

Maladies auto-inflammatoires pratiques pour les francophones

Atelier pratique du Samedi 8 Septembre :
cas résistants aux thérapeutiques classiques ou
de la bonne utilisation des biothérapies

Eric HACHULLA

Centre de Références des Maladies Auto-Immunes et
des Maladies Systémiques Rares
Service de Médecine Interne
Hôpital Claude Huriez
59037 LILLE cedex

Montpellier 7 et 8 Septembre 2012

Cas clinique

Manuella FIC... est née le 15 Novembre 1975. Elle est prise en charge dans le service de Médecine Interne de Lille pour la 1ère fois en Juin 2003 pour une poussée fébrile à 41°C avec des douleurs abdominales et une diarrhée et 24 heures plus tard arthrite du coude.

Pour ce rhumatisme inflammatoire chronique, Manuella FIC... reçoit depuis une dizaine d'années des cures répétées de corticoïdes, prend régulièrement des AINS. Différents traitements de fond ont été testés : les sels d'or, la salazopyrine. Aucun traitement de fond n'évite les poussées inflammatoires. Le méthotrexate est en cours depuis 18 mois à la dose de 15mg/semaine.

Biopsie cutanée: vascularite lymphocytaire sans leucocytoclasie. La bandelette urinaire est négative, la radiographie de thorax est normale, normalité de l'échocardiographie

scanner abdominal: nombreuses adénopathies intra- et rétro-péritonéales, la plus volumineuse étant située en iliaque externe, formations multikystiques latéro-utérines droite et gauche, volumineuse hépatomégalie homogène avec une flèche à 22 cm, rate hétérogène

Question 1

Quels diagnostics vous semblent possibles ?

- a) Arthrite chronique juvénile évoluant vers une maladie de Still de l'adulte
- b) Maladie de Behçet à début juvénile
- c) Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- d) Maladie périodique
- e) Autre maladie auto-inflammatoire

L'histoire clinique a débuté en fait vers l'âge de 2 ans par des épisodes récidivants associant de façon assez stéréotypée:

- poussée fébrile allant de 39° à 41° C
- cervicalgies avec une gêne pharyngée parfois une tuméfaction cervicale
- puis apparaissent des troubles digestifs avec des douleurs abdominales souvent du flanc droit ou de la fosse lombaire droite, une diarrhée et parfois des vomissements

L'histoire clinique a débuté en fait vers l'âge de 2 ans par des épisodes récidivants associant de façon assez stéréotypée:

- Ces douleurs abdominales durent en général 2 jours, sont suivies par une accalmie de 24 heures
- puis apparaissent des arthrites qui peuvent être à type de mono-oligo- ou poly-arthrites et toucher selon les cas les poignets, les MCP, les IPP, les genoux, les chevilles ou les coudes

Question 2

Dans l'hypothèse d'une arthrite chronique juvénile évoluant vers une maladie de Still de l'adulte, après échec du traitement par méthotrexate, quelle biothérapie proposez-vous ?

- a) Rituximab
- b) Etanercept
- c) Infliximab
- d) Adalimumab
- e) Anakinra
- f) Canakinumab

Question 3

Dans l'hypothèse d'une maladie de Behçet en échec du traitement par méthotrexate, quelle biothérapie proposez-vous ?

- g) Rituximab
- h) Etanercept
- i) Infliximab
- j) Adalimumab
- k) Anakinra
- l) Canakinumab

Anti-TNF et maladie de Behçet: PTT

Situation temporairement acceptable

INFLIXIMAB

- Uvéite grave non infectieuse, en phase aiguë, réfractaire aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.
- Uvéite postérieure de la maladie de Behçet.

