



## 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'éтанercept (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'uvéïte 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 $\alpha$ .

- **démyélinisation, 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 (*Pour les modalités de vaccination, voir fiche « Vaccination »*)
  - 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>.