

Inhibiteurs du TNF-alpha (influximab, adalimumab et golimumab)

Comme son nom l'indique, les médicaments de cette classe de médicaments vont bloquer l'action de la protéine « TNF α » dans l'organisme. Les produits suivants appartiennent à cette classe de médicaments : l'influximab, l'adalimumab et le golimumab.

Qu'est-ce que le TNF α ?

Chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MICI), comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn, un processus inflammatoire complexe se produit dans la paroi intestinale, la circulation sanguine et le système lymphatique. Ce processus inflammatoire peut être imaginé comme un mécanisme compliqué de roue dentée. Les différentes parties de ce mécanisme sont constituées de protéines dites inflammatoires qui sont libérées en excès chez les patients atteints de MICI. Le TNF α est une protéine cruciale qui joue un rôle important dans le processus inflammatoire des MICI. Le TNF α est présent dans l'organisme chez toutes les personnes. Entre autres choses, il est responsable de la défense contre les infections. Dans les MICI, cependant, le TNF α sera libéré de manière excessive dans le corps et provoquera ainsi toutes sortes de processus inflammatoires. En bloquant le TNF α avec des médicaments, ce mécanisme de roue dentée, et par conséquent l'inflammation dans le corps, s'arrêtera.

Comment le TNF α est-il bloqué ?

Le TNF α sera bloqué à l'aide d'anticorps dits « monoclonaux ». Ce sont des protéines produites par des cellules vivantes traitées avec précision. Ces anticorps sont méticuleusement composés pour se connecter, une fois administrés dans l'organisme, à une protéine cible spécifique, en l'occurrence le TNF α . En liant l'anticorps administré au TNF α , ce dernier ne pourra plus remplir sa fonction. L'allumage inflammatoire s'arrêtera.

Comment les médicaments anti-TNF α sont-ils administrés ?

Les anticorps monoclonaux sont des molécules relativement « grosses ». S'ils étaient pris par voie orale, ils seraient d'abord décomposés par le tractus gastro-intestinal en petites parties, ce qui pourrait leur faire perdre leur efficacité. Par conséquent, les anticorps monoclonaux sont actuellement toujours administrés par voie sanguine (intraveineuse) ou sous-cutanée.

L'influximab est le premier anticorps monoclonal approuvé pour les patients atteints de MII. Il est administré par voie intraveineuse. Cette perfusion sera administrée lors d'une hospitalisation de jour. La dose standard est de 5 mg par kilogramme de poids corporel, mais elle peut être augmentée sur les conseils du médecin. La fréquence normale d'administration est d'une perfusion toutes les 8 semaines, mais elle peut également être ajustée sur les conseils du médecin. Au début du traitement, les trois premières administrations d'influximab sont programmées en succession plus courte, afin d'obtenir rapidement suffisamment de médicaments dans la circulation sanguine. Depuis 2021, il est également possible d'utiliser l'influximab par administration sous-cutanée. Le médecin traitant évaluera quels patients peuvent être éligibles à cette administration sous-cutanée. L'administration sous-cutanée peut être effectuée par le patient à domicile (après avoir appris la technique) ou par un agent de santé (infirmière/médecin).

L'*adalimumab* est le deuxième anticorps monoclonal approuvé pour les patients atteints de MICI. Il est administré par injection sous-cutanée. L'injection peut être administrée à l'aide d'une seringue ou à l'aide d'un système de stylo (similaire au système d'administration d'insuline). L'administration sous-cutanée peut être effectuée par le patient à domicile (après avoir appris la technique) ou par un agent de santé (infirmière/médecin). La dose standard d'adalimumab est de 40 mg toutes les 2 semaines. Encore une fois, la dose et la fréquence d'administration peuvent être ajustées sur les conseils du médecin. Au début du traitement, c'est-à-dire lors de la première et de la deuxième administration, une dose plus élevée d'adalimumab sera administrée afin d'obtenir rapidement suffisamment de médicament dans le corps. L'adalimumab doit être conservé au froid (au réfrigérateur ou dans un sac isotherme en voyage).

Le *golimumab*, contrairement à l'infliximab et à l'adalimumab, n'est homologué que pour les patients atteints de colite ulcéreuse. Il est administré par injection sous-cutanée. L'injection peut être administrée à l'aide d'une seringue ou à l'aide d'un système de stylo. L'administration sous-cutanée peut être effectuée par le patient à domicile (après avoir appris la technique) ou par un agent de santé (infirmière/médecin). La dose standard de golimumab est de 50 mg ou 100 mg toutes les 4 semaines, selon le poids du patient. Encore une fois, la dose et la fréquence d'administration peuvent être ajustées sur les conseils du médecin. Au début du traitement, c'est-à-dire lors de la première administration, une dose plus élevée sera également administrée ici pour obtenir rapidement suffisamment de médicament dans le corps.

