



Utilisation des anti-IL1 dans la PR

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Information Patient Adulte et Parents d'un Jeune Enfant

Utilisation d'un inhibiteur de l'Interleukine 1 (IL1) [anakinra (Kineret®), rilonacept (Arcalyst®), canakinumab (Ilaris®)]

Les points clés à retenir

1. Les inhibiteurs de l'IL1 sont des traitements indiqués contre la polyarthrite rhumatoïde (PR) de l'adulte, et dans les CAPS (syndromes liés à la cryopyrine), y compris chez les personnes ayant déjà reçu d'autres traitements (méthotrexate, autres biothérapies).
2. Signalez au médecin toute fièvre supérieure à 38°C ou tout autre signe d'infection (rhume, infection urinaire, plaie infectée, boutons sur la peau).
Les défenses immunitaires étant affaiblies, une infection doit être rapidement traitée pour éviter toute complication.
3. Signalez au médecin toute autre anomalie que vous avez constatée.
4. Informez votre médecin en cas d'intervention chirurgicale ou dentaire afin d'éviter là aussi les complications infectieuses.
5. Informez votre médecin ou pharmacien que vous êtes traité (votre enfant est traité) par un inhibiteur de l'IL1 avant de démarrer un nouveau traitement afin de s'assurer de leur compatibilité.
6. Ne diminuez pas de vous-même les doses des autres traitements « de fond » prescrits par votre médecin contre votre (sa) maladie comme le méthotrexate.

Pour que vous compreniez bien l'intérêt et les particularités du traitement par les inhibiteurs de l'IL1, nous vous proposons une information pratique.

Que sont les inhibiteurs de l'IL1 ?

Les inhibiteurs de l'IL1 sont des agents bloquant une protéine favorisant l'inflammation, l'IL1. Ce sont des médicaments utilisés contre la PR de l'adulte, contre des syndromes auto-inflammatoires comme les CAPS, mais aussi actifs contre d'autres maladies auto-inflammatoires pour lesquelles ils n'ont pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché du médicament, comme la maladie de Still de l'adulte et de l'enfant, certaines formes graves de Fièvre Méditerranéenne Familiale, de déficit en mévalonate kinase, de syndrome TRAPS (syndrome lié au TNF-Récepteur), de maladie de Castleman, de péricardite récurrente idiopathique, de syndrome de Schnitzler, de maladie d'Erdheim-Chester, et les gouttes et chondrocalcinoses rebelles.

Ces traitements sont dirigés contre les mécanismes entretenant la réaction inflamma-

toire de votre (sa) maladie. Ce traitement a pour objectif de bloquer la progression de votre (sa) maladie en réduisant les risques de lésions des tissus par l'inflammation chronique. Les inhibiteurs de l'IL1 sont parfois prescrits avec un autre médicament, en particulier dans la PR, par exemple le méthotrexate. Ils peuvent être associés à des traitements dits « symptomatiques » (et/ou « de confort ») comme les médicaments anti-inflammatoires ou les anti-douleurs.

Comment agissent les inhibiteurs de l'IL1 ?

Les inhibiteurs de l'IL1 font partie de la famille des médicaments appelée « biothérapies » ou « biomédicaments ». Les biothérapies ont pour effet d'agir de manière très ciblée contre certaines substances ou cellules impliquées dans le dérèglement des défenses immunitaires et dans l'inflammation chronique des tissus (articulations, enveloppes des organes internes ou séreuses, peau, organes neurosensoriels...).

L'action des inhibiteurs de l'IL1 est ciblée sur l'IL1, protéine pro-inflammatoire produite en quantité excessive dans votre (sa) maladie.

Pourquoi votre médecin vous a-t-il proposé un inhibiteur de l'IL1 ?

Votre médecin vous a proposé ce traitement parce qu'il a une efficacité démontrée dans la PR (anakinra) et plus récemment dans les maladies auto-inflammatoires (canakinumab), en particulier dans les CAPS (urticaire familiale au froid, syndrome de Mücke-Wells, CINCA/NOMID syndrome). C'est pour cette raison que ces traitements ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2002 pour l'anakinra dans la PR et en 2010 pour le canakinumab dans les CAPS sévères en France. Le choix de ce traitement a été fait avec vous par votre médecin en fonction des caractéristiques de votre maladie (la maladie de votre enfant) et de vos (ses) caractéristiques personnelles (antécédents médicaux, infections, allergies...).

