines équipes, répondraient mieux aux biothérapies bloquant l'Interleukine-1 (IL-1) ou l'Interleukine-6 (IL-6) (22-25, 67-69).

Rappelons que les formes systémiques sont hétérogènes et que parmi les formes récidivantes, certaines garderont une activité systémique (fièvre, rash, adénopathies, splénomégalie...), tandis que d'autres deviendront exclusivement articulaires. La place des anti-TNF $\alpha$ , comme celle des anti-IL-1 ou des anti-IL-6 dans les différentes facettes des AJI systémiques reste donc à définir.

Les anti-TNF $\alpha$  ne sont pas recommandés en traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans les AJI systémiques, mais doivent rester une alternative thérapeutique en cas d'échec des agents bloquant l'IL-1 ou l'IL-6.

3- Dans les jSpA

Deux études pilotes ont rapporté l'efficacité d'ETN sur les enthésites et les arthrites des patients (1, 2). Les jPsA n'ont fait l'objet d'aucune étude publiée. Seuls les registres allemand et hollandais rapportent une efficacité d'ETN proche de 80% en ACR Pédi30 dans 11 et 8 jPsA respectivement (11, 12). L'ETN est actuellement testé en essai ouvert sur une large cohorte de jSpA et de jPsA internationale (essai CLIPPER <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00962741>). Notre expérience des anti-TNF $\alpha$  dans les jSpA et les jPsA rebelles aux AINS +/- DMARDs est aussi favorable que celles des rhumatologues adultes ; bien que n'ayant pas encore d'AMM dans ces indications, les anti-TNF $\alpha$  représentent une alternative thérapeutique en cas de jSpA ou jPsA réfractaire.

4- Dans les **uvéites antérieures chroniques et réfractaires des AJI**, le rôle d'ETN est vivement débattu (26-31).

L'efficacité d'ETN été testée en essai pilote randomisé contre Pbo chez 12 AJI (à l'exclusion des jSpA et jPsA) sur 6 mois. Cet essai n'a pas montré d'avantage du groupe traité par rapport au groupe Pbo (32).



Un autre essai ouvert a comparé dans la même indication ETN et IFX chez 45 AJI (dont 3 jSpA) sur 24 mois, et a conclu à la supériorité d'IFX (33) ; des conclusions similaires émanent du travail rétrospectif de l'équipe de Hambourg et de Toronto (28, 34).

La place d'ETN dans le **traitement des récurrences d'uvéite aiguë des jSpA** n'a pas été abordée jusqu'à présent. En revanche, il ressort de la littérature adulte qu'ETN n'est pas efficace dans la prévention des récurrences d'uvéites aiguës des SpA, et pourrait même induire la survenue de poussées d'uvéites (30, 35, voir paragraphe tolérance-effets paradoxaux).

En résumé, l'ETN n'est recommandé ni dans le traitement des uvéites chroniques, ni dans celui des uvéites aiguës.

### Adalimumab

1- Dans un essai randomisé contre Pbo, l'ADA a fait la preuve de son efficacité dans les **AJI d'évolution polyarticulaire** à partir de 4 ans, associé ou non au MTX (10-15 mg/m<sup>2</sup>/sem). Cet essai comportait une phase ouverte de « lead-in » durant 4 mois, où tous les patients étaient traités par ADA (24 mg/m<sup>2</sup>/2sem), suivie d'une phase de randomisation des répondeurs ACR Pédi30 en 2 bras (Pbo ±MTX versus ADA ±MTX) durant 32 mois ou jusqu'à la première rechute, puis une phase ouverte d'extension où la dose d'ADA était de 20mg/2sem pour des poids < 30kg et de 40mg/2sem pour des poids ≥ 30kg (36).

171 patients avec AJI ont été inclus. 144 patients répondeurs ACR Pédi30 ont été randomisés ADA contre Pbo, 74% sans MTX et 94% avec MTX. Parmi les patients sans MTX, 71% des patients sous Pbo ont rechuté versus 43% dans le groupe ADA. Parmi les patients sous MTX, 65% des patients dans le groupe Pbo ont rechuté, contre 37% dans le groupe ADA (p<0,05 avec ou sans MTX).

À l'issue de la phase de randomisation, les scores ACR Pédi30 du groupe ADA sans et avec MTX étaient respectivement de 57% (NS) et 63% (p=0,03) contre 32 et 38% dans le groupe Pbo. À noter, 63% des patients sous ADA+MTX atteignaient un score ACR Pédi70, contre 47% sous ADA seul. À 2 ans, le niveau de réponse à l'ADA était inchangé. Il n'y a pas eu de différence en terme d'effets indésirables entre les groupes ADA et Pbo (36).

À la suite de cet essai, ADA a obtenu une AMM en Europe en 2008 dans les AJI réfractaires à partir de 13 ans pour des poids ≥ 30kg.

2- Dans les **uvéites réfractaires associées aux AJI**, l'utilisation d'ADA repose sur plusieurs études ouvertes qui concluent à l'efficacité d'ADA dans cette indication (37-39).

### Infliximab

1- L'étude pilote prospective et ouverte de Gerloni et al suggérait qu'IFX était efficace dans les **AJI réfractaires** (40). 24 AJI résistantes au MTX avaient été traitées en ouvert par IFX 3mg/kg S0, S2, S6 puis/2mois en association au MTX en sous-cutané pendant plus d'1 an. L'efficacité a été évaluée à 1 an atteignant 87% des patients en ACR20.

Cette étude a été suivie d'un essai randomisé contrôlé sur 122 AJI d'évolution polyarticulaire en échec de MTX, d'âge supérieur ou égal à 4 ans. Dans une première phase de 14 semaines randomisée, les patients ont reçu en aveugle soit IFX 3mg/kg, soit

du Pbo. Les patients en poussée d'arthrite durant la phase 1 passaient directement en phase ouverte d'extension. Dans la phase 2 de 30 semaines, le Pbo était remplacé par IFX 6mg/kg.

A la fin de la phase 1, une tendance à l'amélioration sous IFX 3 mg/kg était notée, mais sans atteindre la significativité (ACR Pédi30 à S14 = 64%). Par contre, l'efficacité jugée sur les critères ACR Pédi30 à 1 an devenait significative (73%) (41).

Même si cet essai négatif n'a pas permis d'obtenir une AMM pour l'IFX dans les AJI, il permet de montrer que les effets bénéfiques d'IFX à 3mg/kg sont tardifs (> 16 sem). De plus, les études PK/PD montraient l'élimination totale de l'IFX à 3mg/kg avant renouvellement de l'injection, prouvant que le dosage 3mg/kg est insuffisant chez l'enfant.

Selon nous, l'IFX garde une place dans l'arsenal thérapeutique anti-TNF $\alpha$  chez l'enfant, en particulier

- lorsque la compliance au traitement est jugée aléatoire et difficile, notamment du fait de problèmes socio-économiques ou psychologiques
- en cas d'AJI réfractaire à un 1er anti-TNF $\alpha$  (42),
- en cas d'AJI avec uvéite compromettant le pronostic visuel et nécessitant un traitement d'urgence (l'IFX est l'anti-TNF $\alpha$  monoclonal le plus rapide d'action et le plus flexible en terme de dosages chez l'enfant). De nombreuses publications ont montré la supériorité des anti-TNF $\alpha$  monoclonaux, IFX et ADA, par rapport à ETN, dans le traitement des uvéites d'AJI (33, 34, 39). L'expérience de l'équipe de Florence (Italie) soulève des inquiétudes vis-à-vis de l'efficacité au long terme d'IFX dans les uvéites réfractaires d'AJI, avec un taux de rémission complète initiale oculaire et articulaire de 13/15 enfants et un taux de rechute à 30 mois de 100% (13/13) malgré la poursuite du traitement (43).

2- Dans les uvéites résistantes au traitement local ou fortement cortico-dépendantes associées aux AJI, l'IFX testé en études ouvertes a souvent donné d'excellents résultats (33, 44-46). En l'absence d'essai contrôlé, l'IFX garde donc une place de premier ordre dans le traitement des uvéites réfractaires des AJI.

### La tolérance des anti-TNF $\alpha$

L'étude des effets indésirables des anti-TNF $\alpha$  en Rhumatologie Pédiatrique repose sur les phases d'extension des essais pivots et sur les données des registres nationaux. La majorité des effets indésirables sous anti-TNF $\alpha$  est de faible gravité, réversible malgré la poursuite du traitement et survient dans les 18 premiers mois de traitement.

La bonne tolérance à court terme d'ETN, d'IFX et d'ADA se maintient à long terme (8-12, 42).

Deux types d'effets indésirables peuvent survenir :

#### 1- effets immédiats

- **réaction à l'injection** : fréquente chez l'enfant (30-40% pour ETN ; davantage pour ADA) (12, 36), on recommande d'attendre le réchauffement du produit sorti du frigidaire (30 minutes à température ambiante avant injection), de poser de l'EMLA 1 heure avant l'injection, en cas de douleur persistante d'appliquer un poche glacée 10

minutes avant l'injection, en cas de réaction locale très inflammatoire d'appliquer un dermo-corticoïde localement.

Les réactions au site d'injection tendent à disparaître spontanément en moins de 2 mois et ne sont que très rarement responsables d'un arrêt de traitement.

Pour l'IFX, il y a eu plus de réactions à l'injection avec la dose 3 mg/kg versus 6 mg/kg (35% vs 17%) et plus d'anticorps anti-IFX (38% vs 12%) (41). L'immunisation anti-ETN, anti-IFX, anti-ADA est fréquente (surtout avec IFX, étant donné sa nature chimérique homme-souris) et peut être sans conséquence, ou responsable d'une réaction allergique, ou responsable d'une baisse d'activité de l'anti-TNF $\alpha$ . L'association du MTX à l'anti-TNF $\alpha$  diminue (mais n'élimine pas) le risque d'immunisation.

- **céphalées** (20%)
- **troubles digestifs** (20%)
- **rash** (10%).

## 2- effets à distance

### • infections

- augmentation du risque d'infection des VAS (35% : otites, angines, bronchites) (11, 12)
- augmentation du risque d'infection bactérienne sévère à germes communs (notamment pulmonaire, cutanée, musculaire avec un niveau d'exposition ajusté = 0,03 événement/patients-année pour ETN), sans accroissement de risque avec le temps ; risque d'infection grave plus important avec les anticorps monoclonaux ADA et IFX qu'avec ETN (11, 12, 47)
- augmentation du risque de tuberculose, surtout sous anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  (IFX et ADA) chez les adultes, 2 cas rapportés pour les AJI (12, 41)
- augmentation du risque d'infection opportuniste (48)
- augmentation du risque d'infection grave à VZV (49)
- des cas d'atteintes infectieuses intra-oculaires sous ETN ont été répertoriés chez des patients souffrant d'uvéite associée à une AJI, rappelant la nécessité d'un suivi ophtalmologique rigoureux sous anti-TNF $\alpha$  (50).

### • cancers

- une alerte récente de la FDA a été lancée sur le possible lien entre traitements anti-TNF $\alpha$  et survenue de cancers chez 48 patients sous anti-TNF $\alpha$ . L'analyse des cas montre qu'il s'agit en majorité d'enfants suivis pour maladie de Crohn, ayant reçu en cotraitement IFX et Azathioprine.

Il convient d'être particulièrement prudent chez les enfants très immunosupprimés avant et/ou pendant l'instauration d'un traitement anti-TNF $\alpha$  (51).

- 3 cas ont également été signalés dans le registre allemand des AJI sous ETN. Les 3 cas recevaient une association MTX+ETN (11). En revanche, aucun cas n'a été déclaré dans la phase d'extension de l'étude américaine (318 patient années) et dans le registre hollandais (436 patient années) (10, 12).
- une étude préliminaire montre pour la première fois que le taux de cancers (plus fréquemment des lymphomes) chez l'enfant atteint d'AJI est supérieur à celui de la population pédiatrique saine. De plus, il n'y aurait pas de surcroît de cancers chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$  (52).

- **effets paradoxaux**

- maladie de Crohn sous ETN (0,2-4%) (11, 12, 49, 53, 54) ; l'ETN est déconseillé dans le traitement des maladies de Crohn
- uvéites aiguës et chroniques sous ETN : absence de prévention des récurrences d'uvéites, suspicion d'effet inducteur d'uvéite. La fréquence de survenue d'uvéites tout particulièrement sous ETN, soit *de novo*, soit en rechute, a conduit certains auteurs, comme dans la littérature adulte, à évoquer un possible lien de causalité entre ETN et uvéites dans les AJI (26-35, 55).

En définitive, l'ensemble des données actuellement publiées va contre le choix d'ETN comme anti-TNF $\alpha$  dans le traitement des uvéites chroniques et probablement aiguës d'AJI. La question du remplacement de l'ETN par des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  en cas d'uvéite *de novo* ou de récurrence d'uvéite sous ETN est encore controversée et le choix dépendra essentiellement du degré de gravité et de la fréquence des récurrences de l'uvéite (26-35).

- psoriasis induits ou non par ETN : de nombreux cas de psoriasis ou de lésions psoriasiformes ont été rapportés chez les adultes sous traitement par anti-TNF $\alpha$  (ETN, ADA, et IFX) (56). Cela a également été décrit dans les AJI (57). Comme dans la survenue d'uvéites sous anti-TNF $\alpha$ , l'apparition de lésions psoriasiformes suggère un lien de causalité entre la lésion psoriasiforme et les anti-TNF $\alpha$ . L'indication d'un changement de traitement dépendra essentiellement de l'extension et de la sévérité des lésions cutanées.
- sarcoïdose sous IFX et sous ADA (2 cas adultes) (57). L'apparition d'une sarcoïdose sous anti-TNF $\alpha$  justifie l'arrêt des anti-TNF $\alpha$ .