Quels patients peuvent être traités avec des anti-TNF α ?

Le traitement par anti-TNF α peut être utilisé chez les patients atteints de MICI pour contrôler l'inflammation, parfois appelé « traitement d'attaque ». Compte tenu de la nature chronique de l'inflammation dans les MICI, l'anti-TNF α sera également poursuivi par la suite en tant que « traitement d'entretien ».

Chez les patients atteints de MICI présentant certaines caractéristiques de la maladie, la classe de traitement anti-TNF α sera parfois spécifiquement choisie. Par exemple, chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont développé des fistules (par exemple dans la cavité abdominale ou au niveau de l'anus), un effet bénéfique du traitement anti-TNF α est souvent observé. De plus, pour les patients atteints de MICI atteints de maladies inflammatoires en dehors du tractus gastro-intestinal (ce qu'on appelle « l'inflammation extra-intestinale ») et chez les patients atteints de « maladies auto-immunes » associées (telles que le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante), un traitement anti-TNF α préférentiel peut être choisi.

Quelles sont les précautions à prendre lors de l'instauration d'un traitement anti-TNF α ?

Dépistage de la tuberculose

C'est une obligation légale d'exclure toute infection antérieure par la tuberculose avant de commencer un traitement anti-TNF α . Le bacille tuberculeux est une bactérie qui peut entraîner une pneumonie (tuberculose). Souvent, les personnes ayant un système immunitaire normal contre les infections seront en mesure de combattre elles-mêmes cette infection (c'est-à-dire sans traitement spécifique), souvent même sans ressentir de symptômes. Par la suite, cependant, le bacille tuberculeux peut être inactif dans le corps. Lorsque le système immunitaire contre les infections diminue, par exemple par l'utilisation de médicaments anti-TNF α , une tuberculose active peut alors se développer. En pratique, ce dépistage d'une éventuelle exposition antérieure à la tuberculose se fera sur la base d'une radiographie des poumons, complétée par un test cutané (PPD ou Mantoux) et/ou un test sanguin (TLIG).

Vaccinations

Avant de commencer un traitement immunosuppresseur (thérapies biologiques ou petites molécules) contre les MICI, il est recommandé de prendre rendez-vous pour la vaccination contre le virus de l'hépatite B, le tétanos, les oreillons/la rougeole/la rubéole et le pneumocoque si cela n'a pas été fait dans le passé. Une vaccination contre l'herpès-zona peut être envisagée en consultation avec le médecin traitant, en fonction du profil de risque personnel du patient.

Le vaccin annuel contre la grippe est fortement recommandé, ainsi qu'un « rappel » quinquennal du vaccin antipneumococcique. Les vaccins COVID-19 disponibles sont sûrs et recommandés.

Les patients qui sont déjà sous traitement immunosuppresseur ne doivent pas recevoir de vaccins vivants atténués.

En pratique, il s'agit principalement du vaccin contre les oreillons/rougeole/rubéole et du vaccin contre la fièvre jaune.

Cependant, la majorité des vaccins disponibles sont des « vaccins inactivés », qui peuvent être administrés sans problème aux patients sous traitement continu.

Pour un aperçu des vaccinations sûres et appropriées pertinentes, veuillez vous référer à la notice de vaccination disponible sur le site web du BIRD.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'anti-TNF α ?

Infections

Les patients sous traitement anti-TNF α peuvent être plus sensibles à certaines infections. Comme mentionné ci-dessus, le TNF α est également responsable de la défense contre les infections. Si des infections surviennent sous traitement anti-TNF α , il s'agit souvent en pratique d'infections bénignes. On observe principalement des infections au niveau des voies respiratoires supérieures (angine streptococcique, sinusite, etc.), beaucoup plus rarement une pneumonie. S'il existe des signes ou des symptômes pouvant être compatibles avec une infection, le traitement anti-TNF α peut parfois être interrompu pendant une courte période par le médecin traitant.