Les inhibiteurs de l'IL1 en pratique

Ces médicaments sont administrés par voie sous-cutanée 1 fois par jour pour l'anakinra et 1 fois tous les 1 à 2 mois pour les maladies auto-inflammatoires. Certains de ces médicaments sont des médicaments d'exception (canakinumab ; riloncept non disponible en France actuellement) et doivent être maniés et surveillés en étroite collaboration avec des centres de référence ou de compétence, rompus au maniement de ces biothérapies. Ils sont généralement administrés à domicile ou en laboratoires d'analyses par des infirmiers diplômés d'Etat, au moins dans un 1^{er} temps.

Parfois l'inhibiteur de l'IL1 est prescrit en association avec du méthotrexate ; il est important de ne pas modifier votre traitement sans en informer votre médecin.

Une prise de sang régulière sera nécessaire pour surveiller les effets sur le foie, les globules blancs, et les lipides sanguins.

Quels sont les risques d'un traitement par inhibiteurs de l'IL1 ?

Les risques principaux sont les infections qui peuvent survenir sous inhibiteurs de l'IL1 car ce médicament réduit l'immunité liée aux polynucléaires et macrophages (1^{ère} ligne de défense immunitaire). Ce sont le plus souvent des infections de la sphère ORL (nez-gorge-oreilles), des poumons, des bronches. Le germe le plus souvent en cause est un pneumocoque, d'où l'importance de la prévention par la vaccination anti-pneumococcique sous inhibiteurs de l'IL1. Il s'agit le plus souvent d'infections sans gravité qui pourront être traitées facilement, si elles sont vues suffisamment tôt.

Certains inhibiteurs de l'IL1 sont douloureux au point d'injection. Ces manifestations sont efficacement atténuées en ramenant le produit lentement à température ambiante, en appliquant de la crème EMLA, en glaçant la peau 10 minutes avant l'injection.

D'autres complications liées au produit sont possibles, comme une baisse des globules blancs (leucopénie) et des anomalies hépatiques. C'est pour cela que votre médecin vous propose de vous surveiller (surveiller votre enfant) pendant et après le traitement et qu'il faudra lui signaler tout ce qui vous (lui) est arrivé.

Qu'allez-vous faire avant la 1^{re} injection d'un inhibiteur de l'IL1 ?

Votre médecin va vous interroger sur les points les plus importants.

- Il faut bien connaître les médicaments que vous prenez (que votre enfant prend).
- Il faut bien connaître votre (son) histoire médicale en recherchant en particulier :
 - si vous avez (s'il a) eu des infections
 - si vous avez (s'il a) eu une hépatite virale (B ou C) ou une autre infection virale chronique
 - si vous avez (s'il a) une maladie du cœur ou une HTA ou un diabète
 - si vous avez (s'il a) une maladie pulmonaire ou une autre maladie chronique
 - si vous avez (s'il a) eu des allergies à des médicaments ou des aliments
- Il faut vous assurer que vous êtes (qu'il est) bien vacciné(e) contre le tétanos, la polio, la diphtérie, la grippe et le pneumocoque. Dans le cas contraire, il faudra vous (le) revacciner.
- Si vous êtes (elle est) une femme en âge de procréer, vous devez (elle doit) être certaine de ne pas être enceinte ou vous ne devez (elle ne doit) pas allaiter votre (son) bébé car on ne connaît pas les effets des inhibiteurs de l'IL1 au cours de la grossesse et de l'allaitement.

Si vous avez des questions avant la 1^{re} injection, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin.

Comment va se passer votre injection d'inhibiteurs de l'IL1 ?

Elle se passera soit à domicile soit dans le laboratoire d'analyse le plus proche de votre domicile. Il faudra sortir le produit du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection

de manière à ce que le produit soit à peu près à 25°C. Vous pouvez placer de la crème EMLA 1h avant l'injection au niveau du site que vous aurez choisi et éventuellement glacer la peau (sans mettre la glace directement au contact de la peau du fait du risque de brûlure) au site d'injection 10 minutes avant celle-ci.