- **démýélinisation, névrite optique, autres manifestations neuropsychiatriques**

- lésions de la substance blanche en IRM (1 cas/610 patients) justifiant l'arrêt des anti-TNF $\alpha$ , en notant bien que certaines formes d'AJI proches des syndromes auto-inflammatoires peuvent elles-mêmes favoriser la survenue de telles lésions
- névrite optique (2 cas/610 patients) (11) ; à souligner, la survenue sous ETN prescrit pour des uvéites chroniques réfractaires d'AJI, de cas de névrite optique associée à des signes de hyalite, résolutive à l'arrêt d'ETN, pouvant faire croire à tort à une rechute d'uvéite sous traitement (59). Une névrite optique sous ETN impose l'interruption immédiate d'ETN.
- céphalées, anxiété, dépression, irritabilité, syndrome d'amplification des douleurs, fatigue, vertige, souvent dose-dépendants (28%) (42).

- **maladie auto-immune**

- lupus systémique (2 cas) (60, 61)
- glomérulonéphrite pauci-immune (1 cas) (62)
- thyroïdite d'Hashimoto (1 cas) (61)
- vascularite leucocytoclasique (adultes) (63)
- pneumopathie interstitielle (adultes) (63)
- apparition d'auto-anticorps (environ 20% ; incidence moindre par rapport aux adultes) (61) ; pour l'IFX, plus d'auto-anticorps avec la dose 3 mg/kg que 6 mg/kg (AAN (15% vs 2%), et Ac anti-DNAs (13% vs 0%)) (41).

- **fertilité**

- pour le moment, aucun retentissement des anti-TNF $\alpha$ , administrés dans l'enfance, sur la fertilité n'a été relevé.

- **cytopénies**

- le risque de cytopénies est faible et la conduite à tenir s'appuiera sur les recommandations faites aux patients adultes.

### Quelles modalités d'administration ? âge, dose, fréquence, voie ?

#### Étanercept

##### Âge

L'ETN a obtenu une AMM en 2000 pour des enfants souffrant d'AJI à partir de 4 ans en Europe, 2 ans aux USA.

Chez 25 enfants de moins de 4 ans (hors AMM), l'équipe allemande de Tübingen a rapporté une tolérance d'ETN équivalente à ce qui est décrit pour les enfants de plus de 4 ans (64). Il n'y a pas eu pour le moment de modification d'AMM en Europe.

##### Dose, fréquence

La dose autorisée est de 0,4mg/kg x2/sem ou 0,8mg/kg/sem, après la publication de résultats équivalents dans les AJI avec les 2 modalités de traitement (65).

À la suite d'une publication de 2001 (66), certains praticiens ont doublé les doses d'ETN (soit 0,8mg/kg x2/sem) devant une réponse partielle des AJI systémiques aux doses d'ETN autorisées. Les résultats ultérieurs n'ont pas montré d'efficacité des doses élevées d'ETN dans les formes systémiques d'AJI (42). Il n'est donc pas recommandé d'augmenter les doses d'ETN dans l'ensemble des AJI.

##### Voie d'administration

Sous-cutanée

#### Adalimumab

Efficacité prouvée en combinaison thérapeutique avec MTX (10-15 mg/m<sup>2</sup>/sem)

##### Âge

L'ADA a obtenu une AMM en 2008 pour des enfants souffrant d'AJI réfractaire à partir de 13 ans en Europe, et 4 ans aux USA.

##### Dose, fréquence

La dose autorisée en Europe est de 40 mg/2sem pour un poids  $\geq$  30kg, et aux USA de 20 mg/2sem pour un poids  $<$  30kg, et de 40 mg/2sem pour un poids  $\geq$  30kg.

##### Voie d'administration

Sous-cutanée

## Infliximab

L'IFX n'a pas obtenu d'AMM dans les AJI. Cependant, il peut être indiqué dans certaines circonstances (voir paragraphe indications).

### Âge, doses, fréquence, voie d'administration

L'essai international portant sur des enfants d'au moins 4 ans avec AJI polyarticulaire réfractaire, est en faveur du dosage d'IFX à 6 mg/kg/perfusion S0, S2, S6 puis tous les 2 mois en association avec MTX 10-15 mg/m<sup>2</sup>/sem (41), voie intra-veineuse en milieu hospitalier. On fera précéder la perfusion d'IFX d'un traitement anti-allergique à base de corticoïdes dans la plupart des cas.

En cas d'intolérance pendant la perfusion, on peut allonger la durée de perfusion, voire administrer des traitements anti-allergiques si besoin. Une surveillance de 2 heures après la fin de la perfusion est nécessaire.

À noter, l'émergence d'un taux significativement plus élevé d'anticorps antiIFX, d'auto-anticorps et d'accidents allergiques avec le dosage d'IFX à 3 mg/kg qu'avec 6 mg/kg (41).

### Quelles modalités d'arrêt des anti-TNF $\alpha$ chez des AJI en rémission complète ?

La plupart des médecins continuent le traitement anti-TNF $\alpha$  de leurs patients AJI en rémission complète sous anti-TNF $\alpha$  pendant une année supplémentaire, puis tentent un arrêt souvent progressif du traitement sans qu'il y ait de consensus sur la « meilleure » manière de faire pour éviter une rechute (42).

### Quel bilan préthérapeutique ?

Examen clinique soigneux comportant

- 1- un interrogatoire à la recherche des **contre-indications** (infections latentes tuberculeuse, contagé varicelleux...), infections chroniques, infections récurrentes, infections aiguës (foyers ORL, broncho-pulmonaires, urinaires, dentaires), d'ATCD personnels de cancer, de démyélinisation, d'interaction médicamenteuse néfaste) et/ou précautions d'emploi (neutropénie, lymphopénie...)
- 2- une vérification **des vaccinations** avec mise à jour ; la vaccination **anti-pneumocoque** sera systématique chez l'enfant; en l'absence d'ATCD de **varicelle** déclarée, une sérologie VZV sera demandée et en cas de négativité, une vaccination anti-VZV sera faite si l'état global du patient le permet (le traitement anti-TNF $\alpha$  ne devra être initié qu'après un délai minimal de 3 semaines après le vaccin vivant atténué). Si la vaccination ne peut être effectuée, les parents devront être avertis de la conduite à tenir en cas de contagé varicelleux.
- 3- un examen physique complet recherchant des contre-indications au traitement anti-TNF $\alpha$  et évaluant le degré d'**activité de l'AJI**
- 4- un **bilan biologique** avec NFS, VS, CRP, EPP, urée, créatininémie, bandelette urinaire, ASAT, ALAT et FAN, FR, anti CCP, sérologies HBV, HCV, HIV avec accord parental
- 5- un **Tubertest® 5UI** en intradermique ; lecture entre H48 et H72 ; IdR positive (i) si induration > 5 mm chez les enfants non vaccinés par le BCG ou fortement immunodéprimés

- (ii) si induration > 10 mm chez les enfants vaccinés par le BCG et faiblement immunodéprimés ; toute lecture litigieuse du Tubertest en particulier chez l'enfant vacciné par le BCG, devrait conduire à la demande d'un Quantiféron® ou d'un T-Spot TB® (attention aux problèmes de remboursement)
- 6- chez les adolescents, la question de la **contraception** doit impérativement être abordée, d'autant que ces patients sont souvent co-traités par le MTX
- 7- une évaluation **ophtalmologique** préthérapeutique indispensable
- 8- un bilan **radiographique** des articulations atteintes et des poumons de face.

### Comment évaluer la réponse au traitement en Rhumatologie Pédiatrique ?

- L'efficacité d'un traitement se juge sur les critères ACR Pédi30, 50, 70, 90, 100 (7).
- La vérification du degré de tolérance du traitement comprend la recherche de tout effet indésirable sous traitement, en particulier, les infections, de fréquence clairement augmentée sous anti-TNF $\alpha$  et les cancers, surtout dans les 1ers mois de traitement.
- Le rythme des visites est habituellement d'une consultation à 1 mois du début des anti-TNF $\alpha$ , puis tous les 3 mois et tous les 6 mois en fonction de la rapidité d'induction d'une rémission chez le patient.

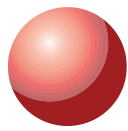
### Références

1. Henrickson M, Reiff A. Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2055-61
2. Tse SML, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-Tumor Necrosis Factor Blockade in the Treatment of Juvenile Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2005;52:2103-8.
3. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterol* 2007;132:1167-70.
4. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, et al. Retrospective evaluation of the safety and effect of Adalimumab therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3042-9.
5. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008;358:241-51.
6. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:763-9.
7. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.
8. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:218-26.
9. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1987-94.
10. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1496-1504.
11. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009;68:519-25.
12. Prince FH, Twilt M, Ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:635-41.
13. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, et al. Long-Term Safety and Effectiveness of Etanercept in Children With Selected Categories of JIA. *Arthritis Rheum* 2009;60:2794-2804.
14. Nielsen S, Ruperto N, Gerloni V, et al. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:688-92.
15. Tynjala P, Lahdenne P, Vahasalo P, et al. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1044-9.

16. Vojvodich PF, Hansen JB, Andersson U, *et al.* Etanercept treatment improves longitudinal growth in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:2481-85.
17. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, *et al.* Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003;48:1093-1101
18. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, *et al.* The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1638-44.
19. Kimura Y, Pinho P, Walco G, *et al.* Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:935-42.
20. Russo RA, Katsicas MM, Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:723-6.
21. Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic JIA treated with antiTNF agents. *J Rheumatol* 2009;36:1078-82.
22. Pascual V, Allantaz F, Arce E, *et al.* Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201:1479-86.
23. Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, *et al.* The pattern of response to antiIL-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset JIA. *Arthritis Rheum* 2008;58:1505-15.
24. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302-8.
25. Yokota S, Imagawa T, Mori M, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006.
26. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, *et al.* Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1411-5.
27. Reiff A. Long-term outcome of etanercept therapy in children with treatment-refractory uveitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2079-80.
28. Foeldvari I, Nielsen S, Kummerle-Deschner J, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. *J Rheumatol* 2007;34:1146-50.
29. Reddy AR, Backhouse OC. Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol* 2003;87:925.
30. Cobo-Ibanez T, del Carmen Ordonez M, Munoz-Fernandez S, *et al.* Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatol* 2008;47:731-2.
31. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, *et al.* Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010;69:226-9.
32. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, *et al.* A randomized, placebocontrolled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:18-23.
33. Tynjala P, Lindahl P, Honkanen V, *et al.* Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:548-50.
34. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, *et al.* Tumour necrosis factor-a inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatol* 2006;45:982-89.
35. Guignard S, Gossec L, Salliot C, *et al.* Efficacy of TNF-blockers in reducing uveitis flares in patients with spondyloarthritis : a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1631-4
36. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, *et al.* Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810-20.
37. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman T. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr* 2006;149:572-5.
38. Tynjala P, Kotaniemi K, Lindahl P. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatol* 2008;47:339-44.
39. Biester S, Deuter C, Michels H, *et al.* Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007;91:319-24.
40. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, *et al.* Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti Tumor Necrosis Factor-a monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory JIA. *Arthritis Rheum* 2005;52:548-53.
41. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3096-3106.
42. Pain CE, McCann LJ. Challenges in the management of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Biologics* 2009;3:127-139.



43. Simonini G, Zannin ME, Caputo R, *et al.* Loss of efficacy during long-term infliximab therapy for sight-threatening childhood uveitis. *Rheumatol* 2008;47:1510-4.
44. Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K, *et al.* Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005;33:461-8.
45. Mangghe H, Heinzl B, Grubbauer HM, *et al.* Therapeutic experience with infliximab in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis and uveitis. *Rheumatol Int* 2003;23:258-61.
46. Wright T, Cron RQ. Pediatric rheumatology for the adult rheumatologist II: uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007;13:205-10.
47. Morishita K, Petty R, Cairns R, *et al.* Serious musculoskeletal infections in children receiving anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy: a case series. *Clin Rheumatol* 2010;29:677-81.
48. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:602-10.
49. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, *et al.* Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1145-52.
50. Arriola-Villalobos P, Diaz-Valle D, Alejandre-Alba N, *et al.* Bilateral Candida chorioretinitis following etanercept treatment for hidradenitis suppurativa. *Eye* 2008;22:599-600.
51. Cron RQ, Beukelman T. Guilt by association - what is the true risk of malignancy in children treated with etanercept for JIA? *Pediatr Rheumatol Online J* 2010;8:23.
52. Harrison M, Cummins C, Horneff G, *et al.* Cancer risk in juvenile arthritis patients exposed to etanercept : results from three observational cohorts. EULAR 2010, Congrès Rome, Italie. Abstr. OP0274.
53. Ruemmele FM, Prieur AM, Talbotec C, *et al.* Development of Crohn disease during anti-TNF-alpha therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:203-6.
54. Dallochio A, Canioni D, Ruemmele F, *et al.* Occurrence of inflammatory bowel disease during treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept: a French retrospective study. *Rheumatol* 2010;49:1694-98.
55. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol* 2005;44:1008-11.
56. Wollina U, Hansel G, Koch A, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:1-14.
57. Peek R, Scott-Jupp R, Strike H, *et al.* Psoriasis after treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1259.
58. Dhaille F, Viseux V, Caudron A, *et al.* Cutaneous sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment : report of two cases. *Dermatology* 2010;220:234-7.
59. Tauber T, Turetz J, Barash J, *et al.* Optic neuritis associated with etanercept therapy for JIA. *J AAPOS* 2006;10:26-9.
60. Bout-Tabaku S, Rivas-Chacon R, Restrepo R. Systemic lupus erythematosus in a patient treated with etanercept for polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:2503-04.
61. Kanakoudi-Tsakalidou F, Tzimouli V, Pratsidou-Gertsis P, *et al.* The significance of persistent newly developed autoantibodies in JIA patients under long-term anti-TNF treatment. *Cytokine* 2008;42:293-7.
62. Mene P, Franeta AJ, Conti G, *et al.* Extracapillary glomerulonephritis during etanercept treatment for juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:91-3.
63. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, *et al.* Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine(Baltimore)* 2007;86:242-51.
64. Tzaribachev N, Kuemmerle-Deschner J, Eichner M, *et al.* Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 4 years. *Rheumatol Int* 2008;28:1031-4.
65. Prince FH, Twilt M, Jansen-Wijngaarden NC, *et al.* Effectiveness of a once weekly double dose of etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis: a clinical study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:704-5.
66. Takei S, Groh D, Bernstein B, *et al.* Safety and efficacy of high dose etanercept in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1677-80.
67. Essai ANAJIS. Consultable à l'adresse : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00339157>.
68. Essai,  $\beta$  specific1. Consultable à l'adresse : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00886769>.
69. Essai TENDER. Consultable à l'adresse : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00642460>.



