

**Résumé des discussions et controverses
concernant l'élaboration des
critères d'évaluation de l'utilisation
des modificateurs de la réponse
biologique et antirhumatismaux
(anakinra, étanercept,
infliximab et léflunomide)**

Préambule

Les critères d'évaluation de l'utilisation des modificateurs de la réponse biologique (anakinra, étanercept, infliximab, léflunomide) constituent le dernier document produit par le comité scientifique du Réseau de revue d'utilisation des médicaments (RRUM). En effet, en juin 2003 le RRUM a rejoint le Conseil consultatif de pharmacologie (CCP) et le Comité de revue d'utilisation des médicaments (CRUM) au sein du Conseil du médicament. Il nous est apparu important avec la publication et la diffusion des critères de situer le contexte dans lequel ils ont été rédigés et approuvés. Des précisions nous ont semblé nécessaires dans la mesure où le lecteur pourra constater certaines différences entre ce document et les avis du Conseil du médicament élaborés par l'ancien CCP sur le même sujet.

L'ancien CCP et le RRUM ont tous deux procédé à l'analyse des données concernant l'utilisation de l'anakinra, de l'étanercept, de l'infliximab et du léflunomide.

L'ancien CCP, et maintenant le Conseil du médicament, a eu à évaluer à quelques reprises le dossier des modificateurs de la réponse biologique afin de faire des recommandations au ministre quant à leur inscription sur les listes de médicaments. Lors de ces évaluations, le Conseil doit tenir compte de la valeur thérapeutique et de la justesse du prix de ces médicaments par rapport aux autres traitements comparateurs. Au terme de cette évaluation, il propose ensuite au ministre des indications reconnues pour le paiement de ces médicaments dans le cadre du Régime général d'assurance médicaments.

Le RRUM, quant à lui, a élaboré des critères d'évaluation de l'utilisation des quatre médicaments. Les critères permettent aux professionnels de la santé de vérifier la qualité de l'utilisation d'un médicament ou d'une classe de médicaments dans leur établissement. Le rédacteur, les experts et le comité scientifique ont donc travaillé dans une perspective différente. Leur mandat consistait en l'élaboration de critères traduisant une utilisation optimale de ces substances. Le terme «optimale» se rapporte ici principalement à l'efficacité et à la toxicité. Le coût de la thérapie intervient ensuite, pour des thérapies jugées équivalentes au plan de la valeur thérapeutique.

C'est ainsi que les indications reconnues pour le paiement de ces médicaments peuvent différer des critères d'évaluation de l'utilisation contenus dans le document du RRUM.

DISCUSSIONS ET CONTROVERSES ABORDÉES AU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Lors d'un sondage réalisé par le RRUM à l'hiver 2002, les cliniciens de plusieurs établissements de santé ont identifié les modulateurs de la réponse biologique comme des médicaments dont l'utilisation mériterait d'être évaluée. Avec l'assentiment du comité scientifique du RRUM, l'infliximab (Remicade^{MC}), l'éтанercept (Enbrel^{MC}) et le léflunomide (Arava^R) sont devenus le sujet de critères de bon usage. L'administration de plus en plus fréquente de ces médicaments et leur coût prohibitif incitent les centres hospitaliers à s'assurer d'une utilisation optimale de ces agents. L'arrivée sur le marché de l'anakinra (Kineret^{MC}) avant la réunion du comité scientifique a permis au RRUM d'intégrer ce dernier au document.

L'utilisation de l'infliximab dans deux spécialités, soit en gastro-entérologie et en rhumatologie, a demandé deux réunions du comité scientifique du RRUM. Une rencontre a eu lieu le 10 septembre 2002. Deux experts gastro-entérologues y ont participé afin de discuter de l'utilisation de l'infliximab dans les maladies inflammatoires de l'intestin. L'utilisation de l'éтанercept en gastro-entérologie n'a pas été retenue, malgré la publication d'études sur ce sujet, compte-tenu des résultats peu favorables observés. Le 19 septembre une réunion à laquelle participaient deux experts rhumatologues a permis d'aborder l'utilisation des quatre médicaments dans le traitement des troubles articulaires rhumatoïdes. Ce document est donc un résumé des discussions et controverses qui ont été soulevées lors des deux réunions et permet de mieux comprendre les critères d'utilisation qui en ont résulté.

UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

L'utilisation des nouveaux antirhumatismaux et immunomodulateurs biologiques comporte plusieurs contre-indications et précautions. Ainsi, ces médicaments ne peuvent être administrés en présence d'une histoire récente d'infection grave. De même une infection opportuniste retardera l'emploi de ces médicaments. La littérature n'est pas très explicite sur l'utilisation des immunomodulateurs lors d'infections virales. Les experts ont donc apporté quelques précisions basées sur la littérature et leur expérience clinique. L'utilisation de l'infliximab, de l'éтанercept, du léflunomide et de l'anakinra est contre-indiquée en présence d'infection aiguë ou chronique aux virus de l'hépatite B et C, au cytomegalovirus (CMV) au virus HTLV-1 et HTLV-2, ainsi qu'au VIH, que le patient ait développé une immunodéficience clinique (SIDA) ou non. Les

sujets ayant contracté l'hépatite B et ayant développé des anticorps protecteurs anti-HBs Ag (patient guéri) peuvent recevoir les médicaments. Par contre, le sujet porteur du virus vivant de façon aiguë ou chronique (HBs Ag positif) ne devrait pas recevoir un immunomodulateur. Les cas de séropositivité sans maladie active ont suscité une discussion chez les membres du comité. Ces conditions ne représentent pas une contre-indication incluse dans les monographies des produits et certaines publications scientifiques font état de l'utilisation de modificateurs de la réponse biologique chez quelques sujets positifs pour l'hépatite C ou pour le VIH^(1,2). Les experts recommandent une grande prudence chez les sujets séropositifs et une évaluation individuelle des patients afin de juger des avantages et inconvénients de l'administration d'un immunomodulateur. Les experts rhumatologues ont aussi mentionné que même si la monographie de l'anakinra n'inclue pas les infections virales dans les contre-indications, elles devraient néanmoins être considérées comme telles.