Soyez bien attentif(ve) à toute sensation anormale qui pourrait être liée à une réaction au produit. La réaction générale au produit est rare. Les choses que vous pourriez (qu'il pourrait) ressentir sont : des difficultés respiratoires ; un gonflement de la langue et des lèvres ; des maux de tête ; une apparition de chaleur et/ou de frissons ; des rougeurs ou la sensation d'une peau qui gratte (prurit) ; des nausées et/ou des vomissements ; des picotements du nez et/ou des éternuements ; des picotements dans la gorge ; des douleurs et/ou des battements anormalement rapides de votre (son) cœur. Vous devez tout signaler à l'infirmière ou à l'infirmier qui vous (le) surveille. Si vous ressentez quoi que ce soit, l'infirmière ou l'infirmier préviendra le médecin du service. En fonction de l'avis du médecin et si vos sensations ont rapidement disparu, les injections pourront être poursuivies. Une réaction sévère au produit, qui nécessite d'arrêter définitivement le produit, est exceptionnelle.

Qu'allez-vous faire après l'injection ?

Restez attentif(ve) à tout ce que vous pouvez (il peut) ressentir dans les heures ou les jours qui suivent.

- **Dans les heures qui suivent** : une allergie retardée est tout à fait exceptionnelle.
- **Dans les jours qui suivent** : surveillez tout ce qui peut survenir et qui pourrait s'expliquer par une infection. Ces signes sont : de la fièvre ; des frissons ; un mal de gorge ou un gros rhume ; une toux inhabituelle et/ou des difficultés à respirer ; des urines qui brûlent ou des douleurs du dos.

N'hésitez pas à contacter votre médecin spécialiste si vous ressentez (il ressent) quelque chose d'inhabituel, ou votre médecin traitant en cas de besoin. Il vaut mieux poser les questions plutôt que d'attendre. Ne prenez pas de traitement sans lui en parler.

Quand va-t-on savoir si le traitement est efficace ?

L'efficacité de ce traitement dans la PR a été démontrée : il s'agit d'un traitement efficace aussi bien sur la douleur et la fatigue que sur les gonflements articulaires. Sachez cependant que son effet n'apparaît souvent qu'après plusieurs semaines (le plus souvent 2 à 4 mois) après le début du traitement. Dans l'attente des premiers effets bénéfiques, maintenez le dialogue avec votre médecin. Il peut vous (lui) prescrire un traitement antidouleur adapté en attendant l'effet maximum du traitement.

Dans les maladies auto-inflammatoires, l'efficacité de ce traitement est beaucoup plus spectaculaire, et en général se fait sentir dès la 1^{ère} injection.

Combien de temps faut-il poursuivre le traitement par inhibiteurs de l'IL1 ?

Le traitement par inhibiteurs de l'IL1 peut mettre la maladie en rémission, mais la maladie réapparaît en cas d'arrêt du traitement. De ce fait, si le traitement est bien supporté et efficace, il faut le poursuivre. La durée maximale du traitement n'est pas connue mais certains patients ont ce traitement depuis plusieurs années.

Votre médecin vous reverra (reverra votre enfant) régulièrement, au minimum tous les 6 mois, pour vous (l') examiner et vous (le) questionner. Il vous demandera d'effectuer une prise de sang pour mesurer l'inflammation. La poursuite du traitement se discutera avec lui. Vous reverrez votre médecin traitant dans l'intervalle si besoin, en fonction de l'évolution de votre maladie et de la nécessité de surveiller d'autres problèmes de santé, en particulier les infections qui peuvent être favorisées par le traitement.

Réponses aux questions les plus fréquentes

• Comment m'organiser si je dois (il doit) subir une opération ?

Informez votre médecin si vous devez vous (il doit se) faire opérer car les inhibiteurs de l'IL1 diminuent les défenses immunitaires et augmente le risque d'infection, il faudra peut-être décaler l'intervention. En général, il est recommandé d'envisager l'intervention 1 semaine après l'arrêt de l'anakinra et 4 mois après l'arrêt du canakinumab. Ce délai peut être raccourci ou augmenté en fonction du risque infectieux selon le type de chirurgie et de vos autres traitements. En cas d'opération chirurgicale indispensable ou urgente, votre médecin peut mettre en place les mesures adéquates pour qu'elle se déroule dans les meilleures conditions.

