

AUTEURS: DR. MICHAEL SOMERS

Dr. Lieven Pouillon

INHIBITEURS DE TNF-ALFA

Comme son nom l'indique, les médicaments de cette classe vont bloquer l'action de la protéine "TNF α " dans l'organisme. Les produits suivants appartiennent à cette classe de médicaments :

- Infliximab (Flixabi®, Inflectra®, Remicade®, Remsima®, Zessly®)
- Adalimumab (Amgevita®, Hulio®, Humira®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®, Yuflima®)
- Golimumab (Simponi®)

Qu'est-ce que le TNF α ?

Chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (MICI), telles que la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn, un processus inflammatoire complexe se déroule dans la paroi intestinale, la circulation sanguine et le système lymphatique. Ce processus inflammatoire peut être représenté comme un mécanisme complexe de roue dentée. Les différents composants de ce mécanisme sont des protéines dites inflammatoires qui sont libérées en excès chez les patients atteints de MICI. Une protéine cruciale qui joue un rôle important dans le processus d'inflammation des MICI est le TNF α . Chez tous les humains, le TNF α est présent dans l'organisme ; il est notamment responsable de la défense contre les infections. Dans les MICI, cependant, le TNF α sera libéré de manière "excessive" dans l'organisme, provoquant toutes sortes de processus inflammatoires. En bloquant le TNF α par des médicaments, ce mécanisme d'engrenage, 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". Il s'agit de protéines produites par des cellules vivantes modifiées avec précision. Ces anticorps sont méticuleusement synthétisés pour se lier à une protéine cible spécifique, dans ce cas le TNF α , après administration dans l'organisme. En liant l'anticorps administré au TNF α , ce dernier ne sera plus en mesure de remplir sa fonction. L'inflammation 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 alors décomposés par le système 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 (sous-cutanée).

L'infliximab est le premier anticorps monoclonal dont l'utilisation a été autorisée chez les patients atteints de MICI. Il est administré par voie intraveineuse lors d'une admission de jour. La dose standard est de 5 mg par kilogramme de poids corporel, mais elle peut être augmentée sur avis du médecin. La fréquence normale d'administration est d'une perfusion toutes les 8 semaines, mais elle peut également être adaptée sur avis du médecin. Au début du traitement, les trois premières administrations d'infliximab sont prévues à intervalles plus rapprochés, afin que le médicament pénètre rapidement dans la circulation sanguine. Depuis 2021, il est également possible d'utiliser l'infliximab par voie sous-cutanée. Le gastroentérologue traitant évaluera quels patients sont éligibles pour cette administration sous-cutanée. L'administration sous-cutanée peut être effectuée à domicile (après avoir appris la technique) ou par un professionnel de la santé (infirmière/médecin).

L'adalimumab est le deuxième anticorps monoclonal dont l'utilisation a été autorisée pour les patients atteints de MICI. Il est administré par injection sous-cutanée. L'injection peut être effectuée à l'aide d'une seringue ou d'un stylo (similaire au système d'administration de l'insuline). L'administration sous-cutanée peut être effectuée à domicile (après avoir appris la technique) ou par un professionnel de la santé (infirmière/médecin). La dose standard d'adalimumab est de 40 mg toutes les 2 semaines. Là aussi, la dose et la fréquence d'administration peuvent être adaptées 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 une quantité suffisante de médicament dans l'organisme. 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 enregistré que pour les patients atteints de colite ulcéreuse. Il est administré par injection sous-cutanée. L'injection peut être effectuée à l'aide d'une seringue ou d'un stylo. L'administration sous-cutanée peut être effectuée à domicile (après avoir appris la technique) ou par un professionnel de la santé (infirmière/médecin). La dose standard de golimumab est de 50 mg ou 100 mg toutes les 4 semaines, en fonction du poids du patient. Là encore, la dose et la fréquence d'administration peuvent être adaptées sur avis du médecin. Au début du traitement, c'est-à-dire lors de la première administration, une dose plus élevée sera également administrée ici afin d'obtenir rapidement une quantité suffisante de médicament dans l'organisme.

Quels patients peuvent être traités par 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'induction". Compte tenu de la nature chronique de l'inflammation dans les MICI, les anti-TNF α seront également poursuivis par la suite en tant que "traitement de maintenance".

Chez les patients atteints de MICI présentant certaines caractéristiques de la maladie, la classe de traitement anti-TNF α sera parfois choisie spécifiquement. 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 même, pour les patients atteints de MICI présentant des maladies inflammatoires en dehors du tractus gastro-intestinal (appelées "inflammations extra-intestinales") et chez les patients présentant des "maladies à médiation immunitaire" associées (par exemple, psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante), le traitement par anti-TNF α peut être préféré.

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

Dépistage de la tuberculose

Il est obligatoire d'exclure toute infection antérieure par la tuberculose avant de commencer un traitement par anti-TNF α . Le bacille tuberculeux est une bactérie qui peut provoquer une pneumonie (tuberculose). Souvent, les personnes ayant une immunité normale contre les infections peuvent combattre cette infection elles-mêmes (c'est-à-dire sans traitement spécifique), souvent même sans ressentir de symptômes. Cependant, le bacille tuberculeux peut ensuite s'installer dans l'organisme à l'état dormant. Lorsque la défense contre les infections est réduite, par exemple par l'utilisation de médicaments anti-TNF α , une tuberculose active peut alors se développer. En pratique, le dépistage d'une éventuelle exposition passée à la tuberculose se fera par radiographie pulmonaire, complétée par un test cutané (IDR ou Mantoux) et/ou un test sanguin (IGRA).