## Utilisation du rituximab dans les maladies auto-immunes en pédiatrie

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le rôle des lymphocytes B (LB) dans la pathogénie d'un grand nombre de maladies auto-immunes est aujourd'hui largement accepté, et justifie, dans certaines maladies auto-immunes réfractaires, le recours à des thérapeutiques visant à neutraliser et détruire les LB. La cible du rituximab, anticorps monoclonal chimérique homme-souris, est le récepteur CD20 exprimé à la membrane des LB. Il s'agit d'un anticorps « déplétant », dont la fixation sur le CD20 membranaire va induire la mort du LB par divers mécanismes (1).

Le rituximab a obtenu une AMM en 1998 dans le traitement de pathologies malignes hématologiques de l'adulte (lymphome non hodgkinien B-LNH B-, leucémie lymphoïde chronique) (1). Il est aussi utilisé hors AMM dans le traitement de certains LNH-B de l'enfant. Le rituximab est testé actuellement en essais ouverts contrôlés en pédiatrie dans le traitement des rechutes de leucémie aigüe lymphoblastique et dans le traitement des rejets aigus de greffe rénale (<http://clinicaltrials.gov/>).

Dans le domaine de l'auto-immunité, l'efficacité et la tolérance du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte ont été démontrées dans des essais internationaux randomisés contre placebo et le rituximab a obtenu une AMM en 2006 dans les PR sévères et actives, en association au méthotrexate, en échec d'au moins un anti-TNF $\alpha$  (1). Aucun essai thérapeutique contrôlé n'a été publié dans les maladies auto-immunes de l'enfant avec le rituximab, et cette biothérapie n'a de ce fait été administrée qu'à la lumière de l'expérience clinique des prescripteurs, sous leur responsabilité, dans des situations cliniques graves rebelles aux traitements conventionnels (hors AMM). La place du rituximab dans ces indications reste donc à définir.

Le site des essais cliniques internationaux en cours (<http://clinicaltrials.gov/>) signale plusieurs essais contrôlés contre placebo du rituximab chez l'enfant (dans les myosites inflammatoires idiopathiques juvéniles et adultes, dans les syndromes néphrotiques réfractaires, et dans les néphropathies à IgA progressives).

Il faut retenir que le rituximab est utilisé hors AMM chez l'enfant, et devrait faire l'objet en France d'une décision collégiale prise en concertation avec le centre de référence ou de compétence correspondant.

### Quelles maladies auto-immunes pédiatriques ?

Dans la plupart des indications suivantes, le rituximab a été utilisé en association avec d'autres traitements conventionnels qui diffèrent selon l'indication.

#### ● Dans les maladies hématologiques

- Cytopénies auto-immunes réfractaires (anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombopénique thrombotique, syndrome lymphoprolifératif auto-immun -ALPS- avec cytopénie auto-immune) (2-7)
- Hémophilie congénitale avec inhibiteurs, réfractaire (8)

### ● Dans les maladies immuno-rhumatologiques

- Lupus Erythémateux Systémique (LES) grave réfractaire avec néphrite et/ou avec cytopénie auto-immune (anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie) (2,9-12)
- Vascularites (granulomatose avec polyangérite (Wegener's), vascularites à ANCA, polyangérite microscopique, Good Pasture, PAN, purpura rhumatoïde chronique) (2, 13, 14)
- Arthrites juvéniles idiopathiques réfractaires (AJI polyarticulaire, oligoarticulaire étendue, psoriasique, systémique) (2, 15)
- Dermatomyosite juvénile réfractaire (2)
- Connectivite mixte réfractaire (2)

### ● Dans les maladies rénales

- Syndrome néphrotique réfractaire (2,16-20)

### ● Dans les maladies neurologiques

- Polyradiculonévrites auto-immunes réfractaires (21)
- Neuromyéélite optique réfractaire (22)
- Myasthénie réfractaire (2)
- Sclérose en plaque réfractaire (23)

### ● Dans les maladies cutanées

- Pemphigus rebelle (24)

## Quelles preuves d'efficacité ?

Il n'est pas possible de juger de l'efficacité du rituximab dans ces différentes indications, étant donné qu'il s'agit dans toutes les situations, de nombres faibles de patients et de cas rapportés de maladies auto-immunes pédiatriques réfractaires aux traitements conventionnels sans groupe contrôle. Cependant, une étude rétrospective allemande récente portant sur 65 enfants ayant reçu du rituximab pour une maladie auto-immune sévère, fait état de taux de réponse complète de 22%, de réponse partielle de 52%, d'absence de réponse et d'aggravation de 10 et 17%, respectivement, après 6 mois de suivi (2). La moitié des patients a pu diviser par 2 sa dose de corticoïdes sous rituximab.

## Quel degré de tolérance ?

Les effets indésirables sont rapportés à propos de cas individuels, avec un nombre faible de patients traités.

L'analyse de la littérature permet cependant de dresser quelques recommandations.

- Il convient de s'assurer de **l'absence de déficit immunitaire ou de neutropénie avant** d'envisager un traitement par rituximab, car la déplétion des LB induite par le RTX accroît nettement le risque infectieux.
- Tous les patients nécessitant **un traitement immunosuppresseur lourd** avant, pendant ou après rituximab, ou ayant été **splénectomisés**, doivent être étroitement surveillés du fait du risque infectieux potentiel à germes communs et opportunistes possiblement fatal.

Des effets indésirables modérés ont été rapportés chez 30% des patients comprenant essentiellement des réactions à l'injection, des infections, des neutropénies transitoires et supérieures à 500 éléments/mm<sup>3</sup>, et des maladies sériques, et des effets indésirables

graves chez 6,6% des malades avec des hypotensions graves à l'injection, des neutropénies profondes inférieures à 200 éléments/mm<sup>3</sup>, une vasculite cérébrale sur LES, un syndrome de détresse respiratoire aigu fatal dans les 48h suivant une injection de rituximab, une méningoencéphalite à entérovirus et deux infections létales (histoplasmosse cérébrale et endocardite à staphylocoque doré) (25). Dans la plupart des cas, les taux d'IgG des patients ayant une infection grave étaient bas.

Deux types d'effets indésirables peuvent survenir :

- **Effets immédiats**

- **réaction à l'injection**

L'hypersensibilisation immédiate est fréquente en l'absence de prémédication (20%) (2), avec fièvre, frissons, asthénie, céphalées, prurit, érythème, rash, urticaire, irritation pharyngée, angio-oedème, nausées, vomissements, toux, bronchospasme, hypertension, hypotension, choc anaphylactique, durant les premières heures de la perfusion.

- **Effets à distance**

- **maladie sérique**

L'hypersensibilisation peut être retardée avec fièvre, urticaire, arthralgies, arthrites, dans les 3 à 12 jours après une perfusion.

- **infections**

Le risque infectieux est d'autant plus grand que co-existent une neutropénie, une hypogammaglobulinémie, un traitement immunosuppresseur concomitant ou prescrit sur une longue période les mois précédents ou un antécédent de splénectomie.

Les infections les plus fréquentes sont les infections des voies aériennes supérieures (VAS) et des voies urinaires (2).

Des cas de réactivation d'hépatite B chronique, et de réactivation de virus JC (LEMP) ont été décrits chez l'adulte sous rituximab (26, 27).

### **Cas de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) au virus JC**

L'imputabilité du traitement par rituximab dans la survenue de LEMP est actuellement débattue. La LEMP est dans la majorité des cas mortelle. Aucun cas de LEMP n'a été décrit chez les enfants traités par rituximab pour une maladie auto-immune grave. Cependant, une extrême vigilance doit être de mise, en particulier chez les enfants, toute pathologie confondue, fortement immunodéprimés par les traitements antérieurs et traités par rituximab : ils ont le risque le plus élevé de voir surgir une LEMP et doivent de ce fait être étroitement suivis. Des cas de LEMP ont été décrits chez des enfants HIV+ très immunodéprimés et chez des enfants lourdement traités pour des hémopathies malignes, n'ayant pas reçu de rituximab (28, 29).

- **toxicité digestive**

Possibilité de nausées/vomissements, constipation/diarrhée, douleurs abdominales, anorexie, perte de poids sous rituximab ; 1 cas de colite ulcéreuse grave, possiblement d'origine immunologique et/ou infectieuse, survenue sous rituximab (30).

- **toxicité pulmonaire**

Possibilité de toux, d'infiltrat pulmonaire, de syndrome de détresse respiratoire aiguë dans les 48 heures suivant une injection de RTX (31).

**- toxicité cardiaque**

Aucun cas d'accident cardiaque chez l'enfant sous rituximab n'a été décrit. Comme chez l'adulte, en cas d'insuffisance cardiaque pré-existante, le rituximab n'est pas recommandé.

**- toxicité neurologique**

Possibilité de paresthésies, anxiété, syndrome dépressif, troubles du sommeil.

**- tumeurs bénignes et cancers**

Aucun cas de tumeur bénigne ou maligne rapporté à l'heure actuelle.

**- maladie auto-immune**

Poussées des différentes maladies auto-immunes sous-jacentes en cas de non réponse au rituximab. Aucune donnée sur le développement d'anticorps anti-rituximab chez l'enfant.

**- fertilité, grossesse, allaitement**

Effet non déterminé sur la fertilité. Le passage du rituximab à travers le placenta durant la grossesse avec déplétion LB chez le nouveau-né impose, sauf nécessité d'ordre vital pour la mère, d'interrompre le rituximab pendant la grossesse et la période de l'allaitement.

**- toxicité biologique hématologique**

- Neutropénie précoce ou tardive

- Thrombopénie

- Hypogammaglobulinémie prolongée (>1an), nécessitant une substitution par IgIV (40%) (25) ; dans la série de Jansson et al., le taux d'IgG, IgM, et IgA d'enfants traités par rituximab diminue par rapport aux normes selon l'âge à 6 mois post-rituximab de 7%, 38% et 15% respectivement, en notant que le nombre d'enfants étudiés ne dépasse pas 30 dans cette publication (2). Le risque d'hypogammaglobulinémie persistante, portant surtout sur les IgM et les IgA et nécessitant une substitution par IgIV, augmente avec la répétition des cycles de perfusions de rituximab (2).

- Déficit prolongé en LB CD20+ (>1an) ; dans le travail de Jansson et al, 59% des enfants avait moins de 2% de lymphocytes 6 mois après le cycle de rituximab. Chez 9% des patients, il n'y avait pas de repopulation CD20 après 13 à 87 mois (2).

**Quelles modalités d'administration ? (âge ? dose ? fréquence ? voie ?)**Age

Le rituximab n'a pas d'AMM chez l'enfant atteint de maladie auto-immune. Il a été administré chez des patients atteints de formes réfractaires de différentes maladies auto-immunes à partir de l'âge de 7 mois, le plus souvent en co-prescription avec un traitement de fond, méthotrexate ou autre (32).

Dose, fréquence

La dose et la fréquence choisies sont soit 375 mg/m<sup>2</sup>/sem pendant 4 semaines, soit 750 mg/m<sup>2</sup>/2 sem pendant 4 semaines, réalisant le premier cycle de traitement. Selon les auteurs, le 2<sup>ème</sup> cycle de traitement est soit fonction de la repopulation en LB de chaque patient qui coïncide généralement avec la rechute de la maladie auto-immune, soit de la reprise évolutive de la maladie auto-immune traitée. Il est admis qu'un intervalle de 6 mois doit être respecté entre 2 cycles de perfusions.

Les perfusions doivent être administrées après prémédication IV par paracétamol, méthylprednisolone et polaramine (voir paragraphe suivant), sous surveillance de l'hémodynamique, à une vitesse initiale de 25 mg/h, doublée progressivement par palier de 30 minutes en cas de bonne tolérance, jusqu'à une dose de 100 mg/h, puis une augmentation de 50 à 100 mg/h par demi-heure jusqu'à un maximum de 400 mg/h (dilution avec G5% ou sérum physiologique pour concentration finale de 1 à 4 mg/ml) ; le matériel de réanimation médicale permettant une prise en charge rapide doit être disponible à proximité (33).

L'incidence des réactions à l'injection diminue à la 2<sup>ème</sup> injection et avec le nombre de cycles de traitement. Elles sont généralement réversibles à la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion et à l'administration des traitements adaptés à l'intensité de la réaction (paracétamol, anti-histaminiques, méthylprednisolone).

