

Nouveaux traitements en rhumatologie pédiatrique: les médicaments biologiques

Quelles indications, comment les utiliser, quelles précautions prendre?

Michaël Hofer, Lausanne et Genève

La prise en charge des maladies inflammatoires rhumatismales a été transformée au cours des dernières décennies. Alors que l'aspirine, la cortisone et les mesures de réhabilitation étaient au centre de la thérapie rhumatismale il y a plus d'un quart de siècle, les immunosuppresseurs comme le méthotrexate et plus récemment les médicaments biologiques permettent maintenant un bien meilleur contrôle de la maladie inflammatoire. Comme corollaire de ces améliorations, ces traitements ont rendu bien plus complexe la prise en charge des maladies rhumatismales en pédiatrie. Une bonne utilisation de ces médicaments demande de faire attention aux potentiels effets secondaires avec, en particulier, le risque infectieux. La multiplication de ces nouvelles molécules rend la gestion de ces maladies beaucoup plus difficile pour le médecin de premier recours.

Quelles maladies rhumatismales, quelle fréquence

Les maladies rhumatismales à l'âge pédiatrique comprennent des pathologies inflammatoires et non-inflammatoires. En 2004, nous avons établi un registre des maladies rhumatismales de l'enfant en Suisse auxquelles participent toutes les consultations multidisciplinaires de rhumatologie pédiatrique. Nous avons collecté 4'631 patients sur une période de 9 ans dans le but d'une évaluation épidémiologique de ces pathologies chez l'enfant et l'adolescent en Suisse.

Le *tableau 1* liste les principaux diagnostics inflammatoires et non-inflammatoires vus en consultation de rhumatologie pédiatrique. La maladie la plus fréquente est l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), dont le diagnostic se pose selon les critères de l'ILAR (au moins 6 semaines d'arthrite, début avant 16 ans et exclusion de toute autre cause) et qui comprend sept formes diagnostiques distinctes. Les autres maladies inflammatoires vues en rhumatologie sont les arthrites post-

infectieuses, les connectivites, les vasculites, les maladies auto-inflammatoires et les uvéites. Leurs caractéristiques communes sont d'être des maladies chroniques avec risque de séquelles et un impact significatif sur la qualité de vie des enfants et de leurs proches. Leur prise en charge nécessite un contrôle de l'inflammation d'organe et de l'inflammation systémique. Comme les traitements sont administrés sur de nombreux mois ou années, il est essentiel que les médicaments utilisés présentent le moins possible d'effets indésirables. Leur efficacité doit également permettre, dans la mesure du possible, une vie normale pour l'enfant ou l'adolescent atteint.

Les maladies rhumatismales sont une cause fréquente de maladie chronique en pédiatrie, dont la prévalence en Suisse est estimée à plus de 3 cas sur 1000 pour les cas référés à une consultation spécialisée. Chaque pédiatre peut ainsi être amené à devoir prendre en charge un jeune patient atteint d'une maladie

inflammatoire rhumatismale traitée par des médicaments biologiques.

Traitement en 3 paliers

Le traitement des rhumatismes inflammatoires se fait selon une gradation en 3 paliers avec des médicaments de plus en plus puissants: anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), immunosuppresseurs, médicaments biologiques.

Le 1^{er} palier consiste en l'administration d'AINS à dose anti-inflammatoire sur plusieurs semaines. Les 3 molécules que nous utilisons le plus souvent sont dans le *tableau 2*. Une protection gastrique par oméprazole est indiquée s'il y a des signes d'intolérance gastrique. Actuellement, le seul AINS anti-cox2 à disposition à l'âge pédiatrique est le celecoxib (Celebrex®). Lorsque l'atteinte est oligoarticulaire, en cas d'échec des AINS, l'injection intra-articulaire de stéroïdes de longue durée d'action permet en général de contrôler l'inflammation articulaire. Cette injection se fait souvent sous contrôle échographique. Selon l'âge du patient, elle est pratiquée sous anesthésie générale ou sous MEOPA. En particulier pour le genou, on propose une mise au repos de l'articulation pendant 48h après l'infiltration afin de maximiser l'effet du médicament.