Certains experts préconisent le dépistage systématique des infections avant ou pendant le traitement avec un modificateur de la réponse biologique. À tout le moins, le patient devra être questionné sur la présence d'une infection récente. La tuberculose et l'interprétation du test PPD ont aussi soulevé un débat chez nos experts. Le comité réfère le lecteur au standard de l'Association Pulmonaire Canadienne pour plus de précisions⁽³⁾. Pour l'anakinra, l'étanercept et l'infliximab, un test PPD doit être réalisé et une radiographie pulmonaire est recommandée quel que soit le résultat du test cutané. Il faut noter que l'interprétation du PPD négatif est difficile lors de l'utilisation d'immunomodulateur et de corticostéroïde. Une tuberculose active demande l'initiation d'un traitement de l'infection et résolution de celle-ci avant l'administration de l'infliximab. Un traitement approprié pour la tuberculose latente doit être initié avant le début de l'infliximab, les experts recommandent une consultation avec les spécialistes de microbiologie si nécessaire. Le délai acceptable entre le début du traitement antituberculeux et le début de la thérapie avec le modificateur de la réponse biologique n'est cependant pas connu^(3,4).

Les néoplasies malignes ou lymphoprolifératives actives de même que les histoires récentes de cancers malins sont des contre-indications absolues à l'utilisation des quatre médicaments. Les patients en rémission depuis au moins cinq ans peuvent recevoir un modificateur de la réponse biologique. Il en va de même des patients atteints d'épithélioma basocellulaire et spinocellulaire ainsi que de l'adénome villositaire ou tubulaire adéquatement traité.

Depuis la parution d'un avertissement de Santé Canada le 25 octobre 2001 quant à l'ajout de l'insuffisance cardiaque aux contre-indications à l'utilisation de l'infliximab, les cliniciens doivent s'assurer de l'absence de problème à ce niveau. Une détection systématique de ces problèmes chez une personne ne présentant aucun symptôme n'est cependant pas requise. Les sujets insuffisants cardiaques qui recevaient le médicament avant la publication de cet avis peuvent continuer la médication dans la mesure où leur état ne s'aggrave pas. Les cliniciens recommandent aussi la plus grande prudence lors de l'utilisation de l'éтанercept dans ce contexte même si cette contre-indication n'est pas incluse à la monographie. L'utilisation de l'infliximab chez les sujets souffrant de sténoses ou de strictures fibrotiques intestinales symptomatiques n'est pas recommandée puisqu'on a observé un rétrécissement plus prononcé de la lumière intestinale lors de l'administration du médicament⁽⁵⁾.

Les maladies démyélinisantes comme la sclérose en plaque, la myélite et la névrite optique constituent des contre-indications à l'utilisation de l'éтанercept puisqu'on a remarqué chez certains sujets une augmentation de l'activité de la maladie⁽⁶⁾. Selon les experts, la prudence est aussi de rigueur lors de l'utilisation de l'infliximab chez ces sujets.

Grossesse et allaitement

Les rhumatologues considèrent la grossesse et l'allaitement comme une contre-indication à l'utilisation de ces médicaments. Ainsi, à l'aide d'un test (β HCG), ils s'assurent avant l'administration de l'absence de grossesse chez les femmes en âge de procréer. Ils encouragent aussi les patientes à utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement. Les gastro-entérologues ont cependant souligné que l'administration d'infliximab avait été poursuivie chez quelques patientes dont la grossesse a été détectée en cours de traitement. Le fabricant recueille actuellement des données chez cette population. L'ensemble des informations obtenues jusqu'à présent ne permet pas véritablement de lever la contre-indication de grossesse et d'allaitement, du moins pas dans l'élaboration de règles générales de bon usage. Le comité scientifique du RRUM a donc décidé de conserver cette contre-indication pour l'infliximab de même que pour les autres immunomodulateurs. Les experts ont tenu à rappeler que l'utilisation d'immunosuppresseurs doit aussi être reconsidérée lorsqu'une grossesse ou un allaitement est envisagé.

Par ailleurs, dans le cas du léflunomide dont la tératogénicité a été démontrée, il est clair que la grossesse constitue une contre-indication absolue. La demi-vie du métabolite actif du léflunomide et la persistance de concentration sanguine détectable pendant près de deux ans posent un problème particulier lors de son utilisation. Une méthode de contraception doit être utilisée tout au long du traitement et pour les 24 mois suivant l'arrêt de celui-ci afin d'éviter une grossesse et une possible tératogénicité. Le léflunomide et ses métabolites ne sont pas mutagènes et il serait possible pour un homme de concevoir pendant les deux ans qui suivraient l'utilisation du médicament⁽⁷⁾. Une procédure est recommandée dans les cas où une grossesse serait détectée afin d'éliminer plus rapidement le médicament.(annexe 9)

Pédiatrie

Seul l'étanercept possède en ce moment une indication pour administration chez la population pédiatrique. Chez les enfants de quatre ans et plus, l'étanercept est utilisé dans l'arthrite idiopathique juvénile (arthrite chronique juvénile). L'innocuité du produit chez l'enfant de moins de 4 ans n'est pas connue et son utilisation devrait donc être réservée à des cas exceptionnels. Les experts ont décidé de ne pas inclure des critères d'utilisation de l'infliximab en pédiatrie puisque selon eux la littérature scientifique n'est pas suffisante en ce moment pour la considérer dans ces critères d'évaluation de l'utilisation et réfère à des conditions rencontrées peu fréquemment^(8,9).

