

26

Comment utiliser le 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 (AJIs) active, modérée à sévère, chez les enfants âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non-stéroïdiens 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.

Depuis 2013, le tocilizumab est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) (facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthrite étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. 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.

Ces officialisations sont importantes car les résultats des essais du tocilizumab chez l'adulte atteint de PR ou de maladie de Still ne sont pas strictement transposables à l'enfant.

1/ 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).

2/ 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.

3/ 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.

4/ 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'AJs est caractérisée par une fièvre oscillante inexpliquée durant au moins 2 semaines, des arthrites et des signes extra-articulaires (rash cutané, hépato-splénomégalie, 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 dix ans d'évolution n'est que de 37% ⁽⁴⁾.

De plus, l'AJs 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 japonais et occidental (TENDER) ⁽⁶⁻⁸⁾ placent le tocilizumab parmi les traitements les plus prometteurs de l'AJs, souvent fortement cortico-dépendante (50%) et résistante à de nombreux traitements de fond classiques (méthotrexate, ciclosporine A, IgIV ...) ^(9, 10), et parfois aux biothérapies anti-TNF α et anti-IL1 ^(11, 12).

Le tocilizumab a montré un effet bénéfique sur la reprise de croissance staturale des AJs ⁽¹³⁾, par un effet probablement double : direct sur le cartilage de croissance et indirect par l'épargne cortisonique qu'il produit.

Le tocilizumab permettrait enfin de prévenir l'apparition des complications à long terme des AJs (amylose, ostéoporose) ^(14,15).

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

Les très bons résultats du tocilizumab dans les formes d'AJI d'évolution polyarticulaire (étude CHERISH) ont été publiés ⁽¹⁶⁾.

L'équipe de Yokota a confirmé la possibilité d'une amélioration des lésions structurales sous traitement par tocilizumab dans une étude ouverte chez 9 patients ⁽¹⁷⁾.

● Les uvéites réfractaires des AJI

L'efficacité du tocilizumab dans l'uvéite associée à l'AJI et réfractaire à plusieurs lignes de traitements (stéroïdes locaux, systémiques, DMARD, au moins 1 anti-TNF) a été rapportée par des équipes allemandes (n=17 ; inactivité persistante de l'uvéite chez 7/17 patients à 8,5 mois) et espagnoles (n=25 ; rémission complète de l'uvéite chez 19/25 patients à 12 mois) ^(18, 19).

Il a également été noté un effet positif du tocilizumab sur l'œdème maculaire réfractaire sévère non seulement des uvéites d'AJI ^(19, 20), mais aussi de Birdshot ou de panuvéite idiopathique chez 7 patients ⁽²⁰⁾.

- **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 ⁽²¹⁾.

Les indications du tocilizumab pourraient à l'avenir s'élargir encore car d'autres maladies auto-inflammatoires ou auto-immunes ont favorablement répondu au tocilizumab dans des cas individuels, comme dans l'artérite de Takayasu, la maladie de Castleman (indication reconnue au Japon), le TRAPS (tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome), la maladie de Behçet y compris dans ses manifestations graves telles que l'uvéite postérieure ou le neuro-Behçet, l'uvéite réfractaire d'AJI, l'uvéite réfractaire idiopathique, la neuromyélie optique, certaines vasculites, certains lupus systémiques, la sclérodermie systémique, les myosites, ou la polychondrite...

Pourquoi utiliser le tocilizumab dans l'AJI systémique ?

- **AJI systémique et IL-6**

▷ Les effets systémiques :

Chez les patients souffrant d'AJIs, 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'AJIs, 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'AJIs. 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 AJIs réfractaires ⁽²²⁻²⁴⁾.

▷ Les effets ostéo-articulaires :

Les taux d'IL-6 sont corrélés avec l'étendue et la sévérité de l'atteinte articulaire dans l'AJIs ⁽²²⁾. 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 staturale. 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 chondrogenèse ^(25, 26).

- **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'ACRPedi 30 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 ⁽²⁷⁾.

▷ Dans les différentes études des AJIs, le score ACRPedi a été modifié pour également 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 al 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 ⁽²⁸⁾, en grande partie réutilisé dans l'étude pivot TENDER sur le tocilizumab dans les AJIs ⁽⁸⁾. 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'AJIs :

▷ Deux études de phase III ont été publiées, l'une japonaise, l'autre occidentale ^(6,8) ainsi qu'une étude d'extension japonaise à presque 3 ans ⁽⁷⁾. Le tocilizumab a montré son efficacité à la fois sur les manifestations systémiques et articulaires des AJIs réfractaires aux traitements de fond classiques ou aux biothérapies anti-TNF ou anti-IL1.