Anti-TNF et maladie de Behçet

| Type d'atteinte | Nouvelle manifestation | Formes à rechute ou réfractaires |
|---------------------------------|------------------------|--|
| Manifestations cutanéomuqueuses | Non recommandé | Chez les patients ayant une altération notable de la qualité de vie (ou en cas d'intolérance à) un traitement adapté ^b d'azathioprine, colchicine ou de thalidomide et nécessitant des doses de corticoïdes > 7,5 mg/j, l'etanercept^d ou l'infliximab^c peuvent être utilisés |
| Arthrites | Non recommandé | Chez les patients étant en échec de deux agents immunosuppresseurs ^b incluant le méthotrexate et nécessitant des doses de corticoïdes > 7,5 mg/j, l'etanercept^d ou l'infliximab^c peuvent être utilisés |

Anti-TNF et maladie de Behçet

| Type d'atteinte | Nouvelle manifestation | Formes à rechute ou réfractaires |
|--|---|--|
| Inflammation du segment postérieur de l'oeil | atteinte unilatérale avec AV<2/10: infliximab^a possible ; si atteinte bilatérale: infliximab possible en 1^{ère} ligne | Chez les patients ayant fait 2 rechutes ou plus par an malgré un traitement adapté ou en cas d'intolérance à des doses adaptées ^b d'azathioprine et/ou de ciclosporine ou d'interféron α -2a, en association aux corticoïdes (< 7,5 mg/j), l'infliximab^c peut être utilisé |
| Atteinte du système nerveux central | Non recommandé | En cas d'atteinte réfractaire aux bolus de cyclophosphamide et aux corticoïdes (1 mg/kg/j), ou en cas de rechute malgré un traitement d'entretien par azathioprine ^b et corticoïdes (<7,5 mg/j), l'infliximab^c peut être tenté |
| Inflammation intestinale | Non recommandé | Chez les patients en échec de 2 traitements immunosuppresseurs ^b et nécessitant des doses de corticoïdes > 7,5 mg/j, l'infliximab^c peut être utilisé |

Question 3

Dans l'hypothèse d'un Blau syndrome, quelle biothérapie proposeriez-vous après échec du méthotrexate?

- m) Rituximab
- n) Etanercept
- o) Infliximab
- p) Adalimumab
- q) Anakinra
- r) Canakinumab

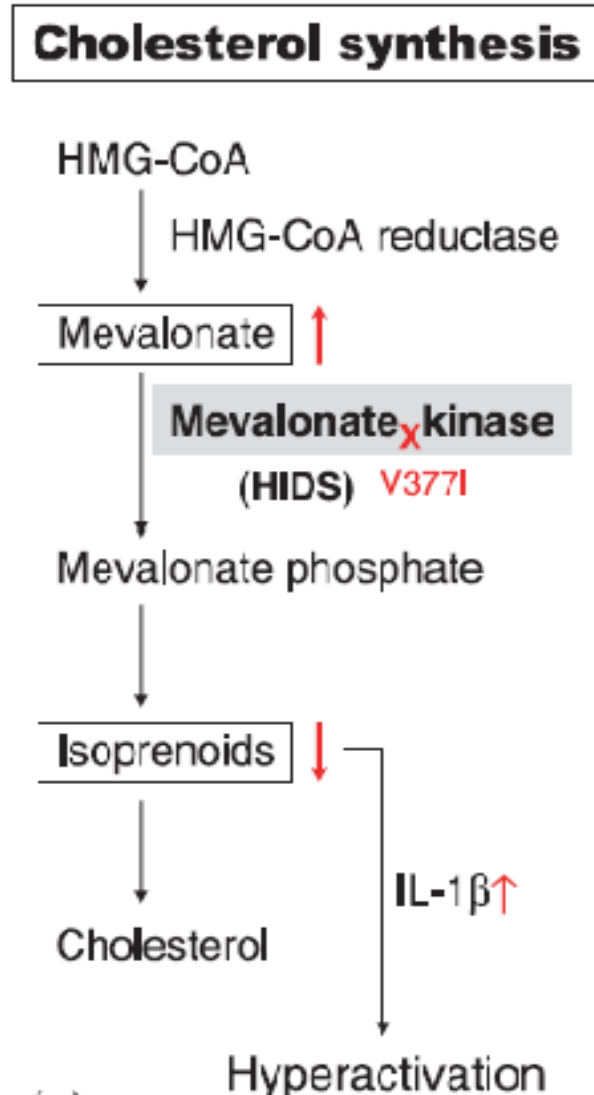
- L'hypothèse d'une maladie de Still est écartée, pas d'argument suffisant pour retenir le diagnostic de maladie de Behçet, pas de mutation en faveur d'un Blau et pas de mutation retrouvée dans le gène de la pyrine
- IgD = 2250 mg/L (normal < 400), activité lymphocytaire de la mévalonate kinase effondrée à 0 (témoin = $4,5 \pm 1,7$ nicrokatal/kg protéines)