Vaccinations

Avant de commencer le traitement par les anti-TNF α , une vaccination contre le virus de l'hépatite B, le tétanos, RRO, et le pneumocoque est recommandée, si elle n'a pas déjà été effectuée dans le passé. Bien entendu, ces vaccinations peuvent également être administrées par le médecin de famille.

Quels sont les effets secondaires possibles des 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 , elles sont souvent bénignes. On observe principalement des infections des voies respiratoires supérieures (laryngite, sinusite, etc.), beaucoup plus rarement une pneumonie. En cas de plaintes ou de symptômes qui pourraient correspondre à une infection, le traitement par anti-TNF α peut parfois être interrompu par le gastroentérologue traitant pendant une courte période.

Réactions allergiques

Pendant ou dans la période suivant l'administration d'une perfusion d'infliximab, une réaction de l'organisme peut parfois être observée, appelée "réaction d'infusion". Il peut s'agir d'une réaction allergique, mais aussi d'une autre origine (par exemple, une réaction immunitaire). L'infliximab est donc toujours administré sous la surveillance d'une infirmière ou d'un médecin et sous contrôle de la tension artérielle et du pouls. Heureusement, ces réactions d'infusion ne sont observées que chez une minorité de patients.

Effets secondaires dermatologiques

Les patients sous traitement par anti-TNF α décrivent fréquemment une peau sèche. Une crème hydratante peut être utilisée à cet effet. On décrit parfois un eczéma, plus rarement encore un psoriasis (dit paradoxal). Ces symptômes cutanés peuvent souvent être traités par un traitement local (pommade ou crème). Dans de rares cas, cependant, cela nécessitera l'arrêt du traitement anti-TNF α .

Après administration sous-cutanée d'infliximab, d'adalimumab ou de golimumab, une réaction cutanée locale peut parfois être observée (par exemple, rougeur, douleur et/ou gonflement). Ces réactions sont souvent légères et passent spontanément. Là encore, ces réactions ne sont décrites que chez une minorité de patients.

Malignités

Actuellement, rien n'indique clairement que les patients atteints de MICI sous traitement anti-TNF présentent un risque significativement accru de malignité (cancer). Il peut y avoir une augmentation (minime) du risque de certains cancers de la peau (mélanome). Par conséquent, à des fins de prévention, outre une bonne protection solaire, un examen annuel de la peau chez le dermatologue est recommandé. Enfin, des cas exceptionnels d'un certain lymphome (lymphome T hépatosplénique) ont été décrits chez des patients traités par anti-TNF. Cet effet secondaire extrêmement rare a été observé chez des patients jeunes, principalement des hommes, traités à la fois par des anti-TNF α et par l'azathioprine (Imuran®), un immunosuppresseur.

Surveillance des taux sanguins d'anti-TNF α

Un phénomène qui est parfois observé sous traitement anti-TNF α est la perte d'effet du traitement. Ce phénomène peut se produire chez les patients traités depuis plusieurs années, mais il peut aussi survenir plus tôt, par exemple après quelques mois. Chez certains de ces patients, des anticorps contre le traitement anti-TNF α sont retrouvés dans le sang. Ces anticorps peuvent à leur tour se lier au médicament et l'empêcher d'exercer son effet bénéfique. Par conséquent, le médecin peut demander une "mesure du taux" du médicament anti-TNF α dans le sang - on parle de "trough level". En fonction des résultats des analyses de sang, le médecin peut suggérer d'augmenter la dose du traitement et/ou de

réduire l'intervalle entre les injections. Dans certains cas, cependant, le traitement doit être interrompu définitivement.

Situations particulières

Grossesse et allaitement

Le traitement par anti-TNF α peut être poursuivi pendant la grossesse. Rien n'indique que ce traitement entraîne un risque accru d'anomalies congénitales chez le nouveau-né. Pendant le dernier trimestre de la grossesse, le médicament anti-TNF α peut passer dans le sang du fœtus via le placenta (en petites quantités). Néanmoins, les études montrent que le risque d'infections chez le nouveau-né est plutôt faible. C'est pourquoi, une éventuelle interruption du traitement pendant le troisième trimestre de la grossesse est de moins en moins recommandée. Cependant, les vaccins vivants (tels que le vaccin contre le rotavirus) doivent être évités chez le nouveau-né pendant les 12 premiers mois après la naissance, si la mère a été exposée à un traitement anti-TNF α pendant le troisième trimestre de la grossesse.

L'allaitement maternel est autorisé sous 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, insuffisance cardiaque) sous traitement anti-TNF α . Par conséquent, le médecin pèsera toujours soigneusement les avantages et les inconvénients potentiels du médicament, et pourra demander des tests de dépistage supplémentaires avant et pendant le traitement par anti-TNF α .

Vaccinations pendant le traitement anti-TNF α

Les patients déjà sous traitement anti-TNF α ne doivent pas recevoir de vaccins vivants atténués. En pratique, cela concerne principalement le vaccin contre RRO et le vaccin contre la fièvre jaune. Cependant, la plupart des vaccins disponibles sont des vaccins dits "inactivés", qui peuvent être administrés sans problème aux patients sous traitement anti-TNF α en cours. Par exemple, le vaccin annuel contre la grippe est fortement recommandé, ainsi qu'un vaccin antipneumococcique de rappel tous les cinq ans. De même, le vaccin contre le covid-19 est recommandé sous traitement anti-TNF α .