Le 2^e palier consiste dans les traitements de fond immunomodulateurs. Pour l'AJI, le mé-

Arthrite juvénile idiopathique	• Oligoarticulaire persistante ou étendue • Polyarticulaire facteur rhumatoïde négatif • Polyarticulaire facteur rhumatoïde positif • Systémique (maladie de Still) • Liée à l'enthésite (spondylarthropathie) • Psoriasique • Indifférenciée
Connectivites	• Lupus érythémateux systémique • Dermatomyosite juvénile • Autres connectivites
Vasculites	• Purpura rhumatoïde (Schoenlein-Henoch) • Kawasaki • Behçet • Vasculites parainfectieuses • Autres vasculites
Uvéites idiopathique	
Maladies auto-inflammatoires	• Monogéniques (FMF, TRAPS, CAPS, HIDS) • PFAPA • Ostéomyélite chronique récurrente, SAPHO • Autres

Tableau 1: Pathologies rhumatismales inflammatoires pédiatriques

thotrexate est le principal médicament utilisé pour les formes polyarticulaires, oligoarticulaires étendues et l'uvéïte. Le risque d'atteinte hématologique et hépatique motive un contrôle régulier sanguin. Il faut également avertir le patient et ses parents du risque infectieux dû à l'immunosuppression. Nous prescrivons 5 mg d'acide folique à prendre 24h après le Méthotrexate comme prévention des effets secondaires. Pour les formes enthésiques d'AJI (spondylarthropathie), nous utilisons également la salazopyrine pour laquelle un contrôle régulier des tests hépatiques et de la formule sanguine est nécessaire surtout durant les 3 premiers mois. Il y a un risque d'allergie chez 3-5% des patients, qui alors nécessite l'arrêt immédiat du médicament. Pour les formes systémiques d'AJI, l'uvéïte ainsi que les autres maladies rhumatismales inflammatoires, les stéroïdes par voie générale (per os ou intraveineuse) peuvent être nécessaires au début du traitement. En raison des effets secondaires importants (troubles de la croissance, ostéopénie, Cushing, agitation, risque infectieux, nécrose de la tête fémorale, ...), le relais par un immunosuppresseur ou un agent biologique doit

être institué dès qu'il est évident que le traitement stéroïdien ne pourra pas être arrêté rapidement. Les autres immunosuppresseurs comme la cyclosporine, l'azathioprine, le mycophénolate et le cyclophosphamide sont beaucoup moins utilisés depuis l'introduction des médicaments biologiques et sont réservés à des indications particulières, comme certaines connectivites ou vasculites.

Le 3^e palier de traitement concerne les médicaments biologiques qui sont décrits plus loin dans ce chapitre. Les moyens de réhabilitation font également partie de la prise en charge du jeune avec rhumatisme. De la physiothérapie et de l'ergothérapie seront prescrites pour améliorer la mobilité articulaire, ainsi que pour renforcer la musculature chez les patients en phase aiguë de la maladie. Dans cette phase, il faudra éviter d'immobiliser les articulations atteintes pour prévenir un enraidissement précoce. L'amélioration des traitements médicamenteux a largement diminué la proportion de patients qui nécessitent des mesures de réhabilitation. Nous encourageons également nos patients à pratiquer régulièrement de l'exercice physique.

Celui-ci devra être adapté en fonction de la douleur et des limitations du patient et il faudra éviter la compétition et donc les notes de gymnastique à l'école. En cas d'atteinte osseuse, en particulier de la hanche, des conseils de prudence sont indiqués pour l'activité physique.