En cas de **réaction minime ou modérée**, la diminution du débit de perfusion de moitié et l'injection éventuelle de paracétamol et d'anti-histaminique sont souvent efficaces. La persistance des symptômes impose l'arrêt de la perfusion. Celle-ci pourra être reprise à faible débit après résolution complète de la symptomatologie.

La perfusion justifie une surveillance minimale de 2 heures avant retour à domicile.

Toute **réaction d'intolérance sévère** (choc, bronchospasme) impose l'arrêt immédiat et définitif du traitement et la mise en oeuvre urgente d'un traitement symptomatique approprié (injection d'antihistaminique, d'adrénaline et de corticoïdes en cas d'anaphylaxie) (33).

La demi-vie du rituximab est de 21 jours chez l'adulte, les données chez l'enfant n'étant pas disponibles.

#### Voie d'administration

Intra-veineuse

Prémédication systématique par antipyrétique, anti-histaminique et méthylprednisolone si l'enfant n'est pas déjà traité par corticoïdes systémiques (33).

#### Interactions médicamenteuses

Certains médicaments peuvent interagir avec le rituximab. Les parents des patients doivent informer les médecins de toute autre médication en cours.

Il est en particulier déconseillé d'associer le **Cisplatine** au rituximab du fait d'une toxicité rénale accrue. Il faut être très vigilant dans la co-prescription du rituximab avec des **anti-hypertenseurs** (risque accru d'hypotension) (34) ; liste non exhaustive.

L'utilisation du rituximab chez des patients insuffisants rénaux ou hépatiques doit être prudente car l'effet de ces dysfonctions d'organes sur la pharmacocinétique du rituximab n'a pas été évalué.

### Quel bilan pré-thérapeutique ?

Examen clinique soigneux comportant

1. Un interrogatoire à la recherche des **contre-indications** :

- Infections latentes (tuberculose, contagé varicelleux...), infections chroniques, infections récurrentes, infections sévères, infections aiguës évolutives (foyers ORL, broncho-pulmonaires, urinaires, dentaires) ; les parents seront tenus informés du risque infectieux au décours des perfusions de rituximab

- D'antécédent personnels de démyélinisation
  - D'interaction médicamenteuse néfaste
  - Déficit immunitaire profond (risque accru d'infections et de LEMP)
  - D'antécédent de neutropénie < 1500 éléments/mm<sup>3</sup>
  - D'antécédent thrombopénie < 150.000 éléments/mm<sup>3</sup>
2. Une mise à jour des **vaccinations usuelles** ou vaccination complète **au mieux 1 mois avant** de débiter le rituximab, sinon à distance du dernier cycle de rituximab et si possible 1 mois avant le suivant :
- La vaccination **anti-pneumocoque** est fortement conseillée
  - Une **vaccination anti-grippale annuelle** est nécessaire
  - Si une splénectomie est indiquée dans le cadre d'une cytopénie auto-immune réfractaire, la vaccination anti-méningococcique préalable au traitement par rituximab est alors recommandée
  - Les parents seront tenus informés des **vaccins contre-indiqués sous rituximab** (vaccins vivants atténués comprenant BCG, ROR, VZV, Polio buvable et Fièvre jaune) ; en l'absence d'antécédent de **varicelle** déclarée, une sérologie VZV sera demandée et en cas de négativité, une vaccination anti-VZV sera faite si l'état global du patient le permet car le traitement par rituximab ne devra être initié qu'après un délai minimal de 4 semaines après le vaccin vivant atténué). Si la vaccination ne peut être effectuée, les parents devront être avertis de la conduite à tenir en cas de contage varicelleux
3. Un examen physique complet recherchant des contre-indications au rituximab et évaluant le degré **d'activité de la maladie auto-immune**
4. Un **bilan biologique** avec :
- NFS, VS, CRP
  - EPP, dosage pondéral des IgG, IgA, IgM, phénotypage lymphocytaire B (CD19, CD20) ; en cas de cytopénie auto-immune isolée, un typage lymphocytaire des lymphocytes B naïfs et B mémoires et T est conseillé pour éliminer un déficit immunitaire commun variable débutant (risque d'hypogammaglobulinémie définitive)
  - Urée, créatininémie, bandelette urinaire
  - ASAT, ALAT
  - Recherche d'auto-anticorps spécifiques de chaque maladie auto-immune
  - Sérologies HBV, HCV, HIV avec accord parental (les patients infectés par le virus de l'hépatite B, hépatite C ou HIV doivent avoir un avis spécialisé avant d'initier le traitement par rituximab), sérologie VZV chez les patients n'ayant pas contracté de varicelle dans le passé ou dont le statut VZV est indéterminé
5. Un **Tubertest 5UI** en intradermique ; lecture entre H48 et H72 ; IdR positive
- (i) si induration > 5 mm chez les enfants non vaccinés par le BCG ou fortement immunodéprimés
  - (ii) si induration > 10 mm chez les enfants vaccinés par le BCG et faiblement immunodéprimés ; toute lecture litigieuse du tubertest en particulier chez l'enfant vacciné par le BCG, devrait conduire à la demande d'un Quantiféron® ou d'un T-Spot TB® (attention aux problèmes de remboursement)

6. Chez les adolescentes sexuellement actives, une **contraception** efficace est impérative, d'autant que certaines patientes sont co-traités par le MTX, lui-même tératogène
7. Un bilan **radiographique** avec poumons de face
8. Bilans complémentaires spécifiques de chaque maladie auto-immune

### Quel suivi ?

De manière générale, les patients ayant reçu, ou recevant en co-prescription avec le rituximab ou au décours du rituximab des traitements immunosuppresseurs, sont à risque de faire des infections graves et doivent être étroitement suivis.

#### - Le suivi

Le suivi sera clinique et paraclinique, dépendant des caractéristiques de chaque maladie. Le rythme des visites est habituellement d'une consultation à 3 mois de la fin du premier cycle de rituximab, puis tous les 6 mois en fonction du rythme des cycles de traitement et de la survenue d'effets indésirables intercurrents. Les examens systématiques comprendront une NFS à M3 et à M6 puis avant chaque nouveau cycle de rituximab, et un dosage des IgG, IgA, IgM, un phénotypage B (CD19 et CD20) à M6 puis avant chaque nouveau cycle de rituximab (33).

Dans tous les cas, l'efficacité du rituximab est progressive et sera jugée à distance de chaque cycle de perfusions ; elle dépend du type de maladie auto-immune traitée (entre le 4<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois post-cycle dans les polyarthrites par exemple).

La vérification du degré de tolérance au traitement comprend la recherche de tout effet indésirable sous traitement, en particulier les infections. En cas de fièvre et/ou d'infection patente, ou de troubles neuro-psychiatriques, une consultation d'urgence est requise. En cas d'hypogammaglobulinémie ou de déplétion B persistantes, d'infections récurrentes ou chez des nourrissons et très jeunes enfants, les taux d'Ig et le typage lymphocytaire B continueront d'être surveillés.

#### - Les mesures prophylactiques

La substitution en immunoglobulines intraveineuses n'est pas systématique pendant la durée de la déplétion B. Elle peut être proposée en cas : d'hypogamma-globulinémie avec IgG < 5 g, d'une fonction anticorps absente ou diminuée (titres d'anticorps vaccinaux anti-tétaniques et anti-pneumococciques non protecteurs dans un délai inférieur à 2 ans après les vaccinations), et chez le nourrisson et le jeune enfant (33).

La neutropénie < 200 éléments/mm<sup>3</sup> requiert un avis spécialisé avec hospitalisation urgente avec souvent indication du G-CSF.

La prophylaxie anti-varicelle/zona doit être effectuée dans les 48 heures suivant un contact varicelleux chez les patients sans antécédent d'infection par le virus VZV.

Les parents doivent être informés des symptômes des infections en général, des signes d'hépatite, de varicelle et zona et de LEMP.



- Conduite à tenir en urgence en cas de fièvre et/ou d'infection (33)

Une fièvre au décours d'un traitement par rituximab doit faire rechercher avant tout une infection avec ou sans neutropénie/agranulocytose, mais aussi une maladie sérique. Les signes de gravité sont à évaluer en urgence pour juger de la nécessité d'une hospitalisation : frissons, hypotension, polypnée et toux, diarrhée, cellulite péri-orificielle.

Examens à effectuer :

- NFS à la recherche d'une neutropénie
- Hémoculture et autres prélèvements bactériologiques en fonction du contexte
- Sérologies et PCR virales en fonction du contexte (les sérologies peuvent être faussement négatives en cas de diminution de la fonction anticorps liée au traitement par rituximab)
- Radiographie pulmonaire
- Dosage pondéral des Ig G, A, M ; en cas de taux normaux d'IgG, A, M, étude de la fonction anticorps (titres d'anticorps anti-pneumococcique et anti-vaccinaux) chez les patients ayant des infections répétées

En fonction du contexte clinique et biologique :

- Antibiothérapie précoce, intraveineuse ou per os
- Traitement par G-CSF à discuter en milieu spécialisé, en cas de neutropénie précoce et/ou tardive associées à une infection
- Perfusion d'immunoglobulines intraveineuses à dose substitutive (400 mg/kg) en cas de diminution du taux sérique d'IgG associée à une infection.

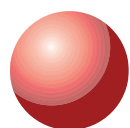
- Conduite à tenir en urgence en cas d'atteinte neuropsychiatrique (33)

Devant tout symptôme neuropsychiatrique (confusion/désorientation, des troubles de la coordination, du langage, de la vision et un déficit moteur), une infection par le virus JC (LEMP) doit être recherchée en priorité.

## Références

1. Résumé des Caractéristiques Produit Rituximab.
2. Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. Clin Rheumatol. 2011;30:87-97.
3. Ansari S, Tashvighi M, Arbani BD, et al. Rituximab for child with chronic relapsing autoimmune hemolytic anemia. Pediatr Hematol Oncol 2011;28:164-6.
4. Jayabose S, Dunbar J, Nowicki TS, et al. Rituximab therapy to prevent relapse in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in a child. Pediatr Hematol Oncol 2011;28:167-72.
5. Cooper N, Bussel JB. The long-term impact of rituximab for childhood immune thrombocytopenia. Curr Rheumatol Rep 2010;12:94-100.
6. Mueller BU, Bennett CM, Feldman HA, et al. One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. Pediatr Blood Cancer 2009;52:259-62.
7. Rao VK, Price S, Perkins K, et al. Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). Pediatr Blood Cancer 2009;52:847-52.
8. Franchini M, Mengoli C, Lippi G, et al. Immune tolerance with rituximab in congenital haemophilia with inhibitors: a systematic literature review based on individual patients' analysis. Haemophilia 2008;14:903-12.
9. Bienaimé F, Quartier P, Dragon-Durey MA, et al. Lupus nephritis associated with complete C1s deficiency efficiently treated with rituximab: a case report. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010;62:1346-50.

10. Polido-Pereira J, Ferreira D, Rodrigues AM, et al. Rituximab use in pediatric autoimmune diseases: four case reports. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:712-20.
11. Abdwani R, Mani R. Anti-CD20 monoclonal antibody in acute life threatening haemolytic anaemia complicating childhood onset SLE. *Lupus* 2009;18:460-4.
12. Kumar S, Benseler SM, Kirby-Allen M, Silverman ED. B-cell depletion for autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 2009;123:e159-63.
13. Donnithorne KJ, Atkinson TP, Hinze CH, et al. Rituximab therapy for severe refractory chronic Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr* 2009;155:136-9.
14. Eleftheriou D, Melo M, Marks SD, et al. Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:978-86.
15. Feito JG, Pereda CA. Rituximab therapy produced rapid and sustained clinical improvement in a patient with systemic onset juvenile idiopathic arthritis refractory to TNF alpha antagonists. *J Clin Rheumatol* 2009;15:363-5.
16. Ulinski T, Aoun B. Pediatric idiopathic nephrotic syndrome: treatment strategies in steroid dependent and steroid resistant forms. *Curr Med Chem* 2010;17:847-53.
17. Prytuła A, Lijima K, Kamei K, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:461-8.
18. Haffner D, Fischer DC. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1433-8.
19. Kamei K, Ito S, Nozu K, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1321-8.
20. Guignonis V, Dallochio A, Baudouin V, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephritic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1269-79.
21. Rabie M, Nevo Y. Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:209-18.
22. Jacob A, Weinschenker BG, Violich I, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008;65:1443-8.
23. Karenfort M, Kieseier BC, Tibussek D, et al. Rituximab as a highly effective treatment in a female adolescent with severe multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:159-61.
24. Fuertes I, Guilabert A, Mascaró JM Jr, Irazo P. Rituximab in childhood pemphigus vulgaris: a long-term follow-up case and review of the literature. *Dermatology* 2010;221:13-6.
25. Bader-Meunier B, Quartier P, Wouters C. Safety of rituximab in children with auto-immune diseases. *Pediatric Rheumatology* 2008;6(Suppl 1):P255.
26. Perceau G, Diris N, Estines O, et al. Late lethal hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment of low-grade cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2006;155:1053-6.
27. Christensen KL, Holman RC, Hammett TA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy deaths in the USA, 1979-2005. *Neuroepidemiology* 2010;35:178-84.
28. Oberdorfer P, Washington CH, Katanyuwong K, Jittamala P. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV-Infected Children: A Case Report and Literature Review. *Int J Pediatr* 2009;2009:348507.
29. Campbell RH, Marshall WC, Chessells JM. Neurological complications of childhood leukaemia. *Arch Dis Child* 1977;52:850-8.
30. Ardelean DS, Gonska T, Wires S, et al. Severe ulcerative colitis after rituximab therapy. *Pediatrics* 2010;126:e243-6.
31. Kamei K, Ito S, Iijima K. Severe respiratory adverse events associated with rituximab infusion. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1193.
32. Quartier P, Brethon B, Philippet P, et al. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet* 2001;358:1511-1513.
33. Résumé Caractéristiques Produit Cerevance.
34. Looney RJ, Srinivasan R, Calabrese LH. The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2008;58:5-14.