• Puis-je me faire soigner les dents ?

Le traitement habituel d'une carie ne demande pas de précaution particulière et est possible pendant le traitement par inhibiteurs de l'IL1. Pour un détartrage, une extraction ou la pose d'un implant, le dentiste peut prescrire un traitement préventif par antibiotique. Pour les opérations dentaires plus lourdes (chirurgie), il est préférable d'observer les mêmes délais que dans le paragraphe ci-dessus.

• Puis-je me faire vacciner contre la grippe ?

Oui, le vaccin contre la grippe (tous les ans) ainsi que tous les vaccins inactivés sont possibles et mêmes recommandés lorsque les défenses immunitaires sont diminuées. Les vaccins fortement déconseillés sont les vaccins « vivants atténués » tels que le vaccin contre la fièvre jaunes nécessaire pour se rendre dans certains pays, le BCG contre la tuberculose, le ROR contre la Rubéole Oreillons Rougeole, le VZV contre la varicelle, le polio buvable.

- **Vais-je être malade pendant le traitement ?**

Les inhibiteurs de l'IL1 ont pour effet de diminuer vos défenses immunitaires et exposent à un risque accru d'infection. Respectez les règles d'hygiène courantes et signalez rapidement à votre médecin tout signe d'infection (fièvre de plus de 38°C, toux, mal au ventre). Il pourra alors évaluer s'il faut faire des examens complémentaires et si un traitement antibiotique est nécessaire.

- **Que faire en cas de rhume, de mal de ventre ou de mal de tête ?**

Pas de panique, tout le monde peut avoir une indigestion ou un mal de tête à certains moments de l'année. Par contre, signalez à votre médecin tout signe anormal qui dure plus d'une journée d'autant plus si vous avez (il a) de la fièvre. Un traitement adapté pourra alors être prescrit par votre médecin, par exemple un antibiotique.

- **Puis-je aller voir des amis qui ont un enfant malade ?**

L'un des buts du traitement est de mener une vie la plus normale possible et de ne pas s'exclure de la vie sociale, même avec des personnes malades. Ne laissez pas une personne malade vous (l') embrasser, ce qui peut tout à fait se comprendre, que l'on prenne ou pas un traitement tel que le votre (sien).

- **Pourrai-je avoir des enfants ? Pourrai-je les allaiter ?**

Comme pour beaucoup d'autres médicaments, par mesure de prudence, il est déconseillé d'avoir un enfant pendant le traitement (que vous soyez une femme ou un homme). Il faut utiliser des moyens contraceptifs efficaces pendant la durée du traitement. S'il y a un désir d'enfant, parlez-en à votre médecin. Un délai d'au moins 4 mois après la dernière injection de canakinumab et d'au moins 1 semaine après arrêt de l'anakinra doit être respecté avant d'arrêter toute contraception. D'autre part, certains médicaments prescrits contre le PR, comme le méthotrexate ou les anti-inflammatoires, ne sont pas compatibles avec une grossesse. Par prudence il est aussi déconseillé d'allaiter un enfant pendant le traitement.

- **Mon apparence physique va-t-elle changer ?**

Le traitement aura peu d'impact sur le physique ; parfois il existe une prise de poids modérée sous inhibiteurs de l'IL1.

- **Est-ce que je peux conduire pendant mon traitement ?**

Sauf contre-indication de votre médecin, la conduite d'un véhicule est possible. Le médicament n'entraîne pas de troubles de la concentration et n'affecte pas l'aptitude à la conduite.

- **Puis-je consommer de l'alcool ?**

Oui, vous pouvez consommer de l'alcool en respectant les conseils de modération habituels.

- **Puis-je m'exposer au soleil ?**

L'exposition au soleil n'est pas contre indiquée, il vous suffit d'appliquer les règles de protection qui s'adressent à tout le monde. Prenez garde aux sensibilisations au soleil sous anti-inflammatoires non stéroïdiens !

Nous espérons que ces informations vous ont aidé.

Si vous avez des questions, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin.