



## Exemple de lettre d'information au Rhumatologue/Interniste traitant

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

....., le .....

Cher Confrère,

Nous vous remercions de nous avoir adressé votre patient(e),  
M. (Mme/Mlle/Enfant) ..... né(e) le .....

Chez ce(tte) patient(e), nous avons décidé d'instaurer un traitement par inhibiteur de l'interleukine 1 (IL1) : ici (barrer les mauvaises réponses) anakinra (Kineret®), rilonacept (Arcalyst®), canakinumab (Ilaris®) dans le cadre de la prise en charge de sa maladie :  
.....

Ce(tte) patient(e)  n'a jamais reçu de biothérapie  
 a reçu une ou plusieurs biothérapies et la dernière  
(nom : .....) a été arrêtée en ( .....mois/année) pour  
 inefficacité ou  intolérance

Ce traitement par anti-IL1 est  
 associé au méthotrexate à la dose de .....mg/semaine  
 associé au traitement suivant : .....  
 est prescrit en monothérapie

### L'activité de la maladie rhumatismale justifiant la proposition de traitement par inhibiteur de l'IL1, a été évaluée

#### 1/ pour la PR sur :

- Nombre de synovites cliniques .....  non évalué  
- Nombre d'articulations douloureuses .....  non évalué  
- HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) .....  non évalué  
- Evolution des radiographies articulaire  oui  non  non évalué  
- Appréciation globale de l'activité du rhumatisme  
par le/la patient(e) ...../100  non évalué  
- VS ..... mm  non évalué  
- CRP : .....mg/l  non évalué  
- DAS 28 (Disease Activity Score) : .....  non évalué

#### 2/ pour les CAPS et la maladie de Still sur :

- Nombre de jours de fièvre > 38°C sur 1 mois .....  non évalué  
- Persistance d'un rash cutané  oui  non  non évalué  
- Nombre d'arthrites actives .....  non évalué  
- Persistance de sérites (péricarde, plèvre, péritoine)  oui  non  non évalué

- Persistance d'adénopathies douloureuses  oui  non  non évalué
- Persistance de signes oculaires  oui  non  non évalué
- Persistance de signes neurologiques  oui  non  non évalué
- (C) HAQ ((Child) Health Assessment Questionnaire) .....  non évalué
- Appréciation globale de l'activité du rhumatisme  
par le/la patient(e) ..... / 100  non évalué
- Inflammation biologique hors crise VS..... mm  non évalué
- SAA ..... mg/l  non évalué CRP ..... mg/l  non évalué

Autres éléments pris en compte (audiométrie, acuité visuelle, lampe à fente, fond d'œil, ponction lombaire, IRM cérébrale...) : .....

**Avant de prescrire le traitement, nous avons vérifié l'absence de contre-indication à ce traitement en collectant les éléments suivants :**

- Absence d'infection évolutive ou récurrente, évaluée en tenant compte des facteurs classiques (âge, diabète, corticoïdes, comorbidités, en particulier ATCD d'infections pneumococciques graves.....) et de facteurs iatrogènes liés à un traitement par une biothérapie préalable ou une immunosuppression prolongée.
- Risque infectieux à surveiller : germes encapsulés notamment pneumocoques
- Vérification du statut vaccinal :  patient(e) à jour pour ses vaccinations, en particulier anti-pneumococcique ou  prescription des vaccins suivants :  
.....

Les vaccins inactivés, notamment saisonniers, peuvent être réalisés pendant le traitement par inhibiteur de l'IL1 sans risque, et même si leur efficacité peut être moindre dans ce contexte, la vaccination annuelle antigrippale est conseillée.

Pour tous les patients immunodéprimés, traités par biothérapie ou immunosuppresseurs, le Haut Conseil de la Santé Publique recommande une vaccination séquentielle d'abord par le Prevenar13® puis par le Pneumo23®, Prevenar13® disposant aujourd'hui en France d'une AMM dans toutes les tranches d'âge, mais n'étant à ce jour remboursé que chez les patients d'âge ≤5 ans ou ≥50 ans (*Pour les modalités de vaccination, une fiche « Anti-IL1 : Conduite à tenir en cas de Vaccination » est téléchargeable sur le site du CRI [www.cri-net.com](http://www.cri-net.com)*).