• L'étude japonaise a été réalisée chez 56 AJIs réfractaires insuffisamment contrôlées par les corticostéroïdes ⁽⁶⁾. Aucun traitement de fond n'était autorisé durant l'essai. L'essai comportait 3 phases avec une 1^{ère} phase ouverte ou « lead-in » phase de six semaines où tous les patients recevaient le tocilizumab (8 mg/kg/2 sem), une 2^{ème} phase de randomisation en double aveugle des répondeurs ACRPedi 30+CRP <5 mg/l, recevant le tocilizumab ou le placebo (12 semaines), et une 3^{ème} phase d'extension en ouvert de 48 semaines (les patients en rechute - non maintien de la réponse ACRPedi 30 et/ou CRP >15 mg/l - sous placebo durant la phase de double aveugle, reentraient automatiquement dans la 3^{ème} phase).

A l'issue de la 1^{ère} phase, les réponses ACRPedi 30, 50, 70 étaient de 91%, 86% et 68% respectivement. Parmi les 43 patients randomisés en 2^{ème} phase, 17% (4/23) des patients dans le groupe placebo et 80% (16/20) des patients dans le groupe tocilizumab ont maintenu une réponse ACRPedi 30 et patients, les réponses ACRPedi30, 50, 70 étaient de 98%, 94% 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'AJIs.

Les résultats de la phase d'extension de cette étude à presque 3 ans (144 semaines) de Yokota et al confirment le maintien d'un haut niveau de réponse au tocilizumab chez les 56 enfants présentés dans leur publication du Lancet en 2008 avec 84%, 84%, 75% en ACRPedi 30/50/70 ⁽⁷⁾. Ce travail leur permet de démontrer un important effet d'épargne cortisonique grâce au tocilizumab. Il suggère que le rattrapage statural sous tocilizumab de ces enfants est significatif seulement chez les enfants dont la maladie est contrôlée rapidement après le début de la maladie et chez ceux dont le seuil médian d'épargne cortisonique se situe en dessous de 0,22 mg/kg/j.

• Les résultats de l'étude TENDER sur l'efficacité et la tolérance du tocilizumab dans l'AJIs (phase III internationale) ont été publiés dans le NEJM ⁽⁸⁾. Ainsi, 112 patients atteints d'AJIs active depuis au moins 6 mois, âgés de 2 à 17 ans, ont été randomisés en deux bras dans la partie I : bras A traité par tocilizumab (n=75 avec 8 mg/kg/15j pour les poids ≥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 tocilizumab en ouvert de tous les patients jusqu'à 2 ans. Réduction des doses de corticoïdes associées selon des critères et un schéma pré-défini. A 1 an, 80% et 59% des patients ont atteint un ACRPédi 70 et 90 sans fièvre respectivement et 52% ont arrêté toute corticothérapie. 48% des patients n'avaient plus d'arthrites actives. Trente-neuf effets indésirables sévères liés au tocilizumab ont été répertoriés (18 infections - 1 décès par sepsis streptococcique, 19 neutropénies). Les auteurs concluent que le tocilizumab est efficace dans l'AJIs sévère et réfractaire. Son profil de tolérance, en particulier le risque infectieux, l'induction de neutropénie ou l'élévation des transaminases, doit inciter à bien peser les bénéfices du tocilizumab dans l'AJI systémique par rapport aux risques.

- Les effets structuraux du tocilizumab dans l'AJIs

▷ Le tocilizumab aurait aussi la capacité d'empêcher la progression des lésions articulaires structurales ; l'effet du tocilizumab (8 mg/kg/2 sem) a été examiné chez 9 AJIs en surveillant radiologiquement les grosses articulations portantes ainsi que les coudes et épaules ⁽¹⁷⁾. Sur 8 années de traitement en moyenne, une amélioration de l'état structural a été notée sur 52% des articulations, alors que 11% d'entre elles s'aggravaient dans le même temps. Cette étude a montré une amélioration nette de l'ostéoporose péri-articulaire, 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.

Un travail récent a repris en analyse post-hoc les données structurales de 40 patients AJIs de l'étude pivot japonaise en appliquant différents scores radiographiques (Poznanski, Larsen modifié aux mains, Larsen modifié aux grosses articulations et CARSH à la hanche) ⁽²⁹⁾. Les patients avaient en moyenne 4,5 ans de traitement par le tocilizumab. Seul le score de Poznanski était amélioré, les 3 autres scores s'étant au contraire détériorés.

