



ROYAUME DU MAROC
Université Mohammed V - Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie
RABAT



Année 2021

N°: MM0412021

MÉMOIRE DE MASTER

MASTER DE « BIOTECHNOLOGIE MÉDICALE »

OPTION: « BIOMÉDICALE »

Intitulé

EFFICACITE ET TOLERANCE DES BIOTHERAPIES DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES ET RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'ENFANT A L'HOPITAL DE L'ENFANT DE RABAT

Soutenu publiquement le 16 novembre 2021 par :

Rania MOURCHID

Devant le jury composé de :

Pr. THIMOU IZGUA Amal, CHU Hôpital des enfants de Rabat, Président

Pr. SERRAGUI Samira, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Encadrant

Pr. CHKIRATE Bouchra, CHU Hôpital des enfants de Rabat, Co-encadrant

Pr. OUADGHIRI Mouna, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Examineur

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A ma chère mère Bakri Amal

*Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une mère spéciale dont j'ai la fierté d'être la fille.
tes encouragements m'ont été d'un grand secours pour bien mener à mes études.*

A mon cher père Mourchid Mohamed

*l'exemple que j'admire, pour toutes les peines et les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.
J'espère que tu trouveras ici dans ce modeste travail le fruit de tant de sacrifices.*

A mes sœurs Fatim zehra, Hiba, Hajar et Doha

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

Remerciements

*J'adresse mes profonds remerciements à **Pr. Azzedine IBRAHIMI**, directeur du Master « Biotechnologie médicale- Option Biomédicale », pour ses efforts, et pour le temps qu'il a pu consacrer afin d'assurer la formation de notre promotion.*

*Je veux bien remercier mon encadrante **Pr. SERRAGUI Samira**, professeur de pharmacologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat (FMPR), car elle m'a acceptée et formée dans son équipe. Son sérieux, sa gentillesse et les précieux conseils qu'il nous a prodigués, sa patience et sa confiance à notre égard ont joué un rôle déterminant dans la réalisation de ce travail. Je lui adresse mes sincères remerciements. Merci pour l'attention que vous m'avez donnée pour suivre l'avancement de ce travail, malgré vos occupations professionnelles.*

***Pr. CHKIRATE Bouchra** professeur de pédiatrie, service de pédiatrie IV Je vous serai toujours reconnaissante d'avoir m'accueillir au service pédiatrie 4 à l'hôpital des enfants de Rabat. Afin de mener à bien mon projet de fin d'études et de m'encadrer patiemment et gentiment dans votre vie pleine d'occupations professionnelles, je vous demande de trouver ici ma plus sincère gratitude et mon profond respect.*

***Pr. THIMOU IZGUA Amal**, Professeur de Pédiatrie Néonatalogie. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Je la remercie pour sa disponibilité et pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de ma soutenance. Veuillez trouver ici ma profonde et sincère reconnaissance.*

*Mes sincères reconnaissances à **Pr. Mouna OUADGHIRI**, professeur et coordinatrice du Master « Biotechnologie médicale- Option Biomédicale » à la Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat (FMPR). Je la remercie pour sa disponibilité, ses efforts. Veuillez trouver ici ma profonde et sincère reconnaissance.*

Liste des abréviations

AC : Anticorps.

ACR : American College of Rheumatology.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

AJI : Arthrite juvénile idiopathique.

AJIS : Arthrite juvénile idiopathique systémique.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

Anti-IL1 : Anti-Interleukine 1.

Anti-IL6 : Anti-interleukine 6.

ACRpédi : American College of Rheumatology pédiatrique.

AS : Arthrite systémique.

ATB : Antibiotique.

AJI : Arthrite juvénile idiopathique.

CHAQ : Childhood health assessment questionnaire.

CMIM : Caisse Mutualiste Interprofessionnelle Marocaine.

CNOPS : Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale.

CNSS : Caisse Nationale de Sécurité Sociale.

DAS 28 : Disease activity score

ETN : Etanercept

EVA : Évaluation visuelle analogique.

FAR : Forces Armées Royales.

FMF : Fièvre méditerranéenne familiale.

FR : facteur rhumatoïde.

g/l : gramme par litre

HER : hôpital d'enfant de Rabat.

IDR : Intradermo-réaction.

IL-1 : Interleukine-1.

ILAR : International League of Association of Rheumatologists.

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineux

MDC : Médicament

Mg/j : milligramme par jour.

Mm : millimètre.

MMP: Métalloprotéases matricielles

mm³ : millimètre cube.

MTX : Méthotrexate.

PK : Pharmacokinetic

PNN : Polynucléaires neutrophiles.

Pr : Professeur.

RAS : Rien a signer

SC : Sous-cutanée.

SG : Score de GIANNINI.

SPJ : Spondylarthrite juvénile

TNF : Tumor necrosis factor.

Liste des figures

Figure 01 : Inflammation de la membrane synoviale.....	4
Figure 02 : Destruction ostéo-cartilagineuse.....	5
Figure 03 : Principales cibles des biothérapies du système immunitaire.....	10
Figure 04 : un schéma résumant la prise en charge des AJI.....	19
Figure 05 : Répartition des malades selon l'âge du diagnostic	26
Figure 06 : Répartition des patients en fonction du sexe.....	27
Figure 07 : Répartition des patients en fonction du type de la pathologie	28
Figure 08 : Classification des patients en fonction de l'origine géographique.....	29
Figure 09 : Répartition des patients selon le type de mutuelle.....	30
Figure 10 : Répartition des patients selon le score de giannini	35
Figure 11 : Classification des EI en fonction des biotherapies.....	42
Figure 12 : Classification des EI en fonction des systèmes touchés.....	43

Liste des tableaux

Tableau 01 : Le diagnostic de l’AJI selon les critères de l’ILAR 2001.....	6
Tableau 02 : Critères pédiatriques de Yalcinkaya pour la FMF	7
Tableau 03 : Consensus classification of pediatric Behcet’s Disease.....	7
Tableau 04 : Etanercept.....	10
Tableau 05 : Adalimumab	11
Tableau 06 : Infliximab.....	12
Tableau 07 : Anakinra	12
Tableau 08 : Tocilizumab.....	13
Tableau 09 : Paramètres pharmacocinétiques générales des biothérapies.....	14
Tableau 10 : Paramètres pharmacodynamiques générales des biothérapies.....	15
Tableau 11 : les traitements chimiques reçus avant la biothérapie.....	31
Tableau 12 : Répartition des patients en fonction des biothérapies et de la pathologie.....	34
Tableau 13 : Un tableau résumant les effets indésirables	36
Tableau 14 : Classification des effets indésirables en fonction de la pathologie.....	39
Tableau 15 : Classification des EI en fonction de la date d’apparition.....	41
Tableau 16 : Classification des grades de gravité des effets indésirables selon l’OMS.....	43
Tableau 17 : Conséquences de la survenue de l’EI : pronostic vital, abandon du traitement.....	45
Tableau 18 : Gestion des EI léger.....	46
Tableau 19 : Gestion des EI modéré.....	47
Tableau 20 : Gestion des EI sévère.....	47

Table des matières

Partie bibliographique	
I. Introduction	1
II. Les arthrites juvéniles idiopathiques	2
1. Etiologie	2
2. Epidémiologie	2
3. Physiopathologie	2
4. Formes cliniques d’AJI	5
III. Diagnostic	5
IV. Prise en charge thérapeutique des AJI	6
1 Objectifs	6
2 Traitements médicamenteux	6
2.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	7
2.2 La corticothérapie	7
2.3 Le méthotrexate	7
3. La biothérapie	8
3.1 Aperçu historique	8
3.2 Traitement antagoniste du TNF	9
3.2.1. Etanercept (Enbrel®)	9
3.2.2 Adalimumab (Humira®)	9
3.2.3. Infliximab (Remsima®)	10
3.3 Traitement antagoniste de IL1 et IL6 :	11
3.3.1. Anakinra (Kineret®)	11
3.3.2 Tocilizumab (Actemra®)	11
3.4 Propriétés pharmacocinétiques générales des biothérapies	12
3.5 Propriétés pharmacodynamiques générales des biothérapies	13
V. Efficacité des biothérapies	14
VI. Principaux effets indésirables des biothérapie	14
1 La fréquence des effets indésirables : les Anti TNF alpha	14
1.1 Réactions fréquentes	14
1.2 Réactions rares ou très rares	14
2. La fréquence des effets indésirables : les Anti IL 1	15
2.1 Réactions fréquentes	15
2.2 Réactions rares	15
3. La fréquence des effets indésirables : les Anti IL 6	15

3.1 Réactions fréquentes	15
3.2 Réactions rares ou très rares.....	16
VII. Particularité concernant la biothérapie ..	17
1. Contre-indications	18
2. Précaution d'emploi.....	18
3. Évaluation du rapport bénéfice/risque	18
4. Évaluation de l'efficacité du traitement	19
Partie pratique	
VIII. Patients et méthodes.....	18
1. Matériels d'étude.....	21
1.1 Type d'étude.....	21
1.2 Les critères d'inclusion des patients.....	21
1.3 Les critères d'exclusion des patients.....	22
1.4 Collecte des données.....	22
1.5 Recueil des données.....	22
IX. Résultats.....	23
1. Données épidémiologiques.....	23
1.1 Nombre de patients.....	23
1.2 Age des patients recevant la biothérapie.....	23
1.3. Selon le sexe	24
1.4 Répartition des patients selon la pathologie.....	25
1.4. Origine géographique.....	26
1.5. Selon l'assurance médicale.....	27
2. Traitements reçus avant la biothérapie.....	28
3. la biothérapie.....	29
3.1 Âge de début de biothérapie	29
3.2 Molécules utilisées	30
3.4 Efficacité : Répartition des patients en fonction du score de Giannini après 6 mois de traitement	32
3.5 la tolérance.....	32
3.5.1 Classification des effets indésirables en fonction de la pathologie et en fonction des molécules utilisées	37
3.5.2 Classification des EI en fonction des systèmes-organes touchés.....	38
3.5.3 Classification des EI en fonction de la date d'apparition.....	39
3.5.4 Classification des EI en fonction de leur gravité.....	40
3.5.5 Conséquences de la survenue de l'EI : pronostic vital, changement de molécule	42

3.5.6 Gestion de l'EI : Traitement de l'EI, changement de molécule.....	43
X. Discussion.....	45
XI. Conclusion.....	54
XII. Annexes.....	55
XIII. References.....	59
Résumé.....	65

Partie bibliographique

I. Introduction :

Les médicaments issus de la biotechnologie ont bouleversé la prise en charge des maladies rhumatismales inflammatoires chroniques juvéniles, notamment dans les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)(1)(2) en prévenant les dégâts sur le long terme, et en améliorant la qualité de vie (3).

Des outils de mesure de l'activité clinique continuent à évoluer dans les maladies rhumatologiques pédiatriques(4), l'efficacité des biothérapies est établie pour certaines maladies, dont les maladies auto-inflammatoires (5) et l'AJI, particulièrement pour sa forme poly-articulaire et systémique (2).

Les biothérapies sont administrées à long terme. Afin d'atteindre la meilleur contrôle de l'activité clinique, ou même la rémission des maladies inflammatoires juvéniles, les stratégies thérapeutiques associent d'autres traitements immunosuppresseurs aux biothérapies tels que les AINS (6,7)

Le challenge actuel en rhumatologie pédiatrique est de quantifier les profils de tolérance et d'efficacité de ces biothérapies, particulièrement dans les populations à risque, que représentent les patients avec exposition médicamenteuse multiples ou successives, ceux présentant des immuno-déficits associés.(7)

Le profil de tolérance et efficacité est différent pour chaque biothérapie, compte tenu de ses différences pharmacocinétiques et pharmacodynamique (7)

Et pour cela nous avons effectué cette étude pour évaluer et analyser l'efficacité et la tolérance des biothérapies dans les arthrites juvéniles idiopathiques et maladies inflammatoires chroniques au service pédiatrie 4 (secteur de rhumato-pédiatrie) à l'hôpital d'enfant de Rabat.

II. Les arthrites juvéniles idiopathiques:

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est un groupe d'arthrite inflammatoire idiopathique touchant les enfants de moins de 16 ans et durant six semaines ou plus.(8)

1. Etiologie

L'étiologie et les facteurs déclenchants de l'arthrite inflammatoire chronique dans l'AJI ne sont pas clairs. La réponse immunitaire anormale déclenchée par l'interaction entre les facteurs environnementaux d'individus génétiquement prédisposés peut en être responsable.(9) Plusieurs facteurs environnementaux d'exposition aux antibiotiques sont des risques potentiels. (9) Le rôle des micro-organismes tels que le Parvovirus B19, le virus d'Epstein-Barr, les Enterococcus, Chlamydia pneumoniae et les infections à Streptococcus n'est toujours pas concluant.(10)

2. Epidémiologie:

«Selon la conception de l'étude, le type de maladie et la zone géographique, la prévalence varie de 1,6 à 23 nouveaux cas pour 100 000 enfants et de 3,8 à 400 cas pour 100 000 enfants. (10) Dans une étude menée aux États-Unis et au Canada, la prévalence de l'AJI était de 0,041 à 0,061 pour 1 000 enfants. (11) Le taux d'incidence dans la population blanche fourni par la base de données de la population de l'Utah est de 1,2 pour 1 000 personnes. (12) Le risque relatif d'AJI chez les frères et sœurs est de 15 à 30» . (12)

« 560 cas d'arthrites juvéniles idiopathiques sont suivis et pris en charge en 2017 , seul 63 cas ont pu bénéficier d'un traitement par biothérapie ».(13)

3. Physiopathologie :

La physiopathologie de l'AJI comprend 3 phases (14).