- L'hypothèse d'une maladie de Still est écartée, pas d'argument suffisant pour retenir le diagnostic de maladie de Behçet, pas de mutation en faveur d'un Blau et pas de mutation retrouvée dans le gène de la pyrine
- IgD = 2250 mg/L (normal < 400), activité lymphocytaire de la mévalonate kinase effondrée à 0 (témoin = $4,5 \pm 1,7$ nicrokatal/kg protéines)

➡ HIDS avec mutation A148T du gène MVK

Syndrome hyper IgD

- Physiopathologie :
 - Mutation de la mévalonate kinase



Syndrome hyper IgD

- Terrain :
 - Maladie **autosomique récessive** (MVK, mevalonate kinase).
 - France et Pays Bas le plus souvent (décrite en 1984 en Hollande).
 - Age médian de **début des symptômes : 6 mois** [1 sem-10 ans]

Syndrome hyper IgD

- Clinique :
 - Durée de l'accès : 3 à 7 jours.
 - Récurrence par 4 à 8 semaines
 - Accès plus fréquents enfant et adolescent
 - Fièvre élevée et frissons, douleurs abdominales, HSM, diarrhées, arthralgies, arthrites rares, myalgies, ADP cervicales, signes cutanés très fréquents et polymorphes.

Syndrome hyper IgD

- Biologie :
 - HyperIgD non spécifique (FMF, TRAPS, CINCA) mais normal 1/5, hyper IgA associée
 - acide mévalonique urinaire augmenté pendant les crises
 - Mevalonate kinase basse pendant et en dehors des crises
 - Amylose rare

Vous envisagez une biothérapie:

- Sérodiagnostic HBs, HCV, VIH
- Radiographie de thorax normal, IDR à la tuberculine < 5 mm
- Mise à jour du carnet vaccinal: rappel DT Coq Polio et une vaccination antipneumococcique

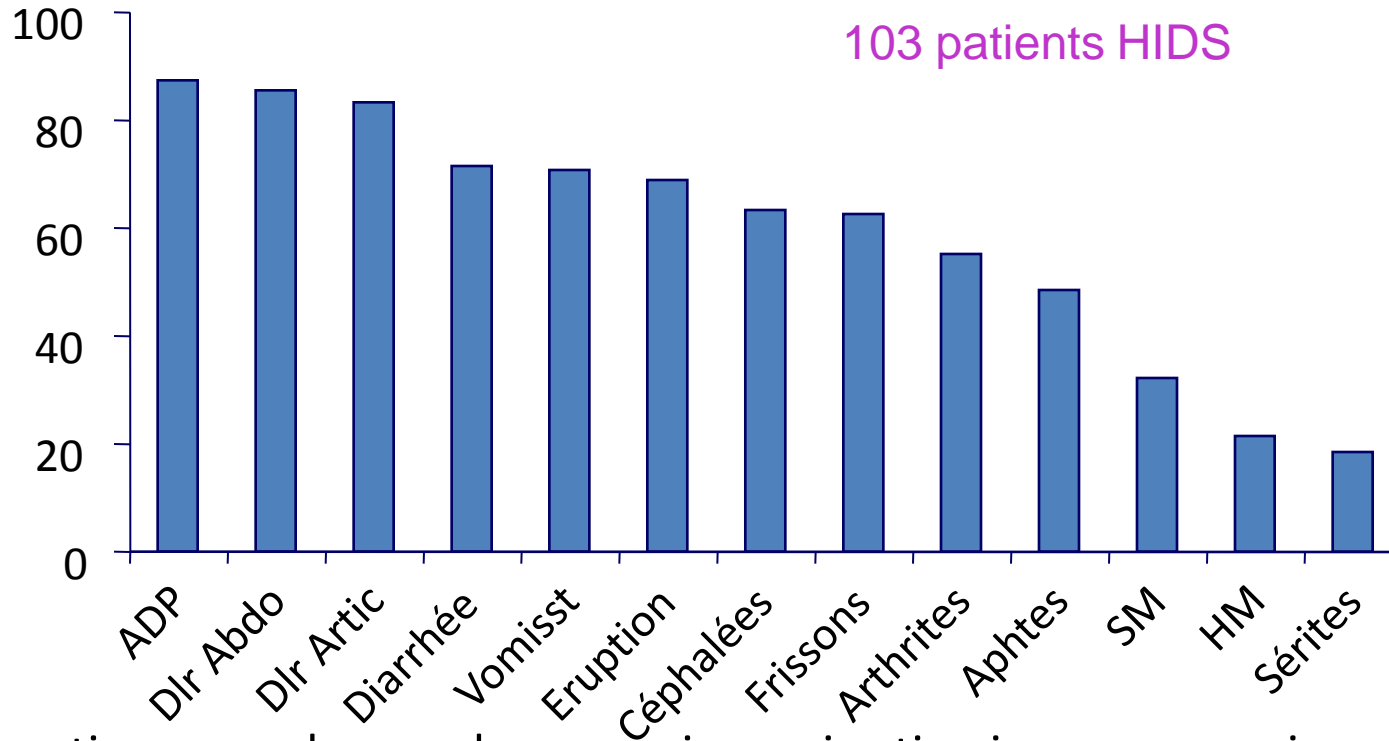
Vous envisagez une biothérapie:

- Sérodiagnostic HBs, HCV, VIH
- Radiographie de thorax normal, IDR à la tuberculine < 5 mm
- Mise à jour du carnet vaccinal: rappel DT Coq Polio et une vaccination antipneumococcique

➡ La patiente refuse tout d'abord par crainte de faire une poussée sévère de son rhumatisme inflammatoire comme après chaque vaccination antérieure

Syndrome hyper IgD

- Fièvre 40°C brutale avec frissons durant 3 à 7 jours, récurrente++
- Déclenchement par stress physique, émotions, vaccins 63 % ++, chirurgie, infection des voies aériennes supérieures
- Signes associés:



- Eruptions maculo-papuleuse, mais aussi urticarienne, purpurique, érythème noueux

Question 4

Quelle décision prenez-vous ?

- a) introduire le traitement par anti-TNF et après 3 mois s'il n'y a pas eu de rechute et que le traitement est poursuivi alors vacciner contre le DT Coq Polio et le pneumocoque
- b) introduire le traitement par anti-TNF et ne pas faire de rappel vaccinal du fait du haut risque de rechute du rhumatisme inflammatoire
- c) Faire la mise à jour vaccinale de façon obligatoire avec DT Coq Polio et vaccination antipneumococcique avant le début de la biothérapie
- d) Faire le rappel DT Coq Polio mais ne pas faire la vaccination antipneumococcique avant la mise en route de la biothérapie

Question 4

Quelle décision prenez-vous ?

- a) introduire le traitement par anti-TNF et après 3 mois s'il n'y a pas eu de rechute et que le traitement est poursuivi alors vacciner contre le DT Coq Polio et le pneumocoque
- b) introduire le traitement par anti-TNF et ne pas faire de rappel vaccinal du fait du haut risque de rechute du rhumatisme inflammatoire
- c) **Faire la mise à jour vaccinale de façon obligatoire avec DT Coq Polio et vaccination antipneumococcique avant le début de la biothérapie**
- d) Faire le rappel DT Coq Polio mais ne pas faire la vaccination antipneumococcique avant la mise en route de la biothérapie

Syndrome hyper IgD

– Fréquence des crises

- 0-10 ans : > 12 crises/an chez 44,1 % pts
- 10-20 ans : > 12 crises/an chez 23,9 % pts
- Après 20 ans : > 12 crises/an chez 17,8 % pts et > 6 crises/an chez 50 %
- **Aucune rémission complète**

– Complications :

- **amylose** (3 pts)
- brides abdo. (10 pts)
- contractures artic. (4 pts)

– Mortalité :

- 3 décès (1 suicide, 1 hémorragie cérébrale, **1 sepsis à Pneumocoque**)

Du fait de retentissement socio-professionnel important, un traitement par adalimumab (1 injection à 40 mg toutes les 2 semaines) est débuté en Avril 2004. Après 2 mois de traitement survient une nouvelle crise, mais moins sévère, avec un syndrome inflammatoire plus modéré. Un arrêt de travail est cependant nécessaire pendant 8 jours (patiente éducatrice spécialisée).