Les résultats structuraux de l'étude TENDER permettront peut-être de mieux comprendre ces résultats contradictoires.

- Les effets extra-articulaires du tocilizumab dans l'AJIs

▷ Enfin, le tocilizumab réduit les complications extra-articulaires de la maladie, avec en particulier une reprise très significative de la croissance staturale. Une étude récente issue de l'essai TENDER montre que la vitesse de croissance staturale sous tocilizumab est significativement plus élevée que la norme, chez 83 patients AJIs en phase pubertaire ; ce rattrapage statural est corrélé au contrôle de l'activité de la maladie, à l'âge et à la réduction des doses de stéroïdes et inversement corrélé à la taille de base ⁽¹³⁾.

Par ailleurs, il est observé une diminution de l'ostéoporose et une prévention efficace de l'amylose systémique sous tocilizumab ^(14, 15).

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 polyarticulaires, une corrélation significative entre d'un côté l'IL-6 sérique et de l'autre l'élévation de la CRP et l'augmentation de la VS ⁽³⁰⁾. 95% des liquides synoviaux de ces AJI contiennent un fort taux d'IL-6 ^(30,31). Tenant compte également des études réalisées chez l'adulte, le blocage de l'IL-6 dans les AJI d'évolution polyarticulaire était tout à fait justifié.

● AJI d'évolution polyarticulaire et tocilizumab

Les résultats du tocilizumab dans l'AJI d'évolution polyarticulaire ont été publiés récemment et ont permis d'obtenir une extension d'AMM dans cette indication (essai CHERISH) ⁽¹⁶⁾. Il s'agissait d'une étude de 2 ans testant le tocilizumab à la dose de 8 ou 10 mg/kg en randomisation 1 fois/mois si poids <30 kg et 8 mg/kg 1 fois mois si poids >30 kg dans les AJI actives d'évolution polyarticulaire en échec de DMARD (MTX), à partir de l'âge de 2 ans. Cet essai comportait une phase ouverte de « lead-in » initiale pendant 16 semaines, suivie d'une randomisation des répondeurs ACRPédi 30 en double aveugle contre placebo durant 24 semaines et une phase d'extension en ouvert de 64 semaines. Les résultats publiés concernent les 2 premières phases de l'essai. Des doses fixes de stéroïdes et de MTX étaient autorisées durant l'essai. L'objectif principal était que le taux de rechute du groupe placebo soit significativement supérieur à celui du groupe tocilizumab à la fin de la phase de double aveugle.

Dans cette étude ont été inclus 188 enfants (dont 77% de filles) et 163 bons répondeurs ACRPédi30 ont été randomisés 1:1. Ainsi, 15 patients (8%) sont sortis prématurément de la phase de double aveugle pour insuffisance primaire d'efficacité, 3 pour effets indésirables, 4 pour retrait de consentement. L'objectif primaire a été atteint avec, à 40 semaines, un niveau de rechute significativement plus élevé sous placebo (48,1%) par rapport au tocilizumab (25,6%). Les niveaux de réponse ACRPédi70 et ACRPédi90 sous tocilizumab étaient respectivement de 64,6% et 45,1% à S40. Le dosage 10 mg/kg a montré une plus grande efficacité que 8 mg/kg pour les poids <30 kg. La co-prescription de MTX diminuait le risque de récurrence dans les 2 groupes, placebo et tocilizumab et les patients n'ayant jamais reçu de biothérapie avaient plus de chance de répondre au tocilizumab. Le taux de réponse ACRPédi70 des patients en échec de biothérapie atteignait tout de même 48%.

La tolérance à court terme était identique dans la population polyarticulaire par rapport aux enfants avec AJIs et aux adultes avec PR des grands essais thérapeutiques (surtout des infections banales des voies aériennes supérieures, parfois graves, plus rarement des hépatites, des neutropénies ou thrombopénies, des augmentations du cholestérol-LDL).

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

Les effets indésirables et effets indésirables graves rapportés dans les études de phases II, III et dans l'étude japonaise à 3 ans dans les AJIs et celles d'évolution polyarticulaire étaient superposables ^(6-8,16).

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 neutropénies réversibles et les élévations modérées et transitoires des transaminases (20-30%), en particulier chez les patients co-traités par le MTX. La survenue de réactions modérées à moyennes suite à la perfusion a été rapportée dans 18% des cas. Les élévations du cholestérol total apparaissaient modérées, restant dans les limites de la normale dans l'AJI systémique.