Comment évaluer l'activité et l'impact de la maladie rhumatismale

Plusieurs outils ont été développés pour que le praticien puisse suivre l'évolution de l'AJI sous traitement. Le score **ACR** pédiatrique permet d'évaluer l'amélioration ou la péjoration de la maladie par rapport au début du traitement. Ce score ne donne pas de valeur unique pour chaque visite et est le principal score utilisé pour les études cliniques. Le **JADAS** a été développé récemment pour que le clinicien puisse avoir une valeur d'activité de la maladie pour chacune des visites. Ce score comprend le nombre d'arthrites, la vitesse de sédimentation ainsi que l'activité de la maladie évaluée par le médecin et par le patient. Le **JAMAR** est un questionnaire, rem-

Médicament	Dose usuelle	Voie d'administration	Commentaire
AINS			
ibuprofène	30-40 mg/kg/j en 3 prises; max: 2400 mg/j	Per os	
naproxène	20-30 mg/kg/j en 2 prises; max: 1250 mg/j	Per os	
diclofénac	3 mg/kg/j en 2 prises; max: 225 mg/j	Per os	
celecoxib		Per os	Anti-cox2
Prednisone	1-2 mg/kg/j; décroissance selon prescription	Per os	
Immunomodulateurs			
méthotrexate	10-15 mg/m2/sem.	Per os/s. cutané	Contrôle régulier FSC et transaminases
salazopyrine	30-50 mg/kg/j	Per os	Contrôle régulier FSC et transaminases
Biothérapies			
etanercept	0.8 mg/kg/sem.	s. cutané	
adalimumab	24 mg/m2/2 sem.	s. cutané	
abatacept	10 mg/kg/4 sem.	perfusion	
anakinra	2 mg/kg/j	s. cutané	
canakinumab	4 mg/kg/4 sem.	s. cutané	
tocilizumab	8 mg/kg/2 sem.	perfusion	

Tableau 2: Principaux traitements des maladies inflammatoires rhumatismales

pli par le patient lui-même ou par l'un de ses parents, qui permet une évaluation globale de l'impact de la maladie sur la vie du patient: capacité fonctionnelle, douleur, raideur matinale, symptômes systémiques, activité de la maladie, traitements et ses effets indésirables, impact sur l'école, et qualité de vie. Les critères qui permettent de considérer si une maladie est inactive ont été fixés par un consensus international; ce même groupe d'experts a défini la rémission sous traitement (6 mois de maladie inactive) et la rémission en l'absence de traitement (12 mois de maladie inactive après arrêt du dernier traitement). Finalement, le **JADI** est un questionnaire qui évalue les dommages et les séquelles qui sont la conséquence de la maladie inflammatoire.

Pour les autres maladies inflammatoires, en particulier le lupus érythémateux systémique, la dermatomyosite juvénile, les maladies auto-inflammatoires, il existe des outils spécifiques pour évaluer les différents aspects de la maladie.

Médicaments biologiques

De quoi s'agit-il ?

Les médicaments biologiques ou biothérapie sont des molécules qui ont été développées suite aux progrès dans les connaissances de la physiopathologie des maladies inflammatoires. Ces médicaments ciblent spécifiquement certaines molécules, comme des cytokines, ou des cellules responsables de l'inflammation, comme le lymphocyte B ou le lymphocyte T. En bloquant la molécule ou la cellule impliquée dans la réponse immunitaire,

ces médicaments diminuent l'activation inflammatoire chronique de la maladie, mais interfèrent également avec les processus immuns physiologiques. Les principaux effets indésirables à court et long terme de ces traitements sont en lien avec la perturbation de la surveillance immunitaire physiologique.

Quelles molécules: indication, efficacité

De nombreuses molécules ont été développées comme biothérapie pour être utilisées dans les maladies inflammatoires rhumatismales (*tableau 3*). Malheureusement, seulement une petite partie de celles qui sont indiquées en rhumatologie adulte ont également une indication reconnue chez l'enfant. Il s'agit de l'etanercept, l'abatacept, l'adalimumab, et le tocilizumab pour l'AJI avec atteinte polyarticulaire et du canakinumab pour la forme systémique d'AJI et le **CAPS**. D'autres molécules sont également utilisées par les rhumatologues pédiatres, lorsqu'il n'y a pas d'alternative d'efficacité similaire, mais ils sont prescrits hors liste des spécialités et après accord de remboursement par l'assurance maladie. Les premières biothérapies mises à disposition en rhumatologie pédiatrique sont les agents bloquants du TNF (anti-TNF): etanercept, un récepteur soluble du TNF; infliximab et adalimumab, des anticorps monoclonaux anti-TNF. Les anti-TNF sont utilisés pour l'AJI avec atteinte polyarticulaire après échec ou intolérance d'un traitement par Méthotrexate. L'etanercept (Enbrel®) a été la 1^{ère} molécule autorisée pour l'AJI en 2000, suite à une étude ayant montré son efficacité contre placebo chez 51 patients avec AJI résistante au méthotrexate. Les études d'extension sur le long terme ont montré une persistance de