Question 5

A ce stade, quelle décision prenez-vous ?

- a) Mise sous infliximab
- b) Augmentation des doses de l'adalimumab à 40 mg/semaine
- c) Mise sous rituximab
- d) Remplacement de l'adalimumab par l'anakinra

Du fait de retentissement socio-professionnel important, un traitement par adalimumab (1 injection à 40 mg toutes les 2 semaines) est débuté en Avril 2004. Après 2 mois de traitement survient une nouvelle crise, mais moins sévère, avec un syndrome inflammatoire plus modéré. Un arrêt de travail est cependant nécessaire pendant 8 jours (patiente éducatrice spécialisée).

Question 5

A ce stade, quelle décision prenez-vous ?

- a) Mise sous infliximab
- b) Augmentation des doses de l'adalimumab à 40 mg/semaine**
- c) Mise sous rituximab
- d) Remplacement de l'adalimumab par l'anakinra**

Finally under anti-TNF, the patient is in complete remission. After 2 years of treatment, there is no more painful flare. However, the patient has gained 15 kg (67 kg for 1 m 68). There has been no notable infectious complication. There is no more consumption of corticosteroids. It is therefore decided to maintain the anti-TNF. In September 2009, the patient expresses a wish for pregnancy. The treatment with adalimumab is still ongoing.

Question 6

Quelle décision prenez-vous ?

- a) Arrêt de l'anti-TNF 5 mois avant d'autoriser le début d'une grossesse
- b) Arrêt de l'anti-TNF 2 mois avant d'autoriser le début d'une grossesse
- c) Arrêt de l'anti-TNF en cas de début de grossesse
- d) Poursuite de l'anti-TNF en cas de grossesse jusqu'à la fin du 2ème trimestre
- e) Poursuite de l'anti-TNF en cas de grossesse tout au long de la grossesse

Anti-TNF et grossesse en 2007

Durée d'arrêt des anti-TNF α avant la conception (chez la femme et l'homme) selon les données du « **Résumé des Caractéristiques Produits** ».

| | Durée d'arrêt des anti-TNFα avant conception |
|-------------------|---|
| Infliximab | 6 mois |
| Adalimumab | 5 mois |
| Etanercept | Pas de recommandation |

Durée d'arrêt des anti-TNF α avant la conception (chez la **femme**) selon **les experts du CRI**

| | Durée d'arrêt des anti-TNFα avant conception |
|-------------------|---|
| Infliximab | 2 mois |
| Adalimumab | 2 mois |
| Etanercept | 3 semaines |

Anti-TNF et grossesse en 2007

données du CRAT Juin 2012

- 930 grossesses publiées à ce jour sous infliximab : pas de risque malformatif particulier
- 200 cas de grossesse décrits à ce jour sous etanercept et adalimumab : pas de risque malformatif particulier
- Etanercept : très faible passage placentaire, adalimumab : pas de donnée, infliximab : imprégnation néonatale avec persistance du médicament jusqu'à 6 mois après la naissance, risque de problème vaccinal avec vaccin vivant

Anti-TNF et grossesse en 2012

CRAT 2011

« L'utilisation (ou la poursuite) de l'adalimumab, de l'etanercept, de l'infliximab en cours de grossesse ne sera envisagée **qu'après avoir écarté les autres options thérapeutiques** »

Anti-TNF et grossesse en 2012

Fiches du CRI 2010

« ... il semble logique, si l'activité de la maladie ayant justifié l'instauration du traitement par anti-TNF α le nécessite, **d'autoriser la poursuite du traitement anti-TNF α chez la femme jusqu'à confirmation de la grossesse. »**