## Utilisation de l'abatacept dans l'arthrite juvénile idiopathique

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

La physiopathologie des arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) n'a pas encore été élucidée. Cependant, de nombreux éléments indiquent que les lymphocytes T (LT) activés jouent un rôle central dans l'immunopathologie des AJI. L'activation des LT repose sur deux événements :

- 1- la reconnaissance spécifique du couple antigène-molécules HLA à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (APC) par le récepteur des LT (TCR),
- 2- le second signal ou signal de co-stimulation, qui joue le rôle essentiel d'amplificateur du signal, et fait intervenir un ou des couples ligands-récepteurs à la surface des LT et des APC.

Une activation complète du LT aboutit à la production de cytokines, la prolifération clonale du LT, et la différenciation des LT en LT effecteurs puis mémoires.

L'absence de second signal induit dans des conditions de stimulation physiologiques un état de tolérance appelé anergie, dans lequel le LT n'est plus apte à se différencier en cellule effectrice.

Le blocage du second signal a été mis en œuvre avec succès dans de nombreux modèles animaux d'autoimmunité, permettant d'empêcher la survenue ou de réduire les phénomènes d'autoimmunité. Il repose principalement sur le blocage du couple co-stimulateur CD28-CD80/CD86 par une molécule de fusion appelée CTLA4-Ig. Le CTLA4-Ig se fixe sur les molécules CD80/CD86 des APC et empêche l'interaction de CD28 sur le LT avec ses ligands CD80/CD86 sur les APC. L'abatacept est une version complètement humanisée recombinante du CTLA4-Ig ; il est composé de la partie extracellulaire du CTLA4 humain et d'une portion du domaine Fc d'une IgG1 humaine (1, 2).

L'abatacept a été testé dans les AJI à l'échelon international, aboutissant à la publication de l'essai pivot de 2008 dans le Lancet, décrit plus loin (3). Cette publication a permis à abatacept d'obtenir une autorisation de mise sur le marché en 2008 aux USA et en 2010 en Europe pour les AJI d'évolution polyarticulaire, avec cependant des indications différentes de part et d'autre de l'Atlantique.

### Quelles indications ?

- Abatacept est indiqué en Europe à partir de 6 ans dans les AJI d'évolution polyarticulaire, c'est-à-dire les formes polyarticulaires, oligoarticulaires étendues et les formes systémiques devenues exclusivement polyarticulaires, en association avec le méthotrexate (MTX) et après réponse insuffisante à d'autres traitements de fond (DMARDs) incluant au moins un anti-TNF. Aux USA, la FDA a approuvé l'utilisation de l'abatacept chez les enfants d'au moins 6 ans souffrant d'AJI modérée à sévère d'évolution polyarticulaire, en monothérapie ou en association avec d'autres DMARDs.

- L'utilisation de l'abatacept dans les uvéites chroniques associées aux AJI a fait l'objet de publications de quelques case-reports et d'une série ouverte [voir paragraphe correspondant] ; abatacept n'a pour le moment pas d'AMM dans cette indication chez l'enfant.
- Aucune publication n'est parue sur l'utilisation d'abatacept dans les AJI systémiques avec signes d'activité systémique, ni dans les AJI psoriasiques, ni dans les spondylarthropathies juvéniles. Il n'y a pas non plus d'étude comparant directement abatacept aux anti-TNF, ou de comparaison abatacept en monothérapie versus ABA+MTX. Enfin, le timing optimal d'utilisation de l'abatacept n'a pas été défini (recours à l'abatacept précoce avant les anti-TNF ou tardif après échec d'un anti-TNF).

### Les preuves d'efficacité

#### 1-Dans les AJI d'évolution polyarticulaire

- L'essai pivot d'abatacept dans les AJI d'évolution polyarticulaire (comprenant les AJI oligoarticulaires étendues, polyarticulaires FR- et FR+, et systémiques sans manifestation systémique) a été effectué dans 45 centres en Europe et aux USA entre 2004 et 2006 (3). Il s'agissait d'un essai de phase III randomisé, contrôlé contre placebo, en double aveugle. Cet essai testait l'efficacité d'abatacept chez des AJI de 6 à 17 ans, actives et répondant insuffisamment ou intolérantes à au moins un DMARD, ou en échec d'anti-TNF. Parmi les traitements de fond des AJI, seul le méthotrexate était admis pendant l'essai. Les patients ayant une uvéite active étaient exclus.

190 patients ont été inclus dans la phase ouverte de « lead-in » où tous recevaient de l'abatacept pendant 4 mois (une perfusion mensuelle). Les AJI polyarticulaires sans FR étaient majoritaire (44%), le nombre moyen d'arthrites actives à J0 était de 16 par patient, et la durée moyenne d'évolution de la maladie de 4,2 ans. Plus de 70% des patients étaient sous méthotrexate à J0 et 30% étaient en échec d'un anti-TNF.

Quelle que soit la forme d'AJI, à la fin de la phase de lead-in, 65% des patients (123/190) ont eu une réponse ACRPédi 30, 50% une réponse ACRPédi 50 et 28% une réponse ACRPédi 70. Le taux de réponse ACRPédi 30 des malades naïfs de biothérapie était 2 fois plus élevé que celui des malades en échec d'anti-TNF.

A l'issue de cette 1<sup>ère</sup> phase, 47 patients étaient non-répondeurs et 20 patients sont sortis prématurément d'étude dont 17 pour inefficacité, 1 perdu de vue, 1 effet indésirable, et 1 sans raison.

122 patients ont été randomisés pour recevoir du placebo (n=62) ou continuer l'abatacept (n=60) pendant la 2<sup>e</sup> phase du protocole durant 6 mois. A la fin de la période randomisée, 53% (33/62) des patients sous placebo ont rechuté contre 20% (12/60) des patients sous abatacept (p=0,0003). Le taux de patients ayant atteint un ACRPédi 50 et 70 était significativement plus élevé dans le groupe abatacept (respectivement 77% sous abatacept vs 52% sous placebo et 53% sous abatacept vs 31% sous placebo). En fin de phase 2, 13% des patients sous abatacept avaient une maladie inactive. Il n'y avait aucune différence de réponse à l'abatacept entre les différentes formes d'AJI. Le délai médian de survenue d'une poussée était de 6 mois sous placebo et non calculable sous abatacept étant donné le nombre trop faible de

poussées sous abatacept. Enfin, le taux de réponse à l'abatacept était 2 fois plus élevé chez les patients naïfs de toute biothérapie comparé aux patients en échec des anti-TNF.

Le taux anormalement élevé de réponse ACRPédi du groupe placebo souligne l'effet rémanant d'abatacept administré en phase de lead-in et montre qu'il est important d'attendre au minimum 6 mois pour se prononcer sur le niveau de réponse à l'abatacept. Enfin, ces résultats suggèrent qu'un recours précoce à l'abatacept chez des patients naïfs de biothérapie, serait plus efficace qu'en relais des échecs de traitements par anti-TNF.

- L'effet à long terme d' abatacept a été évalué en ouvert dans la 3<sup>ème</sup> phase de l'essai sur une période prévue pour durer 5 ans (en cours) (4). Cette 3<sup>ème</sup> phase concerne 153 patients, 36 initialement non-répondeurs en phase de lead-in, les patients de la phase de randomisation sous placebo ayant rechuté (n=59) et sous abatacept ayant terminé la phase de randomisation (n=58). Les résultats intermédiaires à J589 montrent que les réponses ACRPédi continuent de s'améliorer après la phase randomisée et qu'elles sont comparables entre le groupe ayant reçu l' abatacept en continu (88% ACRPédi 50) et celui ayant interrompu car sous placebo puis repris l'abatacept (83% ACRPédi 50), mais pas avec le groupe de patients non-répondeurs dont le taux de réponse ACRPédi est plus faible, mais reste considérable (64% ACRPédi 50).

Dans le groupe non-répondeur, 16/36 patients ont dû arrêter précocement l'abatacept principalement pour inefficacité.

L'effet d'abatacept se maintient donc à moyen terme, et a même tendance à s'améliorer avec le temps. Une partie des patients non-répondeurs au 4<sup>ème</sup> mois de traitement présente un taux élevé de réponse à l'abatacept à moyen terme, donc de manière retardée. Il s'agit du 1<sup>er</sup> essai d'une biothérapie incluant des patients en échec des anti-TNF, et par conséquent sévères. Les résultats chez ces malades sévères sont moins spectaculaires que pour les patients naïfs de biothérapie, mais permettent de considérer l'abatacept comme une alternative importante aux échecs de traitement par anti-TNF. Actuellement, il n'existe aucun essai thérapeutique comparant de manière directe les anti-TNF et l'abatacept.

- L'effet structural de l'abatacept n'a pas encore été évalué chez l'enfant.
- L'effet d'abatacept sur la qualité de vie, la douleur, le sommeil et les activités quotidiennes des patients AJI a été étudié durant les phases de lead-in et de randomisation de l'essai pivot et comparé aux enfants sains (5). L'abatacept a permis d'améliorer tous les scores à l'issue de chacune des 2 phases du protocole y compris dans la phase de randomisation.

## **2-Dans les uvéites antérieures chroniques et réfractaires des AJI**

- La prévalence des uvéites dans les AJI est assez élevée et varie de 15 à 34%. Les complications des uvéites antérieures chroniques surviennent chez environ 30% des patients ayant une AJI avec uvéite et conduisent à la cécité dans 10% des cas (6). Le traitement repose en 1<sup>ère</sup> ligne sur les stéroïdes en gouttes oculaires, en sachant que leur utilisation prolongée est cataractogène et glaucomogène. Les stéroïdes systémiques à forte dose et en traitement prolongé ont chez l'enfant des effets

catastrophiques sur la croissance, et doivent de ce fait être évités tant que faire se peut. Dans les cas difficiles, les possibilités thérapeutiques comprennent les DMARDs et les anti-TNF.

- L'utilisation d'abatacept dans les uvéites réfractaires des AJI est très récente, et son effet bénéfique dans des modèles animaux d'uvéites expérimentales a été reconnu il y a plus de 5 ans (7). Une série récente de 7 patients avec un suivi moyen de 9,2 mois, et deux case-reports relatant chacun 2 cas, ont montré un effet positif d'abatacept dans des uvéites graves, cortico-dépendantes et réfractaires aux DMARDs et aux anti-TNF (8-11). Dans la majorité des cas, l'efficacité d'abatacept était objectivable vers la 4<sup>e</sup> semaine de traitement.

Les données concernant l'utilisation de l'abatacept dans les uvéites réfractaires des AJI reposent donc exclusivement sur des études de cas, et doivent de ce fait être interprétées avec précaution. L'abatacept représente probablement une option thérapeutique intéressante dans les uvéites réfractaires des AJI.

#### Pour quel degré de tolérance ?

L'étude des effets indésirables d'abatacept repose essentiellement sur l'essai pivot et sa phase d'extension, avec un recul actuel de 21 mois (3,4). Le profil de tolérance d'abatacept était globalement bon et est resté le même durant les 3 phases du protocole.

Deux types d'effets indésirables peuvent survenir :

##### ● effets immédiats

- **réaction à l'injection** : faible (2-4%) ; céphalées, vertiges ; taux équivalent à ce qui a été observé sous placebo
- céphalées (13%), transitoire
- troubles digestifs (14%), tendance à disparaître aux perfusions ultérieures
- fièvre (7%)

##### ● effets à distance

##### - infections : taux équivalent sous abatacept et placebo (35-45%)

(grippe, bactériurie, rhinopharyngite, infection des voies aériennes supérieures, gastroentérite, sinusite, rhinite)

- 1 cas d'érysipèle, 1 méningite bactérienne et 1 pyélonéphrite
- 2 cas de varicelle sous abatacept dont une encéphalite varicelleuse réversible et un zona, sans séquelle
- 1 cas de dengue, réversible
- pas d'augmentation du risque de tuberculose
- pas d'augmentation du risque d'infection opportuniste.

##### - cancers

- 1 leucémie aiguë lymphoblastique diagnostiquée à J89. L'analyse rétrospective de ce dossier montre que la leucémie a probablement été prise pour une AJI, comme cela arrive dans les présentations purement rhumatologiques des leucémies aiguës.

**- tumeurs bénignes**

- 4 cas de tumeurs bénignes.

**- maladie auto-immune**

- 6 poussées d'arthrites, toutes chez des patients sous abatacept (4); 1 poussée d'arthrites chez un patient AJI traité par abatacept en ouvert pour une uvéite, avec rash cutané et mycose orale (8)

- 1 uvéite

- 1 cas de sclérose en plaques

- 21% des patients AJI développent des anticorps anti-abatacept. Leur présence n'a pas eu de répercussion sur l'efficacité ou la tolérance du traitement. Ces anticorps étaient plus fréquemment présents quand les concentrations d'abatacept étaient en dessous des taux thérapeutiques, et quand les patients ont été sous placebo puis à nouveau sous abatacept.

**- fertilité**

- effet non déterminé.

**- anomalies biologiques**

- pas d'anomalie rapportée.

**Quelles modalités d'administration ? (âge ? dose, fréquence ? voie ?)****Age**

L'abatacept a obtenu une AMM en 2010 pour des enfants souffrant d'AJI à partir de 6 ans en Europe

**Dose, fréquence**

La dose autorisée d'abatacept est de 10mg/kg en perfusion de 30 minutes à S0, S2, S4 puis 1 perfusion tous les 28 jours ; la demi-vie d'abatacept est de 13,1 jours.

**Voie d'administration**

Intra-veineuse

Aucune prémédication n'est habituellement nécessaire.

**Interactions médicamenteuses**

Il est déconseillé d'associer un traitement par abatacept avec des traitements anti-TNF, car le taux d'effets indésirables graves augmente nettement sans bénéfice clinique avéré (se reporter à la fiche dédiée).

Par ailleurs, l'utilisation d'abatacept chez des patients insuffisants rénaux ou hépatiques doit être prudente car l'effet de ces dysfonctions d'organes sur la pharmacocinétique d'abatacept n'a pas été évalué.

**Combien ça coûte ?**

L'étude d'Ungar et coll. a porté sur les coûts directs et indirects liés à la prescription d'abatacept, comparé à etanercept (ETN), adalimumab (ADA) et infliximab (IFX) (12). Abatacept était le moins cher des traitements biologiques avec un prix de 16205 dollars canadiens (dc) par an pour induire une réponse ACRPédi 30 chez un enfant

atteint d'AJI polyarticulaire réfractaire au MTX. Puis venaient l'ETN avec 26061 dc, l'IFX avec 31209 dc puis l'ADA avec 46711 dc.

Le coût financier d'abatacept plus faible que l'ensemble des autres biothérapies, représente un argument fort en faveur de l'abatacept.

### Quel bilan pré-thérapeutique ?

Examen clinique soigneux comportant :

1. Un interrogatoire adapté à la recherche des contre-indications (infections latentes [tuberculose, contage varicelleux...], infections chroniques, infections récurrentes, infections aiguës (foyers ORL, broncho-pulmonaires, urinaires, dentaires), d'antécédents personnels de cancer, de démyélinisation, d'interaction médicamenteuse néfaste).
2. Une vérification des vaccinations avec mise à jour ; la vaccination anti-pneumocoque sera conseillée ; en l'absence d'antécédent de varicelle déclarée, une sérologie VZV sera demandée et en cas de négativité, une vaccination anti-VZV sera faite si l'état global du patient le permet (le traitement par abatacept ne devra être initié qu'après un délai minimal de 4 semaines après vaccination VZV, 3 semaines après vaccination pour la fièvre jaune). Si la vaccination ne peut être effectuée, les parents devront être avertis de la conduite à tenir en cas de contage varicelleux. Les parents seront tenus informés des vaccins contre-indiqués sous abatacept (vaccins vivants atténués).
3. Un examen physique complet recherchant des contre-indications au traitement abatacept et évaluant le degré **d'activité de l'AJI**.
4. Un **bilan biologique** avec NFS VS CRP EPP urée créatininémie bandelette urinaire ASAT ALAT et FAN, FR, ACPA, VHB, VHC, VIH avec accord parental.
5. Un **Tubertest 5UI** en intradermique ; lecture entre H48 et H72 ; IdR positive
  - (i) si induration > 5 mm chez les enfants non vaccinés par le BCG ou fortement immunodéprimés,
  - (ii) si induration > 10 mm chez les enfants vaccinés par le BCG et faiblement immunodéprimés ; toute lecture litigieuse du tubertest en particulier chez l'enfant vacciné par le BCG, devrait conduire à la demande d'un QuantifERON® ou d'un T-Spot TB® (attention aux problèmes de remboursement).
6. Chez les adolescents, la question de la contraception doit impérativement être abordée, d'autant que ces patients sont souvent co-traités par le méthotrexate.
7. Une évaluation **ophtalmologique** préthérapeutique indispensable.
8. Un bilan **radiographique** des articulations atteintes et des poumons de face.

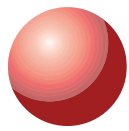
### Comment évaluer la réponse au traitement en Rhumatologie Pédiatrique ?

- L'efficacité d'un traitement se juge sur les critères ACR Pédi30, 50, 70, 90, 100 (13).
- La vérification du degré de tolérance du traitement comprend la recherche de tout effet indésirable sous traitement, en particulier, les infections, et les cancers.
- Le rythme des visites est habituellement d'une consultation à 1 mois du début d'abatacept, puis tous les 3 mois et tous les 6 mois en fonction de l'induction d'une rémission chez le patient.



## Références

1. Kuemmerle-Deschner JB, Benseker SM. Abatacept in difficult-to-treat juvenile idiopathic arthritis. *Biologics* 2008;2:865-874.
2. Goldzweig O, Hashkes PJ. Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: development, clinical utility, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:61-70.
3. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with JIA: A randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383-91.
4. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organization and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:1792-1802.
5. Ruperto N, Lovell DJ, Li T, et al. Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality and daily participation in subjects with JIA. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1542-51.
6. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2007;56:647-57.
7. Shao H, Woon MD, Nakamura S, et al. Requirement of B7-mediated costimulation in the induction of experimental autoimmune anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2016-21.
8. Zulian F, Balzarin M, Falcini F, et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:821-5.
9. Angeles-Han S, Flynn T, Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a case report. *J Rheumatol* 2008;35:1897-98.
10. Kenawy N, Cleary G, Mewar D, et al. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;49:297-300.
11. Elhai M, Job-Deslandre C, Kahan A. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: two new cases. Comment on the article by Zulian et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:307-10.
12. Ungar WJ, Costa V, Hancock-Howard R, et al. Cost-effectiveness of biologics in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis patients unresponsive to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:111-9.
13. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.



## Utilisation du tocilizumab dans l'arthrite juvénile idiopathique

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Depuis 2011, le tocilizumab est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (FS-AJI) active, modérée à sévère, chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. Le tocilizumab peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX.

Cette officialisation est importante car les résultats des essais du tocilizumab chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde (PR) ou de maladie de Still ne sont pas strictement transposables à l'enfant.

Certaines formes d'arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) n'ont pas d'équivalent chez l'adulte (forme oligoarticulaire avec uvéite antérieure chronique) ; d'autres formes existent chez l'adulte, mais les manifestations cliniques initiales en sont différentes (rhumatisme psoriasique, arthrites avec enthésites), et la fréquence des formes d'AJI diffère de celles des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte (PR juvénile < 5% des AJI).

L'IL-6 a des effets inhibiteurs directs et indirects sur l'os en croissance, d'une période qui s'étend de la naissance à la puberté, effets auxquels les adultes ne sont pas confrontés.

Les données de tolérance d'un même traitement peuvent être différentes chez l'enfant et l'adulte dont les systèmes immunitaires et les moyens d'élimination des traitements ne sont pas au même stade de maturation et dont l'environnement, en particulier infectieux, ne sera pas le même.

Du fait de la rareté des AJI, le nombre d'essais randomisés contrôlés de qualité et le nombre de patients par essai sont restreints ; de plus aucune étude à long terme suffisamment puissante n'est actuellement disponible pour l'enfant. En conséquence, même si les effets dans la PR de l'adulte ne sont pas transposables à l'enfant, il est nécessaire de bien connaître les essais cliniques effectués dans la population adulte pour évaluer les risques et bénéfices d'une biothérapie dans les AJI (1).

Quelles sont les indications dans lesquelles le tocilizumab a été utilisé en rhumatologie pédiatrique ?

- **La forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (AJI systémique ou maladie de Still de l'enfant)**

L'AJI systémique est caractérisée par une fièvre oscillante inexpliquée durant au moins 2 semaines, des arthrites et des signes extra-articulaires (rash cutané, hépatosplénomégalie, adénopathies et sérites) chez un enfant de moins de 16 ans (2,3).

Cette forme d'AJI représente 10% de l'ensemble des cas d'AJI. C'est une maladie grave dont la probabilité de rémission après 10 ans d'évolution n'est que de 37% (4).

De plus, l'AJI systémique a le plus fort taux de mortalité parmi les AJI ; les décès sont dus aux syndromes d'activation macrophagique, aux infections et à l'amylose AA. Pour contrôler la maladie, de fortes doses de corticostéroïdes sont nécessaires, mais ils mettent en jeu le pronostic à long terme du fait de leurs effets indésirables (arrêt de croissance staturale, ostéoporose fracturaire) (5).

Les résultats des essais thérapeutiques placent le tocilizumab parmi les traitements les plus prometteurs de l'AJI systémique (6-9), souvent fortement cortico-dépendante (50%) et résistante à de nombreux traitements de fond classiques (méthotrexate, ciclosporine A, IgIV...) (10,11), et parfois aux biothérapies anti-TNF et anti-IL1 (12,13). De plus, le tocilizumab permettrait de prévenir l'apparition des complications à long terme des AJI systémiques (amylose, retard de croissance, ostéoporose) (14-16).

- **Les formes polyarticulaires et oligoarticulaires étendues d'arthrite juvénile idiopathique (AJI d'évolution polyarticulaire)**

Deux séries ouvertes japonaises présentées en octobre 2006 au congrès de l'ACR et en juin 2009 au congrès de l'EULAR, indiquent un haut niveau d'efficacité du tocilizumab chez les enfants atteints d'AJI d'évolution polyarticulaire, suggérant même la possibilité d'une amélioration des lésions structurales sous traitement (2, 3, 17, 18).

- **Un cas d'amylose compliquant une forme oligoarticulaire étendue d'arthrite juvénile idiopathique**

Une amylose systémique compliquant une oligoarthrite étendue chez une adolescente de 14 ans a été traitée avec succès par tocilizumab. Ceci doit retenir notre attention, du fait de l'absence actuelle de traitement efficace dans l'amylose AA (19).

Les indications du TCZ pourraient à l'avenir s'élargir encore car d'autres maladies auto-inflammatoires ou auto-immunes ont favorablement répondu au TCZ dans des cas individuels, comme dans la maladie de Castleman, le TRAPS (tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome), la maladie de Behçet, certaines vasculites, certains lupus systémiques, sclérodémie systémique, myosites, ou polychondrite...

#### Pourquoi utiliser le tocilizumab dans l'AJI systémique ?

- **AJI systémique et IL-6**

- Les effets systémiques :

Chez les patients souffrant d'AJI systémique, les taux d'IL-6 sérique sont particulièrement élevés et leurs fluctuations évoluent parallèlement aux pics fébriles quotidiens qui caractérisent cette maladie. Les taux élevés d'IL-6 sérique contribuent aussi à l'asthénie profonde et l'anorexie observées chez les patients. L'IL-6 favorise le développement de l'amylose dans l'AJI systémique, car elle induit la production de protéine Serum Amyloid A (SAA), précurseur de l'amylose ; elle facilite la survenue du syndrome d'activation macrophagique en favorisant les réponses exagérées aux stimuli infectieux. Biologiquement, l'IL-6 est le principal régulateur positif de la synthèse hépatique des protéines de la phase aiguë de la réponse inflammatoire (CRP, SAA,

Fibrinogène), constamment augmentées lors des poussées d'AJI systémique. Enfin, l'IL-6 induit une thrombocytose et l'apparition d'une anémie microcytaire profonde (via une sécrétion accrue d'hepcidine, régulateur du métabolisme du fer), souvent présente dans les AJI systémiques réfractaires (20-22).

- Les effets ostéo-articulaires :

Les taux d'IL-6 sont corrélés avec l'étendue et la sévérité de l'atteinte articulaire dans l'AJI systémique (20). L'IL-6 pourrait même être directement impliquée dans la destruction articulaire et l'ostéoporose car elle favorise la différenciation des ostéoclastes.

L'élévation des taux d'IL-6 sérique chez ces enfants est aussi associée à une cassure de la courbe de croissance. Cet effet est lié à au moins 2 mécanismes : l'IL-6 réduit les effets positifs sur la croissance de l'IGF1 sérique et inhibe localement les étapes précoces de la chondrogénèse (23,24).

### ● AJI systémique et tocilizumab

Comment mesurer l'efficacité d'un traitement dans l'AJI systémique ?

L'efficacité thérapeutique est mesurée dans les AJI par l'amélioration du score ACRPedi qui comporte 6 variables (1/ EVA globale par le médecin, 2/ EVA globale par le patient ou le parent, 3/ C-HAQ, 4/ Nombre d'arthrites actives, 5/ Nombre d'articulations raides, 6/ VS). L'ACRPedi30 est l'amélioration  $\geq 30\%$  d'au moins 3 variables sur 6 du score ACRPedi, avec une aggravation  $\geq 30\%$  d'au plus 1 variable sur 6 (25).

Dans les différentes études des AJI systémiques, le score ACRPedi a été modifié pour tenir compte des signes systémiques ; soit il s'agit d'un seuil de CRP à ne pas dépasser, seuil qui peut varier d'une étude à l'autre, soit il s'agit d'outils plus complets comme le score systémique proposé par Woo et coll. qui tient compte de la fièvre, de la présence d'adénopathies périphériques, d'une hépato-splénomégalie, de sérites (péricarde, plèvre, péritoine), ou de rash cutané (6). Aucun score systémique n'a été validé pour le moment.

Il a aussi été proposé de tenir compte de l'épargne cortisonique induite par le traitement testé.

Les résultats des essais thérapeutiques du tocilizumab dans l'AJI systémique :

- Le tocilizumab a montré son efficacité à la fois sur les manifestations systémiques et articulaires des AJI systémiques réfractaires aux traitements de fond classiques ou aux biothérapies anti-TNF ou anti-IL1 (6-8) (tableau 1).
- Deux études de phase II ont été publiées, l'une anglaise, l'autre japonaise (6,7).
  - L'étude anglaise porte sur 18 AJI systémiques, réparties en 3 groupes, recevant de manière aléatoire une dose fixe de 2, 4, ou 8 mg/kg/2 sem avec une durée de suivi respectivement de 4, 6 et 8 semaines (6) (tableau 1). Douze patients recevaient en plus des corticostéroïdes, du méthotrexate à dose fixe ( $< 20$  mg/m<sup>2</sup>). Trois patients ont été exclus pour violation de protocole (rescue par accroissement des doses de corticostéroïdes). Les réponses ACRPedi30 pour les groupes 2 (n = 4), 4 (n = 6) et 8 mg/kg (n = 5) étaient respectivement à S1 de 75%, 83% et 60%, à S6

de 0%, 67%, 40% et à S8 de 0%, 0%, 20%. Le score systémique (ADP cervicales, axillaires, inguinales, HSM, fièvre, rash, et sérites du péricarde, de la plèvre, ou du péritoine) et les paramètres inflammatoires biologiques étaient considérablement améliorés dès S1. Cet essai montre que les doses de 4 et 8 mg/kg ont une efficacité meilleure et plus prolongée dans l'AJI systémique.

- L'étude japonaise a été réalisée chez 11 AJI systémiques recevant des doses ascendantes de tocilizumab (2, 4, 8 mg/kg/2 sem) en fonction de la CRP prélevée 15 jours après chaque perfusion (7) (tableau 1). Deux semaines après la 3ème dose fixe de tocilizumab, les réponses ACRPedi30 des doses de 2 (n = 11), 4 (n = 8), et 8 mg/kg (n = 3) étaient respectivement de 64%, 87% et 100%, et les réponses ACRPedi70 de 9%, 50% et 100%. Dès la 1ère semaine de traitement, la fièvre avait disparu chez 6 enfants sur 11. Il a été observé des élévations brutales de CRP entre la 2ème et la 4ème semaine de traitement, tant que des taux sériques de tocilizumab suffisants n'avaient pas été atteints ; elles étaient concomitantes de la réapparition de signes systémiques. Il a été conclu que le tocilizumab permettait de réduire très significativement l'activité de l'AJI systémique avec un effet-dose très net.

- Les études de la phase III :

- La seule étude de phase III actuellement disponible est japonaise et portait sur 56 AJI systémiques réfractaires insuffisamment contrôlées par les corticostéroïdes (8) (tableau 1).

Aucun traitement de fond n'était autorisé durant l'essai. L'essai comportait 3 phases avec une 1ère phase ouverte ou « lead-in » phase de 6 semaines où tous les patients recevaient le tocilizumab (8 mg/kg/2 sem), une 2ème phase de randomisation en double aveugle des répondeurs ACRPedi30+CRP < 5 mg/l, recevant le tocilizumab ou le placebo (12 semaines), et une 3ème phase d'extension en ouvert de 48 semaines (les patients en rechute -non maintien de la réponse ACRPedi30 et/ou CRP > 15 mg/l- sous placebo durant la phase de double aveugle, rentraient automatiquement dans la 3ème phase).

A l'issue de la 1ère phase, les réponses ACRPedi30, 50, 70 étaient de 91%, 86% et 68% respectivement. Parmi les 43 patients randomisés en 2ème phase, 17% (4/23) des patients dans le groupe placebo et 80% (16/20) des patients dans le groupe tocilizumab ont maintenu une réponse ACRPedi30 et une CRP < 15 mg/l (p < 0,001). À la fin de la 3ème phase portant sur 48 patients, les réponses ACRPedi30, 50, 70 étaient de 100%, 95% et 90%, respectivement. Ces données confirment que le blocage de l'IL-6 induit une amélioration significative de l'état de santé des patients souffrant d'AJI systémique.

- Les résultats préliminaires de l'étude TENDER de phase III internationale ont été présentés au dernier congrès de l'EULAR à Berlin et concernent l'efficacité et tolérance du TCZ dans l'AJI systémique à 2 ans (26) :

112 patients atteints d'AJI systémique active depuis au moins 6 mois, âgés de 2 à 17 ans, ont été randomisés en 2 bras dans la partie I : bras A traité par TCZ (n=75 avec 8 mg/kg/15j pour les poids  $\geq$ 30 kg et 12 mg/kg/15j pour les poids <30 kg) ou bras B par placebo (n=37) pendant 3 mois ; en partie II : traitement par TCZ en ouvert de tous les patients jusqu'à 2 ans. Réduction des doses de corticoïdes associées selon des critères et un schéma pré-défini. 61 patients ont reçu 2 ans de TCZ, 32 étaient en cours de traitement et 20 patients ont été exclus dont 9 pour des raisons de sécurité, 5 pour une mauvaise réponse, 6 raisons autres. Dans la cohorte, la durée moyenne d'évolution de la maladie était de 5.2 ans avec un nombre d'articulations actives de 20 à baseline, et de la fièvre chez 43%. A 2 ans, 88% et 71% des patients ont atteint un ACRPédi 70 et 90 respectivement et 60% ont arrêté toute corticothérapie. 15 effets indésirables sévères liés au TCZ ont été répertoriés (8 infections- 1 décès par sepsis streptococcique). Les auteurs concluent que le TCZ est efficace à 2 ans et que son profil de tolérance reste inchangé à 2 ans par rapport aux études précédentes.

- Le tocilizumab aurait aussi la capacité d'empêcher la progression des lésions articulaires structurales ; la première description de l'effet du tocilizumab (8 mg/kg/2 sem) sur les lésions radiologiques des AJI systémiques présentée à l'EULAR en juin 2009, porte sur 20 patients (9). Toutes les grosses articulations ont été radiographiées avant et sous traitement, avec une durée moyenne de traitement de 41 mois. Cette étude a montré une amélioration nette de l'ostéoporose périarticulaire, du gonflement, mais aussi du pincement et des érosions articulaires, chez des patients qui ont tous répondu sur le plan clinique et biologique. Ce travail mérite d'être étendu sur de plus larges cohortes.
- Enfin, le tocilizumab réduit les complications extra-articulaires de la maladie, avec en particulier une reprise très significative de la croissance staturale, une diminution de l'ostéoporose et une prévention efficace de l'amylose systémique (14-16).

#### Pourquoi utiliser le tocilizumab dans les AJI d'évolution polyarticulaire ?

##### ● AJI d'évolution polyarticulaire et IL-6

Comme dans l'AJI systémique, il existe dans les AJI oligoarticulaires étendues et poly-articulaires, une corrélation significative entre l'IL-6 sérique et les CRP et VS (27) et 95% des liquides synoviaux de ces AJI contiennent de fort taux d'IL-6 (27,28). Tenant compte également des études réalisées chez l'adulte, le blocage de l'IL-6 dans les AJI d'évolution polyarticulaire semble tout à fait justifié (voir fiches adultes).

##### ● AJI d'évolution polyarticulaire et tocilizumab

- Les résultats du tocilizumab dans cette indication ont fait l'objet d'une présentation au congrès de l'ACR en octobre 2006 (17) (tableau 1). Dix-neuf patients âgés de 3 à 19 ans, ayant une AJI oligoarticulaire étendue ou une AJI polyarticulaire, ont reçu du tocilizumab en monothérapie à la dose de 8mg/kg toutes les 4 semaines pour une durée de 12 semaines, en ouvert. La réponse ACRPédi30, 50, 70 à S12

était respectivement de 95%, 95% et 58%. Ces résultats préliminaires très favorables semblent justifier l'utilisation du tocilizumab dans les AJI d'évolution polyarticulaire dans le cadre d'essais thérapeutiques internationaux de phase III.

- Enfin, le premier résultat prospectif de l'effet du tocilizumab sur la progression structurale dans les AJI polyarticulaires a été présenté au congrès de l'EULAR en juin 2009 (18); il portait sur 3 AJI (6-19 ans) qui ont reçu le tocilizumab à la dose de 8 mg/kg/2 sem pendant 24 à 31 mois. Cette étude a rapporté à la fois une excellente réponse en termes de nombre d'articulations gonflées et douloureuses et des paramètres inflammatoires biologiques, et une diminution du pincement articulaire sur plus de la moitié des articulations atteintes. Le blocage de l'IL-6 chez ces patients pourrait donc réduire voire inverser la progression radiologique des lésions articulaires.

#### Quels sont les effets indésirables observés chez l'enfant traité par tocilizumab pour une AJI systémique, ou d'évolution polyarticulaire ?

Les effets indésirables (EI) et effets indésirables graves (EIG) des études de phase II, III de l'étude à long terme dans les AJI systémiques et de l'unique étude ouverte dans les AJI d'évolution polyarticulaire sont répertoriés dans le tableau 1 (6-8, 26).

En résumé, dans l'AJI systémique, les effets indésirables les plus fréquents sont les rhinopharyngites (59%), les infections des voies aériennes supérieures (34%) et gastroentérites (29%), ainsi que les élévations modérées et transitoires des transaminases (20-30%), en particulier chez les patients co-traités par méthotrexate. La survenue de réactions modérées à moyennes à la perfusion a été rapportée dans 18% des cas. Les élévations du cholestérol total apparaissent modérées et semblent rester dans les limites de la normale dans l'AJI systémique.

Les effets du tocilizumab sur l'immunité, en particulier son immunogénicité (production d'anticorps anti-tocilizumab d'isotype IgE), mais également son effet lymphopéniant devraient être attentivement recherchés et surveillés chez ces patients souvent très immunodéprimés par des années de maladie fortement corticodépendante.

- Aucun cas d'infection tuberculeuse ou opportuniste, de cancer, ou de maladie auto-immune n'a pour le moment été déclaré chez les enfants traités par tocilizumab.

- Les principaux EIG dans l'AJI systémique ont été des infections sévères (14,5/100 PA) surtout gastro-intestinales et pulmonaires. Le taux d'infections graves peut en partie s'expliquer par le bas niveau d'inflammation clinique et biologique provoqué par les infections chez les patients traités par tocilizumab, ce qui contribue au délai diagnostique des infections chez ces malades. Il a également été observé une pancytopenie transitoire, un syndrome d'activation macrophagique, une hémorragie gastro-intestinale, une anaphylaxie, et une amylose cardiaque. Enfin, 2 enfants atteints d'AJI systémique sont décédés alors qu'ils étaient traités par tocilizumab (un cas de syndrome d'activation macrophagique (SAM) et un cas d'amylose cardiaque) ; seul le SAM pourrait être imputé au tocilizumab (27).

Au total, l'expérience du tocilizumab dans l'AJI d'évolution polyarticulaire (formes oligoarticulaire étendue et polyarticulaire) rejoint celle des enfants traités pour AJI systémique, avec essentiellement des infections communes des VAS, et des augmentations modestes des transaminases et des lipides sériques (17).

### Quels enfants atteints d'AJI systémique, ou d'AJI oligoarticulaire étendue et polyarticulaire peut-on traiter par tocilizumab ?

- Le tocilizumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2009 en France pour la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, et en 2011 pour la forme systémique de l'AJI (ou maladie de Still de l'enfant).

Au Japon, le tocilizumab a reçu une AMM pour l'AJI systémique et l'AJI d'évolution polyarticulaire en Avril 2008, la délivrance du tocilizumab étant conditionnée par l'inclusion de chaque enfant traité par le tocilizumab dans le registre national japonais.

- L'analyse des données concernant l'AJI systémique s'appuie à la fois sur des preuves scientifiques valides et sur des avis d'experts.

- **Le tocilizumab est une alternative thérapeutique dans les cas d'AJI systémique réfractaires à une corticothérapie bien conduite.** Une étude internationale est en cours dans l'AJI systémique, afin de déterminer le dosage optimal du tocilizumab, en particulier pour les enfants de poids < 30kg, et de valider les données d'efficacité et de tolérance présentées par les équipes japonaises ; cette étude déterminera également si le tocilizumab peut permettre une épargne cortisonique.

La limite inférieure d'âge pour prescrire le tocilizumab est fixée à 2 ans par l'AMM.

Le dosage optimal utilisé dans les essais était de 8mg/kg et la fréquence d'administration dans l'AJI systémique était toutes les 2 semaines, par voie veineuse.

- Le tocilizumab pourrait être une alternative thérapeutique dans les cas d'AJI d'évolution polyarticulaire réfractaire à un traitement de fond bien conduit (par exemple, méthotrexate). Un essai international en double aveugle, randomisé contre placebo dans cette indication est imminent. Il permettra de confirmer ou non les données d'efficacité et de tolérance présentées en congrès.

La limite inférieure d'âge pour prescrire le tocilizumab se situe d'après les essais thérapeutiques à 2 ans (tableau 1).

Le dosage optimal utilisé dans les essais était de 8mg/kg et la fréquence d'administration dans l'AJI d'évolution polyarticulaire était toutes les 4 semaines, par voie veineuse.

### Quel bilan faire avant la mise en route d'un traitement par tocilizumab chez l'enfant ?

Ce bilan ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement. Il faudra :



- Rechercher les contre-indications (hypersensibilité et infections sévères et incontrôlées telles que sepsis et infections opportunistes) et/ou précautions d'emploi du tocilizumab (pathologie hépatique active, neutropénie et thrombopénie, dyslipidémies, néoplasie récente < 5 ans) ;
- Rechercher et éliminer les foyers infectieux évolutifs aigus, chroniques ou récidivants ;
- Rechercher une infection active ou latente par l'agent de la tuberculose (interrogatoire, ATCD, contage, signes cliniques évocateurs ; Tubertest 5UI à lire entre la 48<sup>e</sup> et la 72<sup>e</sup> heure et induration < 10 mm ou Quantiféron, Radiographie pulmonaire de face) ;
- Rechercher une interaction médicamenteuse (voir chapitre spécifique) ;
- Chez les adolescents, la question de la contraception doit impérativement être abordée.