l'efficacité de ce médicament avec une période d'observation de 8 ans. L'infliximab (Remicade®), une molécule chimérique avec une partie murine qui est utilisé pour traiter la maladie de Crohn pédiatrique, n'a actuellement aucune indication reconnue dans l'arthrite juvénile, alors que ce médicament est largement utilisé et est très efficace pour la polyarthrite de l'adulte. L'adalimumab (Humira®) vient d'être mis sur le marché pour l'arthrite juvénile en association ou pas avec le méthotrexate. L'efficacité de cette molécule est également testée pour le traitement de l'uvéite en lien avec l'arthrite juvénile. Les autres anti-TNF disponibles chez l'adulte sont soit en cours d'étude chez l'enfant ou alors non autorisés actuellement. L'abatacept (Orencia®) est un inhibiteur de l'activation du lymphocyte T qui a montré une bonne efficacité dans l'arthrite juvénile avec atteinte polyarticulaire dans un essai randomisé contre placebo. Depuis 2010, il fait partie officiellement des médicaments remboursés pour l'AJI avec atteinte polyarticulaire. Pour l'abatacept également, une étude sur 3 ans a montré la persistance de l'efficacité du traitement.

La forme systémique d'AJI (sAJI), appelée également maladie de Still, a une physiopathologie particulière puisqu'il s'agit d'une maladie auto-inflammatoire et non auto-immune comme les autres formes. Les cytokines impliquées dans la physiopathologie de la sAJI sont principalement l'IL-1 (interleukine-1) et l'IL-6, comme cela a pu être démontré dans plusieurs études in vitro.

L'anakinra (Kineret®) ou IL-1RA est un antagoniste du récepteur de l'IL-1 et est une molé-

Molécule	Mécanisme	Indication reconnue en pédiatrie en Suisse	Autre indication
etanercept	Récepteur soluble TNF	pAJI	autres AJI
abatacept	CTLA4-Ig	pAJI	autres AJI
adalimumab	Mab anti-TNF	pAJI	autres AJI, uvéite
tocilizumab	Mab anti-IL-6R	sAJI, pAJI	autres AJI
canakinumab	Mab anti-IL-1β	sAJI, CAPS	non
infliximab	Mab anti-TNF	Crohn	pAJI, uvéite
anakinra	IL-1RA	non	sAJI, CAPS
golimumab	Mab anti-TNF	non	pAJI
rituximab	Mab anti-CD20	non	SLE, vasculite

Tableau 3: Biothérapies en rhumatologie pédiatrique

Mab: anticorps monoclonal; pAJI: arthrite juvénile idiopathique avec atteinte polyarticulaire; sAJI: arthrite juvénile idiopathique systémique; CAPS: Cryopyrine associated periodic syndrome; SLE: Lupus érythémateux systémique