Hypersensibilité aux anti-TNF α

Pendant ou après l'administration d'un anti-TNF α , on peut parfois observer une réaction de l'organisme, appelée réaction d'hypersensibilité. Il peut s'agir d'une réaction allergique, mais elle peut aussi avoir une autre origine (par exemple, une réaction immunitaire). Dans le cas d'une réaction *aiguë*, les symptômes apparaissent pendant ou peu après l'administration du produit (par exemple, pendant la perfusion d'infliximab). C'est pourquoi l'administration IV d'infliximab se fait toujours sous la surveillance d'un médecin qui contrôle la tension artérielle et le pouls. Heureusement, ces réactions à la perfusion ne sont observées que chez une minorité de patients. Une réaction d'hypersensibilité dite *tardive* peut également se produire, par exemple dans les heures ou les jours qui suivent l'administration de l'anti-TNF α .

Effets secondaires dermatologiques

Les patients sous traitement anti-TNF α décrivent régulièrement une peau sèche. Une crème hydratante peut être utilisée pour cela. Parfois, l'eczéma est décrit, plus rarement encore (ce qu'on appelle paradoxal) le psoriasis. Ces symptômes cutanés peuvent souvent être traités par un traitement topique (pommade ou crème). Dans de rares cas, cependant, le traitement anti-TNF α devra être arrêté.

Après l'administration sous-cutanée d'infliximab, d'adalimumab ou de golimumab, une réaction cutanée locale peut parfois être observée (par ex. rougeur, douleur et/ou enflure). Ces réactions sont souvent bénignes et disparaissent spontanément. Encore une fois, ces réactions ne sont décrites que chez une minorité de patients.

Malignités

À l'heure actuelle, il n'y a pas d'indications claires que les patients atteints de MICI sous traitement anti-TNF présenteraient un risque significativement accru de tumeurs malignes (cancer). Il peut y avoir un risque accru (seulement minime) de certains cancers de la peau (mélanome). Par conséquent, en plus d'une bonne protection solaire, un examen annuel de la peau par le dermatologue est recommandé à titre préventif. Enfin, des cas exceptionnels d'un certain lymphome (lymphome hépatosplénique à cellules T) ont été décrits chez des patients traités par anti-TNF. Cet effet secondaire extrêmement rare a été observé chez de jeunes patients, principalement des hommes, traités à la fois par l'anti-TNF α et l'azathioprine, un immunosuppresseur.

Surveillance des taux sanguins d'anti-TNF α

Un phénomène qui est parfois observé sous traitement anti-TNF α est la perte de l'effet du traitement. Cela peut se produire chez des patients traités depuis plusieurs années, mais cela peut aussi se produire plus tôt, par exemple après quelques mois. Chez certains de ces patients, des anticorps anti-traitement anti-TNF α sont retrouvés dans le sang. Ces anticorps peuvent à leur tour se connecter au médicament, l'empêchant d'exercer son effet bénéfique. Par conséquent, le médecin traitant peut demander une « détermination de la dose » du médicament anti-TNF α dans le sang – on parle alors d'un « niveau minimal ». En partie sur la base de ce résultat sanguin, le médecin peut suggérer d'augmenter la dose de traitement et/ou de raccourcir l'intervalle entre les administrations de médicaments. Dans certains cas, cependant, le médicament doit être interrompu de façon permanente.

Situations particulières

Grossesse et allaitement

Le traitement par anti-TNF α peut être poursuivi pendant la grossesse. Après tout, rien n'indique que ce traitement entraînerait un risque accru de malformations congénitales chez le nouveau-né. Bien qu'au cours du dernier trimestre de la grossesse, le médicament anti-TNF α puisse atteindre le fœtus par le placenta (en petites quantités), des études montrent que le risque d'infections chez le nouveau-né semble être plutôt faible. Une éventuelle pause thérapeutique au cours du troisième trimestre de la grossesse est donc de moins en moins systématiquement recommandée. Cependant, les vaccins vivants (tels que le vaccin contre le rotavirus) doivent être évités chez le nouveau-né dans les 12 premiers mois après la naissance, si la mère a été en contact avec un traitement anti-TNF α au cours du troisième trimestre de la grossesse.

L'allaitement est autorisé pendant le traitement par anti-TNF α .

Les anti-TNF α et les personnes âgées

Les patients âgés (>65 ans) présentent un risque accru d'infections, de tumeurs malignes et d'autres effets secondaires (par exemple, l'insuffisance cardiaque) sous traitement anti-TNF α . C'est pourquoi le médecin évaluera toujours soigneusement les avantages et les inconvénients potentiels du médicament et demandera éventuellement des tests de dépistage supplémentaires, tant avant que pendant le traitement par anti-TNF α .