

Préambule: Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles. Les diapositives de l'orateur sont normalement disponibles sur le site Internet <http://dea.hug-ge.ch/enseignement/formcontinue.html>: le nom d'utilisateur est "formationcontinue" et le mot de passe est "pédiatrie" en minuscules et sans accents.

Colloque de Pédiatrie Lausanne-Genève du 4 mars 2014

Première heure:

« Mab » et « Cept » : ce que le pédiatre devrait savoir sur les agents biologiques

Orateur: Dr M. Hofer (CHUV, Lausanne)

Le plan abordera les maladies rhumatismales les plus souvent rencontrées, la prise en charge, la connaissance des indications médicales et les aspects pédiatriques. Il y a 10 ans était créé un registre pédiatrique des maladies rhumatismales auquel participent 7 centres suisses. Les chiffres collectés ont pu être analysés sur 9 ans. Cela apporte des données épidémiologiques, et l'intérêt de la Suisse est d'avoir un réseau plus serré, permettant de mieux évaluer l'impact des maladies rhumatismales. Le registre permet également un suivi de cohorte et de créer une banque de données.

4631 patients ont été enregistrés sur 9 ans. L'âge moyen est de 7,88 ans, un an en moyenne a été nécessaire pour poser le diagnostic. Pour les causes inflammatoires, il y a 1598 cas d'arthrite juvénile idiopathique, 520 cas d'arthrite infectieuse ou para infectieuse, 190 cas d'uvéïte, 263 cas de fièvre périodique. Pour les causes non inflammatoire, 654 cas de douleurs articulaires non spécifiques, environ 750 cas de problème orthopédique. La majorité des cas d'arthrite idiopathique juvéniles sont de forme oligo-articulaire. L'incidence est de 11/100'000, la prévalence de 70/100'000 cas, ce qui place la Suisse dans les pays à incidence relativement élevée (comme les pays du Nord).

Prise en charge:

En 1990, le traitement de base consistait en aspirine, physiothérapie, équilibre entre repos et exercice. En deuxième ligne étaient envisagés stéroïdes intra articulaires, plaquenil, sels d'or.

En 2014, le traitement repose: premièrement, AINS et stéroïdes; deuxièmement, methotrexate; troisièmement agents biologiques.

Il est nécessaire de procéder dans cet ordre, autrement les agents biologiques ne sont pas pris en charge par les assurances. Actuellement, on insiste beaucoup sur le mouvement, la stimulation de l'activité physique.

Niveau 1: Les AINS employés sont:

- l'ibuprofène à 40mg /kg/j en 3 doses.
- le diclofenac de 2 à 3 mg/kg/j
- le Naproxen à 15-20mg kg /j en 2 doses (attention au risque de pseudo-porphyrurie, atteinte cutanée)

Niveau 1: Les stéroïdes sont employés en injection intra-articulaire, avec stéroïdes de longue durée d'action, injection guidée sous échographie (surtout si injection dans gaine tendineuse), en anesthésie générale ou sous Meopa. Il y a un risque d'atrophie cutanée, de rupture tendineuse; l'articulation doit ensuite être mise au repos

Niveau 2: methotrexate. Ce traitement est surtout utile dans les formes de polyarthrite ou oligo arthrite résistante au traitement de niveau 1. La dose employée est de 8,5 à 10 mg/m², par voie orale ou en injection sous-cutanée (plus efficace). L'effet se développe seulement après plusieurs semaines de traitement. Il peut y avoir une atteinte hématologique, une perturbation des tests hépatiques, des contrôles réguliers sont nécessaires; les nausées et vomissements sont fréquent, même à la vue du médicament (jaune); le risque d'infection est augmenté. Il est donné 24 heures après la prise 5 mg d'acide folique.

Niveau 2: salazopyrine: utile pour les formes enthésiques ou de spondylarthropathie. Le traitement est oral, il faut surveiller la formule sanguine et les tests hépatiques. Il y a un risque d'allergie. L'évidence de l'efficacité est faible.

Niveau 2: stéroïdes en injection intraveineuse (bolus) ou oral 1-2mg/kg, parfois en courte durée lors de l'instauration d'un traitement de methotrexate. Ce traitement est utile pour les formes systémiques, uvéites, certaines formes rares comme les dermatomyosites. Les effets secondaires sont importants, sur la croissance, risque de Cushing, ostéoporose, agitation, infection, nécrose de la tête fémorale.

Niveau 3: agents biologiques

La cyclosporine n'est plus employée.

Les agents biologiques sont envisagés en cas d'échec du niveau 1 et du niveau 2.

Le traitement est possible seulement par voie parentérale et il existe un problème de coût important (minimum environ 2'000 CHF par mois), l'accord de l'assurance est nécessaire. Il est parfois difficile de faire accepter la prise en charge par l'assurance, l'indication du médicament (AMM) ne correspondant pas à la forme de la maladie.