- Les effets du tocilizumab sur l'immunogénicité, en particulier une cytopénie, devraient être attentivement recherchés et surveillés chez les patients AJIs souvent très immunodéprimés par des années de maladie fortement cortico-dépendante.

- 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 effets indésirables graves dans l'AJIs ont été des infections sévères (14,5/100 PA) surtout gastro-intestinales et pulmonaires ⁽⁸⁾. Le taux d'infections graves peut en partie s'expliquer par le faible niveau d'inflammation clinique et biologique provoqué par les infections chez les patients traités par tocilizumab, ce qui contribue à allonger le délai diagnostique des infections chez ces malades. Il a également été observé une pancytopénie transitoire, un syndrome d'activation macrophagique, une hémorragie gastro-intestinale, une anaphylaxie, et une amylose cardiaque. Enfin, 2 enfants atteints d'AJIs sont décédés alors qu'ils étaient traités par tocilizumab (un cas de syndrome d'activation macrophagique et un cas d'amylose cardiaque) ⁽⁶⁾. Un adolescent a survécu à un choc septique sur perforation iléale survenue à la 2ème injection de tocilizumab ; il s'agit du 1er cas répertorié de perforation digestive chez l'enfant dans ce contexte ⁽³²⁾.

Dans l'AJI d'évolution polyarticulaire (formes oligoarticulaire étendue et polyarticulaire) :

- L'expérience du tocilizumab rejoint celle des enfants traités pour AJIs, avec essentiellement des infections communes des voies aériennes supérieures, et des augmentations modestes des transaminases et des lipides sériques. Le taux d'effets indésirables graves a été mesuré à 12,5/100 PA et d'infections graves à 4,9/100 PA ⁽¹⁶⁾.

- De manière générale, les effets indésirables du tocilizumab dans les AJIs et celles d'évolution polyarticulaire étaient superposables, faits principalement d'infections bénignes et de neutropénie, qui semblent plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes traités par tocilizumab.

- Dans une publication récente, Yokota a étudié les effets indésirables chez 417 patients AJIs sous tocilizumab en surveillance post-marketing⁽³³⁾. Il note que les doses de stéroïdes de base, le taux d'effets indésirables (224,3/100 PA), le taux d'effets indésirables graves (54,5/100 PA) et le taux d'infections sévères (18,2/100 PA) étaient supérieurs à ceux décrits dans les études pivots. Le taux de syndrome d'activation macrophagique était de 6,4/100 PA.

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

- Le tocilizumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2009 en France pour la PR de l'adulte, en 2011 pour la forme systémique de l'AJI (ou maladie de Still de l'enfant), et en 2013 pour l'AJI d'évolution polyarticulaire. Au Japon, le tocilizumab a reçu une AMM pour l'AJIs 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 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'AJIs réfractaires à un traitement AINS et à une corticothérapie bien conduite. Attention, les dosages du tocilizumab diffèrent selon le poids de l'enfant : 8 mg/kg/15j pour les poids ≥ 30 kg et 12 mg/kg/15j pour les poids < 30 kg. La limite inférieure d'âge pour prescrire le tocilizumab est fixée à 2 ans par l'AMM. Un essai est en cours pour les très jeunes enfants de moins de 2 ans (<http://clinicaltrials.gov/>).
 - Le tocilizumab est également une alternative thérapeutique dans les cas d'AJI polyarticulaires réfractaires à un traitement de fond par méthotrexate en association ou non avec d'autres biothérapies. Le dosage optimal est de 8 mg/kg pour les enfants de poids ≥ 30 kg et 10 mg/kg pour les poids < 30 kg et la fréquence d'administration dans l'AJI d'évolution polyarticulaire est toutes les 4 semaines, par voie veineuse. La limite inférieure d'âge pour prescrire le tocilizumab est fixée à 2 ans par l'AMM.

Dans tous les cas, il est recommandé d'adapter la dose de tocilizumab au poids du patient en cas de variation pondérale significative.

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

Ce bilan comprend :

- Recherche des 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) ;
- Recherche des foyers infectieux évolutifs aigus, chroniques ou récidivants ;
- Recherche d'une infection active ou latente par l'agent de la tuberculose (interrogatoire, ATCD, contage, signes cliniques évocateurs ; Tubertest 5UI à lire entre la 48^{ème} et la 72^{ème} heure et induration <10 mm ou Quantiféron, Radiographie pulmonaire de face) ;
- Recherche d'une interaction médicamenteuse (certaines statines, les inhibiteurs calciques, la théophylline, la warfarine, la phénytoïne, la ciclosporine A, les benzodiazépines, certains macrolides, la colchicine, dont les doses peuvent nécessiter une augmentation ; la co-prescription du tocilizumab avec les autres biothérapies anti-TNF, anti-IL-1 n'est pas recommandée) ;

Chez les adolescents, une contraception efficace doit être prescrite pendant

- toute la durée du traitement par tocilizumab et jusqu'à 3 mois après l'arrêt. En cas d'allaitement, il est conseillé d'interrompre celui-ci pendant toute la durée du traitement par tocilizumab.