Insuffisance rénale et hépatique

Le léflunomide est le seul des quatre médicaments pour lequel des contre-indications ont été relevées du point de vue d'une insuffisance hépatique ou rénale. Ainsi, une clairance de la créatinine inférieure à 0,5 ml/s ou une insuffisance hépatique de grade C (Child-Pugh)(annexe 8) empêche l'utilisation du médicament.

Allergie

L'allergie au latex a été incluse aux contre-indications dans les critères d'utilisation de l'étanercept. Le bouchon de la fiole dans laquelle le médicament est offert est constitué de latex ce qui représente un danger pour les personnes sensibles à cette substance.

Il faut aussi noter que le processus de fabrication de l'anakinra peut laisser des traces de protéines dérivées de l'*E. coli* dans le produit final. Le comité a inclus dans les contre-indications une allergie connue à ces protéines. (Annexe 10)

INDICATIONS

Rhumatologie

Infliximab et Étanercept (inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale)

Les modificateurs de la réponse biologiques tels l'infliximab et l'étanercept ne devraient être utilisés que si la maladie n'est pas contrôlée par l'utilisation de combinaisons d'agents modifiant la maladie rhumatoïde (AMMR). Par ailleurs, les rhumatologues ont souligné l'importance de ne pas retarder outre mesure le recours à des AMMR (annexe 5) afin d'éviter les dommages articulaires. Les doses et la durée de traitement avec les AMMR doivent être optimales et permettre de bien en évaluer l'efficacité. Une intolérance à ces agents ou l'apparition d'effets indésirables peut impliquer le recours aux modificateurs de la réponse biologique de façon plus précoce. Les experts rhumatologues préconisent l'utilisation du méthotrexate comme pierre d'assise du traitement antirhumatismal. Celui-ci doit être utilisé par voie parentérale (IM ou SC) si la dose maximale recommandée ne peut être atteinte par voie orale en raison d'une intolérance digestive. Parmi les médicaments à associer au méthotrexate, les antipaludéens sont suggérés. La sulfasalazine peut remplacer la chloroquine ou l'hydroxychloroquine si nécessaire. En cas d'intolérance au méthotrexate, le léflunomide ou l'azathioprine peuvent être tentés en combinaison avec les antipaludéens ou la sulfasalazine. Un traitement de six mois dont au moins trois mois à dose optimale permettra de juger de la réponse du sujet au traitement. Il faut noter que le classement des médicaments selon deux groupes, A et B, a été suggéré par nos experts pour faciliter la compréhension du critère d'indication. (annexe 3)

Le clinicien peut envisager l'utilisation d'un modificateur de la réponse biologique comme l'infliximab en association avec le méthotrexate ou l'étanercept seul, s'il y a persistance de la maladie active ou intolérance aux traitements utilisés. Si l'association infliximab - méthotrexate n'est pas possible, l'utilisation du léflunomide ou de l'azathioprine en remplacement du méthotrexate peut être envisagée. Les rhumatologues recommandent le même processus chez les sujets souffrant d'arthrite psoriasique modérée à sévère et ce même si la littérature concernant l'infliximab n'est pas aussi probante que pour l'étanercept.

Le clinicien peut aussi considérer l'administration d'infliximab ou d'étanercept chez les sujets souffrant de spondylite ankylosante si un traitement avec le méthotrexate ou la salazopyrine aux doses recommandées n'a pas été satisfaisant. Les rhumatologues précisent par contre que cet essai préalable n'est pas absolument nécessaire en présence de douleurs rachidiennes, vu l'absence d'évidence claire d'une efficacité de ces agents en présence d'une atteinte axiale isolée. Les précisions, à l'annexe 2, quant à la définition de la spondylite ankylosante sévère ont été élaborées par le comité.

L'utilisation de l'étanercept en pédiatrie doit aussi avoir été précédée d'un essai avec le méthotrexate aux doses recommandées. Une intolérance ou une réponse insatisfaisante après un traitement d'au moins trois mois peut conduire le clinicien à tenter un traitement avec l'étanercept. Le comité a tenté, dans l'annexe 2, d'apporter des précisions sur ce qui devait être considéré comme les manifestations de la maladie dans sa phase modérée à sévère.

Léflunomide (inhibiteur de la synthèse de la pyrimidine)

Les multiples contre-indications à son utilisation et la très longue demi-vie de son métabolite sont deux facteurs très importants à analyser lors de l'utilisation du léflunomide. Ce médicament est, par contre, le seul des quatre produits considérés dans cette série de critères à pouvoir s'administrer par voie orale. Le léflunomide peut être utilisé dans les formes modérées à graves de la polyarthrite rhumatoïde après un essai convenable avec le méthotrexate.

Anakinra (antagoniste du récepteur de l'interleukine-1)

L'anakinra est le plus récent des modificateurs de la réponse biologique sur le marché canadien. Il faut noter que le Conseil Consultatif de Pharmacologie (CCP) n'a pas recommandé l'inclusion de ce médicament au formulaire provincial. Le clinicien qui décidera que la situation clinique de son patient nécessite l'utilisation de l'anakinra pourra cependant vérifier la qualité de son utilisation à l'aide des critères joints. Une seule indication a été insérée pour le médicament, c'est-à-dire l'association avec le méthotrexate dans les formes modérées à graves de la maladie avec les mêmes conditions préalables que l'infliximab.

