



Exemple de lettre d'information du pédiatre /médecin traitant

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

....., le

Cher Collègue,

Nous vous remercions de nous avoir adressé l'enfant
né(e) le qui est actuellement traité par tocilizumab (RoActemra®).

Vous suivez cet enfant pour

- une arthrite juvénile idiopathique systémique en situation d'échec ou d'intolérance aux traitements usuels
- une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire en situation d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements de fond conventionnels ou aux anti-TNF
- une maladie de Castleman
- autres :

Qu'est-ce que le tocilizumab ?

Ce traitement est un traitement de fond des maladies inflammatoires des articulations ou rhumatismes chroniques inflammatoires ; il s'agit d'une biothérapie. Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé inhibant le récepteur de l'interleukine-6, ayant démontré son efficacité sur les symptômes et les lésions destructrices de la PR de l'adulte et de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) systémique. Ces éléments ont permis à cette molécule d'obtenir en 2009 une AMM dans la PR, en 2011 dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique et en 2013 dans l'AJI polyarticulaire. Il est disponible par voie sous-cutanée. A la différence de la forme IV, la forme SC n'a pas l'AMM dans la population pédiatrique.

Comment se passe le traitement ?

La 1^{ère} administration du tocilizumab a été effectuée par voie intraveineuse à la dose de mg/kg : la 1^{ère} perfusion a eu lieu le

- ce traitement par tocilizumab est associé au méthotrexate à la dose de
.....
- ou au traitement suivant
- ou a été administré en monothérapie

Cette injection sera ensuite renouvelée toutes les 2 ou 4 semaines selon l'indication à la même dose, en l'absence de survenue d'un événement particulier comme une grossesse, une infection, un acte chirurgical ou un événement indésirable.

Quelle est l'efficacité du tocilizumab ?

L'efficacité de ce traitement sur les signes et symptômes se manifeste en général progressivement pendant les premiers mois de traitement. L'évaluation définitive de l'efficacité du tocilizumab se fait en général à la fin du 6^{ème} mois.

Quels sont les risques du tocilizumab ?

Une intolérance à la molécule survient très rarement lors de la perfusion ou dans les quelques heures qui suivent. Elle ne justifie en général qu'un traitement symptomatique simple. En cas de signes généraux ou de manifestations respiratoires, cardiovasculaires, ou de signes cutanés diffus, une ré-hospitalisation en urgence est requise.

Des infections peuvent survenir sous tocilizumab. Il s'agit le plus souvent d'infections dentaires, ORL ou bronchopulmonaires, mais peuvent être observées des infections d'autres organes... Attention, chez les patients traités par tocilizumab, ces infections peuvent se manifester sans fièvre, ni augmentation de la CRP, ni d'autres marqueurs de l'inflammation et sans hyperleucocytose.

En l'absence de signe de gravité, une antibiothérapie rapide et adaptée est justifiée. En cas de complications, une hospitalisation urgente est requise.

Les autres effets indésirables fréquents sont des cytolyses hépatiques (sans hépatite grave), des neutropénies (réversibles), des hypercholestérolémies, des vertiges, des céphalées... Cette énumération non exhaustive ne doit pas faire perdre de vue que globalement la tolérance connue jusqu'à présent est bonne.

Des interactions médicamenteuses sont possibles entre le tocilizumab et certains traitements métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 dans le foie : la cyclosporine A, certains macrolides, de nombreux AINS, la colchicine, certaines statines (atorvastatine, simvastatine), les inhibiteurs calciques, la théophylline, la warfarine, les benzodiazépines et la phénytoïne, mais aussi le pamplemousse (pour la liste complète, vous pouvez vous référer au site <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis>).

Les patients doivent être étroitement suivis durant les 2 premières semaines de traitement par tocilizumab, dans la mesure où la posologie des médicaments associés peut nécessiter une modification afin de maintenir l'effet thérapeutique. Compte tenu de sa demi-vie d'élimination relativement longue ($t_{1/2} = 14$ jours), l'effet du tocilizumab sur l'activité des enzymes du CYP450 peut persister au moins 5 semaines après l'arrêt du traitement. Une surveillance de 8 semaines est recommandée après l'arrêt du tocilizumab et une modification des doses de médicaments associés peut être nécessaire.