Anti-TNF et grossesse en 2012

Fiches du CRI 2010/CRAT 2011

- « L'utilisation des anti-TNF α au cours de la grossesse, et notamment du 3^{ème} trimestre, sera discutée au cas par cas lorsque l'activité de la maladie rhumatismale met en péril l'avenir fonctionnel de la patiente. »¹
- Si le recours à l'adalimumab, à l'infliximab est indispensable, dans la mesure du possible, programmer une dernière administration au début du 3^{ème} trimestre en raison de la longue demi-vie d'élimination. »²
- « Si utilisation en fin de grossesse, prévenir l'équipe en charge de l'enfant du risque infectieux et différer les vaccins vivants (BCG) »²

1. Fiches du CRI. Joint Bone Spine 2010; www.cri-net

2. CRAT : www.lecrat.org

Anti-TNF et grossesse en 2012

Recommandations du CRAT

- faire dernière administration de l'anti-TNF au début du 3^{ème} trimestre si le rapport bénéfices / risques est en faveur du maintien du traitement pendant la grossesse
- Surveillance particulière : CMV, listeriose, toxoplasmose
- Pour l'allaitement : possible sous infliximab et etanercept, pas de donnée pour l'adalimumab

La patiente décide finalement d'arrêter l'adalimumab dans l'optique d'une grossesse, mais 6 mois plus tard vous la revoyez en poussée sévère avec fièvre à 40°, douleurs abdominales, diarrhée, puis polyarthrite des genoux, des coudes et des épaules. Un bolus de méthylprednisolone suivi d'un relai prednisone 60 mg pendant 8 jours permettent une rapide disparition des symptômes. Le projet de grossesse est toujours d'actualité.

Question 7

Quelle proposition thérapeutique faites-vous à la patiente ?

- a) Traiter les poussées à la demande par corticoïdes à fortes doses
- b) Introduire un traitement de fond par anakinra
- c) Traiter par adalimumab à la demande en cas de crise
- d) Réintroduire l'adalimumab 40mg/2s

Vous introduisez l'anakinra 100 mg/j, mais les crises redeviennent aussi fréquentes qu'auparavant, environ tous les 2 mois avec une semaine d'arrêt de travail à chaque poussée.

Question 8

Quelle décision thérapeutique prenez-vous alors ?

- a) Vous doublez les doses d'anakinra soit 200 mg/j
- b) Vous triplez les doses d'anakinra soit 300 mg/j
- c) Vous remplacez l'anakinra par le canakinumab 150 mg toutes les 8 semaines
- d) Vous revenez à l'adalimumab 40 mg/semaine
- e) Vous testez le tocilizumab

Syndrome hyper IgD

| | Pas de réponse | Réponse moyenne | Bonne réponse |
|--|----------------|-----------------|---------------|
| Prednisone à forte dose en début de crise (n = 45) | 17 | 17 | 11 |
| Colchicine (n = 44) | 37 | 7 | 0 |
| Statine (n = 18) | 12 | 4 | 2 |
| Antibiotiques (n = 13) | 11 | 2 | 0 |
| Etanercept (n = 13) | 4 | 5 | 4 |
| Anakira (n = 11) | 4 | 3 | 4 |
| Thalidomide (n = 8) | 7 | 1 | 0 |
| Cyclosporine (n = 7) | 6 | 1 | 0 |

Peu/pas efficaces : méthotrexate, azathioprine, salazopyrine, tacrolimus, dapsonne, IgIV, anti-H2

- Finalement, vous réintroduisez l'adalimumab 40 mg toutes les 15j avec à nouveau un bon contrôle de la maladie
- 6 mois plus tard, la patiente est totalement asymptomatique
- Vous décidez alors d'espacer les injections toutes les 3 semaines
- 6 mois plus tard, la patiente est encore totalement asymptomatique, mais aucune grossesse n'a encore débuté
- Décision de fécondation in vitro

Messages à ramener à la maison

- HIDS: début des signes 6 mois (1s-10 ans), durée des crises 3 à 7j, récurrence 4 à 8s
- Pas de traitement de référence mais colchicine inefficace
- Antagonistes de l'IL1 ou anti-TNF souvent nécessaires
- Antagonistes de l'IL1 et grossesse: données rassurantes, maintient possible de l'anakinra si maladie sévère et bénéfice clinique important
- Anti-TNF et grossesse: données rassurantes, maintient possible si maladie sévère et bénéfice clinique important; faire dernière injection en fin de 2ème grossesse