Gastro-entérologie

Infliximab

L'infliximab peut être utilisé lors de poussées évolutives de la maladie de Crohn chez un sujet qui ne répond pas ou est intolérant au traitement régulier.(annexe 5) Cette thérapie est habituellement constituée d'un traitement immunosuppresseur en concomitance ou faisant suite à un corticostéroïde. La réponse au traitement régulier doit être évaluée après un essai convenable c'est à dire après un recours à des doses et pour une durée susceptible de produire des résultats. Les experts gastro-entérologues ont souligné que la cyclosporine et le tacrolimus ne faisaient pas partie des options qu'ils envisagent habituellement. L'administration de l'infliximab (critère 1.6), après résolution de la poussée évolutive afin de maintenir la rémission, peut être considérée si le patient a répondu favorablement au médicament. L'infliximab peut aussi être utilisé comme « un pont » dans l'attente d'une réponse au traitement immunosuppresseur qui a été initié (critère 1.5). Les experts ont souligné qu'un pointage supérieur à 450 au CDAI (annexe 4) est habituellement considéré comme la forme grave de la maladie de Crohn. Le critère 1.7 considère l'utilisation de l'infliximab lors de fistulation après trois mois de traitement régulier⁽¹⁰⁾. Chez les sujets dont les symptômes affectent leur qualité de vie, l'infusion d'infliximab peut être tentée.

Autres indications

Certaines indications n'ont pas été considérées dans ce document, soit par manque de documentation scientifique valable, soit dû au fait que les pathologies ne concernent que très peu de sujets ou devront être prises en charge par des centres ultra-spécialisés. Ainsi, l'utilisation des modificateurs de la réponse biologique dans le traitement du syndrome de Behcet, le traitement de dernière intention du greffon contre l'hôte et la granulomatose de Wegener n'ont pas fait l'objet de critères d'évaluation. L'utilisation de l'infliximab dans le traitement de dernière intention de la colite ulcéreuse n'a pas non plus été retenue puisque la documentation consultée rapporte des décès lorsque le médicament a été administré pour cette indication. L'information disponible en ce moment ne nous permet pas de définir une place pour l'infliximab dans cette pathologie⁽¹¹⁾.

POSOLOGIES ET DURÉES DE TRAITEMENT

En rhumatologie, le Comité a inséré, pour chacun des médicaments, un critère de « durée de traitement ». Ce critère fait référence au temps nécessaire, selon les experts, pour évaluer correctement la réponse au traitement et prendre une décision quant à sa poursuite.

Les critères du RRUM incluent souvent une notion de durée de la thérapie quand cela est possible. Les experts consultés ont souligné que pour les médicaments à l'étude ici, à l'exception des indications avec un nombre déterminé de doses, l'expérience clinique continue à évoluer et on ne peut statuer quant à une durée maximale de traitement pour le maintien de la rémission d'un sujet souffrant de la maladie de Crohn ou d'arthrite rhumatoïde. L'utilité des traitements dont la durée dépasse celle évaluée par les études scientifiques n'a pas été déterminée.

Infliximab

Lorsque l'infliximab est indiqué pour traiter les poussées évolutives de la polyarthrite rhumatoïde, les rhumatologues recommandent trois doses de 3 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 suivies d'une infusion aux huit semaines pour assurer le maintien de la rémission. Une réponse incomplète peut inciter le clinicien à augmenter la dose jusqu'à 5 mg/kg, à rapprocher l'intervalle d'administration aux six semaines ou à faire les deux modifications si nécessaire. Il est recommandé d'examiner le patient dans les trois semaines suivant la troisième dose afin d'évaluer la réponse clinique au traitement. Il faut compter un minimum de douze semaines de traitement avant de conclure à un échec thérapeutique.

Les gastro-entérologues conseillent une dose de 5 mg/kg pour toutes les indications les concernant. Une seule dose est administrée lors de la poussée évolutive de la maladie de Crohn, un deuxième essai peut être considéré s'il y a persistance des symptômes. Le maintien de la rémission s'obtient à l'aide d'une infusion aux quatre à douze semaines selon la réponse du patient. L'utilisation de l'infliximab en attente d'une réponse du sujet aux immunosuppresseurs n'implique qu'une seule administration. Le patient avec fistule peut recevoir jusqu'à trois doses aux semaines 0, 2 et 6 selon la réponse ou la tolérance au traitement. Il faut noter que ce schéma thérapeutique est basé essentiellement sur les études cliniques réalisées jusqu'à maintenant et peut être modifié, tel que mentionné dans les critères selon la réponse du patient au traitement. Les résultats de l'étude ACCENT II qui évalue l'utilisation prolongée de l'infliximab chez les sujets avec fistules ayant répondu lors d'une première administration du médicament pourraient impliquer un schéma thérapeutique différent⁽¹²⁾.

La perfusion d'infliximab doit se dérouler sur au moins deux heures afin d'éviter des effets indésirables. Certains sujets demanderont une vitesse d'administration beaucoup plus lente. Si un patient a présenté des réactions reliées à la perfusion, les administrations subséquentes devront se réaliser sur une période plus longue et une pré-médication pourra être nécessaire.

Étanercept

Une dose de 25 mg chez l'adulte et de 0,4 mg/kg chez l'enfant est recommandée par voie sous-cutanée aux trois à quatre jours. Un essai de douze semaines est nécessaire afin de juger de la pertinence de poursuivre ou d'interrompre le médicament.

Léflunomide

Une dose d'attaque de léflunomide de 100 mg par jour pour trois jours permet d'observer une réponse plus rapide chez les sujets arthritiques. Cette dose de 100 mg n'est pas toujours administrée, certains cliniciens ayant noté une meilleure tolérance au médicament en initiant le traitement avec la dose d'entretien. Cette pratique implique cependant un délai plus long avant d'obtenir une réponse thérapeutique. La dose d'entretien de 20 mg par jour devra être réduite à 10 mg en présence d'une élévation des enzymes hépatiques supérieure à deux fois la normale ou si on observe une alopécie ou une stomatite ulcéreuse. Seize semaines de traitement constituent une tentative raisonnable afin de déterminer l'efficacité du léflunomide.