Il y a un problème de risque d'infection (surtout tuberculose). Une forme latente de tuberculose peut se réactiver et devient très difficile à traiter. Une tuberculose latente doit donc être recherchée avant de débiter le traitement.

Aspect de réhabilitation: une prise en charge multi disciplinaire est nécessaire; la physiothérapie est utile en cas de flexum, l'ergothérapie pour la confection de moyens auxiliaires (prise en charge par l'Al). L'exercice physique est souhaité, à adapter selon les douleurs. Il faut éviter que l'enfant soit noté.

Comment évaluer l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement?

Par le score ACR, évaluant d'une consultation à l'autre l'amélioration ou la péjoration des symptômes

Par le score JADA, qui est un score d'activité. On compte le nombre d'arthrite (nombre d'articulations touchées), on mesure la VS, l'activité est quantifiée par le médecin et la famille

Par le score JAMAR qui est une évaluation de la qualité de vie, de la capacité fonctionnelle, rempli par le patient et par les parents.

La prise en charge reste multidisciplinaire; le patient doit mieux connaître sa maladie, son traitement, tant du côté parent que enfant.

Agents biologiques:

Les AINS bloquent les médiateurs de l'inflammation; les stéroïdes bloquent les processus inflammatoires; les agents biologiques ont un effet sur une cytokine spécifique ou sur un antigène de surface.

Mab signifie anticorps monoclonal
Cept signifie anti récepteur de fusion
U signifie d'origine humaine
Zu signifie humanisé
Xi signifie chimérique
Mo signifie d'origine murin

L'origine de la protéine a une importance pour la tolérance

Chez l'enfant, l'étanercept (Enbrel), l'abatcept, le tocilizumab sont acceptés et reconnus pour le traitement des maladies rhumatismales

Agent bloquant le TNF:

Contre le récepteur soluble: etanercept

Anticorps monoclonal, en partie murin: infliximab

Des études d'efficacité pour l'étanercept existent (Lovell NEJM 2000 342 :763) a montré l'efficacité et le maintien d'un bénéfice avec les doses d'entretien.

L'adalimunab a aussi montré son efficacité, en combinaison avec un traitement de methotrexate (Ruperto, présentation à Eular)

Inhibition de l'activation des Tcell: Abatacept

Après présentation du peptide antigène au lymphocyte, une deuxième stimulation est nécessaire pour engendrer une réaction. L'abatcept bloque la molécule B7. L'efficacité a été démontrée (Ruperto 2008 et 2010). Les complications possibles sont les pneumonies

Les formes systémiques se caractérisent par une inflammation généralisée. Actuellement, le traitement le plus efficace est le blocage de l'IL1. Il existe l'anakrina (injection quotidienne) et le canakinumab (injection mensuelle, mais coût 15'000 l'injection). L'IL1 a un effet sur l'inflammation, sur l'os, sur la croissance. L'effet est rapide

Blocage de l'IL6: tocilizumab (perfusion toutes les deux semaines) études d'efficacité Yokota, Lancet 2008. Ce traitement permet de diminuer rapidement les doses de cortisone

Adalimunab: efficace pour les uvéites

Les risques de ces traitements sont surtout la tuberculose, la bactériémie, la varicelle et la rougeole.

Il est discuté un risque accru de maladies auto-immunes, mais ce risque est éventuellement lié à la maladie de base. De même pour les cancers. Par contre, il est possible que les cas de lymphomes soient augmentés

En Allemagne, sur 1260 cas de patient traité par etanercept, il y a eu 3 cas de cancer. Une étude suédoise a montré une augmentation des cas depuis l'introduction des traitements par agent biologique, mais ces études nécessitent des confirmations. Augmentation des cas de maladie de Crohn, mais probablement parce que ces agents sont inefficaces dans la maladie de Crohn.

Des précautions sont nécessaires avant l'instauration du traitement:

- chercher une contre-indication (infection, cancer, allergie)
- évaluer le statut vaccinal
- évaluer la fonction du foie, des reins des sérologies infectieuses
- mesurer le taux de lipide (surtout pour le tocilizumab)
- discuter la contraception
- faire une évaluation ophtalmologique

Il ne faut pas oublier que toutes ces recommandations reposent seulement sur des avis d'experts

En cas d'infection, un contrôle chez le pédiatre est nécessaire. Sous tocilizumab, une CRP basse n'exclut pas une infection grave.

L'évaluation du traitement nécessite un suivi de cohorte, pour juger de la sécurité, l'efficacité. Un contact entre rhumatologue adulte est nécessaire.

Donc,

la biothérapie apporte une nette amélioration
les formes sévères sont mieux contrôlées

Mais des effets secondaires sont possibles, notamment un risque infectieux

Compte rendu du Dr V. Liberek

vliberek@bluewin.ch

Transmis par le laboratoire MGD

colloque@labomgd.ch