Il n'y a aucune expérience sur l'utilisation du tocilizumab avec des anti-TNF ou d'autres traitements biologiques. L'utilisation du tocilizumab n'est pas recommandée avec d'autres agents biologiques.

Comment surveiller ce patient ?

- Les perfusions sont renouvelées lors d'une courte hospitalisation (de une à quelques heures) toutes les 2 à 4 semaines selon l'indication.
- La surveillance de l'efficacité et de la tolérance se fera lors d'une consultation auprès d'un rhumatologue au minimum trois mois après l'introduction du tocilizumab puis tous les 3 à 6 mois, mais le patient sera susceptible de venir vous voir en cas de symptômes inhabituels qu'il faudra rattacher ou non au tocilizumab.

Nous assurerons ensemble la surveillance de la tolérance clinique et biologique. Il importe surtout de chercher des signes cliniques d'infection. La surveillance biologique du tocilizumab ne justifie qu'un hémogramme, un dosage des transaminases et un bilan lipidique tous les 3 mois, lors des hospitalisations par exemple. En cas de traitement associé (méthotrexate par exemple), une surveillance adaptée reste nécessaire. En cas de doute, ne pas hésiter à contacter un collègue rhumatopédiatre, membre d'un centre de référence ou de compétence pour les maladies inflammatoires rhumatismales de l'enfant.

Peut-on vacciner ce patient ?

Avant la 1^{ère} perfusion, nous avons fait le point sur le statut vaccinal de votre patient.

- Une vaccination par a été réalisée le
- Aucune vaccination n'a été jugée nécessaire

Si une vaccination ou une revaccination par vaccin inactivé était nécessaire (grippe par exemple), elle pourrait être réalisée sous traitement par tocilizumab même associé à d'autres traitements de fond. La vaccination annuelle antigrippale est conseillée ainsi que celle contre le pneumocoque (le vaccin conjugué 13-valent Prevenar13[®] est désormais indiqué pour toutes les tranches d'âge). Les vaccinations grippale et pneumococcique peuvent être pratiquées le même jour en deux points d'injection différents.

Par contre, les vaccins à virus vivant atténué (polio oral, ROR, varicelle, fièvre jaune, BCG) sont contre-indiqués pendant le traitement et pendant les 70 jours (5 demi-vies) qui suivent son arrêt.

Que faire en cas de situation particulière (voyage, chirurgie...) ?

Différentes modalités pratiques concernant les vaccinations, la chirurgie, les voyages sont disponibles sous forme de fiches pratiques que nous pouvons vous communiquer ou qui sont téléchargeables sur le site du CRI (www.cri-net.com).

- Les patients peuvent voyager à condition qu'une vaccination par virus vivant atténué ne soit pas nécessaire (fièvre jaune), la réalisation de cette vaccination nécessitant la suspension du traitement par tocilizumab. Comme pour tout voyageur, il faut respecter les mesures de prophylaxie anti-infectieuse. Il n'y a pas de contre-indication à une prévention antimalarique.
Le patient a été informé de l'ensemble de ces éléments par un document qui lui a été remis avant la perfusion.

- En cas de chirurgie programmée, le délai recommandé entre la dernière perfusion du tocilizumab et l'acte chirurgical programmable est d'au moins 4 semaines. Ce délai pourra être modulé en fonction du type de chirurgie (risque infectieux post-opératoire variable), du terrain et risque infectieux propres au patient et à la sévérité de l'affection rhumatologique et de son contrôle par le traitement.
En cas de chirurgie dans un contexte d'urgence, une antibioprofylaxie doit être discutée au cas par cas.
- En cas de soins dentaires usuels (caries, détartrage), on peut proposer une antibio-prophylaxie sans modifier le traitement antirhumatismal. En cas de soins dentaires à risque infectieux (extraction, granulome apical, abcès ...), il est alors recommandé de décaler la perfusion de tocilizumab comme pour un geste chirurgical et de proposer une antibioprofylaxie.

Nous vous remercions de nous tenir informés de tout événement qui peut vous sembler inhabituel et nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Cordialement,

Médecin responsable : Dr

Téléphone :

Cachet du médecin