Les vaccins vivants atténués (BCG, ROR, VZV, Fièvre jaune, Polio buvable) doivent être effectués au moins 3 semaines avant la mise sous anti-IL1 ; ils sont déconseillés tant en primovaccination qu'en rappel, pendant toute la durée de la biothérapie jusqu'à obtention de la preuve de leur innocuité sous anti-IL1 ; cependant, ces vaccins peuvent être considérés au cas par cas, en particulier lorsque le risque infectieux dépasse le risque hypothétique lié à la vaccination.

- Le/la patient(e) a eu une recherche de tuberculose latente  oui  non car ce bilan avait été fait précédemment.

Si la recherche de tuberculose latente a été faite, elle a montré :

- l'absence d'antécédent de tuberculose à l'interrogatoire
- une tuberculose antérieure correctement traitée

- un antécédent de tuberculose non ou mal traitée
- IDR à la tuberculine dont le résultat était ..... mm, le .... / ..... / .....
- IDR non faite
- Recherche de tests sanguins de tuberculose (Quantiferon ou TB Spot) qui était
  - négative  positive  indéterminée  ou non faite
- Radiographie de thorax qui était  normale  anormale  non faite
- Contage tuberculeux  absent  présent

A l'issue de ce bilan nous avons

- considéré qu'il n'y avait pas de risque particulier de tuberculose
- introduit un traitement antibioprophylaxique par .....
- Date J1 : ..... durée conseillée : .....

La première administration d'inhibiteur de l'IL1 pourra avoir lieu 3 semaines après le début du traitement antibiotique, en poursuivant l'antibioprophylaxie pour un total de 3 mois (en cas de prescription d'association isoniazide (Rimifon®) + rifampicine) (voir fiche téléchargeable sur le site du CRI : <http://www.cri-net.com>).

- Nous avons recherché et éliminé une neutropénie avant le début de l'inhibiteur de l'IL1, car la mise sous anti-IL1 est fortement déconseillée chez les patients neutropéniques.

- Nous avons évalué le risque néoplasique, car le traitement est contre-indiqué en cas de **néoplasie évolutive et** déconseillé en cas de **néoplasie récente** (< à 5 ans de rémission complète), hormis les cancers cutanés basocellulaires et spino-cellulaires lorsque l'exérèse est passée en peau saine. Les éléments importants à signaler chez votre patient(e) sont :

- des facteurs de risque néoplasique  oui  non
  - si oui, lesquels ?.....
- nécessité de faire un dépistage gynécologique pour les femmes
  - oui  non
- pas de mesure à prendre particulière  oui  non

- Nous avons également évalué les autres précautions d'emploi :
  - produits contre-indiqués en cas de **réaction anaphylactoïde** ;
  - produits déconseillés en cas de **syndrome dépressif grave** ;
  - produits déconseillés en cas de **neutropénie** < 1500 elts/mm<sup>3</sup> ;
  - produits déconseillés en cas de **cardiopathie ischémique évolutive** ;
  - produits déconseillés en cas de **dysfonction hépatique** ;
  - produits déconseillés en cas de **grossesse** ; les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace sous inhibiteurs de l'IL1.

### Modalités de traitement

Le traitement par inhibiteur de l'IL1 : ici le ..... a été débuté à la dose de ..... en sous cutané, à compter du ..... / ..... / .....

Ce traitement :

- S'est bien déroulé sans intolérance à la première injection

S'est compliqué d'un événement : .....

Les réactions cutanées locales sont très fréquentes. Les douleurs et autres réactions locales peuvent être efficacement traitées (voir fiche du CRI correspondante). Une intolérance (réaction à la molécule) anaphylactique est possible mais rare, et constitue une contre-indication définitive du produit en cause.

### **Comment évaluer la réponse clinique et biologique à l'inhibiteur de l'IL1 ?**

L'évaluation de la réponse thérapeutique diffère selon que la maladie traitée est une polyarthrite rhumatoïde ou une maladie auto-inflammatoire (CAPS, maladie de Still, autres maladies inflammatoires). L'évaluation s'appuie sur les éléments de mesure d'activité des maladies traitées (cf ci-avant) et sur la surveillance de l'efficacité structurale par des radiographies des articulations touchées.

La surveillance de la réponse à un inhibiteur de l'IL1 justifie une évaluation tous les 3 mois de l'activité clinique et de la qualité de vie, et une mesure trimestrielle de l'activité biologique inflammatoire [VS (vitesse de sédimentation) et/ou CRP (C Reactive Protein)].