Anakinra

Un essai d'une durée minimale de douze semaines à raison de 100 mg par jour par injection sous-cutanée permettra de juger de la réponse du patient à l'anakinra.

Effets indésirables ou contre-indications en cours de traitement

Le Comité a voulu inclure dans ce critère les effets indésirables à surveiller ainsi que les contre-indications qui pouvaient survenir en cours de traitement et qui commandent une intervention. Comme avec tout autre médicament, lors de l'observation d'un effet indésirable, une démarche afin de vérifier l'imputabilité est recommandée.

Pour l'infliximab, l'étanercept et l'anakinra, la survenue d'une infection légère à modérée en cours de traitement implique la même conduite. Si le clinicien considère l'infection résolue ou contrôlée, le traitement peut se poursuivre. Il peut par contre décider d'interrompre celui-ci le temps

d'administrer l'antibiothérapie appropriée. Une infection grave demande par contre l'interruption du modificateur de la réponse biologique et quelque fois la cessation complète de celui-ci avec, évidemment, un traitement approprié de l'infection. De même, le développement d'une affection maligne ou d'un trouble lymphoprolifératif exige le retrait de l'infliximab, de l'anakinra ou de l'étanercept.

Infliximab

La réaction d'hypersensibilité retardée observée chez certains sujets recevant l'infliximab devrait amener le clinicien à s'assurer que le patient reçoit un traitement immunosuppresseur adéquat afin d'éviter la production d'anticorps contre le médicament. Les réactions liées à la perfusion telles que hausse ou chute de la pression, fièvre, prurit etc. impliquent un traitement correcteur et le ralentissement de la perfusion ou l'interruption temporaire de celle-ci de même qu'une vigilance accrue lors des perfusions subséquentes.

L'apparition de sténose ou de stricture requiert l'arrêt de l'infliximab afin d'éviter une éventuelle occlusion complète de la lumière intestinale. Le développement d'une insuffisance cardiaque résultera en la cessation du traitement. De même, les sujets insuffisants cardiaques qui ont débuté leur traitement avec l'infliximab avant la publication de la mise en garde et qui voit leur état s'aggraver doivent cesser le traitement. L'observation d'un syndrome lupique avec anticorps anti-nucléaires ou anticorps ADN à double hélice est aussi une situation où le traitement doit être cessé.

Étanercept

Une pancytopenie a été rapportée à quelques reprises dans la population adulte et pédiatrique. Le Comité recommande l'arrêt de l'étanercept lorsque la formule sanguine démontre des effets hématologiques de cette nature.

Anakinra

La formule sanguine pourrait aussi être affectée chez les sujets recevant l'anakinra. Ainsi, on a observé une neutropénie chez certains sujets. Les experts recommandent l'interruption ou la cessation complète du traitement selon le patient et le décompte des neutrophiles.

Léflunomide

L'utilisation du léflunomide commande une surveillance des enzymes hépatiques car une augmentation de celles-ci peut avoir un effet sur la poursuite ou non de la thérapie. Comme mentionné précédemment, le métabolite actif du léflunomide persiste longtemps et la survenue d'un effet indésirable grave implique l'introduction d'une procédure à l'aide de cholestyramine ou de charbon activé (annexe 9) afin d'accélérer son élimination.

INTERACTIONS

La documentation scientifique ne rapporte pour le moment aucun lien avec le système du cytochrome P 450 pour aucun des médicaments étudiés dans ce document. Les possibilités d'éventuelles interactions entre les médicaments et les divers cytochromes habituellement impliqués sont donc faibles et la documentation n'en fait pas état en ce moment.

Pour chacun des médicaments ciblés, un intervalle de temps a été recommandé entre la dernière administration de celui-ci et l'administration du vaccin. De même, la reprise du médicament ciblé après le vaccin a fait l'objet du critère. Les délais, différents pour chaque médicament, respectent la pharmacocinétique de ceux-ci et l'effet sur la réponse immunitaire. De même, le temps indiqué pour la reprise du médicament a pris en considération l'intervalle nécessaire pour que la réponse au vaccin soit adéquate (fabrication d'anticorps). De plus, le clinicien devra aussi considérer un délai ou l'interruption des autres antirhumatismaux, administrés en concomitance avec le modificateur de la réponse biologique, qui pourraient avoir une influence sur l'efficacité du vaccin.

ASSOCIATION MÉDICAMENTEUSE

À la lumière des informations disponibles pour le moment, les experts ne recommandent pas l'association d'un inhibiteur du facteur de nécrose tumoral et d'un antagoniste de l'interleukine dans le traitement des indications retenues dans ce document.

Des critères d'association médicamenteuse ont été élaborés pour le léflunomide. Ainsi, l'administration concomitante de méthotrexate et de léflunomide n'est pas conseillée puisqu'on observe fréquemment une élévation des enzymes hépatiques en présence de cette combinaison. Il est cependant possible de l'utiliser en réalisant un monitoring étroit des enzymes hépatiques.

L'inclusion de la tuberculose dans les contre-indications rend peu probable la présence simultanée d'un antituberculeux et du léflunomide dans la médication d'un sujet. Si toutefois le rifampin est administré pendant un traitement avec le léflunomide, une élévation des concentrations sanguines de celui-ci sera observée et cette association est à éviter. Une surveillance étroite des effets indésirables reliés au léflunomide peut rendre l'administration concomitante des deux médicaments acceptable.