culé physiologique inhibant l'activité de cette cytokine. Ce médicament a une très courte demi-vie et doit donc être administré par voie sous-cutanée tous les jours. Ce médicament a montré une très bonne efficacité dans le contrôle de l'inflammation de la sAJI et a comme principal effet secondaire des réactions inflammatoires locales au site d'injection. Pour cette raison, son utilisation sur le long terme pose des problèmes importants de tolérance. Un autre anti-IL-1, canakinumab (Ilaris®), a été développé sous forme d'un anticorps monoclonal contre l'IL-1 β ; son efficacité dans le traitement de sAJI a été montrée dans un essai randomisé contre placebo. Depuis l'automne dernier, il est indiqué pour le traitement de la sAJI à condition d'être prescrit par un rhumatologue pédiatre et que le patient soit inclus dans la cohorte des maladies inflammatoires rhumatismales juvéniles (JIR-Cohorte). Nous avons également à disposition un agent bloquant de l'IL-6, tocilizumab (Actemra®), qui a montré une très bonne efficacité contre placebo pour le traitement de la sAJI. Comme l'IL-6 est responsable de la production augmentée de CRP en cas d'infection, le blocage de cette cytokine peut avoir pour conséquence une inhibition partielle ou totale de l'augmentation de CRP en cas de maladie infectieuse. Il faudra être attentif à ce point chez les patients régulièrement traités par tocilizumab. Pour les maladies auto-immunes, en particulier le lupus et les vasculites, nous utilisons aussi un anticorps monoclonal contre un antigène présent sur le lymphocyte B. Il s'agit du rituximab (Mabthera®) qui se donne sous forme de 2 perfusions à deux semaines d'intervalle et qui peuvent être répétées au bout de 6 mois. Ce médicament a pour particularité de faire disparaître les lymphocytes B de la circulation sanguine. En général, les taux d'immunoglobulines ne sont pas influencés par ce traitement au moins au début de son administration.

Risques et précautions

Les infections secondaires à l'immunosuppression représentent le principal risque des biothérapies. La tuberculose a posé de grands problèmes au début de l'utilisation des anti-TNF; en effet, une tuberculose latente peut être réveillée par ces traitements et aboutir à une tuberculose active très difficile à maîtriser par les antituberculeux. Des tests pour la détection de la tuberculose (Mantoux, tests sanguins, RX thorax) sont à pratiquer avant

Avant le traitement	• Recherche de contre-indication: infection, affection maligne, allergie médicamenteuse • Evaluation état vaccinal • Compléter vaccinations • Exclure une tuberculose • Bilan: formule sanguine, transaminases, créatinine, sérologies hépatites, VIH, auto-anticorps, analyse d'urine • Traitement par tocilizumab: cholestérol et triglycérides • Discuter contraception • Information sur les risques et précautions
Surveillance régulière	• Formule sanguine, transaminases, créatinine • Traitement par tocilizumab: cholestérol et triglycérides • En cas d'anomalie, discuter réduction ou arrêt du traitement
En cas d'infection	• Pas d'injection du médicament • Rapidement consultation chez un médecin • Si exposition à varicelle ou rougeole, discuter traitement préventif • Traitement par tocilizumab: attention à CRP faussement basse

Tableau 4: Précautions pour les traitements avec biothérapies

tout traitement par biothérapies. Les mêmes précautions infectieuses que pour tout traitement immunosuppresseur sont à observer pour les biothérapies (tableau 4). En particulier, si le patient n'a pas eu de varicelle, tout contact étroit avec un enfant atteinte motivera une consultation pour un traitement préventif. Chez les patients non vaccinés pour la rougeole, une exposition motivera un traitement par immunoglobulines intraveineuses. Une vaccination contre la grippe du patient et de son entourage proche sera proposée chaque année. En cas d'infection, nous proposons que le patient consulte rapidement et qu'un traitement antibiotique soit institué en cas de suspicion d'infection bactérienne. Les patients et leurs parents doivent être instruits quant aux risques et aux mesures de précaution avant le début du traitement, et il est important de reprendre avec eux les différents points une fois la thérapie initiée pour vérifier qu'ils ont bien été compris.

Les risques à long terme des biothérapies sont peu connus. Les principales interrogations concernent une possible augmentation du risque de maladies auto-immunes et malignes en raison de la baisse de la surveillance immunitaire. Les résultats des études sur la tolérance à long terme de ces thérapies sont contradictoires, mais ne permettent pas d'exclure une augmentation du risque de cancer. Chez des jeunes adultes traités dans l'adoles-

cence pour une maladie de Crohn avec une combinaison d'azathioprine et d'infliximab, plusieurs cas de lymphomes sévères ont été décrits. Dans une étude basée sur la population en Suède, le risque de cancers, en particulier pour les hémopathies malignes, était plus élevé que dans la population générale durant la période où les AJI étaient traités par méthotrexate et biothérapies (1987-2007) que durant la période précédente (1969-1986).

Les incertitudes en lien avec les risques à long terme dans une population avec une longue espérance de vie rendent indispensable une surveillance sur de nombreuses années de ces patients. Différents registres ont été mis en place à cet effet en Europe et en Amérique du Nord. En collaboration avec nos collègues français et belges, nous avons développé une cohorte de malades avec rhumatismes inflammatoires juvéniles, la JIRcohorte (www.jircohorte.ch). Cet outil a pour but de suivre l'efficacité et la tolérance des biothérapies dans les maladies inflammatoires juvéniles. Actuellement 15 centres participent à la récolte de données et plus de 1200 patients ont déjà été inclus.

Prise en charge globale du patient rhumatismal

Les maladies rhumatismales pédiatriques ont un décours chronique avec un pronostic diffi-

cile à évaluer pour un patient individuel. Elles ont un impact significatif sur le patient et ses proches: atteinte de la qualité de vie, questions et inquiétudes quant à la maladie, aux traitements et à l'avenir, questions pratiques en lien avec la maladie et les traitements pour la vie de tous les jours (école, sport, orientation professionnelle). Ces maladies ont également des conséquences au niveau psycho-social, en particulier au moment de l'adolescence et du passage dans la vie active. En conséquence, ces maladies nécessitent une prise en charge multidisciplinaire comprenant le pédiatre, le rhumatologue pédiatre, et d'autres spécialités pédiatriques selon les atteintes. A l'adolescence, il ne faudra pas hésiter à solliciter la médecine de l'adolescence et le passage à la médecine adulte devrait se faire dans le cadre de consultations de transition structurées.

Une collaboration étroite avec d'autres professionnels de la santé (infirmières, physiothérapeutes, ergothérapeutes, psychologues) est utile pour la prise en charge des patients en fonction de l'atteinte fonctionnelle et de l'impact psycho-social. En Suisse romande, nous avons développé une collaboration avec les infirmières de la Ligue genevoise contre le rhumatisme qui offrent écoute et conseils, et dispensent une éducation thérapeutique à nos patients et à leurs proches. L'éducation thérapeutique proposée par une infirmière est par-

ticulièrement utile lorsque des médicaments biologiques sont prescrits. Cet enseignement est non seulement utile pour les aspects pratiques en lien avec les injections, mais surtout pour reprendre les informations que les patients doivent connaître pour une utilisation de ces traitements en toute sécurité.

Conclusions

La prise en charge des maladies rhumatismales inflammatoires en pédiatrie a connu des progrès importants sur les dernières décennies avec comme conséquence une amélioration significative du contrôle de la maladie inflammatoire ainsi que du pronostic. L'utilisation des nouvelles thérapies demande des connaissances et des compétences pour garantir la qualité des prestations offertes à nos jeunes patients. Une collaboration étroite entre le pédiatre et le rhumatologue pédiatre permet de le proposer en assurant une prise en charge globale du patient et de sa famille.

Correspondance

PD Dr Michaël Hofer
Unité d'immuno-allergologie et rhumatologie
Unité romande de rhumatologie pédiatrique
Service de Pédiatrie,
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
(CHUV-BH11)
CH-1011 Lausanne
Michael.hofer@chuv.ch

L'auteur déclare «Consultant fees of Novartis and Abbvie».

Abréviations	
ACR	American College against Rheumatism
AJI	Arthrite Juvénile Idiopathique
CAPS	Cryopyrine Associated Periodic Syndrome
FMF	Familial Mediterranean Fever
HIDS	HyperIgD Syndrome
IL-	Interleukine-
ILAR	International League against Rheumatism
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JADI	Juvenile Arthritis Damage Index
JAMAR	Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report
Mab	Anticorps monoclonaux
PFAPA	Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis
sAJI	Forme systémique d'Arthrite Juvénile Idiopathique
SAPHO	Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRAPS	TNF Receptor Associated Periodic Syndrome