### **Comment évaluer la tolérance des inhibiteurs de l'IL1 ?**

Comme vous le savez, des infections peuvent survenir sous biothérapies. Il s'agit le plus souvent d'infections ORL, de pneumonies, de bronchites, mais également d'infections plus graves (cellulites, pneumonies, infections ostéo-articulaires) qui justifient une prise en charge rapide avec une antibiothérapie adaptée. Les inhibiteurs de l'IL1 fragilisent surtout vis-à-vis des infections à pneumocoques.

Les effets indésirables les plus fréquents sont une intolérance locale aux injections sous cutanées ; plusieurs recommandations sont détaillées dans les fiches du CRI, tout particulièrement pour les enfants en bas âge (produit ramené à température ambiante en le plaçant à 25°C 30min avant l'injection, pose de crème EMLA, éventuellement glaçage de la peau et injection lente sur 1min).

D'autres effets indésirables ont été observés, en particulier une cytolyse hépatique, dont il faut surveiller l'éventuelle apparition, et une leuconéutropénie. Chez les patients présentant des facteurs de risque d'athérome, il est conseillé de dépister, de surveiller étroitement et éventuellement de traiter une dyslipidémie pré-existante ou induite par un antagoniste de l'IL1.

D'autres effets indésirables rares sont possibles, nous vous invitons à vous référer aux fiches du CRI pour plus d'informations (<http://www.cri-net.com/>).

Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas d'augmentation du risque d'affection maligne, mais une surveillance rigoureuse est nécessaire.

Les seuls éléments du suivi biologique justifiés par l'inhibiteur de l'IL1 sont un hémogramme (risque de leucopénie) et un bilan hépatique (transaminases) tous les 3 mois. Ce suivi biologique doit également tenir compte des traitements associés, en particu-

lier le méthotrexate. Il n'y a pas de tests immunologiques de routine permettant de suivre et de juger l'efficacité de l'inhibiteur de l'IL1.

#### **Sous biothérapie anti-IL1, que faire en cas de survenue de ...?**

- **d'une réaction d'hypersensibilité de type anaphylactique**, arrêt définitif du produit ;
- **d'infection grave** (cellulite, pneumonie, infection ostéo-articulaire, et plus généralement, toute infection nécessitant une hospitalisation), arrêt de la biothérapie jusqu'à la guérison complète du patient ; la reprise du traitement sera évaluée au cas par cas ;
- **de cancer**, la biothérapie anti-IL1 devra être interrompue ;
- **d'anomalies hépatiques**, les posologies de la biothérapie anti-IL1 seront réduites ou le traitement interrompu, en fonction de la gravité de la dysfonction hépatique ;
- **d'anomalies lipidiques**, un régime et un traitement hypocholestérolémiants pourront être nécessaires ; de **prise de poids excessive**, une prise en charge spécifique pourra être nécessaire (spécialiste de l'obésité, diététicienne..) ;
- **en cas de pathologie cardio-vasculaire thrombotique**, l'arrêt du traitement anti-IL1 devra être discuté avec les spécialistes des centres de référence en tenant compte de la balance bénéfique/risque au cas par cas ;
- **en cas de syndrome d'activation macrophagique**, il est conseillé dans l'état actuel des connaissances, d'interrompre le traitement anti-IL1 ; cependant, le risque de survenue d'un syndrome d'activation macrophagique dans les CAPS, sous traitement par antagonistes de l'IL1, paraît faible.

#### **Quelles interactions médicamenteuses doit-on éviter avec les inhibiteurs de l'IL1 ?**

- la co-prescription des différents inhibiteurs de l'IL1 entre eux, et d'inhibiteurs de l'IL1 et d'anti-TNF $\alpha$  est déconseillée (augmentation du risque infectieux) ;
- la co-prescription d'inhibiteurs de l'IL1 et de substrats du cytochrome P450 comme la warfarine ou la colchicine doit être surveillée ; des ajustements (réduction) de posologie de tels médicaments peuvent être nécessaires.

#### **Quelles sont les modalités pratiques du suivi quotidien des patients ?**

Différentes modalités pratiques concernant les vaccinations, la chirurgie, les voyages, la grossesse, l'allaitement sont disponibles sous forme de fiches pratiques que nous pouvons vous communiquer ou qui sont téléchargeables sur le site du CRI (<http://www.cri-net.com/>) et nous avons remis au patient un document décrivant les modalités thérapeutiques du traitement.

Restant à votre entière disposition pour de plus amples renseignements, veuillez agréer, Cher Confrère, nos salutations confraternelles.

Médecin responsable :  
Dr .....  
Téléphone : .....