MONITORAGE^(13,14)

Un bilan biologique devrait être réalisé avant la première dose d'un modificateur de la réponse biologique. Ainsi, un test de grossesse doit être effectué. Un PPD doit être administré et une radiographie pulmonaire demandée afin d'éliminer la possibilité de la présence d'une éventuelle tuberculose. Dans le cas du léflunomide, la radiographie n'est nécessaire que si le PPD est positif. Un examen physique du patient doit permettre d'exclure la possibilité d'une infection. Une formule sanguine doit précéder l'utilisation de l'anakinra et du léflunomide. Celle-ci devra être répétée au premier et troisième mois puis aux trois mois pour l'anakinra, à chaque deux semaines pour six mois puis aux huit semaines par la suite pour le léflunomide. La fonction rénale et la fonction hépatique devront aussi être vérifiées avant l'utilisation du léflunomide. Le bilan hépatique devra être répété mensuellement pour les premiers six mois puis aux deux mois par la suite afin de détecter une possible élévation des enzymes.

L'infusion de l'infliximab demande une surveillance des signes vitaux. Pour les quatre médicaments, en cours de traitement le sujet doit pouvoir reconnaître les signes et symptômes d'infection afin de les rapporter le plus rapidement possible aux cliniciens. L'auto administration de l'éta nercept et de l'anakinra par le sujet à domicile implique que celui-ci maîtrise bien les techniques d'administration et donc aura reçu une formation sur ce sujet. Le clinicien devrait s'enquérir, chez les patientes recevant le léflunomide, de la possibilité d'une grossesse à chaque visite.

Résultats thérapeutiques

Des critères de résultats thérapeutiques ont été élaborés par le comité scientifique et les experts présents. Ces critères devraient idéalement permettre de vérifier si l'administration du médicament a eu les bénéfices escomptés. Les membres du comité sont cependant conscients que les paramètres qui identifient la présence d'une réponse au traitement et la qualité de celle-ci ne sont pas toujours colligés dans les dossiers des sujets.

Rhumatologie

Il est possible à l'aide de diverses mesures de vérifier si les médicaments utilisés ont eu les effets escomptés sur les signes et symptômes de la maladie. En rhumatologie, le but ultime est de prévenir ou de contrôler les dommages articulaires, de maintenir une activité fonctionnelle acceptable, de diminuer la douleur et de maximiser la qualité de vie. On peut vérifier si la raideur matinale s'améliore, si le nombre de synovites actives diminue, si le sujet est moins fatigué et s'il se déplace et bouge plus facilement. L'échelle visuelle analogue, une mesure de l'état fonctionnel et un suivi radiologique permettent de vérifier l'impact du traitement sur le patient et sa maladie.

Gastro-entérologie

En gastro-entérologie, un traitement efficace de la maladie de Crohn devrait idéalement améliorer les symptômes, induire une rémission et prévenir les rechutes de la maladie. L'indice de Best (CDAI) de même que l'indice d'activité péri-anales permettront de vérifier si la maladie se stabilise ou progresse.(annexe 4)

Conclusion

Il faut noter que plusieurs aspects de l'utilisation des nouveaux immunomodulateurs biologiques sont encore à l'étude. Ainsi, le passage d'un de ces agents à un autre (ex : infliximab à étanercept) lors d'une réponse insatisfaisante au premier n'est pas documenté pour le moment. Cependant dans la mesure où le recours au premier était justifié par l'échec des régimes réguliers et que la réponse a été mesurée de façon correcte, on ne peut juger le recours à un second médicament comme inapproprié.

Ces médicaments utilisés dans la maladie de Crohn et dans l'arthrite rhumatoïde représentent une option supplémentaire lorsque les modalités habituelles n'ont pas donné les résultats espérés. Sur le plan économique ils représentent par contre un impact important.

RRUM

**Annexes accompagnant les critères
d'évaluation de l'utilisation des modificateurs de
la réponse biologique et antirhumatismaux
(infliximab, étanercept, léflunomide et anakinra)**

Annexe 1

Signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde⁽¹⁵⁾

- Articulations douloureuses et sensibles
- Articulations enflées
- Douleur
- Fatigue
- Raideur matinale
- Limitation fonctionnelle
- Vitesse de sédimentation des érythrocytes élevée*
- Protéine C réactive élevée*
- Problèmes mécaniques articulaires :
perte de mouvement, crépitement,
instabilité, défaut d'alignement,
difformité

* le terme « élevée » n'a pas été défini de façon plus précise, les experts ont mentionné que les valeurs de base ainsi que la méthode de mesure varient selon le centre hospitalier.

Annexe 2

Définitions de la maladie active d'intensité modérée à grave

Polyarthrite rhumatoïde et arthrite psoriasique^(16,17,18)

- 5 synovites actives
- au moins 1 des critères suivants :
 - Raideur matinale \geq de 45 minutes
 - Vitesse de sédimentation des érythrocytes élevée
 - Protéine-C réactive au dessus des limites de la normale
 - Facteur rhumatoïde positif
 - Présence d'au moins une érosion articulaire
 - Atteinte fonctionnelle (M-AHQ \geq 1.0)^(19,20)

Arthrite idiopathique juvénile

- 5 synovites actives
- ou**
- Maladie de Still avec persistance des symptômes ayant conduit au diagnostic

Spondylite ankylosante sévère

- Deux ou plusieurs des manifestations suivantes :
 - Symptômes de raideur d'allure inflammatoire durant plus d'une heure
 - Présence de synovites actives aux articulations périphériques
 - Perte progressive de la mobilité de la colonne à un ou plus d'un niveau
 - Évidence radiographique de lésions suggestives d'enthésopathie ou de fusions au niveau vertébral
 - Évidence biologique d'inflammation signalée par une élévation de la vitesse de sédimentation et de la CRP (et possiblement d'anémie)
 - Réponse insuffisante des anti-inflammatoires non stéroïdiens
 - Atteinte fonctionnelle significative

