



Mémoire de maîtrise en médecine

# **Arthrite juvénile idiopathique et agents biologiques : quels sont les risques de ces traitements**

## **Étudiante**

Yasmine Derradji

## **Tuteur**

Professeur Michaël Hofer, PD et MER  
Unité d'immuno-allergologie et rhumatologie. Département Médico-  
Chirurgical de Pédiatrie CHUV

## **Expert**

Professeur Joan-Carles Surís, MD, MPH, PhD  
Institut universitaire de médecine sociale et préventive (IUMSP)  
et  
Hôpital de l'Enfance (HEL)

Lausanne, décembre 2016

## Table des matières

<b>RESUME</b> .....	<b>3</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>5</b>
<i>L'ARTHRITE JUVENILE IDIOPATHIQUE</i> .....	5
<i>CONTEXTE ET RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DE L'AJI</i> .....	5
<i>LES AGENTS BIOLOGIQUES</i> .....	5
<i>LES EFFETS INDESIRABLES</i> .....	6
<b>METHODOLOGIE</b> .....	<b>7</b>
<i>LA JIRCOHORTE</i> .....	7
<i>LES EFFETS INDESIRABLES LIES AUX TRAITEMENTS PAR AGENTS BIOLOGIQUES</i> .....	7
<b>RESULTATS</b> .....	<b>9</b>
<i>DELAI AVANT L'INTRODUCTION DU 1ER TRAITEMENT PAR AB EN FONCTION DE L'ANNEE DE DIAGNOSTIC DE L'AJI</i> .....	10
<i>REPARTITION DES DIFFERENTS TYPES D'AJI</i> .....	12
<i>EFFETS INDESIRABLES GRAVES REPORTES AU CHUV ET A L'HFME</i> .....	14
<i>EFFETS INDESIRABLES NON GRAVES REPORTES AU CHUV ET A L'HFME</i> .....	16
<i>INTENSITE DES EFFETS INDESIRABLES REPORTES AU CHUV ET A L'HFME</i> .....	18
<i>LIEN DE CAUSALITE ENTRE L'EI ET LE TRAITEMENT PAR AB</i> .....	20
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>21</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>23</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>24</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>25</b>
<b>ABBREVIATIONS</b> .....	<b>26</b>

# Résumé

## Contexte

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est la maladie rhumatismale la plus fréquente chez l'enfant qui a longtemps été traitée uniquement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des traitements de fond non biologique tels que le méthotrexate ou la sulfazalazine. Le développement et la mise sur le marché de plusieurs agents biologiques (AB) ont révolutionné la prise en charge des AJI. Actuellement, après plus de 15 ans d'expérience avec les AB, de nombreux Centres de rhumatologie pédiatrique, dont le Centre hospitalier universitaire vaudois à Lausanne (CHUV) et l'Hôpital Femme – Mère – Enfant (HFME) à Lyon s'intéressent à la tolérance et aux effets indésirables (EI) de ces traitements biologiques.

## Objectifs

- Identifier les facteurs influençant le délai entre le diagnostic d'AJI et l'introduction d'un traitement par agent biologique.
- Définir les effets indésirables des traitements par agents biologiques enregistrés dans les Centres de consultation de rhumatologie pédiatrique de l'HFME à Lyon et du CHUV à Lausanne.

## Méthode

Les données utilisées sont issues de la JIR cohorte. Cette dernière est une base de données regroupant des patients atteints de maladies inflammatoires rhumatismales de plusieurs pays. Deux extractions de données ont été utilisées pour ce travail. La principale extraction inclut tous les patients atteints d'une AJI et traités par au minimum un AB des Centres de consultation de rhumatologie pédiatrique du CHUV et de l'HFME depuis la création de la JIR jusqu'en 2015. Cette extraction est utilisée afin de :

- Documenter les EI reportés en fonction de la durée d'exposition à l'AB, du lien de causalité entre l'EI et l'AB, de la nature et l'intensité des EI en étudiant séparément le CHUV et l'HFME.
- D'évaluer le délai entre le diagnostic d'AJI et l'introduction du 1<sup>er</sup> AB, en fonction du type d'AJI et de l'année où le diagnostic a été posé en étudiant conjointement les Centres du CHUV et de l'HFME. Pour ce faire, nous avons formé 4 périodes en corrélation avec le développement et la mise sur le marché des AB.

La deuxième extraction utilisée inclut tous les patients avec un diagnostic d'AJI suivis à la Consultation de rhumatologie pédiatrique du CHUV entre le 01.01.2015 et le 01.01.2016. Cette 2<sup>ème</sup> base de données sera utilisée uniquement afin de calculer la répartition des différents types d'AJI.

Les données utilisées ont été récoltées à partir de dossiers médicaux de patients de façon rétrospective.

## **Résultats**

Au total, 232 patients dont 103 et 129 patients au CHUV et à Lyon respectivement ont été inclus dans l'étude. La durée moyenne de suivi des patients dans les deux Centres est de 16 mois. Le délai d'utilisation des AB est plus court au fil du temps pour tous les types d'AJI. Durant la période de 2010 à 2014 les délais sont les suivants : enthésite en rapport avec une arthrite (320 jours), oligoarthritis extensive (223 jours), oligoarthritis persistante (310 jours), polyarthrite FR (facteur rhumatoïde) négatif (277 jours), polyarthrite FR positif (125 jours), arthrite psoriasique (527 jours), arthrite systémique (134 jours).

Le nombre total d'EI reportés à l'HFME est de 35 dont 21 graves et 74 au CHUV dont 7 sont graves. Les infections représentent 51% et 65% des EI non graves au CHUV et à l'HFME respectivement. Concernant l'intensité des EI au CHUV : faible (68%), modérée (21%), nulle (4%), sévère (4%) et très sévère (3%). À l'HFME, l'intensité des EI se répartit comme suit : sévère (37%), faible (23%), modéré (21%), très sévère (10%) et nulle (3%). L'incidence des EI pour un patient-année au CHUV sont les suivantes : tocilizumab 0.63, canakinumab 0.24, adalimumab 0.24, infliximab 0.18, anakinra 0.17, etanercept 0.12, abatacept 0.05. A l'HFME, l'incidence des EI par patient-année pour chaque AB sont les suivantes : canakinumab 0.52, tocilizumab 0.28, infliximab 0.08, adalimumab 0.05, anakinra 0.05, etanercept 0.03, et aucun EI avec l'abatacept.

Le lien de causalité entre l'EI et l'AB est possible ou peu probable dans 70% des cas au CHUV et 73% à l'HFME.

## **Conclusion**

Le délai d'introduction des AB est plus court au fil des années d'une part en raison du recul et des évidences d'efficacité sur le pronostic fonctionnel à long terme des patients atteints d'AJI, et d'autre part de l'arrivée sur le marché de plusieurs nouveaux AB. L'incidence des EI reportée est 2 fois plus importante au CHUV qu'à l'HFME, ceci pouvant être expliqué, en partie, par une utilisation de la JIR cohorte différente.

## **Mots clés**

Juvenile idiopathic arthritis - Biological agent - Adverse event of biological agent - systemic arthritis - oligoarthritis - enthesitis related arthritis - polyarthritis - psoriatic arthritis

## Remerciements

Ce travail n'aurait pu s'accomplir sans les aides précieuses du Professeur Michaël Hofer, de Monsieur François Hofer, de Madame Natalia Cabrera ainsi que de toute l'équipe de rhumatologie pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) et de l'Hôpital Femme, Mère, Enfant (HFME) de Lyon.

## Introduction

### *L'Arthrite juvénile idiopathique*

L'arthrite juvénile idiopathique est la maladie pédiatrique inflammatoire musculo-squelettique la plus fréquente avec une incidence se situant entre 7 et 23 cas pour 100'000 enfants [1].

Il existe 7 formes d'AJI (systémique, oligoarticulaire, polyarticulaire avec FR +, polyarticulaire avec FR -, enthésite en rapport avec une arthrite, psoriasique et autre/non classable) selon la classification de l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR) basée sur l'âge au moment du diagnostic, le nombre ainsi que le type d'articulations impliquées, les résultats des sérologies et la présence de symptômes systémiques.

### *Contexte et recommandations de prise en charge de l'AJI*

En parallèle au développement et à l'utilisation de nouveaux traitements, la société de rhumatologie pédiatrique a progressé en définissant des critères d'activité de la maladie, en développant des outils de mesure ainsi qu'en récoltant des données de patients atteints de maladies rhumatismales.

Des recommandations de prise en charge des patients atteints d'une AJI ont été établies en 2011 puis complétées en 2013 par l'American College of Rheumatology (ACR). Les évidences basées sur des preuves restent néanmoins limitées et découlent beaucoup d'un consensus d'avis d'experts.

Malgré l'émergence d'AB reconnus comme étant efficace dans le traitement des AJI, ils ne sont que rarement utilisés en première intention et leur utilisation découle largement d'études et expériences faites chez l'adulte [1].

Au cours du temps néanmoins l'utilisation des AB s'est faite plus largement, même pour les maladies moins sévères, avec un bénéfice sur le décours de la maladie [2].

### *Les agents biologiques*

Le développement d'AB et leur introduction dans le traitement de l'AJI dès les années 2000 a révolutionné la prise en charge de l'AJI. Depuis lors, plusieurs AB ont été approuvés en Europe pour le traitement de l'AJI, notamment l'Etanercept, l'Abatacept, l'Adalimumab, le Canakinumab et le Tocilizumab.

Bien que de nombreux patients souffrant d'AJI atteignent une rémission clinique sous traitement, le taux de rémission sans médicaments reste encore rare [1].

Pour traiter l'AJI, le rhumatologue pédiatre a à disposition 4 principales classes d'AB selon leur cible : a) TNF alpha (etanercept, adalimumab), b) IL-1 (canakinumab), c) IL-6 (tocilizumab), d) lymphocyte T (abatacept). D'autres AB sont également utilisés dans le traitement de l'AJI hors autorisation de mise sur le marché : anti-TNF (infliximab, golimumab), anti-IL-1 (anakinra) et agent ciblant le lymphocyte B (rituximab).

Les anti-TNF et l'abatacept sont indiqués principalement pour le traitement des AJI de forme oligoarticulaire et polyarticulaire. Les anti-IL-1 et anti-IL-6 sont les traitements de choix de l'AJI systémique.

### *Les effets indésirables*

Les principaux EI des traitements biologiques sont une augmentation du taux d'infections, des réactions aux sites d'injections ainsi qu'une élévation des transaminases hépatiques. Selon une étude rétrospective observationnelle réalisée dans 3 Centres tertiaires en Finlande, 90% des patients ont eu au moins un EI lié au traitement par AB, dont 1/3 des cas étaient des EI sévères [3].

La mise en garde par la FDA (Food and Drugs Administration) quant à une potentielle association entre les traitements par anti-TNF et des néoplasies n'a pas été confirmée. Bien que les patients traités par anti-TNF semblent avoir un risque augmenté de développer un cancer, une relation évidente de cause à effet n'a pu être démontrée.

En effet, des études récentes [4] suggèrent que l'inflammation chronique chez les patients souffrant d'une AJI est un facteur de risque pour le développement d'une néoplasie. De plus, les traitements par anti-TNF ne semblent pas augmenter ce risque. Il faudrait également tenir compte de la comédication par des agents immunosuppresseurs, tels que le méthotrexate, qui est souvent prescrit chez ces patients et qui pourrait être associé à un risque de cancer. La causalité des EI chez les patients recevant des AB, spécialement ceux recevant une comédication avec des traitements conventionnels reste peu claire.

L'utilisation à long terme de l'etanercept, l'adalimumab et le tocilizumab semble relativement sûre et bien tolérée, ce qui est essentiel lors de toute thérapie prise au long cours. Les traitements de canakinumab et de l'abatacept ont jusqu'ici montré un profil de tolérance acceptable, mais en raison d'une expérience moindre avec ces traitements, de telles conclusions ne peuvent être posées avec certitude [5].

Les enfants ont des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques propres ; il est par conséquent indispensable de faire des études chez des populations pédiatriques lors de développement de nouveaux agents thérapeutiques.

Les objectifs de ce travail sont les suivants :

- Identifier les facteurs influençant le délai entre le diagnostic d'AJI et l'introduction d'un traitement par agent biologique.
- Définir les effets indésirables des traitements par agents biologiques enregistrés dans les Centres de consultation de rhumatologie pédiatrique de l'HFME à Lyon et du CHUV à Lausanne.

## Méthodologie

### *La JIRcohorte*

Les données utilisées pour ce travail proviennent de la JIR cohorte qui a été créée en 2011 par la Fondation Rhumatismes enfants suisses. Cette base de données regroupe les patients atteints de maladies inflammatoires rhumatismales de plusieurs pays (Suisse, Belgique, France ainsi que le Maroc). La base de données regroupe aujourd'hui environ 2200 patients, dont 50% sont atteints d'une AJI. Les informations récoltées sont des données démographiques, cliniques incluant les antécédents personnels et familiaux, la consultation actuelle, les investigations faites, le statut de la maladie ainsi que les traitements initiés et les potentiels EI. L'Unité romande de rhumatologie pédiatrique est le seul centre à utiliser la plateforme JIR comme dossier médical et enregistre tous les patients atteints d'une maladie rhumatismale inflammatoire traitée ou non par AB, alors que le Centre de rhumatologie pédiatrique de l'HFME à Lyon recense uniquement les patients traités par des AB.

### *Les effets indésirables liés aux traitements par agents biologiques*

Les EI sont reportés selon les recommandations du Centre International de Pharmacovigilance de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), c'est-à-dire qu'ils sont classés en fonction de la durée de survenue, la gravité et l'intensité de l'effet. Un EI n'est pas nécessairement lié au traitement : il s'agissait de définir si le lien entre l'effet observé et le traitement est peu probable, possible, probable, clair ou s'il n'est pas lié en fonction du type d'EI, du moment de sa survenue et des évidences de la littérature.

Un EI est également défini selon sa gravité qui renseigne sur l'issue et les conséquences de cet événement. Les critères de gravité d'un EI sont les suivants : entraîne la mort, mise en danger de la vie, nécessite une hospitalisation ou une prolongation de celle-ci, provoque un handicap ou une

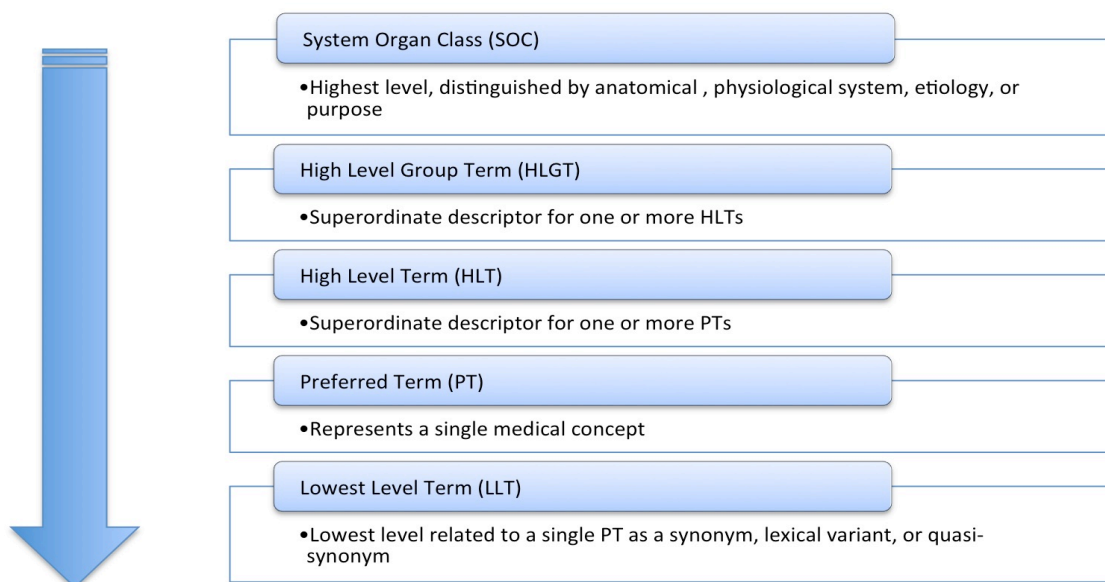
incapacité importante ou durable, nécessite une intervention médicale ou chirurgicale, entraîne une anomalie ou une malformation congénitale.

L'intensité d'un EI quant à elle permet de caractériser les symptômes.

Il s'agissait ensuite de classer l'EI dans une catégorie selon le code Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) ; une riche terminologie médicale standardisée afin de caractériser l'EI.

Pour ce travail nous avons utilisé les données SOC (System Organ Class) de la classification MedDRA. Lorsque la donnée SOC était inconnue, nous avons utilisé la description des EI qui est relativement complète pour préciser la nature des EI.

### Less specificity



### More specificity

Figure 1 - Code MedDRA

### Les critères d'inclusion

Deux extractions de données ont été utilisées pour ce travail. La principale extraction inclut tous les patients atteints d'une AJI et traités par au minimum un AB des Centres de consultation de rhumatologie pédiatrique du CHUV et de l'HFME de Lyon depuis la création de la JIR jusqu'en 2015. Cette extraction est utilisée afin de :

- Documenter les EI reportés en fonction de la durée d'exposition à l'AB, du lien de causalité entre l'EI et l'AB, de la nature et l'intensité des EI en étudiant séparément le CHUV et l'HFME.



- D'évaluer le délai entre le diagnostic d'AJI et l'introduction du 1<sup>er</sup> AB, en fonction du type d'AJI et de l'année où le diagnostic a été posé en étudiant conjointement les Centres du CHUV et de l'HFME. Pour ce faire, nous avons formé 4 périodes en corrélation avec le développement et la mise sur le marché des AB:
  1. 1991 à 1999 : période avant l'utilisation des AB
  2. 2000 à 2004 : Mise sur le marché des anti-TNF alpha
  3. 2005 à 2010 : Mise sur le marché des anti-IL-6 et anti-IL-1
  4. 2011 à 2014

La deuxième extraction utilisée inclut tous les patients avec un diagnostic d'AJI suivis à la Consultation de rhumatologie pédiatrique du CHUV entre le 01.01.2015 et le 01.01.2016 et est utilisée afin de calculer la répartition des différents types d'AJI. Étant donné que l'HFME enregistre sur la plateforme JIR uniquement les patients traités par AB, cette seconde extraction incluant des patients du CHUV traités avec ou sans AB est plus représentative d'une population de rhumatologie pédiatrique standard. Dans ce 2<sup>ème</sup> collectif de patients, nous ne faisons pas la distinction entre l'oligoarthrite extensive et persistante.

Les données utilisées ont été récoltées à partir de dossiers médicaux de patients de façon rétrospective.

## Résultats

Dans le cadre de ce travail, nous avons analysé les données de la JIR Cohorte en incluant tous les patients avec un diagnostic d'AJI et ayant reçu au moins une fois un traitement par AB. Parmi les patients sélectionnés préalablement, 5 patients ont été retirés, car 2 numéros IPP (identifiant permanent du patient) ne correspondaient à aucun patient, 2 patients pour lesquels la date du diagnostic était inconnue et un patient qui était enregistré sous deux IPP différents ce qui fait un total de 232 patients, dont 103 patients au CHUV et 129 à l'HFME respectivement. La durée moyenne de suivi des patients dans les 2 Centres était de 16 mois. La population du CHUV comptait 69% (n= 71) de femmes et 31% (n= 32) d'hommes. À l'HFME la proportion de femmes et d'hommes était de 64% (n= 82) et 36% (n= 47) respectivement. L'âge moyen des patients était de 9 ans au CHUV et de 7 ans à l'HFME.

*Délai avant l'introduction du 1er traitement par AB en fonction de l'année de diagnostic de l'AJI*

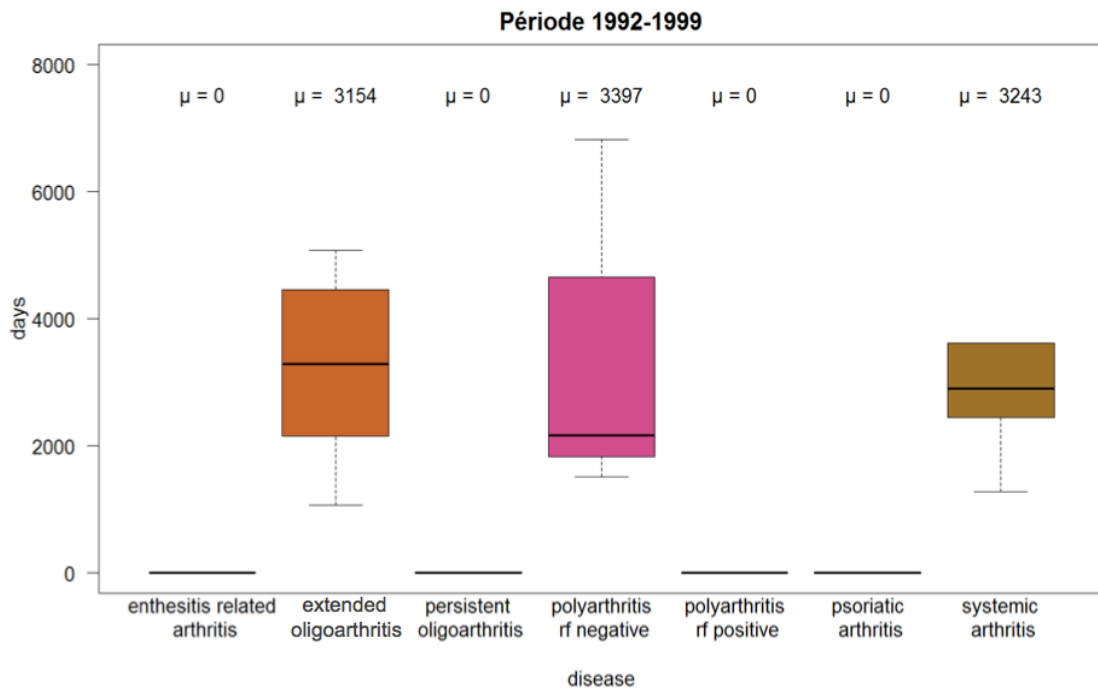


Figure 2a : Période de 1992 à 1999 (n = 20)

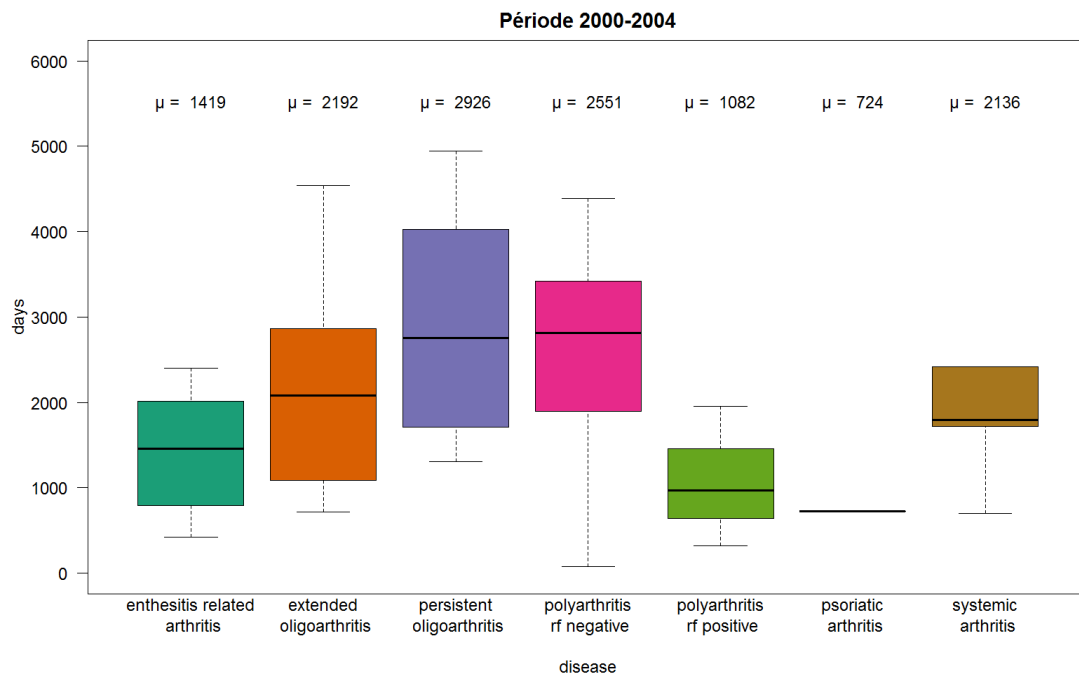


Figure 2b : Période de 2000 à 2004 (n = 52)

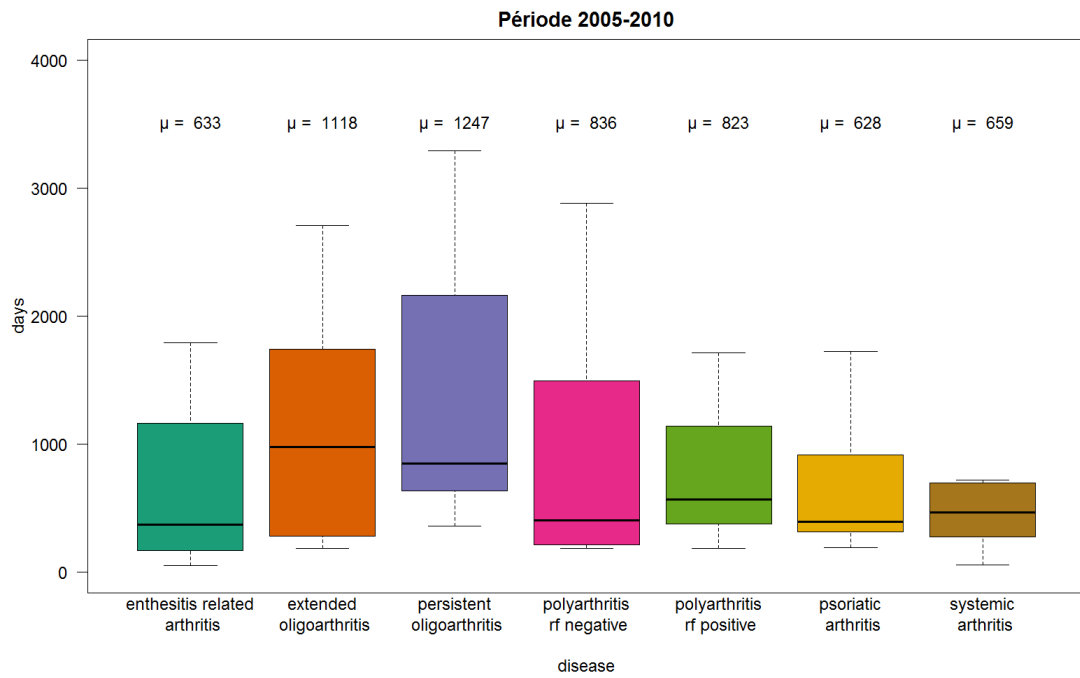


Figure 2c : Période de 2005 à 2010 (n= 105)

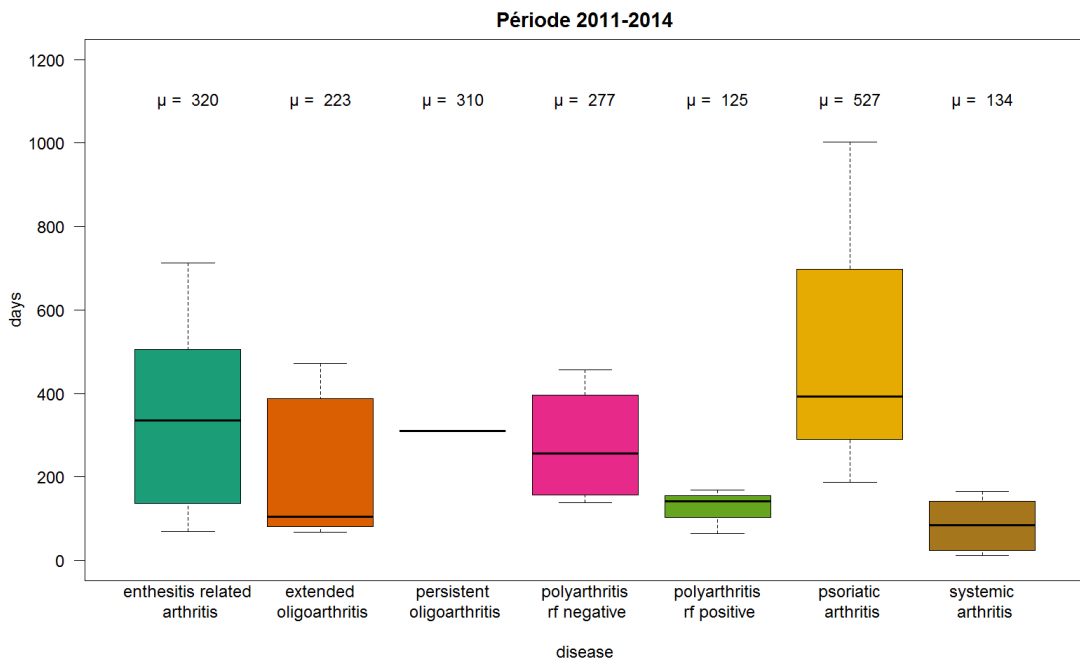


Figure 2d : Période de 2011 à 2014 (n= 45)

Figure 2a : le collectif de patients était plus petit et le délai d'introduction du 1<sup>er</sup> AB était supérieur à 5 ans pour tous les types d'AJI.

Figure 2b : l'arthrite psoriasique et la polyarthrite FR positif avaient le délai le plus court (< 1000 jours) avant l'utilisation d'un AB, alors que l'oligoarthrite persistante et la polyarthrite FR négatif avaient le délai le plus prolongé. À noter que les formes d'AJI oligoarticulaires avaient une grande variabilité quant à l'utilisation des AB.

Figure 2c : la polyarthrite FR positif, l'arthrite psoriasique et l'arthrite systémique avaient un délai d'introduction d'AB compris entre 1.5 et 2.5 ans. De plus, la variabilité de prise en charge en terme thérapeutique était moins grande par rapport aux autres catégories d'AJI.

Figure 2d : le délai d'utilisation du 1er AB était plus court par rapport aux années précédentes, pour toutes les catégories d'AJI.

#### Répartition des différents types d'AJI

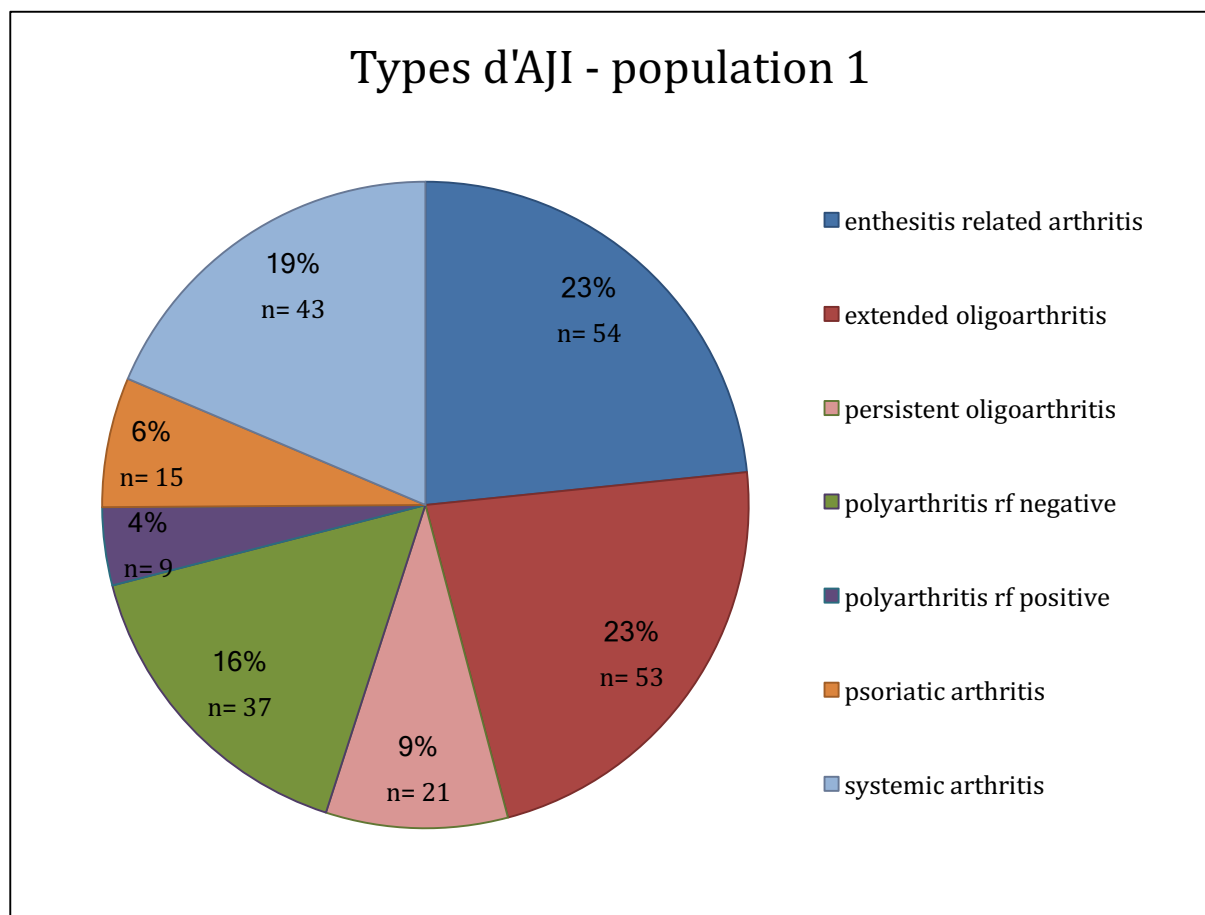


Figure 3 : Répartition des types d'AJI de la population du CHUV et de l'HFME - population 1 - patients traités par AB (n= 232)

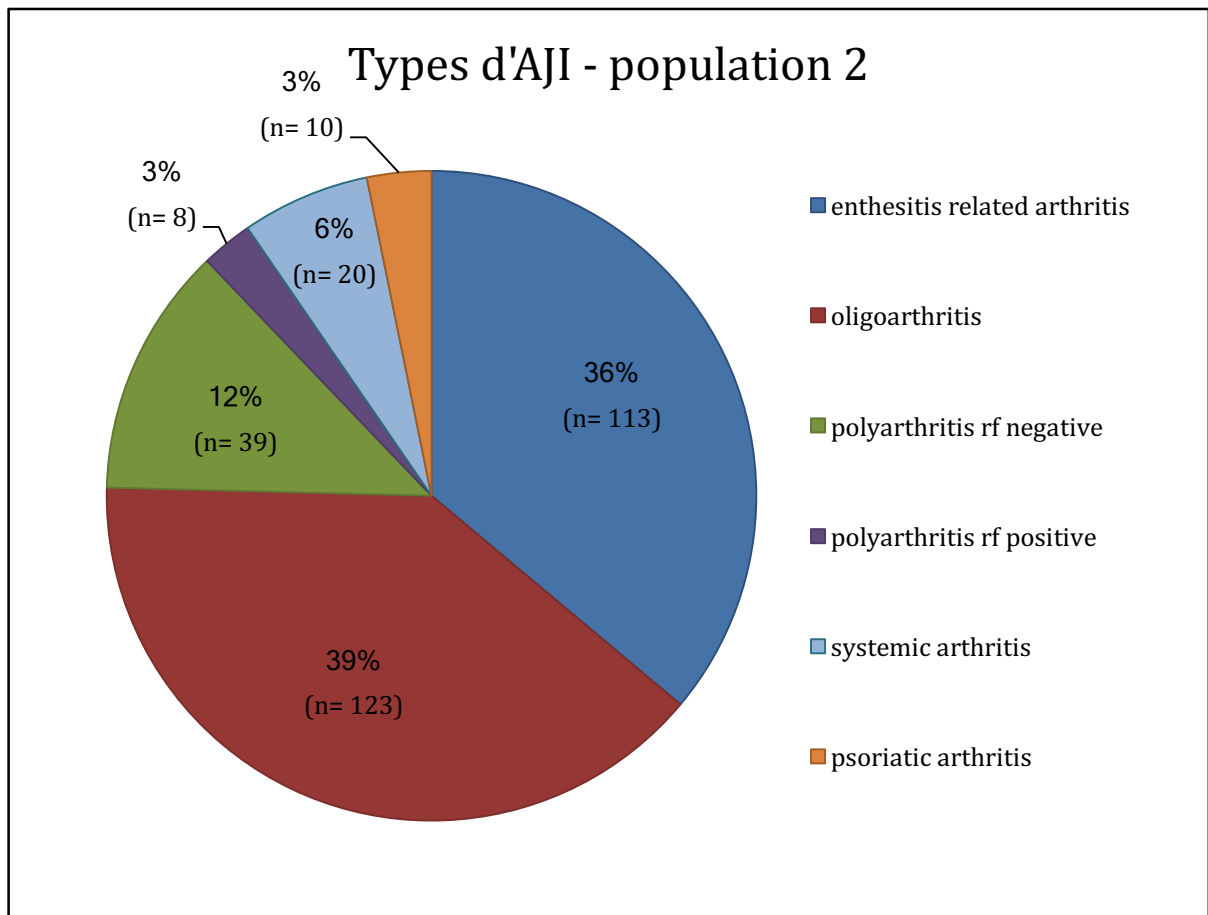


Figure 4 : Répartition des types d'AJI de la population du CHUV - population 2 – patients traités avec ou sans AB (n= 313)

Figures 3 et 4 : l'enthésite en rapport avec une arthrite représentait 36% au sein de la population 2 versus 23% dans la population traitée avec AB. La proportion d'arthrite systémique était près de 3 fois plus importante dans la population traitée par AB par rapport à la population standard (population 2).

### Effets indésirables reportés au CHUV et à l'HFME

Les EI totaux reportés durant le suivi de la cohorte étaient de 109 événements (Figure 5), dont 28 étaient graves. Il y avait proportionnellement plus d'EI graves à Lyon qu'à Lausanne (21 à Lyon versus 7 à Lausanne).

Gravité des EI au CHUV et à l'HFME

	graves CHUV	graves Lyon	non graves CHUV	non graves Lyon	graves Total	non graves Total
Abatacept	0	0	1	0	0	1
Adalimumab	3	3	13	3	6	16
Anakinra	0	3	2	0	3	2
Canakinumab	0	3	2	1	3	3
Etanercept	2	8	18	5	10	23
Tocilizumab	2	4	26	4	6	30
Infliximab	0	0	5	1	0	6
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>21</b>	<b>67</b>	<b>14</b>	<b>28</b>	<b>81</b>

Figure 5 : Nombre d'EI graves et non graves reportés au CHUV et à l'HFME pour chaque AB

Tous les EI, quel que soit le lien avec le traitement ont été comptabilisés.

### Effets indésirables graves reportés au CHUV et à l'HFME

Les EI avec un lien au traitement par AB peu probable ou non lié n'ont pas été décrits ci-dessous.

**Etanercept** : 10 cas d'EI graves enregistrés (dont 1 cas qui n'était pas lié au traitement par AB) : Pneumonies qui avaient nécessité une hospitalisation (2). Autres troubles infectieux qui avaient nécessité une intervention (2) : antibiothérapie pour une amygdalite bactérienne et un anti-viral pour traiter un

zona. Affection inflammatoire gastro-intestinale (2) : une suspicion de maladie de Crohn qui a été considérée comme une incapacité de vivre de manière normale et une maladie de Crohn avérée qui avait nécessité une hospitalisation et une intervention (biopsie).

Infection du tissu cutané et sous-cutané (1) : abcès péri-anal qui avait nécessité une hospitalisation et une intervention chirurgicale. Lymphome de Hodgkin (1) qui avait nécessité une intervention. Signes et symptômes gastro-intestinaux (1) qui avaient nécessité une intervention et une hospitalisation pour une surveillance et réhydratation intraveineuse.

**Tocilizumab** : 6 cas graves enregistrés (dont 3 événements étaient peu probables ou non liés au traitement par AB) :

Trouble allergique (1) : choc anaphylactique qui avait nécessité une hospitalisation, une intervention (administration d'antihistaminique) et qui était considéré comme une incapacité de vivre de manière normale.

Affection des os (1) : ostéoporose et tassement vertébral qui avait nécessité une intervention.

Coagulopathie et diathèse hémorragique (1) : thrombose de la veine cave inférieure et la veine sous-clavière qui avait nécessité une intervention.

**Adalimumab** : 6 cas graves enregistrés (dont un événement n'est pas lié au traitement par AB) :

Réaction au site d'administration (1) qui avait nécessité une intervention. Anomalie des leucocytes (1) qui avait nécessité une hospitalisation. Trouble allergique (1) qui avait nécessité une intervention. Affection dermique et épidermique (2) : psoriasis paradoxal qui avaient nécessité une intervention.

**Anakinra** les 3 cas graves décrits ont été considérés comme non liés au traitement par AB.

**Canakinumab**, 3 cas graves décrits (dont un événement non lié au traitement par AB) :

Infection et inflammation du SNC (1) : méningite qui avait nécessité une hospitalisation et une intervention. Autre trouble infectieux (1) : zona qui avait nécessité une intervention et une hospitalisation.

Figure 6 : Les infections représentaient 51% des EI, suivies des affections du système nerveux central (11%), des affections gastro-intestinales (9%) et des troubles généraux et anomalies au site d'administration (7%).

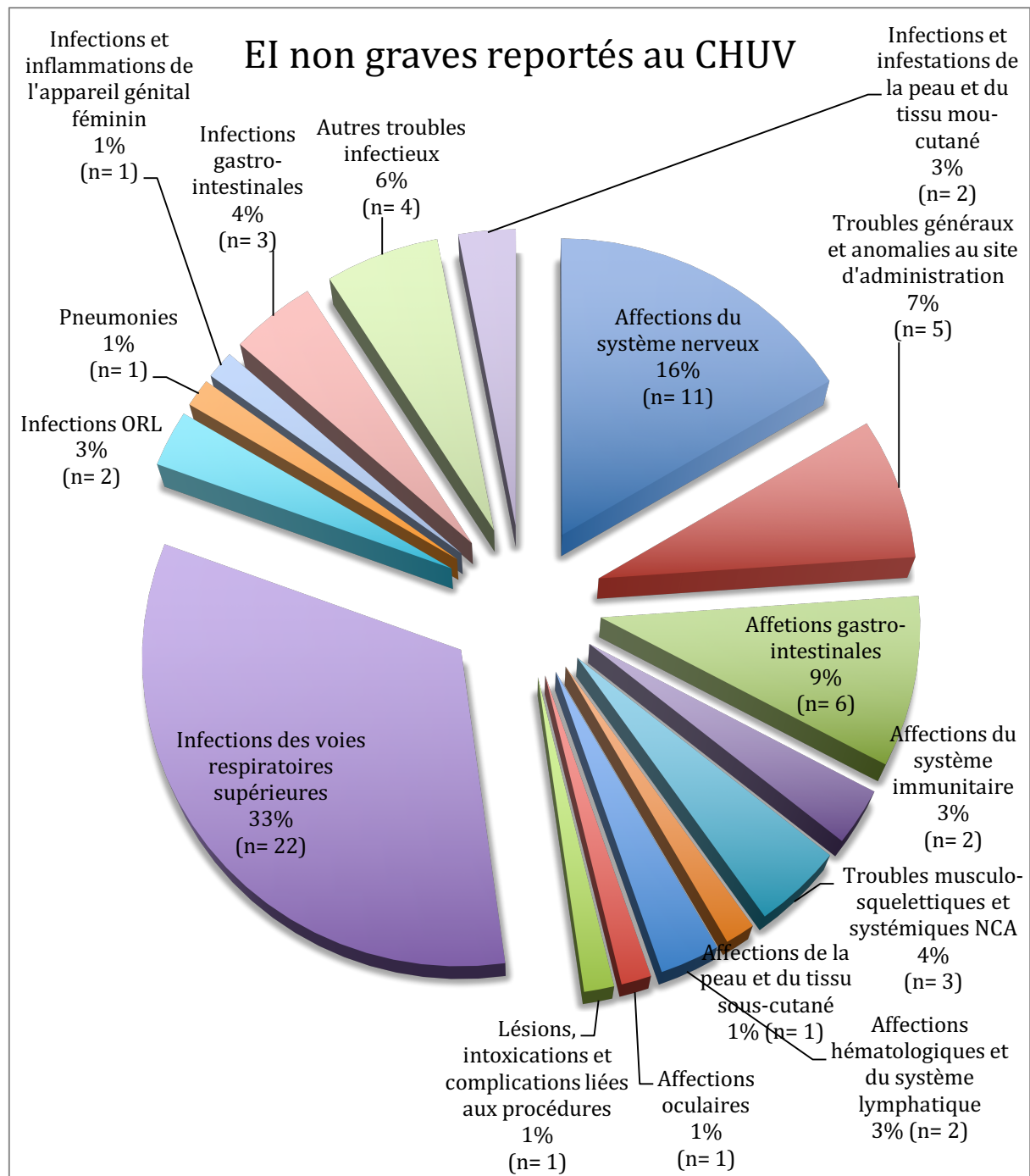


Figure 6 : EI non graves reportés au CHUV (n= 67)



Figure 7 : À l'HFME, les infections représentaient 65% des EI, suivies des troubles généraux et anomalies au site d'administration (14%).

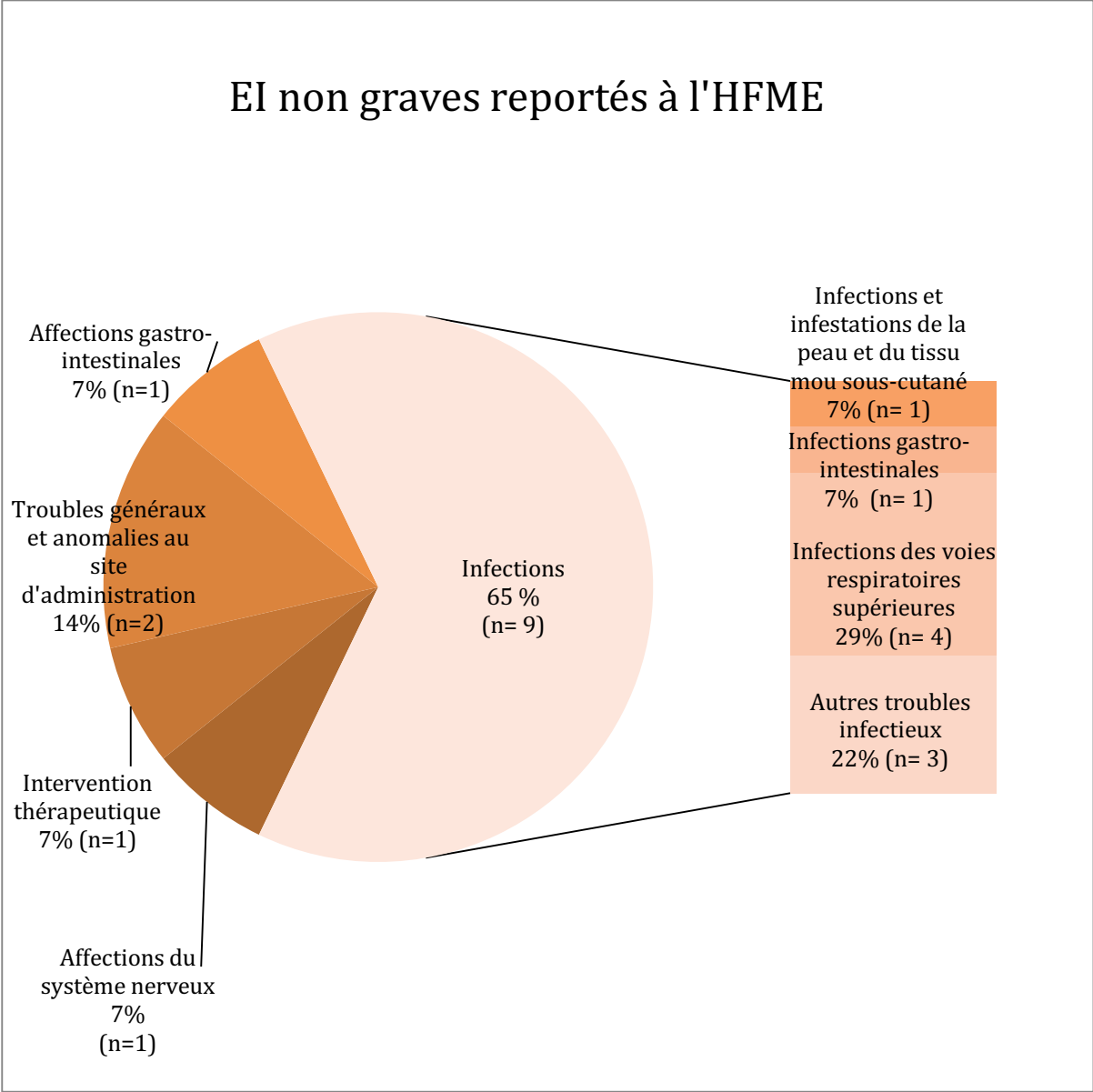


Figure 7 : EI non graves reportés à l'HFME (n= 14)

### Intensité des effets indésirables reportés au CHUV et à l'HFME

Figure 8 : plus de 2/3 des EI reportés étaient de faible intensité, alors que les EI sévères et très sévères représentaient 7% des EI totaux. Figure 9 : les EI sévères et très sévères représentaient près de 50% des EI totaux.

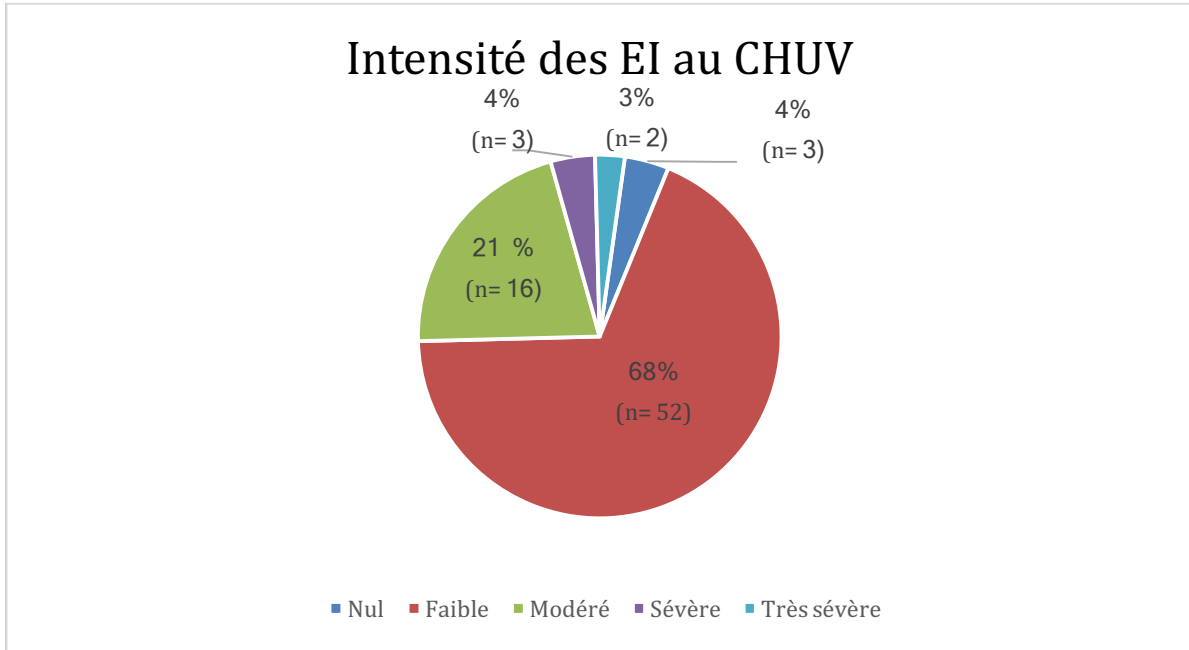


Figure 8 : Intensité des EI reportés au CHUV (n= 76)

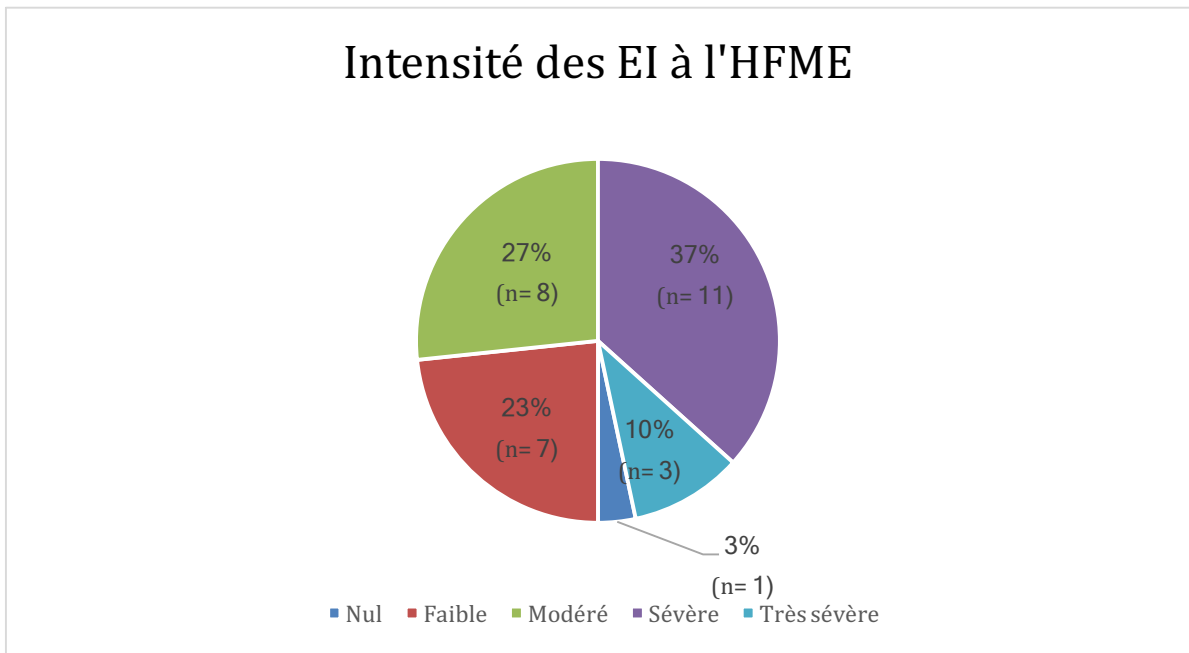


Figure 9 : Intensité des EI reportés à l'HFME (n= 30)

## Exposition aux AB et incidence des EI au CHUV et à l'HFME

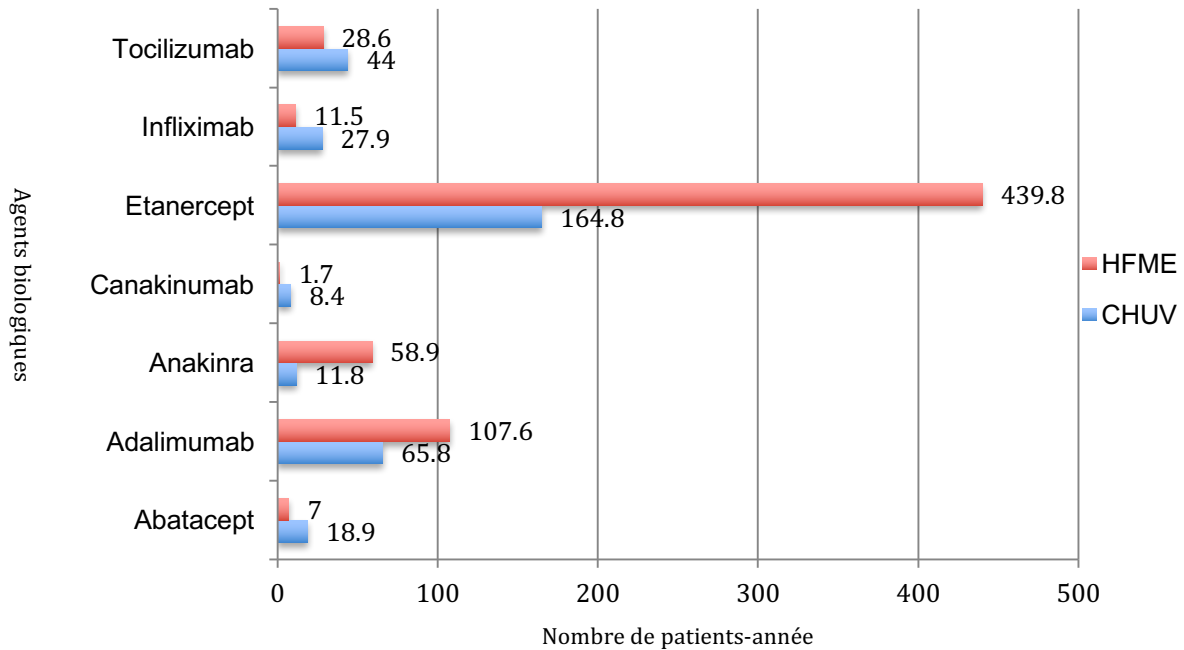


Figure 10 : Temps d'exposition aux AB au CHUV et à l'HFME

L'exposition à l'etanercept était de loin la plus importante dans les 2 Centres (Figure 10). L'exposition à l'etanercept, l'anakinra et l'adalimumab était plus longue à l'HFME. Alors que le temps d'exposition au tocilizumab, infliximab, canakinumab et abatacept était plus important au CHUV.

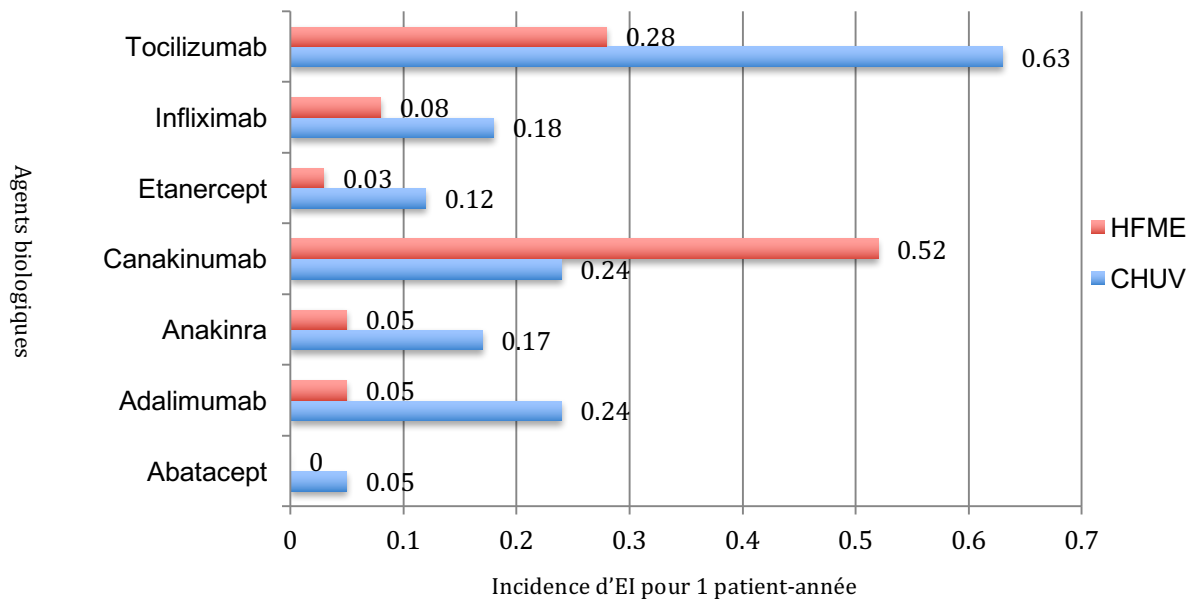


Figure 11 : Incidence d'EI pour 1 patient-année au CHUV et à l'HFME

À l'HFME, les traitements de canakinumab et tocilizumab avaient le taux d'incidence d'EI le plus important avec 0.52 et 0.28 pour 1 patient-année respectivement. Au CHUV le tocilizumab (0.65 EI), le canakinumab (0.24 EI) et l'adalimumab (0.24 EI) avaient les incidences d'EI pour 1 patient-année les plus importantes (figure 11).

### Lien de causalité entre l'EI et le traitement par AB

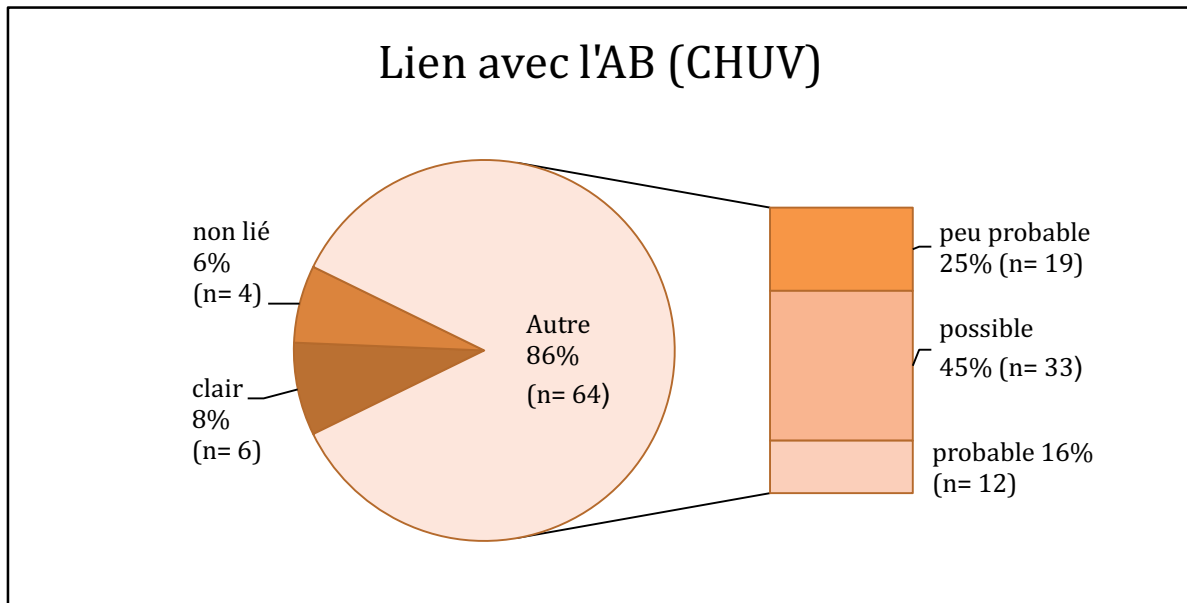


Figure 12 : Lien de causalité entre l'EI et l'AB au CHUV (n= 74)

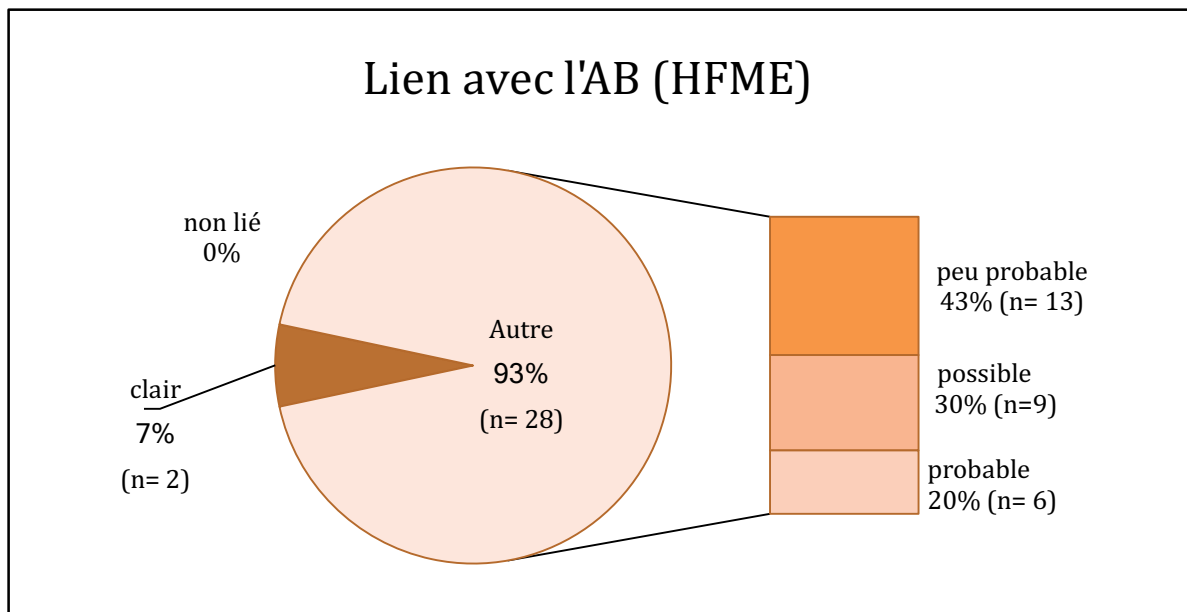


Figure 13: Lien de causalité entre l'EI et l'AB à l'HFME (n= 30)

Figures 12 et 13 : pour la plupart des EI enregistrés, le lien avec l'AB était possible ou peu probable : ceux-ci représentaient 70% au CHUV et 73% à

l'HFME. Les EI qui avaient un lien clair avec l'AB ne représentaient qu'une faible proportion (7% à l'HFME et 8% au CHUV).

## Discussion

Pour rappel, les données utilisées dans ce travail sont des données rétrospectives. Par conséquent, les résultats obtenus découlent directement de la qualité des dossiers médicaux et la façon dont les EI sont reportés. Il est important de noter qu'il y a un grand nombre de données manquantes dans ce travail, principalement les données liées aux EI, ceci est dû à des informations inexistantes ou incomplètes des dossiers médicaux.

Actuellement les données sont reportées de façon prospective lors de la consultation par le médecin référent. La plateforme de la JIRcohorte a été améliorée entre-temps afin de rendre la récolte de certaines informations obligatoires.

Dans ce travail, nous avons évalué le temps moyen écoulé entre le moment où le diagnostic d'AJI est posé et le moment où le premier traitement par AB est introduit en fonction du type d'AJI et de l'année du diagnostic. Nous avons constaté, et ce pour tous les types d'AJI, que le délai avant l'introduction du 1er AB est réduit au fil des années à Lausanne comme à Lyon. Ceci se remarque d'autant plus en passant de la période allant de 2000-2004 à la période entre 2005-2010. Il y a en effet plus de recul par rapport à l'utilisation des anti-TNF et la mise sur le marché d'autres AB tels que le Tocilizumab et le Canakinumab qui ont changé la prise en charge de la forme systémique et polyarticulaire réfractaire [6, 7]. De ce fait, plus de patients sont traités par AB et reçoivent plus précocement un AB dans le décours de leur maladie. Il serait intéressant par la suite de connaître la raison d'introduction de l'AB : est-ce par échec des traitements précédents, une maladie non contrôlée ou est-ce que l'AB est introduit en 1ère ligne même en cas de faible activité de la maladie, ce qui signerait un changement dans les pratiques médicales.

Les AJI systémiques, polyarticulaires FR positif et arthrites psoriasiques ont tendance à être traitées plus précocement par un AB. Pour les deux premières formes, cela correspond à une maladie en général plus sévère que les autres formes d'AJI [8]. Les AJI avec une atteinte oligoarticulaire ou polyarticulaire FR négatif sont traitées plus tardivement et avec une variabilité dans le délai d'utilisation des AB qui est plus grande. Le traitement de 1ère ligne étant des traitements conventionnels avec une réponse et une tolérance qui est patient-dépendante et qui définit la prise en charge thérapeutique. De plus le groupe d'AJI polyarticulaire FR négatif est hétérogène et fait l'objet de discussions : il regroupe les AJI polyarticulaires FR négatif avec une atteinte symétrique et des AJI semblables aux oligoartrites extensives avec des ANA (anticorps

anti-nucléaire) positifs, une atteinte asymétrique qui ont une évolution clinique différente.

Plusieurs autres facteurs influencent ce délai d'utilisation des AB et n'ont pas pu être analysés dans ce travail, en particulier l'évolution de l'activité de la maladie au cours du temps, non rapportée pour la partie rétrospective.

Les facteurs pouvant influencer ce délai peuvent être intrinsèques au patient ou à la maladie elle-même, liés à l'institution et liés à l'environnement social de l'enfant.

Pour ce qui est des facteurs intrinsèques au patient, il faut mentionner le type d'AJI, le score d'activité de la maladie, la réponse aux traitements reçus au préalable et leur tolérance.

Des facteurs sociaux et environnementaux peuvent influencer la qualité de prise en charge des enfants atteints d'AJI. L'accord des parents avant de débiter un traitement ou leur collaboration pour signaler tout EI suite à l'initiation d'un nouveau traitement est variable d'une famille à l'autre.

La répartition des types d'AJI dans la population traitée par AB versus la population traitée par traitements conventionnels et/ou AB est globalement similaire, hors mis les arthrites systémiques qui représentent près de 2 fois la proportion connue dans la littérature [9] car elle est plus volontiers traitée par AB.

Le Centre de rhumatologie pédiatrique du CHUV reporte quantitativement plus de 2 fois plus d'EI totaux qu'à l'HFME (74 au CHUV versus 35 à l'HFME).

La première question à se poser est de savoir quelle est la durée d'exposition aux traitements dans les deux Centres : on constate que l'exposition au tocilizumab, à l'infliximab, au canakinumab et à l'abatcept est plus longue au CHUV qu'à l'HFME.

Cependant, l'incidence d'EI est toujours plus importante au CHUV pour tous les AB, malgré une exposition plus conséquente à Lyon, excepté pour le canakinumab.

Le deuxième point à vérifier est le lien de causalité entre les AB et les EI dans les 2 Centres ; autrement dit est-ce qu'un Centre reporte plus d'EI peu probables ou non liés au traitement ?

Concernant les EI non liés, on constate que le CHUV en reporte 6% (n=5) alors que l'HFME aucun. Pour ce qui est des EI peu probables ; l'HFME en reporte 43% alors que le CHUV en reporte seulement 25%. L'HFME a tendance à enregistrer plus d'EI peu liés aux traitements par AB par rapport au CHUV.

Concernant les types d'EI non graves reportés dans les deux Centres, les infections représentent plus de 50% des événements. Les autres principaux EI sont les suivants : affections neurologiques (essentiellement des céphalées et des vertiges), troubles généraux et anomalies au site d'administration (tels que des états fébriles, éruptions cutanées, rougeurs et douleurs au site d'administration), affections gastro-intestinales (telles que des nausées et douleurs abdominales). La répartition des différents EI au sein même des Centres est globalement similaire dans les deux Centres. Il y a une incidence plus élevée d'affections neurologiques au CHUV ce qui présuppose que tous les cas de céphalées sont systématiquement reportés. Il n'y a pas une catégorie spécifique d'EI qui est surreprésentée au CHUV, pas même au sein des infections. Il y a par contre une tendance générale au CHUV à enregistrer tout EI banal potentiellement lié au traitement.

Concernant l'intensité des EI ; au CHUV plus de 60% des EI sont de faible intensité alors qu'à l'HFME la majorité des EI reportés sont d'intensité sévère (37%). Cette différence marquée entre les deux centres peut être expliquée en partie par une utilisation différente de la base de données : au CHUV la JIR cohorte est utilisée comme dossier médical et est par conséquent le seul moyen de documenter des éléments importants de la consultation tels que des EI, d'où une tendance à enregistrer beaucoup d'EI de faible intensité.

Les EI graves reportés dans les deux Centres ont à juste titre été considérés comme étant graves ce qui justifie leur enregistrement dans la base de donnée JIR. La prévalence des EI graves plus importante à Lyon ne peut être expliquée par un temps d'exposition au traitement plus long. Par contre, sur 9 EI peu probables ou non liés aux traitements ; 6 proviennent de l'HFME. Il faudrait regarder à plus long terme et avec un collectif de patients plus important si cette tendance à enregistrer des EI graves non liés aux traitements à l'HFME se confirme.

## Conclusion

Le délai d'introduction du 1er traitement par AB dépend de plusieurs facteurs notamment du type d'AJI et de l'année diagnostic. Le délai avant l'utilisation du 1er AB est plus court en fil des années. Il serait intéressant de prendre en considération par la suite tous les autres facteurs qui peuvent influencer ce délai, notamment la sévérité de la maladie.

Cette étude rétrospective faite sur deux Centres de rhumatologie pédiatrique a permis de mettre en évidence une divergence dans la façon d'enregistrer les EI dans la plateforme JIR au CHUV et à l'HFME. La grande proportion d'EI liés aux traitements par AB retrouvée au CHUV est probablement due à l'inclusion de tous les symptômes indésirables présentés par les patients, même ceux

d'intensité faible, voire nulle. Les deux Centres n'ont ainsi pas les mêmes critères d'inclusion des EI.

Pour pallier à ce biais, il faut uniformiser les critères d'enregistrement des EI aux traitements sur la JIR : entrer uniquement les EI graves et les EI non graves mais très sévères, sévères ou modérés. Le but étant de réduire l'enregistrement des EI qui n'ont aucune conséquence déterminante sur le pronostic ou ceux dont les symptômes sont mineurs et peuvent être dus à plusieurs facteurs confondants (l'utilisation de traitements conventionnels en parallèle notamment).

## Références bibliographiques

[1] Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis : hitting the target. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):290–300.

[2] Otten MH, Anink J, Prince FHM, Twilt M, Vastert SJ, ten Cate R, et al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jul;74(7):1379–86.

[3] Tarkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jul;54(7):1170–6.

[4] Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, Xie F, Chen L, Bemrich-Stolz CJ, et al. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1263–71.

[5] Horneff G. Safety of biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Jul;14(7):1111–26.

[6] Xavier RM, Machado SH. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017 Mar 6;0(ja):null.

[7] Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1110–7.

[8] Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1854–60.

[9] Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):56–9.



## Bibliographie

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - CTCAE\_4.03\_2010-06-14\_QuickReference\_5x7.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2015]. Disponible sur: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)

Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW. Update on the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013 Aug;13(4):337–46.

Hügler B, Horneff G. The role of synthetic drugs in the biologic era: therapeutic strategies for treating juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(5):703–14.

Kessler EA, Becker ML. Therapeutic advancements in juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014 Apr;28(2):293–313.

Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, Snegireva LS, Kornishina TL, Chikova IA, et al. Successful treatment with tocilizumab every 4 weeks of a low disease activity group who achieve a drug-free remission in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:4.

Pacharapakornpong T, Vallibhakara SA-O, Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Comparisons of the outcomes between early and late tocilizumab treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2017 Feb;37(2):251–5.

Riebschleger MP, Van Mater HA, Cohn LM, Clark SJ. Prescription patterns for children with juvenile idiopathic arthritis in Michigan Medicaid: a comparison by prescriber type. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:38

Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, Kröger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2011 Sep;70(9):1605–12.

Wallace CA, Ringold S, Bohnsack J, Spalding SJ, Brunner HI, Milojevic D, et al. Extension study of participants from the trial of early aggressive therapy in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014 Dec;41(12):2459–65.

Wulffraat NM. A safety evaluation of canakinumab for the treatment of systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(12):1961–7.

Zhao Y, Wallace C. Judicious use of biologicals in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014 Nov;16(11):454.

## Abbréviations

AB : Agent Biologique  
ACR : American College of Rheumatology  
AINS : Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdiens  
AJI : Arthrite Juvénile Idiopathique  
ANA : Anticorps anti-nucléaire  
Anti-TNFalpha : Anti-Tumor Necrosis Factor alpha  
CHUV : Centre Hospitalier Universitaire Vaudois  
EI : Effets indésirables  
FDA : Food and Drugs Administration  
FR : Facteur Rhumatoïde  
HFME : Hôpital Femme Mère Enfant de Lyon  
ILAR : International League of Associations for Rheumatology  
IL-1,-6 : Interleukine-1,-6  
IPP : Identifiant Permanent du Patient  
MeDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities  
OMS : Organisation mondiale de la Santé  
SOC : System Organ Class  
SWGPR : Swiss Working Group for Paediatric Rheumatology