Le bilan sanguin pré-thérapeutique comprendra donc :

- ▷ 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 VIH après accord des parents.

Les vaccinations doivent être à jour. Les vaccins inactivés (Vaccins hexavalents comprenant le DTCP+ haemophilus +pneumocoque, les vaccins anti-pneumococques, les vaccins anti-grippaux, les vaccins anti-fièvre typhoïde, les vaccins contre les hépatites A et B, le vaccin contre le papillomavirus etc ...) pourront être pratiqués sans restriction sous tocilizumab en préférant une période de moindre activité de la maladie. **Les résultats de l'équipe japonaise de Yokota sur la vaccination anti-grippale chez 27 enfants atteints d'AJs sous tocilizumab vont dans le sens de ces avis d'experts ⁽³⁴⁾. Tous les patients ont eu une réponse sérologique jugée protectrice et aucun n'a déclenché de poussée de la maladie.**

De rares patients ont présenté de façon répétée des poussées de leur maladie lors des vaccinations ; il n'existe actuellement aucun consensus sur l'attitude à suivre dans de tels cas. Un avis auprès des centres de références paraît licite.

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 survenue d'un cancer sous tocilizumab chez l'enfant existe, mais il n'y a aucun signal le laissant présager.
- 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 et tous les mois pendant les 3 premiers mois pour l'AJI d'évolution polyarticulaire ⁽³⁵⁾. 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 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. Aucune complication cardiovasculaire n'a été rapportée 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 ⁽²⁴⁾ et sur la disparition des signes inflammatoires systémiques cliniques et biologiques, à effectuer au moins tous les 3 mois en rythme de croisière.

Que faire en cas de petite chirurgie programmée (ex : adénoïdectomie/amygdalectomie) ou de soins dentaires/odontologiques ?

Nous recommandons l'encadrement des petites chirurgies ou de soins dentaires/ odontologiques, sources de bactériémies chez les enfants sous tocilizumab, par un traitement antibiotique probabiliste la veille/le jour et le lendemain du geste par penicilline A en l'absence d'allergie.



Attention il existe des interactions entre le tocilizumab et les antibiotiques du groupe des macrolides (clarithromycine/érythromycine ...) dont les doses en limites inférieures d'efficacité seront insuffisantes par augmentation du catabolisme des produits métabolisés au niveau des cytochromes p450 induite par le tocilizumab.

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. HAS. Recommandations 2009.
6. 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.
7. Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis* 2013;72:627-8.
8. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N et al. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:840-8.
14. 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.
15. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:619-26.
16. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74: 1110-17.
17. Inaba Y, Ozawa R, Aoki C et al. Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2013;23:667-73.
18. Tappeiner C, Mesquida M, Adán A et al. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2016 Sep 15. [Epub ahead of print]
19. Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Calvo I et al. Anti-IL6-R Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis Refractory to anti-TNF therapy. A multicenter study of 25 patients. *Arthritis Rheumatol* 2016 Oct 1. [Epub ahead of print]
20. Mesquida M, Molins B, Llorenç V et al. Long-term effects of tocilizumab therapy for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:2380-6.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. De Benedetti F. Targeting interleukin-6 in pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:533-7.
25. 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.
26. Nakajima S, Naruto T, Miyamae T et al. Interleukin-6 inhibits early differentiation of ATDC5 chondrogenic progenitor cells. *Cytokine* 2009;47:91-7.
27. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.
28. 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.
29. Aoki C, Inaba Y, Choe H et al. Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:1171-7.

30. de Jager W, Hoppenreijns EPAH, Wulfraat 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.
31. 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.
32. Pfeil J, Grulich-Henn J, Wenning D et al. Multiple upper gastrointestinal perforations in a 15-year old patient treated with tocilizumab. *Rheumatology* 2014;53:1713-4.
33. Yokota S, Itoh Y, Morio T et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1654-60.
34. Shinoki T, Hara R, Kaneko U et al. Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2012;22:871-6.
35. Kessler EA, Vora SS, Verbsky JW. Risk of significant cytopenias after treatment with tocilizumab in systemic juvenile arthritis patients with a history of macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012;10:30.