Le bilan sanguin préthérapeutique comprendra :

- NFS VS CRP ;
- Electrophorèse des protéines sériques ;
- ASAT ALAT ;
- Cholestérol total, fractions LDL/HDL, triglycérides ;
- Urée, créatininémie, bandelette urinaire ;
- Sérologies des hépatites B et C, et HIV après accord des parents.

Les vaccinations doivent être à jour. Les vaccins inactivés (Vaccins hexavalents comprenant le DTCP+ haemophilus +pneumocoque, les vaccins anti-pneumococciques, les vaccins anti-grippaux, les vaccins anti-fièvre typhoïde, les vaccins contre les hépatites A et B, le vaccin contre le papilloma virus etc) pourront être pratiqués sans restriction sous tocilizumab en préférant une période de moindre activité de la maladie.

Tous les vaccins vivants atténués sont actuellement contre-indiqués pendant la durée de la biothérapie (ROR, Varicelle, BCG, Fièvre jaune, Polio buvable). Si l'état du patient et le traitement suivi le permettent, il peut être utile d'effectuer les vaccins vivants atténués au minimum 3 semaines avant la mise en route du tocilizumab (en particulier chez les enfants n'ayant pas eu de varicelle).

#### Comment évaluer la tolérance et l'efficacité du tocilizumab chez l'enfant et à quel rythme ?

- Avant chaque perfusion de tocilizumab, l'examen clinique recherchera des signes évocateurs d'infection, de cancer, de maladie auto-immune, et de démyélinisation. Les parents doivent être informés des risques infectieux sous tocilizumab. Tout symptôme évocateur d'une infection sous tocilizumab doit automatiquement conduire à un examen clinique médical rapide et à l'administration du traitement approprié. Il faut avoir constamment à l'esprit que les réponses de la phase aiguë de l'inflammation sont atténuées, voire supprimées chez les patients traités par tocilizumab. Le risque de démyélinisation chez l'enfant traité par tocilizumab est actuellement inconnu. Il en est de même pour le risque de survenue d'un cancer sous tocilizumab chez l'enfant.

- Avant la perfusion de tocilizumab, le bilan biologique comprendra :
  - la NFS-plaquettes, et les transaminases tous les 15 j pendant les 3 premiers mois pour l'AJI systémique et tous les mois pendant les 3 premiers mois pour l'AJI d'évolution polyarticulaire, à la recherche de cytopénies (neutrophiles, lymphocytes et plaquettes) et d'élévation des transaminases, qui pourraient contre-indiquer la poursuite du traitement (les élévations des transaminases seraient plus fréquentes en cas d'association du tocilizumab avec le méthotrexate, et le risque de neutropénie serait plus élevé chez les patients précédemment traités par un anti-TNF). Puis les examens biologiques pourront être faits tous les mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois en l'absence d'anomalie. Les adaptations posologiques en cas de cytopénie ou d'élévation des transaminases seront, en l'absence de données pédiatriques, effectuées à partir du schéma décrit dans la PR de l'adulte, en tenant compte des normes pédiatriques qui varient avec l'âge.
  - Il est aussi recommandé d'évaluer les paramètres lipidiques 4 à 8 semaines après le début du traitement par tocilizumab. Les patients doivent être contrôlés conformément aux recommandations de bonnes pratiques relatives à la prise en charge des dyslipidémies. Aucun trouble cardiovasculaire lié à une dyslipidémie induite par le tocilizumab n'a été rapporté chez l'enfant.
  - Le suivi de la CRP devrait permettre d'ajuster les posologies de tocilizumab, car elle représente un marqueur de l'inhibition complète des fonctions de l'IL-6.
- Pendant et jusqu'à 2h après la perfusion de tocilizumab, des signes évocateurs d'intolérance et des réactions cutanées seront recherchés en milieu hospitalier.

**L'évaluation de l'efficacité du tocilizumab dans les AJI repose essentiellement sur les critères ACRPedi (25) et sur la disparition des signes inflammatoires systémiques cliniques et biologiques, à effectuer au moins tous les 3 mois en rythme de croisière.**

### Références

1. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol.* 2008;27:67-76.
2. Ravelli A, Martini A. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Lancet* 2007;369:767-78.
3. Haines KA. Juvenile Idiopathic Arthritis Therapies in the 21st Century. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007;65:205-11.
4. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, et al. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicentre cohort. *J Rheumatol* 2002;29:1989-99.
5. Recommandations HAS 2009.
6. Woo P, Wilkinson N, Prieur A-M, et al. Open-label phase II trial of single, ascending doses of MRA in caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res & Ther.* 2005;7:R1281-R1288.
7. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:818-25.
8. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006.

9. Inaba Y, Aoki C, Ozawa R, et al. Radiologic evaluation of large joints during tocilizumab treatment in children with systemic juvenile idiopathic arthritis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):720.
10. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1849-57.
11. Laxer RM, Schneider R: Systemic-onset juvenile chronic arthritis. In *Oxford Textbook of Rheumatology* Edited by: Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass DN, Breedveld FC. Oxford: Oxford University Press;2004:798-810.
12. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003;48:1093-101.
13. Gattorno M, Piccini A, Lasigliè L, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1505-15.
14. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Clinical study of tocilizumab in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;28:231-8.
15. Urakami T, Manki A, Inoue T, et al. Clinical significance of decreased serum concentration of cartilage oligomeric matrix protein in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33:996-1000.
16. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:619-26.
17. Imagawa T, Takei S, Kawano Y, et al. Efficacy and safety of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in subjects with polyarticular or oligoarticular onset juvenile idiopathic arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2006;54:168.
18. Aoki C, Inaba Y, Ozawa R, et al. Effects of tocilizumab on radiological findings in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):118.
19. Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2997-3000.
20. De Benedetti F, Massa M, Robbioni P, et al. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1158-63.
21. Prieur AM, Roux-Lombard P, Dayer JM. Dynamics of fever and the cytokine network in systemic juvenile arthritis. *Rev Rheum Engl* 1996;63:163-70.
22. De Benedetti F. Targeting interleukin-6 in pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:DOI:10.1097/BOR.0b013e32832f1445.
23. De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, et al. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I: a model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J Clin Invest* 1997;99:643-50.
24. Nakajima S, Naruto T, Miyamae T, et al. Interleukin-6 inhibits early differentiation of ATDC5 chondrogenic progenitor cells. *Cytokine* 2009;47:91-7.
25. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.
26. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA): 2-year data from TENDER, a phase III clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):425.
27. de Jager W, Hoppenreijns EPAH, Wulffraat NM, et al. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:589-98.
28. Peake NJ, Khawaja K, Myers A, et al. Interleukin-6 signaling in juvenile idiopathic arthritis is limited by proteolytically cleaved soluble interleukin-6 receptor. *Rheumatology* 2006;45:1485-89.
29. Yokota S, Imagawa T, Mori N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset idiopathic juvenile arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006

**Tableau 1 :**

Récapitulatif des publications décrivant l'utilisation du tocilizumab en rhumatologie pédiatrique

	2005	2005	2008	2008	2006
<b>Auteurs</b>	Yokota <i>et al.</i> <sup>(7)</sup>	Woo <i>et al.</i> <sup>(8)</sup>	Yokota <i>et al.</i> <sup>(8)</sup>	Yokota <i>et al.</i> <sup>(29)</sup>	Imagawa <i>et al.</i> <sup>(17)</sup>
<b>Type d'étude (EO,LI,DA,R,Pbo)<sup>(6)</sup></b>	EO (phase II) Doses ascendantes	EO (phase II) Doses fixes	LI, DA, R, Pbo (phase III)	EO (extension phases II et III)	EO
<b>Durée</b>	14 sem	4-8 sem	4.5 Mo (6sem LI + 12sem R)	30 Mo (médiane)	12sem
<b>Type d'atteinte</b>	AJl systémique	AJl systémique	AJl systémique	AJl systémique	AJl poly- (17) et oligoarticulaires étendues <sup>(3)</sup>
<b>Nombre de patients<sup>(6)</sup></b>	11	18	56 (LI), 43 (R)	128	19
<b>Age des pts</b>	3-20 ans	2-18 ans	2-19 ans	9 ans (médiane)	3-19 ans
<b>Posologie du Tocilizumab</b>	2-4-8mg/kg/2sem	2-4-8mg/kg/2sem	8mg/kg/2sem	8mg/kg/2sem	8mg/kg/4sem
<b>Traitements associés<sup>(4)</sup></b>	MTX, CSA, Stéroïdes, AINS (doses fixes)	MTX (12 pts/18), Stéroïdes, AINS (doses fixes)	Stéroïdes, AINS (doses fixes)	Stéroïdes, AINS (doses fixes)	AINS, Stéroïdes à faible dose (doses fixes)
<b>Critère principal</b>	% de patients ACRPedi30, 50, 70 2sem après 3 doses fixes +Labo*	% de patients ACRPedi30, 50, 70 +score systémique à la fin de chaque semaine +Labo*	% de patients ACRPedi30 +Labo* à la fin de la période DA (S18) sans recours au traitement de sauvetage (rescue)	% de patients ACRPedi30 /3 Mo	% de patients ACRPedi30 à S12
<b>Efficacité<sup>(6)</sup></b>	11 pts à 2mg/kg ACRPedi30:64% ACRPedi50:64% ACRPedi70 : 9% 8 pts à 4mg/kg ACRPedi30:87% ACRPedi50:87% ACRPedi70:50% 3 pts à 8mg/kg ACRPedi30:100% ACRPedi50:100% ACRPedi70:100%	15 pts (3violations de protocole) 4pts à 2mg/kg S1ACRPedi30:75% S6ACRPedi30:0% S8ACRPedi30:0% 6pts à 4mg/kg S1ACRPedi30:83% S6ACRPedi30:67% S8ACRPedi30:0% 5pts à 8mg/kg S1ACRPedi30:60% S6ACRPedi30:40% S8ACRPedi30:20%	ACRPedi30: 80%TCZ vs Pbo17% ACRPedi50: 80% TCZ vs Pbo17% ACRPedi70: 75% TCZ vs Pbo13%	N=78 pts à S48 ACRPedi30:94% ACRPedi50:88% ACRPedi70:81% N=58 pts à S96 ACRPedi30:100% ACRPedi50:98% ACRPedi70:93% N=41 pts à S144 ACRPedi30:100% ACRPedi50:100% ACRPedi70:98%	ACRPedi30:95% ACRPedi50:95% ACRPedi70:58%
<b>Effets indésirables communs<sup>(6)</sup> (par ordre de fréquence décroissante)</b>	-Augmentation modérée du cholestérol total (4/11) -Diminution modérée des $\gamma$ -Globulines (4/11) -Pustules aux extrémités -Infections bénignes des VAS -Augmentation modérée des ALAT (2/11) -Glycosurie (2/11) -Eczema -Anticorps anti-TCZ +	- Infections -Troubles digestifs -Troubles respiratoires - Augmentation transitoire et modérée des ALAT (3/15 avec MTX) - Lymphopénie transitoire à S1-S2 (15/15 ; 8/15 lymphopénie prétraitement) - Urticaire (1/15)	-Rhinopharyngite 59% -Infections VAS 34% -Gastroentérite 29% -Bronchite 25% -Augmentation modérée des ASAT 21%, ALAT 29%, LDH 18% -Réaction aux perfusions modérée à moyenne 18% -Augmentation faible du cholestérol total dans les limites de la norme -4 pts/56 Ac anti-TCZ+ dont 3 à IgE -1 Infection aiguë à EBV (reprise du tocilizumab en phase d'extension du protocole) -1 hémorragie gastrointestinale	-Effets indésirables communs non détaillés -5 pts IgE anti-TCZ +	-Infections de VAS -Augmentation modérée des ASAT/ALAT -Augmentation modérée du cholestérol total
<b>Effets indésirables graves</b>		-1 varicelle -1 pancytopénie transitoire à S7 -1 herpès buccal -2 poussées d'AJl systémique à S2 et S6	-1 réaction anaphylactoïde sans Ac anti-TCZ	-Taux d'infections graves:14,5/100 pa (surtout gastroentérite et pneumonie) - 1 SAM $\dagger$ 6 (syndrome d'activation macrophagique) - 2 réactions anaphylactoïdes -1perforation duodénale -1 hémorragie gastrique -1amylosecardiaque <sup>†</sup> -2 réactions à la perfusion	- 2 gastroentérites - 1 dyesthésie du cuir chevelu

<sup>(a)</sup> EO : étude ouverte, LI : phase de « Lead-in », DA : en double aveugle, R : randomisée, Pbo : contrôlée contre placebo ; <sup>(b)</sup> Pts : Patients ; <sup>(c)</sup> MTX : méthotrexate, CsA : ciclosporine A, AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; <sup>(d)</sup> ACRPedi30: Amélioration de 30% par rapport aux données de base de 3 variables sur 6 parmi : 1/ EVA globale par le médecin, 2/ EVA globale par le patient ou le parent, 3/ CHAQ, 4/Nombre d'arthrites actives, 5/Nombre d'articulations raides, 6/VS, et pas plus d'1 variable aggravée de plus de 30% <sup>(25)</sup>, Score systémique : fièvre, rash, ADP,HSM, sérites <sup>(6)</sup> ; <sup>(e)</sup> VAS : voies aériennes supérieures ; <sup>(f)</sup> : décès ; \* Labo : baisse CRP et VS