Phase 1 : déclenchement de la maladie

Le déclenchement d'une arthrite juvénile idiopathique doit avoir des facteurs génétiques prédisposants.(14,15)

Nous avons trouvé un lien important entre l'AJI et les gènes du système immunitaire HLA :

En cas de mutation des gènes HLA, une déstabilisation du système immunitaire se produit. Cependant les prédispositions génétiques ne suffisent pas pour déclencher la maladie. (14,15)

Les facteurs environnementaux qui peuvent être impliqués sont des agents infectieux. Lorsque les facteurs génétiques et environnementaux sont les deux présent , ils activent une réaction immunitaire incontrôlée, qui produisent une réaction inflammatoire chronique de la membrane synoviale des articulations.(14,15)

Phase 2 : inflammation de la membrane synoviale

Les mécanismes de l'inflammation pathologique de la membrane synoviale sont les suivants :

Les monocytes, les neutrophiles et les lymphocytes T activés sont attirés sur le lieu de l'inflammation :

“Ils sécrètent en grande quantité des cytokines pro-inflammatoires, mais également un médiateur qui induit l'apparition de lymphocytes T (LT) auto-réactifs qui aggrave les réactions auto-immunes. (14,15,16)

L'IL-1 et le TNF α induit l'hyper prolifération des synoviocytes, conduisant au développement du pannus synovial (responsable de la douleur). Les synoviocytes sécrètent aussi du TNF α , des IL-1 et des IL-6 qui vont agir sur les lymphocytes T et par la suite une cascade d'activation de ce dernier s'activent.(14,15,16)

Les cytokines activent d'autre part les lymphocytes B , qui produisent des anticorps très caractéristiques de l'AJI : **les anticorps anti-nucléaires** (ou AAN), **le facteur rhumatoïde**, et **les anticorps anti-peptides citrullinés**”. (14,15,16)

“l'inflammation engendrée maintenant mène au progression de la vascularisation de la membrane synoviale, induite par la sécrétion de facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (ou VEGF). Cet processus contribue à l'épaississement de la membrane synoviale qui devient spongieuse” (16)

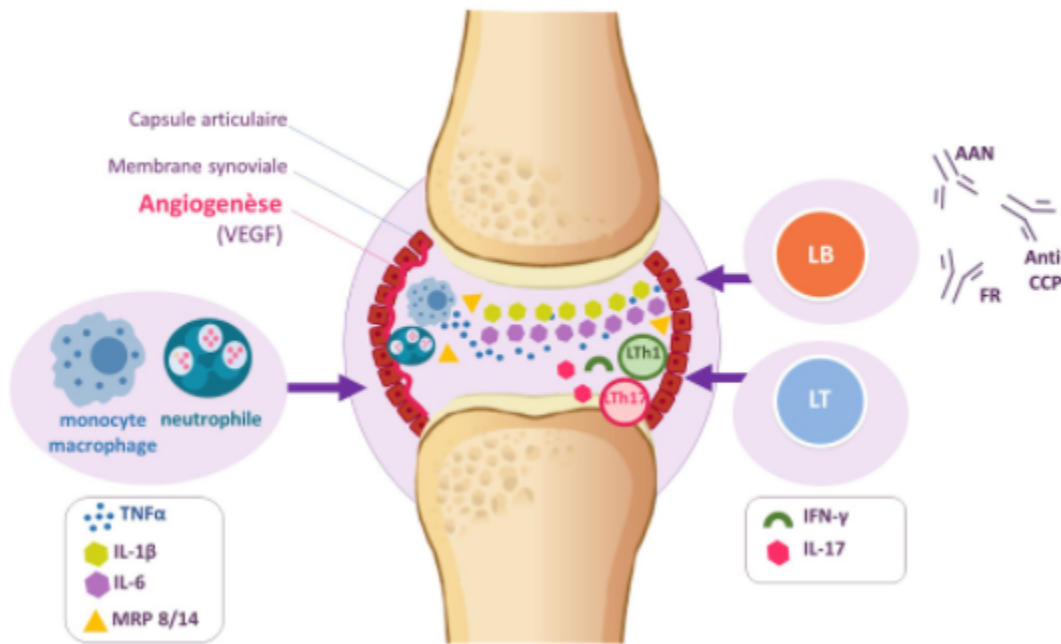


Figure 01 : Inflammation De la membrane synoviale (19)

Phase 3 : destruction ostéo-cartilagineuse

«l’AJI évolue vers le développement de graves lésions articulaires au niveau de l’os et du cartilage.»(15,17)

En effet, les cytokines sécrétées lors de l’inflammation vont induire ces lésions en agissant au niveau des ostéoclastes, cellules responsables de la destruction de l’os (12),(14)(15,17). Aussi que des chondrocytes, cellules composant le cartilage, produisent des MMP responsables de la destruction du cartilage ». (15,17)

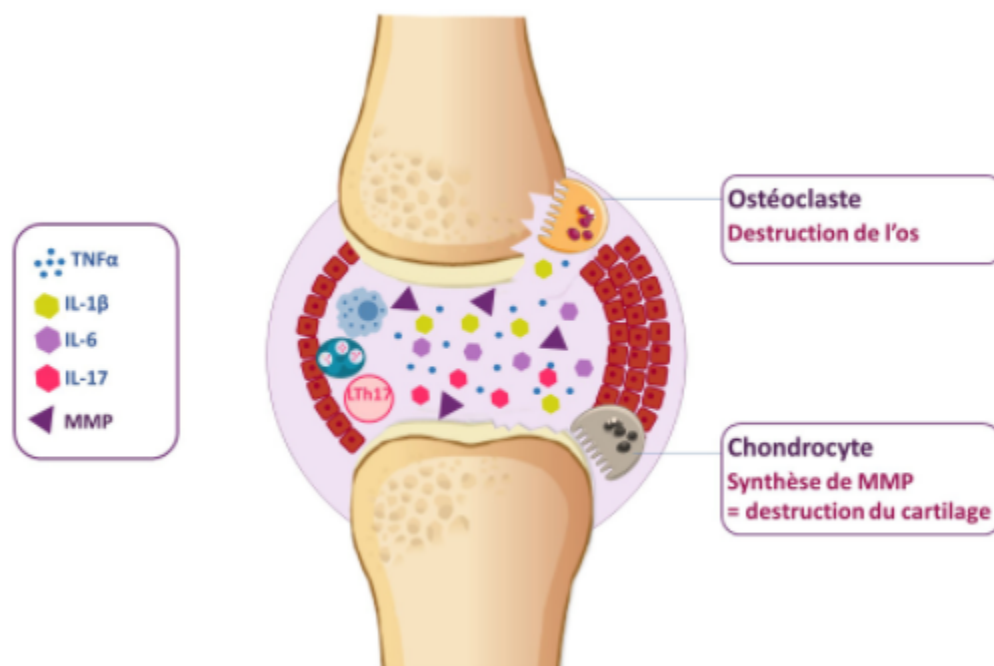


Figure 02: Destruction ostéo-cartilagineuse (21)

4. Formes cliniques d’AJI :

Il existe 7 formes cliniques de l’AJI selon la classification de l’International League of Associations for Rheumatology (ILAR) (18,19) :

- La forme oligoarticulaire (qui représente 27 à 56% des AJI),
- La forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde (11 à 28% des AJI),
- La forme systémique, dite maladie de Still (4 à 17% des AJI),
- La forme associée aux enthésites (3 à 11% des AJI),
- La forme psoriasique (2 à 11% des AJI),
- La forme polyarticulaire avec facteur rhumatoïde (2 à 7% des AJI),
- Et les formes inclassables des AJI (environ 10% des AJI). (18,19)

III. Diagnostic :

Tableau 01 : Le diagnostic de l'AJI selon les critères de l'ILAR 2001(20)

La pathologie	Les critères de diagnostic	Critère d'exclusions
Arthrite systémique	Arthrite qui touche 1 ou plus d'articulations, précédée ou accompagnée d'une fièvre quotidienne de durée > 2 semaines et de un ou plusieurs des symptômes suivants : - éruption fugace, adénopathies, - hépato-splénomégalie, épanchement séreux.(20)	1, 2, 3, 4
AJI oligoarticulaire	Arthrite qui touchent 1 à 4 articulations durant les 6 premiers mois de la maladie. On peut identifier donc deux sous-groupes : - les oligoarthrite persistante, - les oligoarthrite extensive à 5 articulations.(20)	1, 2, 3, 4,5
AJI polyarticulaire sans facteur rhumatoïde	Arthrite affectant 5 articulations ou plus. Absence de facteurs rhumatoïdes (20)	1, 2, 3, 4,5
AJI polyarticulaire avec facteur rhumatoïde	Arthrite affectant 5 articulations ou plus dès le début. Présence de facteurs rhumatoïdes à 2 tests effectués durant les 6 premiers mois (20)	1, 2, 3,5
Arthrite en rapport avec une enthésite (ERA)	Arthrite et enthésite ou arthrite et au moins 2 des critères suivants : -douleurs sacro-iliaques et/ou rachialgie inflammatoire -uvéite antérieure aiguë -présence de l'Ag HLA B27 -antécédents familiaux de : uvéite, spondylarthropathie, sacroiliite avec entéropathie inflammatoire chez un parent du 1er degré (20)	1,4,5

Les critères d'exclusions

- 1- Psoriasis ou antécédent de psoriasis chez un parent de 1er degré
- 2- Arthrite chez un garçon HLA B27 débutant après l'âge de 6 ans
- 3- Spondylarthrite ankylosante, arthrite et enthésite, sacroiliite avec entéropathie inflammatoire, ou uvéite antérieure aiguë ou antécédent de l'une de ces affections chez un parent de 1er degré
- 4- Présence de facteur rhumatoïde IgM à deux reprises à 3 mois d'intervalle
- 5- Présence d'une arthrite systémique chez le patient.(20)

Tableau 02 : critères pédiatriques de Yalcinkaya pour la FMF (21)

Critères	Description
- Fièvre	Température axillaire >38°, durée 6 - 72 h, ≥ 3 attaques
- Douleurs abdominales	Durée 6 - 72 h, ≥ ; 3 attaques
- Douleurs thoraciques	Durée 6 - 72 h, ≥ ; 3 attaques
- Arthrite	Durée 6 - 72 h, ≥ ; 3 attaques oligoarthritis
- Histoire familiale de FMF	

Tableau 03: consensus classification of pediatric Behcet's Disease (22)

Item	Description	value /item
Recurrent oral aphthosis	At least 3 attacks/year	1
Genital ulceration or aphthosis	Typically with scar	1
Skin involvement	Necrotic folliculitis, acneiform lesions, erythema nodosum	1
Ocular involvement	Anterior uveitis, posterior uveitis, retinal vasculitis	1
Neurological signs	With the exception of isolated headaches	1
Vascular signs	Venous thrombosis, arterial thrombosis, arterial aneurysm	1

IV. Prise en charge thérapeutique des AJI

1. Objectifs :

- Mise en rémission la plus rapide possible des manifestations systémiques (fièvre, asthénie, anémie) ; mise en rémission de l'atteinte articulaire.
- Dépistage et traitement des complications de la maladie.
- Adaptation du traitement en fonction de l'évolution.
- Prévention des effets indésirables des traitements.
- Assurer la bonne qualité de vie et le bon développement psychosocial de l'enfant (23)

2. Traitements médicamenteux :

Le traitement de la FS-AJI repose sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la corticothérapie et, depuis quelques années, des biothérapies anti tnf ou anti cytokines telles que les interleukines 1 et 6, en fonction du type de la maladie.(23)

2.1 Les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est le 1ere ligne de toutes les formes d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) aussi que d'autres maladies rhumatismales de l'enfant.(15)

Il s'agit d'un traitement symptomatique. Les AINS sont généralement bien tolérés , les épigastralgies représentent l'effet indésirable le plus fréquent chez l'adulte, mais rares chez l'enfant. L'action optimale des AINS ne peut se voir sur l'inflammation articulaire qu'après plusieurs semaines de traitement.(15) la dose est utilisée selon le poids et la surface corporelle.

2.2 La corticothérapie

La corticothérapie générale par voie orale est administrée initialement en 2 prises à une dose de 1 ou 2 mg/kg/jour (maximum 60 mg/jour) de prednisone (Cortancyl®) ou équivalent puis en une prise matinale. Lorsqu'on a recours à des bolus de corticoïdes, la méthylprednisolone (Solumedrol®) est généralement utilisée à la posologie de 1g/1,73m² pour 3 jours continue ou discontinue. Les bolus ne conçoivent qu'après avis spécialisé et sont réservés à des manifestations très sévères ou menaçante (23)

2.3 Les infiltrations

«Les infiltrations des corticoïdes retard (hexacétonide de triamcinolone) doivent être faites sous anesthésie générale chez les plus petits (moins de 4 ans), avec un masque de protoxyde d'azote ou anesthésique local. Elles sont généralement très efficaces et parfois suffisent à contrôler la maladie en particulier dans les formes oligo articulaires.» (24)

2.4 Le méthotrexate

Le méthotrexate peut se prendre par voie orale : Méthotrexate®, Imeth®, Novatrex®. Les ampoules de ledertrexate destinées à une injection intraveineuse peuvent se prendre par voie orale chez le jeune enfant.(24)

Le méthotrexate est un traitement de fond le plus souvent de l'arthrite juvénile de l'enfant, surtout utilisé en cas d'atteinte articulaire inflammatoire persistante ou systémique.

Il permet dans la majorité de temps d'obtenir une régression des atteintes articulaires mais son action est progressive sur plusieurs semaines.(24)

3. La biothérapie

3.1 Aperçu historique:

« Le récepteur du TNF étanercept a été utilisé chez les patients pédiatriques environ 12 ans aux États-Unis(25) et 10 ans en Europe (26,27). Par la suite, des essais ont été menés avec l'infliximab (28), l'adalimumab(29), abatacept (30) et tocilizumab (31). Plus remarquable encore, l'anticorps monoclonal anti-IL-1 connu sous le nom d'ACZ885 (canakinumab) était testé en concomitance chez les adultes et les patients pédiatriques en tant que traitement pour l'AJI systémique.» (32)

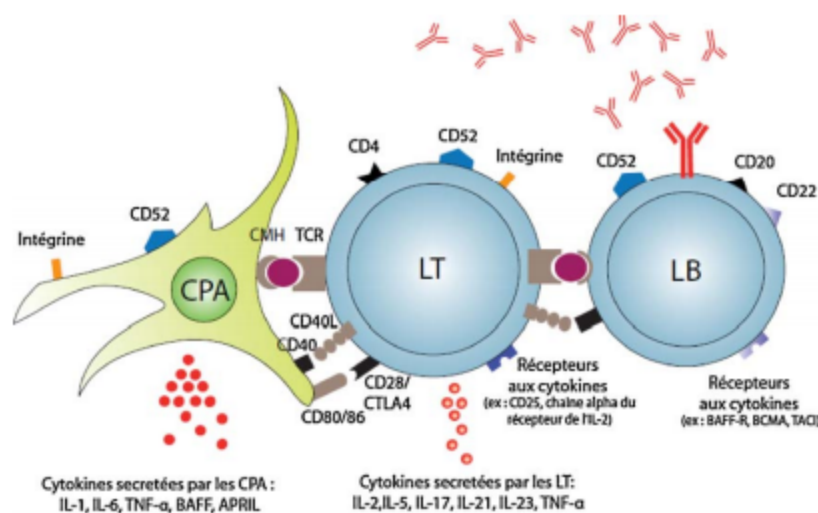


Figure 03: Principales cibles des biothérapies du système immunitaire (33)

3.2 Traitement antagoniste du TNF

3.2.1. Etanercept (Enbrel®)

L'**étanercept (Enbrel®)** est une protéine confectionnée de la biotechnologie, par conséquent, une protéine de fusion recombinante divalente composée de la chaîne p75 du récepteur du TNF soluble couplée au fragment Fc de l'immunoglobuline G. (33,34)

Tableau 04 : Etanercept (35)

Dénomination commune internationale	Etanercept
Nom commercial du MDC	Enbrel®
Posologie	0,8 mg/kg/semaine
Obtention de l'AMM	2000
Type d'anticorps	Protéine de fusion TNF-R (p75)
Cible	TNF alpha
Indications	PR, AJI, rhumatisme psoriasique, SA, psoriasis,

3.2.2 Adalimumab (Humira®)

L'adalimumab est un anticorps monoclonal anti-TNF humain utilisé pour traiter les maladies inflammatoires. Il est spécifiquement dirigé pour se lier au TNF alpha en bloquant la liaison de cette molécule à son récepteur naturel. (36).

Tableau 05: Adalimumab (35)

Dénomination commune internationale	Adalimumab
Nom commercial du MDC	Humira®
Posologie	10 mg/kg/mois
Obtention de l'AMM	2003
Type d'anticorps	Humain
Cible	TNF a
Indications thérapeutiques	AJI, Rhumatisme psoriasique, Spondylarthrite ankylosante

3.2.3. Infliximab (Remsima®)

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique murin-humain TNF. l'infliximab et peut être utilisé en association avec le méthotrexate ou l'azathioprine. Comme avec d'autres antagonistes du TNF, l'infliximab a été trouvé efficace dans l'AJI polyarticulaire (38,39)

Tableau 06 : Infliximab (35)

Dénomination commune internationale	Infliximab
Nom commercial du MDC	Rémicade®, Remsima®
Posologie	4 mg/kg/mois
Obtention de l'AMM	2013
Type d'anticorps	Chimérique
Cible	TNF α
Indications	PR, maladie de Crohn, SA, rhumatisme psoriasique

3.3 Traitement antagoniste de IL1 et IL6 :

3.3.1. Anakinra (Kineret®)

Tableau 07: Anakinra (37)

Dénomination commune internationale	Anakinra
Nom commercial du MDC	Kineret®
Posologie	2 mg/kg/j sc
Obtention de l'AMM	2002
Type d'anticorps	IL-1RA protéine de fusion
Cible	IL1
Indications	PR

3.3.2 Tocilizumab (Actemra®)

« L'interleukine 6, tout comme le TNF α est une cytokine pro inflammatoire, elle participe notamment à la production de la synthèse de protéines hépatiques de la phase aiguë de

l'inflammation.»(77)(40)« Le tocilizumab se lie aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6, et ainsi, inhibe la transmission du signal médié par ses récepteurs ».(77)(40)

Tableau 08 : Tocilizumab (37)

Dénomination commune internationale	Tocilizumab
Nom commercial du MDC	Actemra®
Posologie	8 mg/kg/15j si > 30 kg 12 mg/kg/15j si < 30 kg
Obtention de l'AMM	2014
Type d'anticorps	Humanise
Cible	IL6
Indications	PR

3.4 Propriétés pharmacocinétiques générales des biothérapies :

Tableau 09: Paramètres pharmacocinétiques des biothérapies utilisé dans cette étude
(41,42,43,44,45)

Molécule	Voie d'administration	Volume de distribution	Demi-vie	Biodisponibilité
Infliximab (REMSIMA°)	IV	3,0 à 4,1 litres 0,04 L/kg	9-12 jours.	100%
Adalimumab (HUMIRA°)	SC	4-5 litres	10-20 jrs	65%
Etanercept (ENBREL°)	SC	10L à l'état d'équilibre 0,1 L/Kg	3 jours	75%
Anakinra (KINERET°)	SC	11 L à l'état d'équilibre	4 et 6 heures	95 %
Tocilizumab (ACTEMRA°)	IV	4,01 L	16 jours	100%

3.5 Propriétés pharmacodynamiques générales des biothérapies

Tableau 10: Propriétés pharmacodynamiques générales des Anti TNF (41,42,45)

Molécule	Mécanisme d'action	Effets pharmacodynamiques
Infliximab	Il se lie avec une grande affinité au TNF α mais pas à la lymphotoxine α à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF. (41)	-Guérison des articulations lésées -Diminution de l'infiltration des cellules inflammatoires dans les parties inflammatoires de l'articulation ainsi que l'expression des molécules d'adhésion cellulaires. -Diminution des taux sériques d'interleukine 6 (IL-6) et de protéine C réactive.(41)
Etanercept	Une inhibition compétitive de la liaison du TNF aux TNFR de la surface cellulaire : les réponses cellulaires médiées par le TNF sont bloquées qui rend le TNF biologiquement inactif (42)	- une réduction de la CRP, la vitesse de sédimentation, et de la concentration sérique de la protéine amyloïde A ainsi que le fibrinogène - une réduction du nombre de plaquettes - élévation de la disponibilité du fer (42)
Adalimumab	se lie au TNF alpha en neutralisent la fonction biologique avec blocage de son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 localisés à la surface cellulaire.(45)	- une réduction du taux CRP et VS et Les cytokines sériques (IL-6) -une réduction des taux sériques des métalloprotéinases matricielles (MMP) 1 et 3 responsable de la destruction cartilagineuse.(45)

Tableau 10: Propriétés pharmacodynamiques générales des Anti IL 1 et 6

(58)(59) (43,44)

Molécule	Mécanisme d'action	Effets pharmacodynamiques
Tocilizumab	se lie aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (43)	Diminution de taux de lymphocytes B (43)
Anakinra	neutralise l'activité biologique de l'interleukine-1 α (IL-1 α) et de l'interleukine-1 β (IL-1 β) par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I (IL-1RI). (44)	Inhibe les réponses induites par l'IL-1, la production de monoxyde d'azote et de prostaglandine E2 et/ou celle de collagénase par les cellules synoviales, les fibroblastes et les chondrocytes.(44)

V. Efficacité des biothérapies

«La réponse aux biothérapies administrés chez nos patients sont évaluée en se basant sur le score de Giannini, appelé désormais score American College of Rheumatology (ACR) pédiatrique Il présente des similarités avec le score ACR utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte .Cependant le seuil minimal d'amélioration est fixé à 30% pour au moins trois des six variables prises en considération.(46) » Ce score est détaillé dans **(Voir annexes)**

Nous avons inclus les résultats d'efficacité d'autres études.

«La biothérapie a montré son efficacité chez 100 patients (soit 93.4%). dont 30 patients en rémission : avec un score de giannini (SG) allant de 30% à 90 % dans une population de 107 patients.»(46)

VI. Principaux effets indésirables des biothérapie :

1. La fréquence des effets des ANTI-TNF

1.1 Réactions fréquentes

Réactions cutanées: la survenue du rougeur, gonflement au point d'injection est fréquente, d'autres atteintes cutanées plus diffuses (24)

Infections : le traitement augmente la fréquence d'infections.(24)

1.2 Réactions rares ou très rares

“Infections sévères : Chez l’enfant, il existe un risque assez important pour développer une tuberculose, il est indispensable d'effectuer une teste avant l'administration des Anti TNF ;(24)

fièvre, réactions allergiques (24)

Manifestations auto-immunes : l’apparition de certains auto-anticorps est fréquente mais est exceptionnellement associée à la survenue d’une véritable maladie auto-immune ;(24)

Manifestations neurologiques : de rares cas d’affections neurologique ont été dépisté chez l’enfant : “la survenue de fourmillements, de troubles visuels, de trouble de la marche ou de l’équilibre, de paralysie, de troubles du comportement ou de tout autre signe neurologique anormal impose de contacter en urgence le pédiatre rhumatologue” ;(24)

Manifestations cutanées : comme le psoriasis ou vascularite ;(24)

Manifestations hématologiques : diminution de nombre des globules blancs, des plaquettes, et rarement des globules rouges ;(24)

Manifestations hépatiques : Hépatite (augmentation des protéines hépatiques) ;(24)

Manifestations rénales: Insuffisance rénale (augmentation du taux de créatinine).(24)

2. La fréquence des effets indésirables : les Anti IL 1

2.1 Réactions fréquentes

réactions cutanées : la survenue de rougeur, gonflement au point d’injection est fréquente, La douleur au moment de l’injection de la molécule est un problème fréquent début du traitement et surtout chez les enfants à cause de la peur.(28)(24)

2.2 Réactions rares

infections : un risques élevés de développer des infections sous des ANTI IL ,(24)

manifestations hématologiques : diminution de taux de GB,(24)

manifestations hépatiques : Hépatite (augmentation des proteine hépatiques) (24)

3. La fréquence des effets indésirables : les Anti IL 6

3.1 Réactions fréquentes

Réactions au moment de la perfusion : “fatigue, céphalées, vertiges, fièvre, frissons, tremblements, hypo ou hypertension, nausées vomissements, éruption cutanée, rhinite, toux et des gênes respiratoires.” (24)

Infections : le traitement augmente le risque d'infections, comme les infections pulmonaires, digestives. Le tocilizumab peut masquer des signes classiques d'infection bactérienne.(24)

3.2 Réactions rares ou très rares

Infections sévères : Infections sévères peuvent survenir au cours du traitement par Actemra(24)

Réactions allergiques

Manifestations hématologiques : diminution de nombre de GB, ainsi de certains facteurs de coagulation,(24)

Manifestations hépatiques

Hémorragie digestive,Augmentation du taux de lipides(24)

VII. la prise en charge des AJI

la prise en charge des arthrites juvéniles idiopathiques se résume dans le tableau suivant :

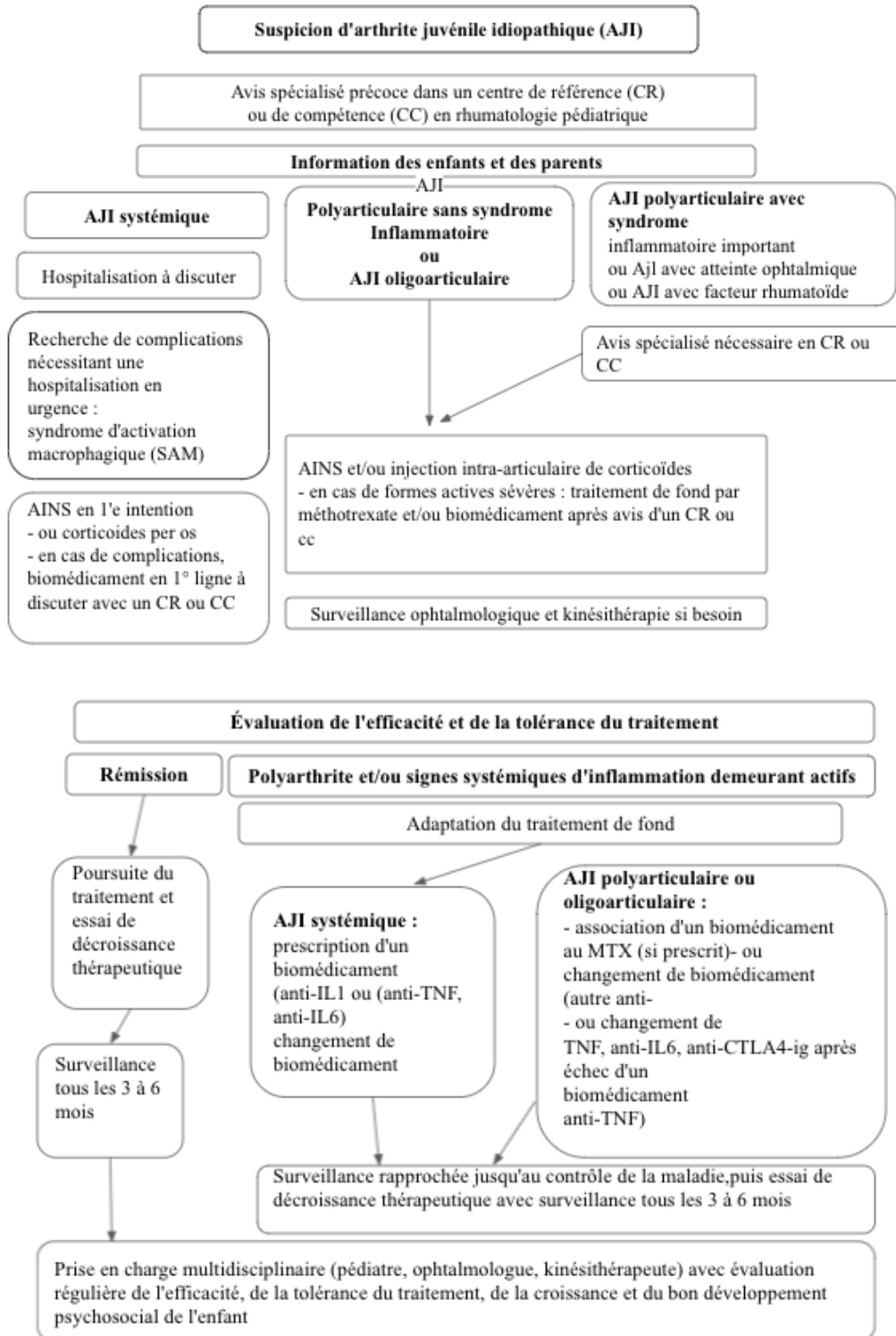


Figure 04: prise en charge des AJIs (47)

1. Contre-indications

La recherche est toujours adaptée à la situation traitée.(47)

«L'examen clinique doit rechercher :

- un antécédent d'allergie au médicament, ou à un médicament de même type ;
- la présence de signes infectieux et les situations à haut risque infectieux
- une insuffisance cardiaque non équilibrée ;
- une pathologie auto-immune, qui peut interférer avec la prescription de biothérapie.»(47)

2. Précaution d'emploi

Il dépend de la maladie à traiter et de la biothérapie

« Il faut absolument vérifier son carnet vaccinal et éventuellement sa mise à jour ; une consultation de dermatologie»(47)

« dépistage de la tuberculose par IDR à la tuberculine. Il doit être systématique pour certaines biothérapies.» (47)

«L'augmentation du risque infectieux doit inciter à la prudence : consultation rapide en cas de signes d'une infection, interruption du traitement en cas d'infection, complément vaccinal (grippe, pneumocoques), prophylaxie anti-infectieuse en cas d'exposition à la varicelle ou à la rougeole en l'absence d'immunité avérée.» (48)

3. Évaluation du rapport bénéfique/risque

En cas de traitement immunosuppresseur associé ou de corticothérapie, le risque infectieux augmente avec l'âge et comorbidités (cardiovasculaires, pathologies respiratoires chroniques, diabète, insuffisance rénale)(47)

4. Évaluation de l'efficacité du traitement

« En cas d'échec, si une deuxième biothérapie est prescrit, un nouveau bilan préthérapeutique est indispensable.» (47) il se fait aussi selon le type de la maladie rhumatismale et/ou inflammatoire (47)

Avant le début du traitement, une tuberculose latente doit être exclue de même qu'une hépatite virale .(49)

L'augmentation du risque infectieux doit inciter à la prudence : consultation rapide en cas de signes d'une infection, interruption du traitement en cas d'infection, complément vaccinal (grippe, pneumocoques), prophylaxie anti-infectieuse en cas d'exposition à la varicelle ou à la rougeole en l'absence d'immunité avérée.»(48)

Partie pratique

VIII. Patients et méthodes

Introduction

L'objectif principal de notre travail est d'étudier deux aspects indispensables pour évaluer les médicaments mis sur le marché, l'efficacité et la tolérance, et plus précisément des biothérapies comme traitement chez des enfants ayant des rhumatismes inflammatoires chroniques et maladies inflammatoires chroniques au service de pédiatrie 4 (secteur rhumato-pédiatrie) à l'Hôpital d'Enfants de Rabat.

1. Méthodologie d'étude:

1.1 Type d'étude

Etude descriptive et analytique avec suivi longitudinal menée au service P4 (secteur de Rhumato-pédiatrie) à l'hôpital d'enfants CHU Ibn Sina de Rabat (HER) auprès des enfants suivis (suivis par Pr Chkirate) pour des maladies rhumatismales et inflammatoires chroniques.

1.2 Les critères d'inclusion des patients :

Ont été inclus dans cette étude les patients :

- Ayant un âge < 18 ans
- Présentant une pathologie rhumatismale
- Ayant reçu un traitement biothérapie

1.3 Les critères d'exclusion des patients

Ont été exclus de cette étude, les patients :

- Ayant un âge de > 18
- Présentait des maladies autres que rhumatismales inflammatoires

1.4 Collecte des données :

- Registre du service de pédiatrie IV à l'Hôpital d'Enfants de Rabat.
- Registre de la consultation de rhumatologie pédiatrique à l'hôpital d'enfants de Rabat
- Dossiers des malades

1.5 Recueil des données

Une fiche technique d'exploitation a été utilisée pour la collecte des données des patients

Fiche technique pour des patients recevant une biothérapie

(Secteur de rhumato-pédiatrie)

- Date :
- Identité :
- Sexe :
- Âge :
- Diagnostic retenu :
- Antécédents :
- Début de la maladie :
- Traitement reçu :
 - ❖ Corticothérapie : Date : Durée :
 - ❖ Méthotrexate : Date Durée :
 - ❖ Infiltrations : Nombre : Date :
 - ❖ Autres
- Evolution :
 - ❖ Amélioration :
 - ❖ Complication : Syndrome d'activation macrophagique,
 - ❖ Séquelle : retard de croissance
Déformation
- Biothérapie :

Molécule	Date	Durée

- **Score de giannini = l'efficacité**
- **La tolérance** : les effets indésirables signalés au cours de l'étude.

2. Traitement des données collectées

- l'Efficacité :

1. Répartition des patients en fonction du score de Giannini après 1,3, 6 et 12 mois du traitement

- La tolérance :

les effets indésirables collectés au cours de notre étude on été traité de la manière suivante :

1. Classification des effets indésirables en fonction de la pathologie et en fonction des molécules utilisées
2. Classification de tous les EI en fonction des systèmes-organes touchés
3. Classification de tous les EI en fonction leurs date d'apparition
4. Classification des EI en fonction de gravité
5. Classification des EI en fonction des biothérapies
6. Conséquences de la survenue de l'EI
7. La prise en charge de l'EI

Résultats

IX. Les résultats

1. Données épidémiologiques

1.1 Nombre de patients

Nous avons inclus dans notre étude 100 enfants qui ont reçu un traitement par biothérapie au sein de service pédiatrie 4 à l'HER (secteur de Rhumato-pédiatrie)

1.2 Âge des patients recevant la biothérapie

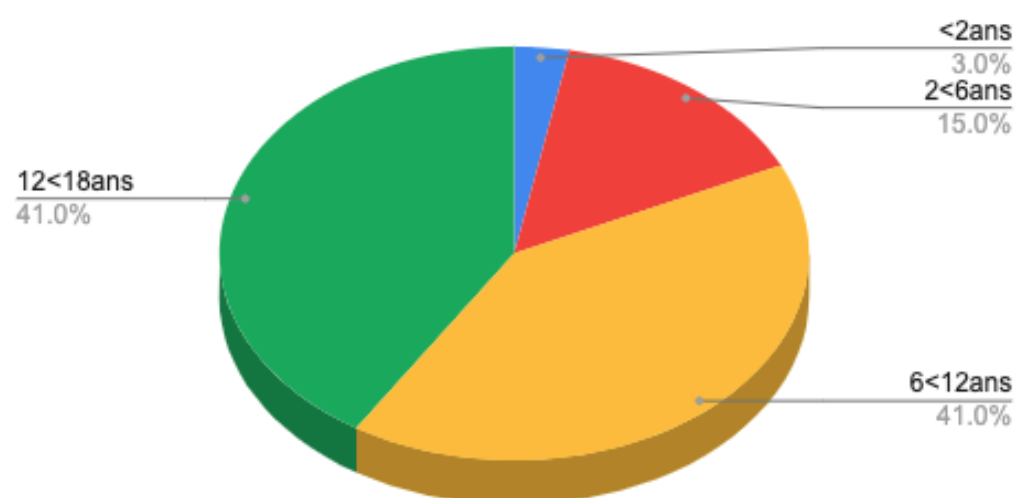


Figure 05: Répartition des malades selon l'âge du diagnostic

La répartition est en fonction des tranches d'âge :

- <2ans
- 2<6ans
- 6<12ans
- 12<18ans

Nos patients ont une variation qui va de 1 à 18 ans, la tranche d'âge qui a reçu la biothérapie le plus est 6<12 ans ainsi que 12<18 ans, les deux représentent 82% de la population. l'âge moyen de notre population est de 6,24 ans.

1.3. Selon le sexe :

Notre étude a porté sur 100 patients dont 45 de sexe masculin (45%) et 55 de sexe féminin (55%), Nous avons noté que la grande partie des malades atteints d'une arthrite sont des filles, donc les pathologies inflammatoire dans cette étude ont une dominance féminine

Le sexe ratio fille/garçon est de 1.22 en faveur des filles.

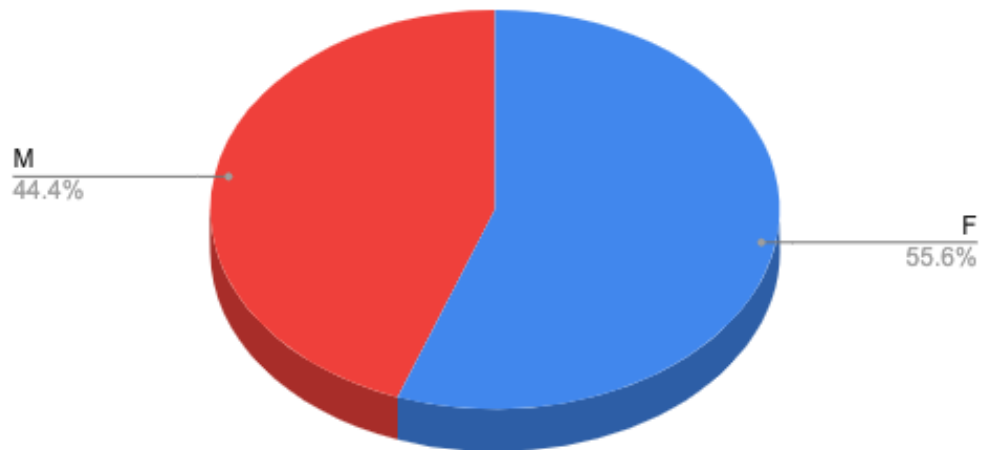


Figure 06 : Répartition des patients en fonction du sexe

1.4 Répartition des patients selon la pathologie :

Nous avons répartis les patients selon la pathologie

Les statiques des patients retenus de la figure selon la pathologie en cause :

- 42 % avaient une arthrite systémique (AS)
- 20% avaient une polyarthrite sero +
- 10% avaient une polyarthrite sero –
- 10 % avaient une oligoarthrite
- 14% avaient une Spondylarthrite juvénile (SPJ)
- 2 % avaient une maladie de BEHÇET
- 1% avait une fièvre méditerranéenne familiale

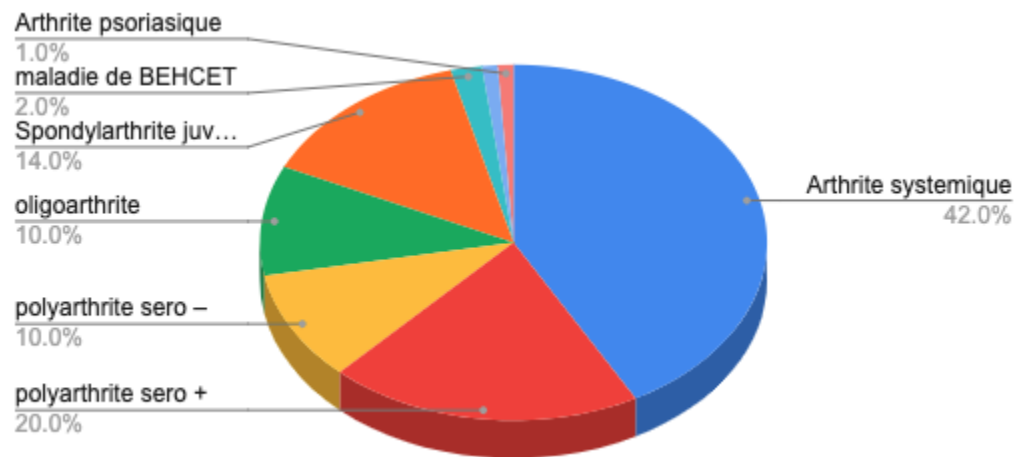


Figure 07 : Répartition des patients en fonction de la pathologie

1.4. Origine géographique :

En ce qui concerne la répartition géographique , 61 patients habitent dans la Région de Rabat-Salé-Kénitra.

- 20 patients appartient à la région de Tanger-Tétouan-Al Hoceïma
- 10 cas de la région de Fès-Meknès
- 3 patients de la région de Guelmim-Oued noun
- 2 patients de la région de Drâa-Tafilalet
- 2 patients de la région de Souss-Massa
- 2 patients de la région de l'oriental

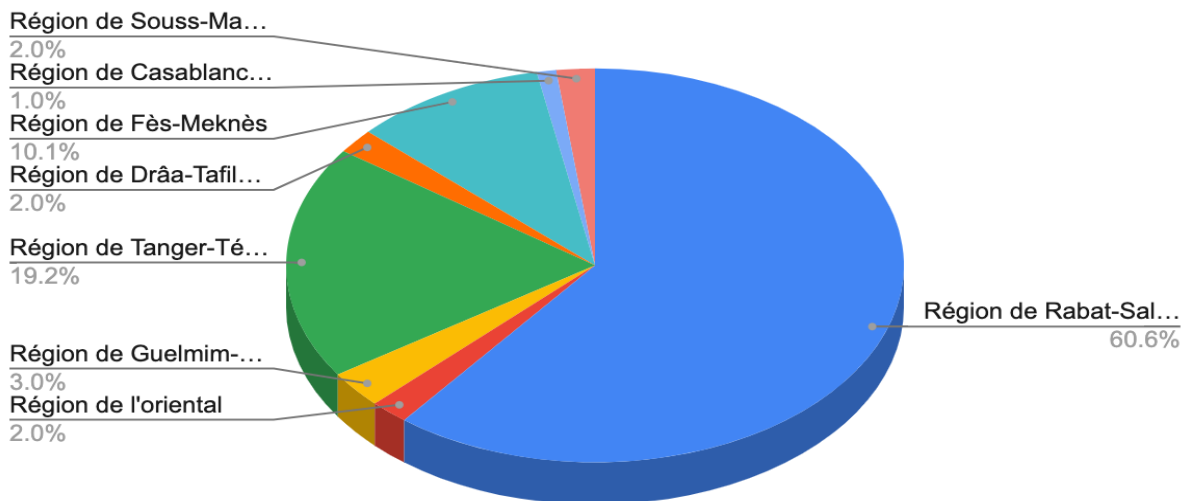


Figure 08 : classification des patients en fonction de l'origine géographique

1.5. Selon l'assurance médicale :

Une grande partie des patients appartient à un niveau socio-économique bas. Puisque 75 patients sont ramedistes,

Et le rest des mutualistes :

11 CNOPS : caisse nationale des organismes de prévoyance sociale

8 CNSS : Caisse Nationale de Sécurité Sociale

5 mutuelles de FAR : Forces Armées Royales

1 CMIM : Caisse Mutualiste Interprofessionnelle Marocaine

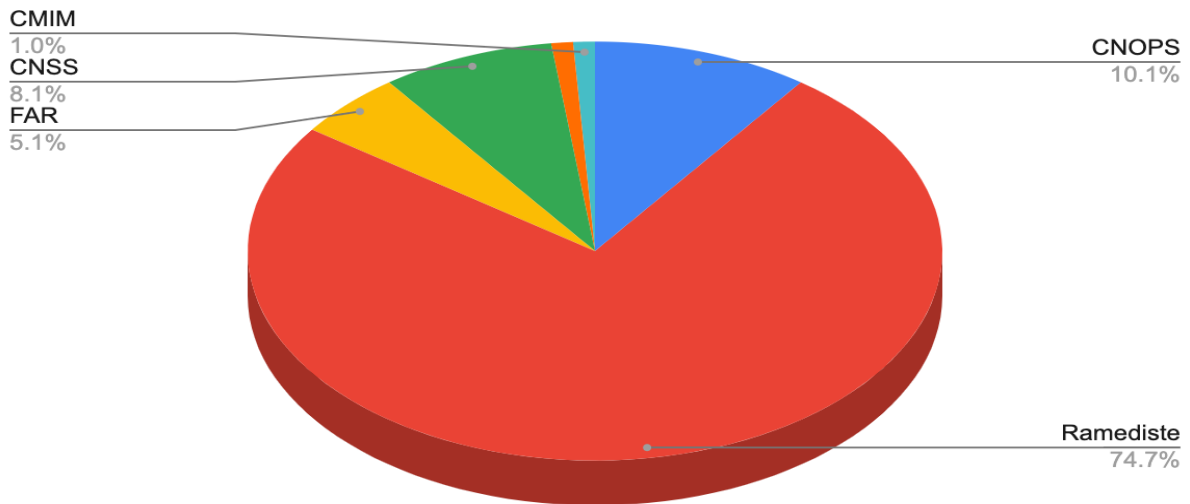


Figure 09 : Répartition des patients selon le type de mutuelle

2. Traitements reçus avant la biothérapie :

AINS : 54 patients ont reçu des anti-inflammatoires non stéroïdiens depuis le début de la maladie.

Les molécules des AINS utilisées étaient :

- **Diclofenac** :

chez 29 patients avec une posologie de 25 mg à 75 mg/jour.

- **Indométacine** :

25 patients ont reçu l'indométacine comme traitement de 1ère ligne ; un ayant une spondylarthropathie juvénile et l'autre avait une polyarthrite séropositive.

La dose moyenne était de 3 mg/kg/j.

Corticothérapie : 40 patients ont reçu des bolus de corticoïdes Méthylprednisolone

Méthotrexate :

- Un traitement de fond à base de MTX était indiqué chez 52% des patients.
- Les principales indications du traitement par MTX étaient des malades cortico dépendants et la persistance des signes articulaires et du syndrome inflammatoire biologique sous AINS et les corticoïdes.

Cyclosporine A (Néoral) : 10 % de la population avaient reçu la cyclosporine A ; la dose prescrite chez ces patients était de 50 mg à 75 mg/jour.

Sulfasalazine : 8 patients ayant une spondylarthropathie juvénile avaient reçu la salazopyrine à la dose de 2g/jour.

Tableau 11 : classification de nombre de patients en fonction des traitements chimiques et la pathologie (avant biothérapie)

Traitements ant a la biothérapies Les pathologies	AINS	Corticoïdes	MTX	Cyclosporine	Sulfasalazine	Colchicine
Arthrite systémique	14	15	15	3	0	0
Polyarthrite sero -	7	0	2	1	0	0
Polyarthrite sero +	11	4	7	0	0	0
Oligoarthrite	5	5	4	0	0	0
Maladie de behçet	0	0	0	0	0	1
FMF	1	0	0	0	0	1
Arthrite psoriasique	1	0	1	0	0	0
Spondylarthrite	7	3	2	0	4	0

3. la biothérapie :

3.1 Âge de début de biothérapie :

L'âge moyen de début de la biothérapie était de 9,86 ans avec des extrêmes allant de 4 ans à 18 ans .

Indications de biothérapie : La principale indication était l'inefficacité des autres traitements notamment de 1ère et 2ème ligne (AINS, corticoïdes, immunosuppresseurs, colchicine) .

3.2 Molécules utilisées :

❖ Anti-TNF alpha ; L'étanercept (Enbrel) :

L'Enbrel a été prescrit chez 24 patients, 4 parmi ces patients avaient une arthrite systémique, 3 une polyarthrite avec facteur rhumatoïde, un patient avait une spondylarthropathie juvénile et le dernier avait une oligoarthrite.

La dose utilisée était de 15 à 25 mg/semaine.

❖ Anti-TNF alpha : Adalimumab (Humira) :

L'Humira a été indiqué chez 25 malades, utilisé en 1ère intention dans 5 cas avec une polyarthrite sero +, 8 patients avec des oligoarthrites et 2 cas de spondylarthrite juvénile, 6 cas de polyarthrite sero -, un cas d'arthrite psoriasique, un cas avec la spondylarthrite, dernièrement deux cas on reçu l'adalimumab en 2ème intention après l'échec de l'Étanercept dans un seul cas (AS). La dose utilisée était de 40 mg/15 j

❖ Anti-TNF alpha : Infliximab (Remsima) :

Le Remsima a été indiqué chez 11 malades. Il été utilisé en 2eme intention chez 2 cas avec une arthrite systémique, un cas de polyarthrite séronégative, 3 cas de polyarthrite séro positive et chez 5 malades de la spondylarthrite juvénile. La dose utilisée était de 100 mg

❖ **Anti-Interleukin I : Anakinra (Kineret) :**

L'Anakinra (Kineret) a été prescrit chez 17 personnes. 15 de ces personnes avaient une arthrite systémique, un cas de polyarthrite séro positive et un cas d'une fièvre méditerranéenne familiale. La dose était de 1 à 2 mg/kg/jour.

❖ **Anti-Interleukin 6 : Tocilizumab (Actemra) :**

Le tocilizumab (Actemra) a été indiqué chez 22 patients. 18 de ces malades avaient une arthrite systémique, un cas de polyarthrite séronégative ainsi 2 malades avec une polyarthrite, une personne atteint d'une oligoarthrite. La posologie recommandée chez les enfants âgés de 2 ans et plus est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou de 12 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients pesant moins de 30 kg.

Tableau 12 : répartition des patients en fonction du biomédicament reçu et de la pathologie

Les molécules Les pathologies	Actemra	Kineret	Humira	Enbrel	Remsima
Arthrite systémique	18	15	0	7	2
Polyarthrite sero -	1	0	6	3	1
Polyarthrite sero +	2	1	6	9	3
Oligoarthrite	1	0	7	2	0
SPJ	0	0	3	2	5
Maladie de behçet	0	0	2	0	0
FMF	0	1	0	0	0
Arthrite psoriasique	0	0	1	1	0

3.4 Efficacité : Répartition des patients en fonction du score de Giannini après 6 mois du traitement

La figure 10 représente les différents scores de giannini au cours de traitement de ces enfants, nous avons noté une bonne amélioration chez la majorité des patients qui ont reçu la biothérapie avec un score de giannini de 80% chez 43 patients, 70% chez 28 patients.

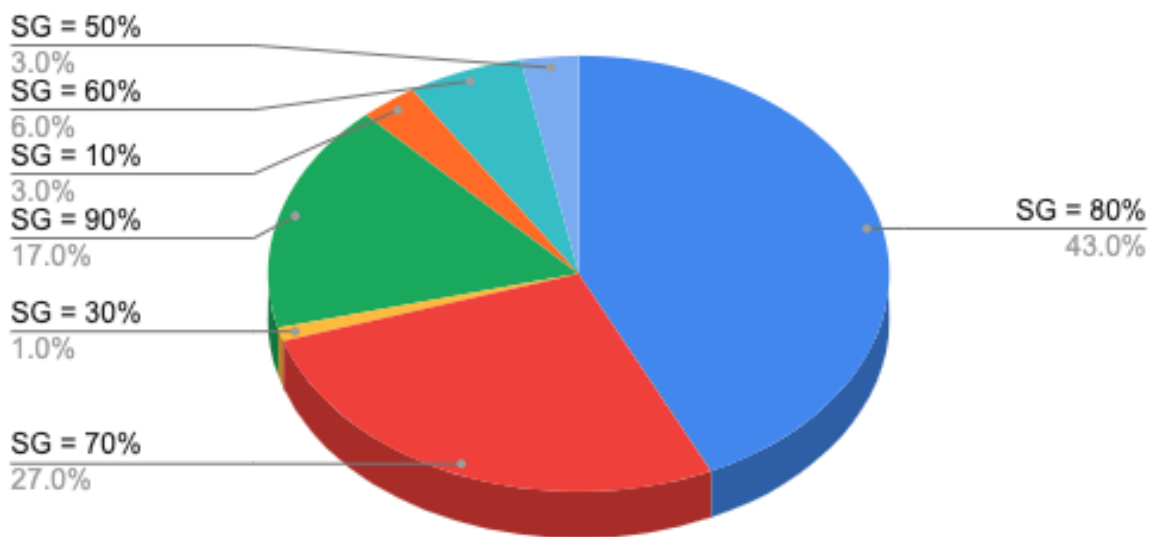


Figure 10 : Répartition des patients selon le score de giannini

3.5 la tolérance :

Les patients qui ont présenté des effets indésirables au cours de leurs traitements biothérapeutiques sont cités dans le tableau ci-dessous en fonction de leur âge, la pathologie en cause, la molécule utilisée, la date de début de traitement, la durée de traitement.

**Tableau 13 : un tableau résumant les effets indésirables au cours du traitement
biothérapie**

L'identité	L'âge	La pathologie	La molécule biotech avec la date de début d'utilisation	La durée de traitement	Les effets indésirables	Le score de giannini dans (un temps de 6 mois)
1	5 ans	Arthrite systémique	Kineret 40mg/mois (01/2019)	2 ans	Réactions au points d'injection (rougeur , gonflement)	SG = 70 %
3	12 ans	Poly sero +	Actemra 400 mg/mois Date : 08/2019	1 an	des douleurs abdominales	SG = 70 %
4	15 ans	Spondylarthrite	Humira 40mg/15 jrs Date : 01/2017	8 mois	des étourdissements, de la faiblesse	SG = 80 %
5	11 ans	Poly sero +	Humira 40mg/15 jrs Date : 09/2019	2 ans	Une faiblesse musculaire	SG = 80 %
6	16 ans	Arthrite systémique	Kineret 100 mg/j s/c démarré le 17/02/2017 puis Actemra 400mg/15jrs Date : 02/2017	7 mois	Une réaction allergique à kineret	SG = 10%

**Tableau 13 : un tableau résumant les effets indésirables au cours du traitement biothérapie
(suite)**

7	10 ans	Oligoarthrite	Humira 20mg/15jours démarré le 17/05/2017	3 ans	des maux de tête et de la nausée	SG = 70 %
8	8 ans	SPA juvénile	Enbrel 20mg/15 jours 11/11/2020	6 mois	des douleurs aux sites d'injection	SG = 60 %
9	13 ans	Polyarthrite sero +	Enbrel 30mg/15 jours Date : 22/03/2020	9 mois	des rash cutanés	SG = 60 %
10	15 ans	Arthrite systémique	Actemra 400 mg/ mois depuis Date : 15/08/2017	2 ans	des douleurs aux sites d'injection	SG = 90 %
11	16 ans	Arthrite systémique	Kineret 100 mg/j Date : 29/01/2020	8 mois	des taches blanches transitoire au niveau de la cage thoracique	SG = 80 %

Tableau 13 : un tableau résumant les effets indésirables au cours du traitement biothérapie

(suite)

12	17 ans	Arthrite Systémique	Kineret 100 mg /j S/C démarré le 17/02/2017	2 ans	Réaction allergique	SG = 70 %
13	11 ans	polyarthrite séro +	Enbrel : 25 mg /sem Date : 06/03/2017	5 mois	Infections pulmonaires à répétition	SG = 70%
14	4 ans	Arthrite systémique	Actemra : 200 mg/15j (arrêt pdt 2 ans) Et reprise le 16/08/2020	2 mois 4 mois	Malaise, Tachycardie ,réactions allergiques (œdème du Visage, Rash cutané)	SG = 50%
15	2 ans	Arthrite systémique	Actemra: 200 mg /15j démarré le 01/01/2018 kineret 50 mg/J démarré le 24/10/2018	6 mois 10 mois	Surdosage (au service Adulte),Epistaxis, Gingivorragie	SG = 30% SG = 50%
15	8 ans	Spondyl-arthropathie juvénile	Enbrel 25 mg/sem Date : 14/01/2018	1 an	Saignement Minime aux points d'injections	SG = 10%
16	13 ans	Arthrite systémique	Actemra Débuté le 23/12/2014 repris en avril 2016. Dose est de 200 mg/15jr	1 an	une hépatite A sévère Relation cause effet	SG = 70%

D'après le tableau 10, parmi les 100 enfants ayant reçu la biothérapie 16 avaient des effets indésirables, 84 patients ont bien toléré la biothérapie avec une bonne efficacité.

3.5.1 Classification des effets indésirables en fonction de la pathologie et en fonction des molécules utilisées :

Tableau 14 : Classification des effets indésirables en fonction de la pathologie et des molécules utilisées

Nous avons collecté 15 effets indésirables pour toutes les molécules et toutes les pathologies au cours de notre étude

La pathologie	Les biothérapies	Les effets indésirables
L'arthrite systémique	Kineret Actemra Kineret Kineret Remsima Kineret Remsima Actemra Enbrel Actemra Actemra Actemra	→ Réactions au point d'injection → Des douleurs aux sites d'injection → Réaction allergique → Réaction allergique → Réaction allergique → Des taches blanches transitoire au niveau de la cage thoracique → Surdosage(au service adulte), Épistaxis, Gingivorragie → Des rash cutanés → Tachycardie → œdème du visage → une hépatite A sévère
Polyarthrite sero +	Actemra Humira Enbrel Enbrel	→ Des douleurs abdominales → Une faiblesse au niveau des jambes → Des rash cutanés → Infections pulmonaires à répétition
Oligoarthrite	Humira	→ des maux de tête, la nausée
Spondylarthrite juvénile	Enbrel Actemra Humira Humira	→ Saignement Minime aux points d'injections → Des douleurs aux sites d'injection → Des étourdissements, de la faiblesse → Des maux de tête et de la nausée → Des douleurs abdominales

Nous avons remarqué dans notre étude des EI dans 4 maladies inflammatoires chroniques

- effets indésirables dans 42 cas d'arthrite systémiques
- 4 effets indésirables dans 20 patients de polyarthrite séro positive
- 4 effets indésirables sur 14 cas de SPJ

- Et enfin un seul effet indésirables chez les patients atteint d'oligoarthrite

3.5.2 Classification des EI en fonction des systèmes-organes touchés :

Nous avons aussi classé les effets indésirables en fonction des systèmes et organes touchés,

2 affections de la peau: une rash cutanée et des taches blanches transitoire

2 affections du système nerveux : étourdissements, céphalées

1 affection cardio vasculaire : tachycardie

Une affection virale toxique: hépatite A

3 affections du système immunitaire : 3 réactions allergiques

1 affections des systèmes respiratoires, thoraciques : Infection pulmonaire à répétition

8 Troubles généraux au site d'administration : qui sont 3 réactions au points d'injection, des douleurs abdominales, une faiblesse musculaire, œdème, malaise, la nausée.

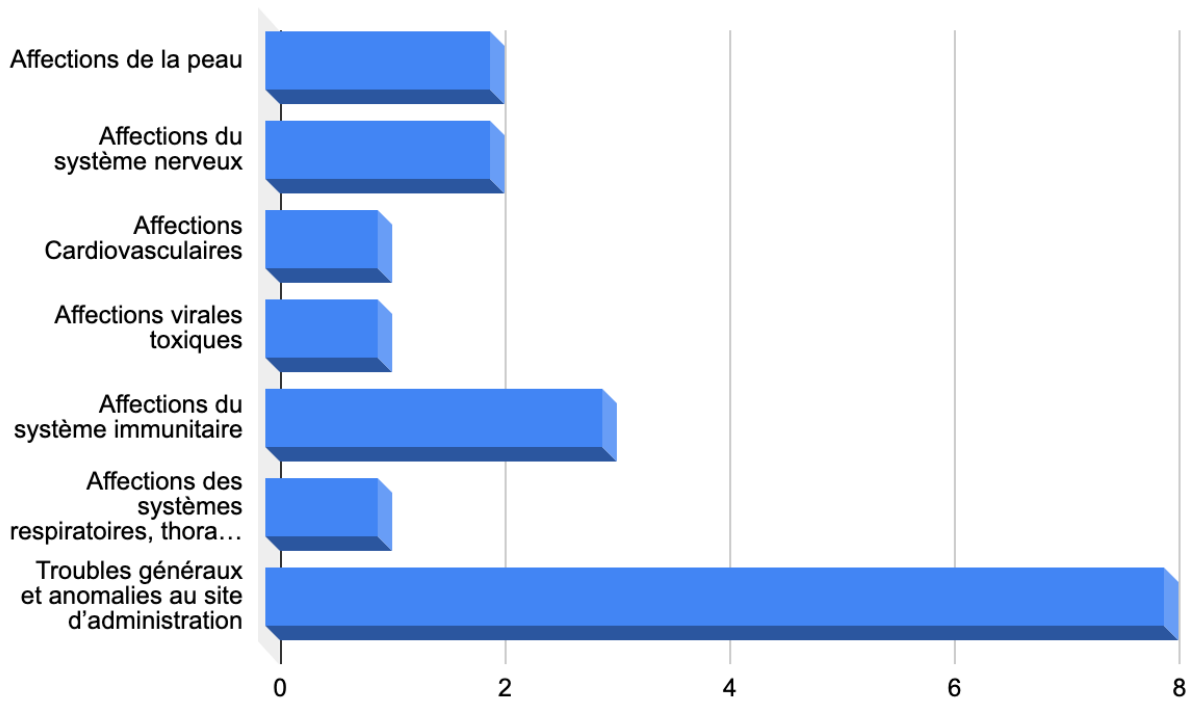


Figure 11 : Classification des EI en fonction des systèmes touchés

3.5.3 Classification les EI en fonction de la date d'apparition

Tableau 15 : Classification des EI en fonction de la date d'apparition

Les biomédicaments	Les effets indésirables	La date d'apparition
Kineret	Réactions au points d'injection (rougeur , gonflement)	3 jours après l'administration du traitement
Actemra	Des douleurs aux sites d'injection	Le même jour d'injection du traitement
Actemra	des douleurs abdominales	2 jours après l'injection ceci était au milieu de traitement
Humira	des étourdissements, de la faiblesse	pdt le 1er mois de traitement
Humira	Une faiblesse musculaire	Une semaine 3 mois après le début du traitement
Kineret	Une réaction allergique	Le même jour
Humira	des maux de tête, la nausée	Après un mois
Enbrel	des douleurs aux sites d'injection	Chaque fois après l'injection
Kineret	des taches blanches transitoire au niveau de la cage thoracique	Un mois après le début du traitement
Kineret	une réaction allergique	Une semaine

Tableau 15 : Classification des EI en fonction de la date d'apparition (suite)

Enbrel	Infection pulmonaire à répétition	3 mois après le début du traitement
Actemra	Épistaxis, gingivorragie, surdosage	Un mois après le début du traitement
Enbrel	Saignement minime aux points d'injection	Au moment de l'injection
Actemra	œdème du visage	Une semaine après le début du traitement
Actemra	Tachycardie	Une semaine après le début du traitement
Remsima	Réaction allergique	3 jours après le début de traitement

La répartition des EI selon la molécules utilisées :

Kineret = 4 effets indésirables, Enbrel = 2 effets indésirables, Actemra = 5 effets indésirables, Humira = 3 effets indésirables, Remsima = 1 effets indésirables

La répartition des effets indésirables en fonction des biothérapies:

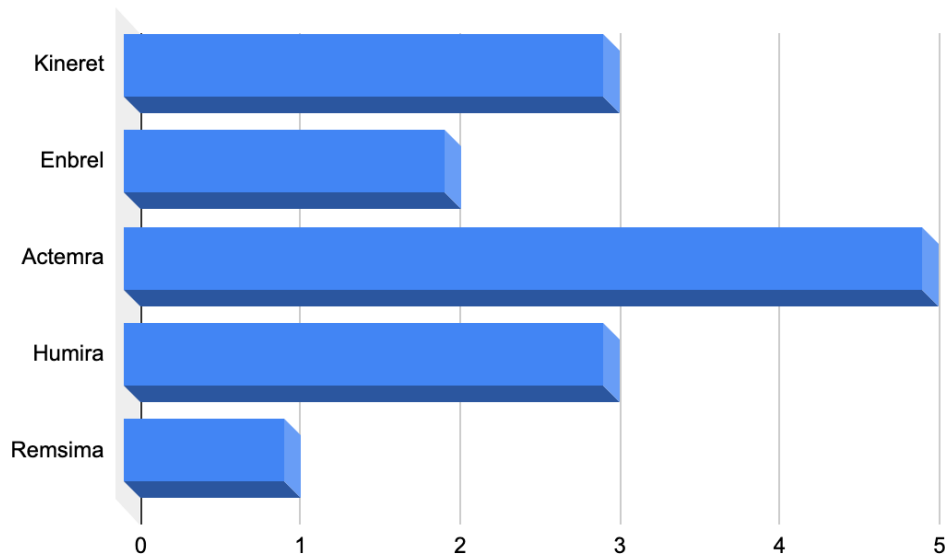


Figure 12: La répartition des effets indésirables en fonction des biothérapies

3.5.4 Classification des EI en fonction de leur gravité

Les grade de gravité de l'OMS 2006 (50)

Grade 1	Léger	“Inconfort modéré et transitoire Pas d'intervention médicale Pas de traitement nécessaire” (50)
Grade 2	Modéré	“Limitation de l'activité Assistance peut être nécessaire Intervention médicale ou traitement pas/ou peu nécessaire”(50)
Grade 3	Sévère	“Limitation importante d'activité Assistance nécessaire Intervention médicale et traitement Nécessaire, hospitalisation possible”(50)
Grade 4	grave	“Menace pronostic vital Extrême limitation de l'activité Assistance significative requise Intervention médicale” (51)

Selon le tableau ci dessus on va classer les effets indésirables noté au cours du traitement selon les grades de gravité de l'OMS

Tableau 16 : Classification des EI en fonction de leur gravité

Les effets indésirables	La grade de gravité de l’OMS
Réactions au points d'injection (rougeur , gonflement)	Léger
Des douleurs aux sites d'injection	Léger
Des douleurs aux sites d'injection	Léger
Des taches blanches transitoire au niveau de la cage thoracique	Léger
Des douleurs abdominales	Léger
Une réaction allergique	Sévère
Une faiblesse musculaire	Léger
Infections pulmonaires à répétition	Modéré
œdème du visage	Léger
Tachycardie	Modéré
Saignement Minime aux points d’injections	Léger
Rash cutané	Modéré
Epistaxis, Gingivorragia	Modéré
Hépatite A	Sévère
Une réaction allergique	Sévère

Nous avons déduit que la plupart des effets indésirables ont été légers, au total il y avait 7 effets indésirables légers, 4 modéré, et 3 sévères.

3.5.5 Conséquences de la survenue de l'EI : pronostic vital, abandon du traitement, traitement irrégulier autre

Tableau 17: Conséquences de la survenue de l'EI : pronostic vital, abandon du traitement

L'identité	L'âge	La pathologie	La molécule biothérapie	La durée de traitement	L'effet indésirable	Le score de giannini
02	13 ans	AS	Actemra	3 ans	Après 1 an de traitement par tocilizumab, en avril 2017 la patiente a fait une hépatite A.	SG= 30%
06	10 ans	AS	Humira	3 ans	Une réaction allergique à kineret	SG= 10%

2 patients parmi les 100 ayant reçu la biothérapie ont eu une évolution défavorable.

- Un patient ayant reçu l'Actemra : a fait 1 année après traitement une hépatite A sévère fulminante l'ayant emporté.
- 1 patient a manifesté une réaction allergique au Kineret avec un SG de 10 % qui s'est rapidement amélioré après changement de la molécule .

3.5.6 Prise en charge de l'EI : Traitement de l'EI, changement de molécule

Le tableau 15 montre le processus de la prise en charge des patients ayant des effets indésirables légers, les traitement de ces effets en général était soit le repos soit un traitement par paracétamol ou une diminution du débit de perfusion

Tableau 18 : Prise en charge des EI léger

Les EI léger	Traitement de l'EI
Réaction au site d'injection	disparaissent sous 4 à 6 semaines.
Des douleurs aux sites d'injection	l'application des compresses froides
Les céphalées	Le paracétamol
Des taches blanches transitoire	Un traitement symptomatique pdt 2 semaine
Une faiblesse musculaire	Disparition après repos
œdème du visage	Diminution du débit de perfusion
Saignement Minime aux points d'injections	Application du pression

Tableau 19 : Prise en charge des EI modéré

Les EI modéré	Traitement de l'EI
Tachycardie	diminution du débit de perfusion
Épistaxis, Gingivorragie	un détartrage chez le dentiste
Infections pulmonaires à répétition	ATB

Tableau 20: Prise en charge des EI sévère

Les EI sévère	Traitement de l'EI
Une réaction allergique à la kineret Réaction cutanée : éruptions maculopapuleuses	Changement de molécule
Réaction hépatique, cytolyse important persistante avec une hépatite auto immune	Arrêt de traitement
Une réaction allergique	Changement de molécule

3 EI sévères ont été notés au cours du traitement biothérapie, le traitement de ces EI sévères est généralement un changement de molécule sinon l'arrêt total du traitement.

Discussion

X. Discussion

A la lumière des résultats obtenus à partir de notre étude, nous allons essayer de comparer et de discuter les données de notre étude avec celles de la littérature et des travaux réalisés.

Dans notre étude on a répartis tous les patients en fonction de l'efficacité du traitement en se basant sur le score de giannini.

L'efficacité des Anti TNF

« CLIPPER est une étude multicentrique. Sujets avec des AJI (2-17 ans), ERA (12-17 ans), ou PsA (12-17 ans) a reçu ETN 0,8 mg/kg une fois par semaine» (52)

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage des sujets atteignant le American College of Rheumatology (ACR) 30 critères à la semaine 12, les résultats comprenaient JIA ACR 50/70/90 et une maladie inactive.(38) (52) Plus de 80% des sujets atteints avaient un score JIA ACR 50, 60% ont eu une bonne amélioration avec un score ACR 70 ainsi 40% de ces patients ont signalé une très bonne réponse au traitement par l'éтанercept, le score ACR était 90, les résultats pour les différents tranches d'âge a prouvé que l'amélioration a touché toutes les tranches d'âge d'une façon équitable.» (52)

Dans une autre étude, égyptienne pour le but d' évaluer l'efficacité du l'éтанercept (ETN) dans le traitement des enfants et des adolescents atteints d'AJI .(53)

« Il y a eu une amélioration statistiquement significative du DAS28-ESR après 3 mois de traitement ainsi que après 6 mois . Il n'y avait pas de différence dans le score DAS 28 entre les garçons et les filles, les patients de moins de 10 ans et les patients de plus de 10 ans. De même, la durée de la maladie avant le début de l'ETN n'a pas affecté le score DAS28 à 6 mois de traitement.»(53)

Dans notre étude ¼ de la population ont prit l'etanercept et avaient une bonne amélioration ainsi statistiquement significative selon le score de giannini, 88% des patients avec des score de 90%, 80% et 70% après six mois de traitement, d'où l'évolution des patients de notre étude été globalement bonne, Néanmoins il y avaient des patients qui ont subi une amélioration moyenne, soit 12 %.

Une étude anglaise a pu déterminer l'efficacité de différentes thérapies biologiques parmi les sous-types individuels d'arthrite juvénile idiopathique (AJI).(54)

Au total, quatre études ont rendu compte de l'efficacité chez les enfants atteints d'oligoarthrite étendue sur l'éтанercept, l'anakinra.(54)

« Une analyse primaire ouverte de 12 semaines a comparé la réponse à l'éтанercept chez des enfants présentant une oligoarthrite étendue, un rhumatisme psoriasique ou une arthrite liée à l'enthésite. Sur 60 patients atteints d'oligoarthrite étendue, l'ACR 30 a été atteint chez 90 % des enfants, l'ACR 50 79 %, l'ACR 70 60 % et l'ACR 90 30 % à 12 semaines. De même, toutes les variables de résultat de base ont montré des améliorations supérieures à 50 % à 12 semaines. La réponse parmi les sous-types d'AJI était similaire.» (54)

«D'autres preuves de l'efficacité de l'éтанercept dans l'oligoarthrite étendue proviennent de trois études observationnelles prospectives portant sur 30 et 127 patients. L'étude du registre polonais a rapporté ACR30 chez environ 78% des patients, ACR50 60%, ACR70 30% et ACR90 20% à 12 semaines et ces taux se sont encore améliorés à 12 mois (48). Les données du registre allemand de l'éтанercept ont rapporté environ 50 % de maladie inactive et 20 % de rémission complète à 12 mois »(55)

« Une dernière étude prospective menée dans le registre néerlandais ABC a étudié l'efficacité des thérapies anti-TNF (l'éтанercept, l'infliximab et l'adalimumab) chez 22 patients. Globalement, 86 % des patients avaient atteint l'ACR 30 et 73 % l'ACR 70 à 12 semaines (66)(56). Ces taux de réponse initiaux ont été maintenus pendant 27 mois ; cependant, les patients étaient incapables de maintenir le contrôle de la maladie s'ils arrêtaient de recevoir le traitement.» (54)

« Plusieurs publications décrivent l'efficacité de l'Anakinra Anti IL 1 qui est caractérisée par une diminution importante de l'activité de la maladie, une diminution de la fièvre.» (57,58)

Nous avons trouvé que 87% des patients avaient une bonne évolution sous l'éтанercept, l'infliximab et l'adalimumab avec des scores de giannini de 90%, 80% et 70% .

L'efficacité des Anti IL1

Une étude américaine fait apparaître une utilisation fréquente de l'Anakinra en traitement de fond de première intention de la FS AJI avec une bonne efficacité chez la plupart des patients (59)

Pour notre étude nous avons constaté une amélioration significative chez nos patients avec une efficacité selon le score de giannini qui dépasse 70% sous l'Anakinra.

L'efficacité des Anti IL6

« Deux études de phase III ont été publiées qui évaluent l'efficacité de Tocilizumab Anti IL 6, une japonaise, la deuxième est occidentale (60), (61) ainsi qu'une étude d'extension japonaise à presque 3 ans (62). Le Tocilizumab a montré son efficacité à la fois sur les manifestations systémiques et articulaires des AJs réfractaires aux traitements de fond ou aux biothérapies anti-TNF (62)

« L'essai japonais où tous les patients recevaient le Tocilizumab (8 mg/kg/2 sem), une 2ème phase de randomisation en double aveugle des répondeurs ACR Pedi 30+, recevant le Tocilizumab ou le placebo pendant 12 semaines, et une 3ème phase d'extension en ouvert de 48 semaines. (62)

« À l'issue de la 1ère phase, les réponses ACR Pedi 30, 50, 70 étaient de 91%, 86% et 68% respectivement. Parmi les 43 patients randomisés en 2ème phase, 17% des patients dans le groupe placebo et 80% (62) »

Ces données de la littérature sont en corrélation avec les résultats de notre étude. Le Tocilizumab a permis un bon contrôle de la maladie chez tous les patients qui l'ont reçu. Tous ces malades ont subi une bonne évolution sous le Tocilizumab avaient une arthrite systémique une polyarthrite séronégative et séropositive ainsi qu'un cas d'oligoarthrite. Après 4 mois à 2 ans de traitement, le score de Giannini est passé de 50% jusqu'à 90%

Pour notre étude nous avons constaté une amélioration significative chez nos patients avec une efficacité selon le score de Giannini qui dépasse 70% sous un traitement tocilizumab.

À propos de la tolérance, les biothérapies ont causé 16 patients, des effets indésirables variant de fréquents à rares, ainsi que légers à sévères.

Les patients ayant subi au cours de leurs traitements, des effets indésirables fréquents : les réactions au sites d'injection, les douleurs abdominales, des étourdissements, de la faiblesse, des maux de tête et de la nausée, des douleurs aux sites d'injection, des taches blanches transitoires au niveau de la cage thoracique, œdème du visage, Saignement Minime aux points d'injections, cependant ces effets sont légers entraînent juste un inconfort modéré et transitoire et n'ayant pas nécessité d'intervention médicale.

Ces effets sont plus psychiques : l'anxiété, la peur etc qui ont causé les maux de tête et de la nausée

En ce qui concerne les effets indésirables modérés nous avons trouvé 5, Épistaxis, Gingivorragie, Rash cutané, Tachycardie et une infection pulmonaire à répétition

Les effets indésirables sévères signalés au cours du traitement, un cas de cytolysé ayant nécessité l'arrêt temporaire du traitement, ainsi nous avons signalé une réaction allergique au Kineret.

Réaction cutanée : éruptions maculopapuleuses ayant nécessité le changement de la molécule de biothérapie, une autre réaction allergique au Kineret.

L'effet indésirable le plus sévère serait survenue un an après le traitement par le tocilizumab :

réaction hépatique, cytolyse importante persistante avec une hépatite auto immunitaire, cependant il est difficile de lier cet effet indésirable à l'anti-IL6 étant donné que l'hépatite A est survenue 1 an après le début de traitement d'anti-IL6.

La Tolérance des Anti TNF

Une méta analyse étudiant l'incidence de l'infection chez les enfants ayant reçu les anti TNF alpha a montré 6 essais concernant 218 enfants avec minimum un événement indésirable infectieux. Dans le groupe témoin, 126 sujets ont développé des infections. Le risque d'infection était élevé chez les sujets recevant un traitement actif. Un risque d'infection statistiquement significatif dans le groupe de traitement actif n'a pas été démontré.(63)

“Par rapport aux traitements non biologiques, les médicaments anti-TNF augmentent peu mais pas considérablement l'incidence de l'infection globale, selon la méta-analyse. Étant donné que le lien n'était pas statistiquement significatif, il pourrait être d'un effet réel ou d'une coïncidence. En raison de la maladie, le risque d'infection semble être plus élevé chez les patients atteints d'AJI. (63) Les médicaments antirhumatismaux, qui affaiblissent le système immunitaire, augmentent encore plus le risque. Horneff (64) a trouvé un lien entre une dose modérée de corticoïdes et un risque accru d'infection.”(63)

Dans notre étude la tolérance des Anti TNF alpha était bonne, les effets indésirables signalés sous Enbrel étaient : des rash cutanés, Infections pulmonaires à répétition, saignement Minime aux points d'injections, les EI signalés sous Humira sont : des étourdissements, de la faiblesse, des maux de tête et de la nausée, des douleurs abdominales, et aucun EI signalé sous Remsima

La tolérance des anti-IL-1

Concernant la tolérance du traitement anti-IL-1, 58 % des patients qui ont reçu de l'anakinra ont présenté au moins un EI. La plupart des EI étaient cutanés : réactions mineures au site d'injection (39 % des patients) et douleur au site d'injection (36 %). Un autre EI fréquent était l'élévation des enzymes hépatiques, a été signalée chez 14 patients (7 %). La prise de poids a été également signalée comme effet indésirable chez 11 % des patients.(65)

La majorité des patients atteints d'AJIs ont montré une réponse rapide et impressionnante à l'anakinra et elle a été arrêtée chez 5 des 16 patients de la recherche en raison d'une rémission prolongée.(65)

Les données dans la littérature concernant le canakinumab ont montré que ce dernier a été administré à sept patients atteints d'AJIs dont la plupart l'ont reçu comme traitement de

deuxième intention après l'anakinra, 4 d'entre eux ont présenté une certaine amélioration clinique, les résultats de ces études suggèrent que le canakinumab est moins toléré dans l'AJIs. (65)

En ce qui concerne la tolérance de l'anti L'IL 1 : Anakinra, les données de tolérance sont globalement satisfaisantes même si quelques effets indésirables graves dont des hépatites sévères, des syndromes d'activation macrophagique (66), une maladie inflammatoire digestif(66) comme rapporté avec d'autres biothérapies dans l'AJI (66). Parmi les risques à long terme, l'augmentation théorique de la prévalence des tumeurs, en particulier des lymphomes.(67)

Les effets indésirables notés dans notre série des patients sous anakinra ont été :Réactions au points d'injection (rougeur , gonflement), 2 réactions allergiques ,des taches blanches transitoires au niveau de la cage thoracique.