Annexe 3

Agents modificateurs de l'arthrite rhumatoïde Doses optimales⁽²¹⁾	
Classe A	Classe B
Méthotrexate 20-25mg/semaine po ou IM ou SC	Hydroxychloroquine 6mg/kg die
Léflunomide 20 mg die	Sulfasalazine 1-3g/jour
Azathioprine 1-2,5 mg/kg	Aurothiomalate de sodium 50mg 1 fois par semaine

Annexe 4 - Index de la maladie de Crohn et de la maladie périanale

Annexe 4A-Index d'activité de la maladie de Crohn : Indice de Best (CAI)^(22,23)

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Total		Total
Nombre de selles liquides ou très molles									×2	
Douleurs abdominales 0 : aucune, 1 : légères, 2 : moyennes, 3 : fortes									×5	
Bien être général 0 : bon, 1 : moyen, 2 : médiocre, 3 : mauvais, 4 : très mauvais									×7	
Autres éléments liés à la maladie (compter 1 pour chaque élément présent) : 1) arthrite ou arthralgie 2) iritis, uvéite 3) érythème noueux, pyodermie, stomatite 4) fissure, fistule ou abcès périrectal 5) autre fistule 6) fièvre>38° (dans la semaine)									×20	
Prise d'antidiarrhéiques : (0 = non, 1 = oui : diphenoxylate, loperamide, codéine)									×30	
Masse abdominale (0 = absente, 2 = douloureuse, 5 = présente)									×10	
Hématocrite (H = 47-Ht, F = 42-Ht)*									×6	
Poids actuel -100×(1-(Poids actuel/Poids théorique)) *										
INDICE DE BEST (CAI)										

* Ajouter ou soustraire selon le signe

Score maximal 600

Maladie modérée à grave : 220 à 400 points

Maladie grave : > 450 points

Réponse clinique : diminution de 70 (ou 100) points

Annexe 4B - Index d'activité péri-anale⁽²⁴⁾

Écoulement	
0	Pas d'écoulement
1	Écoulement muqueux minime
2	Écoulement muqueux modéré ou purulent
3	Écoulement substantiel
4	Incontinence fécale grossière
Douleur/restriction des activités	
0	Pas de restrictions
1	Inconfort léger, pas de restrictions
2	Inconfort modéré, quelques limitations dans les activités
3	Inconfort marqué, limitations marquées
4	Douleur sévère, limitations sévères
Restriction activités sexuelles	
0	Pas de restriction dans les activités sexuelles
1	Légère restriction dans les activités sexuelles
2	Limitation modérée des activités sexuelles
3	Limitation marquée des activités sexuelles
4	Incapable d'avoir des activités sexuelles
Maladie péri-anale	
0	Pas de maladie anale / pas de marques cutanées
1	Fissure anale ou déchirement de la muqueuse
2	< 3 fistules péri-anales
3	≥ 3 fistules péri-anales
4	Ulcération du sphincter anal ou fistule avec atteinte cutanée significative
Degré d'induration	
0	Pas d'induration
1	Induration minime
2	Induration modérée
3	Induration substantielle
4	Abcès
Total	

Annexe 5

Immunosuppresseurs disponibles au Canada utilisés dans le traitement de la maladie de Crohn

	<i>Nom commercial</i>
Azathioprine Cyclosporine 6-Mercaptopurine Méthotrexate	Imuran Neoral, Sandimmune Purinethol

Agents modifiant la maladie rhumatoïde disponibles au Canada

	<i>Nom commercial</i>
Antipaludéens (ex: hydroxychloroquine, chloroquine)	Plaquenil, Aralen
Auranofin	Ridaura
Azathioprine	Imuran
Cyclosporine A	Neoral
D-Penicillamine	Cuprimine
Étanercept	Enbrel™
Infliximab	Remicade™
Leflunomide	Arava®
Méthotrexate	
Aurothiomalate de sodium	
Sulfasalazine	Salazopyrin

Annexe 6

**Traitement complet et approprié
de la maladie de Crohn^(25,26)**

➤ **Corticostéroïde⁽¹⁴⁾**

Équivalent de prednisone 0,5-0,75 mg/kg (40 mg par jour) pour une période de 8-12 semaines

ou

budesonide (Entocort^R, pour la maladie de Crohn avec atteinte iléo-colique droite seulement) 9 mg par jour

➤ **Immunosuppresseur**

6 mois de traitement avec :

1-1,5mg/kg de 6 mercaptopurine ou 1,5-2 mg/kg d'azathioprine

ou

3 mois de traitement avec : 25 mg IM / semaine de méthotrexate

Annexe 7

Vitesse de perfusion de l'infliximab^(27,28)

10 mL/h x 15 min porter ensuite à
20 mL/h x 15 min porter ensuite à
40 mL/h x 15 min porter ensuite à
80 mL/h x 15 min porter ensuite à
150 mL/h x 30 min porter ensuite à
250 mL/h x 30 min

Annexe 8

Classification de l'insuffisance hépatique selon CHILD-PUGH⁽²⁹⁾

CRITÈRES	SCORE DU PATIENT		
	1	2	3
Encéphalopathie (grade)	AUCUN	1 OU 2	3 OU 4
Ascite	AUCUN	LÉGER	MODÉRÉ
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	17-33	34-50	≥ 51
Albumine (g/l)	> 35	28-35	≤ 27
Temps de prothrombine (prolongement - seconde)	1-4	4.1-6	≥ 6.1

Child-Pugh	Classe	Score total
	A	5-6
	B	7-9
	C	10-15

Annexe 9

Procédure d'élimination du léflunomide

(pour favoriser la baisse rapide des taux plasmatiques)⁽³⁰⁾

Méthodes

a) Administration de 8 g de cholestyramine, 3 fois par jour pendant 11 jours

ou

b) Administration de 50 g de charbon activé, 4 fois par jour, pendant 11 jours

ANNEXE 10

PRODUITS DÉRIVÉS DE L'ESCHERICHIA COLI⁽³¹⁾

Exemples de produits dérivés de *E. Coli* (sujet à changement, selon le procédé de fabrication):

<p>1. Vaccin</p> <p><i>Plasmodium spp.</i> Mycobacterium Kansasii Fièvre aphteuse Nématodes</p> <p><i>Trypanosoma Bruceii</i> <i>Haem. Influenza type B</i> Coqueluche</p>	<p>4. Autres Facteurs</p> <p>IL-8 Humaine Neupogen®</p>
<p>2. Interleukines et Interféron</p> <p>IFN- gamma IL-2 IFN-alpha ovin IL-4 IFN-1 beta</p> <p>IL-1 alpha IL-3 IFN-alpha porcin IL-8 Intron A® Infergen ®</p>	<p>5. Hormones</p> <p>Somatotropine Calcitonine Hormones Parathyroïdienne Humulin Insuline®</p> <p>Ser(-1) Angiogénine Human Glucose Dependent Insulintropic Polypeptide Prolactine Humaine</p>
<p>3. Facteurs de croissance</p> <p>IGF (Insulin Like Growth factor) – I & II PDEF (Platelet Derived Endothelial) TGF (Transforming Growth factor)-alpha PDGF, FGF, EGF</p> <p>Cell Growth Factor Cellule souche</p>	<p>6. Enzymes</p> <p>Enzymes hydrolytiques pour utilisation domestique Alpha-1-Antitrypsine Chymosine Collagénase</p>

N.B. à titre d'information seulement, plusieurs de ces produits ne sont pas disponibles au Canada
Pour certains produits : traduction française non disponible ou non officialisée

Références bibliographiques

1. Holtmann MH, Galle PR, Neurath MF. Treatment of patients with Crohn's disease and concomitant chronic Hepatitis C with a chimeric monoclonal antibody to TNF. *AJG* 2003;98(2):504-5.
2. Campbell S, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:191-2.
3. Canadian Tuberculosis Standards. 5th ed. Long R. Editor. 2000 Canadian Lung Association. Government of Canada. 253p.
4. American Thoracic Society. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S247.
5. Schreiber S, Campieri M, Colombel JF et al. Use of anti-tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease. European guidelines for 2001-2003. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:1-11.
6. Communication des Laboratoires Wyeth-Ayerst. Lettre du 10 octobre 2000.
7. Brent RL. Teratogen update : reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor : counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 2001;63:106-12.
8. Kugathasan S et al. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3189-94.
9. Billiau AD, Cornillie F, Wouters C. Infliximab for systemic onset juvenile idiopathic arthritis : Experience in 3 children. *J Rheumatol* 2002;29 :1111-4.
10. Panaccione R. Infliximab for the treatment of Crohn's disease: review and indications for clinical use in Canada. *Can J Gastroenterol* 2001;15(6):371-5.
11. Rutgeerts P. Infliximab for ulcerative colitis : the need for adequately powered placebo-controlled trials. *AJG* 2002; 97 (10):2488-9.
12. Sands B, Van Deventer S, Blank M et al. Maintenance infliximab is safe and effective in fistulizing Crohn's disease (CD) ; results from the ACCENT II trial. *AJG* 2002;97(9):S258.
13. Guidelines for the management of RA : 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002 ;46 :328-46 ; Emery P et al. WHO collaborating Centre consensus meeting on anti-cytokine therapy in RA. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:699-702.
14. Furst DE et al. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of RA and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2001;60 Suppl 3:iii2-iii5.
15. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):328-46.
16. Emery P, Reginster JY, Appelboom T et al. WHO collaboration centre consensus meeting on anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:699-702.

17. Maini R et al., Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354(9194):1932-9.
18. Lipsky PE et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(22):1594-602.
19. Felson DT, Anderson JJ, Boers M. The American college of rheumatology core set of disease activity measures to be used in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-40.
20. Wolfe F, Pincus R. Standard self-report questionnaires in routine clinical and research practice : an opportunity for patients and rheumatologists. *J Rheumatol* 1991;18:643-6.
21. Anon. Guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis. 2000, Working Party of the British Society for Rheumatology: London. pp. 1-15.
22. Best WR, Beckett JM, Singleton JW et al. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1979;77:843-6.
23. Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1976;70:439-44.
24. Irvine E. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index: McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:27-32.
25. Hanauer SB, Sandborn W and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's Disease in Adults. *AJG* 2001;96(3):635-43.
26. Thomson ABR et al. Treatment of Patients with Crohn's Disease. Dans: Irvine EJ, Hunt RH, éditeurs. *Evidence-based Gastroenterology*. 1ere éd. Hamilton: BC Decker;2001: 242-70.
27. Anon. Remicade (infliximab). Monographie de produit, 2001.
28. Anon. Infliximab, in American Hospital Formulary Service, G. McEvoy, Editor. 2002, American Society of Health-System Pharmacists: Bethesda. pp. 3660-9.
29. Schiff ER, Sorrell MP, Maddrey WC. Schiff's disease of the liver. Vol 1, Chap 12. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphie. 1999. p.445.
30. Aventis. Arava (léflunomide) Monographie de produit. 2001: Laval, Qc.
31. Communication de la compagnie Amgen.