La tolérance de l'anti IL6

La tolérance de le tocilizumab (anti IL6) : le tocilizumab, « **l'étude de yokota et al.** (68) a signalé les effets indésirables suivants : les infections des voies aériennes. Les EI les plus fréquentes étaient la leucopénie et la thrombopénie » « Le traitement a été arrêté chez 4.1% des cas de l'étude à cause de ces effets indésirables. Les effets du tocilizumab sur l'immunité, en particulier son immunogénicité.» Aucun cas d'infection tuberculeuse, hépatique ou opportuniste, de cancer, ou de maladie auto-immune n'a pour le moment été déclaré chez les enfants traités par tocilizumab ».(68,69)

«**Une étude française de C. Le Stradic** (70) a montré que les effets indésirables étaient des céphalées, eczéma, convulsion. Il n'y a pas eu de cas de syndrome d'activation macrophagique ni de réaction anaphylactique.» Le Tocilizumab n'a jamais été arrêté pour effet indésirable clinique. La neutropénie a été l'effet indésirable le plus fréquent, nécessitant parfois des diminutions de dose. Thrombopénie, lymphopénie et augmentation des enzymes hépatiques ont également été notées sans qu'il y ait eu modification du traitement »(69).

Les effets indésirables notés dans notre série sous le tocilizumab étaient : des douleurs abdominales, des douleurs aux sites d'injection, Malaise, Tachycardie ,œdème du Visage, Rash cutané, et un décès par hépatite A survenue 1 an après le début de l'actemra avec évolution favorable de la maladie, néanmoins aucun décès par hépatite A n'a été rapporté dans la littérature donc il ya pas de relation cause-effet entre ce décès et la molécule de l'actemra.

Conclusion

XI. Conclusion

La biothérapie a complètement changé le traitement des maladies rhumatismales chroniques chez les adultes aussi que chez les enfants. Ces médicaments ont montré leur efficacité dans le traitement des maladies inflammatoires et ses indications ne cessent de croître avec le temps.

A travers une étude descriptive analytique avec suivi longitudinal des patients réalisée au niveau de la consultation de rhumatologie au sein de l'HER et au niveau du service de p4 du CHU ibn sina (Pr Chkirate).

Nous avons réalisé une étude sur 100 patients qui ont reçu la biothérapie sur le plan épidémiologique, thérapeutiques et d'évaluation d'efficacité et la tolérance de ces molécules.

La principale indication est l'inefficacité des traitements antérieurs notamment les AINS, les corticoïdes, ainsi que les traitements de fond classique.

Son efficacité était de 97% des cas . Avec un score de giannini varie entre 30% et 90%, l'etanercept a permis le contrôle de la maladie chez 100% des patients, aussi que l'Adalimumab, l'Anakinra a permis une amélioration de 64,70 % des patients dans notre série, 100% patients avaient une bonne efficacité sous l'actemra , la molécule a montré une bonne efficacité avec un SG allant de 50% à 90% chez tous les patients.

avec une bonne amélioration sur le plan évolutif surtout pour les arthrites systémiques.

La tolérance de la biothérapie apparaît généralement très satisfaisante. Les effets indésirables signalés dans notre série étaient légers : rash cutané, rougeur au point d'injection, syndrome hémorragique minime et une infection pulmonaire à répétition.

Le seul effet indésirable avec une menace du pronostic vital était une réaction hépatique auto-immune suite à un traitement par Actemra. La relation cause-effet reste difficile à déterminer.

Une étude sur un échantillon pendant une période prolongée permettra de mieux étudier l'efficacité et la tolérance de ces biothérapies

Annexes

XII. Annexes

Annexes 1: Efficacité des biothérapies

Score ACR pédiatrique ou « score de Giannini » pour les AJI polyarticulaires ou d'évolution polyarticulaire Sont pris en compte les 6 items suivants

- Nombre d'articulations inflammatoires (avec gonflement articulaire lié à une synovite active ou bien limitation articulaire douleur à la mobilisation)
- Nombre d'articulations de mobilité limitée (hors ankylose irréversible)
- Score fonctionnel CHAQ (rempli par l'un des parents ou le patient lui-même)
- Évaluation visuelle analogique(EVA,0à100mm) du bien-être de l'enfant par les parents
- EVA (0 à100mm) de l'activité de la maladie par le médecin
- Vitesse de sédimentation à la première heure (variante du score: CRP au lieu de VS)

- Définition d'une amélioration de 30% (ACRp30) : au moins 30% d'amélioration de 3 au moins des 6 items du score avec au maximum 1 item aggravé de 30%ou plus
- Définition d' une Amélioration ACR pédi 50 ,70 ou 90 : au moins 50%, 70% ou 90% d'amélioration respectivement d'au moins 3 items avec au maximum 1 item aggravé de 30% ou plus
- Une poussée / rechute de la maladie est définie en miroir par une aggravation d'au moins 30% de 3 items au moins du score (pour les articulations inflammatoires, nécessité d'avoir au moins deux articulations supplémentaires et pour l'EVA médecin d'une progression d'au moins 20/100) avec pas plus d'un item amélioré de 30 % ou plus.
- Critères de réponse proposés pour la forme systémique d'AJI
- Réponse = Amélioration ACR Pédi30 + absence de fièvre liée à la maladie et de rash (sur 7 à 14 jours) ± amélioration ou normalisation de paramètres biologiques tels la VS ou la CRP (absence de définition consensuelle, propositions variant d'un essai thérapeutique à un autre.

Références

XIII. Références

- (1) Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, Pain CE. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(5):584–93
- (2) Brunner HI, Rider LG, Kingsbury DJ, Co D, Schneider R, Goldmuntz E, et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group - over four decades of pivotal clinical drug
- (3) Ardoin SP, Daly RP, Merzoug L, Tse K, Ardalan K, Arkin L, et al. Research priorities in childhood-onset lupus: results of a multidisciplinary prioritization exercise. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019 Jul 1;17(1):32.
- (4) Varnier GC, Ciurtin C. Paediatric and adolescent rheumatic diseases: measures of disease activity. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2019 Jun 2;80(6):338–42.
- (5) Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Amedei A, Becatti M, Fiorillo C, et al. The right place of interleukin-1 inhibitors in the treatment of Behçet’s syndrome: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2019 Jun;39(6):971–90.
- (6) Rodriguez-Smith J, Brunner HI. Update on the treatment and outcome of systemic lupus erythematosus in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2019 Sep;31(5):464–70.
- (7) Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 May;11(5):290–300.
- (8) Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, Ilowite NT, Khubchandani R, Laxer RM, Lovell DJ, Petty RE, Wallace CA, Wulffraat NM, Pistorio A, Ruperto N., Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.* 2019 Feb;46(2):190-197.
- (9) Horton DB, Shenoi S. Review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2019;11:253-267.
- (10) Rigante D, Bosco A, Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 Oct;49(2):253-61.
- (11) Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, Park JL, Mellins ED. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009 Nov;5(11):616-Pierre Quartier 26.
- (12) Cobb JE, Hinks A, Thomson W. The genetics of juvenile idiopathic arthritis: current understanding and future prospects. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Apr;53(4):592-9.
- (13) ZAILACHI Hayat. LES ANTI INTERLEUKIN 6 EN RHUMATOLOGIE PÉDIATRIQUE :EFFICACITE ET TOLERANCE EXPERIENCE DE L’HOPITAL D’ENFANT DE RABAT A PROPOS DE 16 CAS. Rabat. Université Mohamed V. 2017
- (14) Wedderburn L, Bending D, Nistala K. Etiology and Pathogenesis of Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Rheumatic Diseases of Childhood.* 2017. p. 1816-25.

- (15) PRINTO. Arthrite Juvénile Idiopathique [Internet]. 2016 [cité 17 mars 2020].
 Disponible sur:
<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/FR/info/2/Arthrite-Juv%C3%A9nile-Idiopathique> consulte le 10/10/2021
- (16) Wedderburn L et Nistala K. Etiology and pathogenesis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheumatic Diseases of Childhood*, partie 16, chapitre 106 , pages 1741-1751.
- (17) Rannou F, François M, Corvol MT, Berenbaum F. Dégradation du cartilage et polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. 2005;72(4):322-330.
- (18) RAISE. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Arthrites Juvéniles Idiopathiques. 2017; Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/pnds_-_arthrites_juveniles_idiopathiques.pdf consulte le 10/10/2021
- (19) http://www.rhumatologie.org/client/publications/Le_Rhumatologue_Mai_2011.pdf consulte le 16/10/2021
- (20) https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=123 consulté le 10/09/2021
- (21) Meyaz Laila. la fièvre méditerranéenne familiale chez l'enfant (expérience de l'Hôpital d'Enfant de Rabat).2013
- (22) Isabelle Koné-Paut, Fahrad Shahram, Martha Darce-Bello, Michael Hofer, Bouchra Chkirate, KENZA Bouayed, Céline Piedvache, Seza Ozen . Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1–7. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208491
- (23) Centre de Référence des Rhumatismes Inflammatoires et Maladies Auto Immunes Systémiques Rares de l'Enfant (RAISE) / 2017
- (24) <https://public.larhumatologie.fr/lexique-du-patient/infiltrations> consulte le 10/10/2021
- (25) T.R. Southwood, H.E. Foster, J.E. Davidson, *et al.* Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients *Rheumatology (Oxford)*, 50 (1) (2011), pp. 189-195
- (26) Linda Rossi-Semerano, et al Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey 2015
- (27) V. Papsdorf, G. Horneff Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis *Rheumatology (Oxford)*, 50 (1) (2011), pp. 214-221
- (28) De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95
- (29) Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum* 2011;63:545-55.
- (30) Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383–91.

- (31) HARBOUZ Soumia BIOTHERAPIES EN RHUMATOLOGIE PÉDIATRIQUE
Rabat. Université Mohamed V.2015
- (32) Pierre Quartier Current treatments for juvenile idiopathic arthritis Dec;77(6):511-6.18
October 2010
- (33) A.Belot, P.Cochat les biothérapies en pédiatrie. septembre 2010
- (34) <https://francepsoriasis.org/lassociation/documentation/traitement-du-psoriasis/etanerc-ept-enbrel/> consulté le 10/10/2021
- (35) <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19944.pdf> consulté le 10/10/2021
- (36) Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. Rheumatology (Oxford) 2008;47:339–44.
- (37) Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet 2008;371:998–1006.
- (38) De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2012;367:2385-95.
- (39) Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. Ann Rheum Dis 2013;72:627-8.
- (40) <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/cytokines-et-anti-cytokines-les-points-essentiels> consulté le 12/10/2021
- (41) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_fr.pdf consulté le 10/10/2021
- (42) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_fr.pdf consulté le 14/10/2021
- (43) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_fr.pdf consulté le 10/10/2021
- (44) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_fr.pdf consulté le 10/10/2021
- (45) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_fr.pdf consulté le 10/10/2021
- (46) H SERROUKH. Profil évolutif des patients sous biothérapie (expérience hôpital, d'enfant CHU IBN SINA –Rabat-2020
- (47) <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/arthritis-juvenile-idiopathique-4056.html#prise-en-chargeannée 2012> consulté le 10/10/2021
- (48) Felicitas Bellutti Enders et al, Nouvelles thérapies en rhumatologie pédiatrique, année 2012-329 Pédiatrie
- (49) Winthrop KL, Calabrese LH. Let the fog be lifted : Screening for hepatitis B virus before biological therapy. Ann Rheum Dis 2011;70:1701-3.
- (50) <http://enseignement-vih.com/partager/downloadFichier.asp?CODE=4FC3D142>

- (51) Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3096–106.
- (52) Horneff G, et al. Ann Rheum Dis Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study 2014 Jun;73(6):1114-22.
- (53) Rasha Abdel-Raouf Afifi, et al. Improvement of DAS-28 ESR score in Egyptian children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. Volume 65, Issue 2, July 2017, Pages 33-37
- (54) Rebecca Davies BA, MPhil, MSc et al. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. Volume 65, Issue 2, July 2017, Pages 33-37
- (55) V. Papsdorf, G. Horneff Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis *Rheumatology (Oxford)*, 50 (1) (2011), pp. 214-221
- (56) M.H. Otten, F.H. Prince, M. Twilt, et al. Tumor necrosis factor-blocking agents for children with enthesitis-related arthritis—data from the dutch arthritis and biologicals in children register, 1999–2010 *J Rheumatol*, 38 (10) (2011), pp. 2258-2263
- (57) Kalliolias GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA, et al. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still’s disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:842-3.
- (58) Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302-8
- (59) Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum* 2011;63:545-55.
- (60) Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, pla2008 Mar 22;371(9617):998-1006.
- (61) De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95.
- (62) Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis* 2013;72:627-8.
- (63) Nagy, A., Mátrai, P., Hegyi, P. et al. The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on the incidence of infection in JIA Nagy, A., Mátrai, P., Hegyi, P. et al. The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on the incidence of infection in JIA children: a meta-analysis. *Pediatr Rheumatol* 17, 4 (2019).: a meta-analysis. *Pediatr Rheumatol* 17, 4 (2019).

- (64) Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Trauzeddel R, Kümmerle-Deschner JB, Tenbrock K, et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(8):2240–9
- (65) Linda Rossi-Semerano, et al Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey 2015
- (66) Nicolino Ruperto et al Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials 2018 Dec;77(12):1710-1719.
- (67) Hashkes PJ, Uziel Y, Laxer RM. The safety profile of biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheum* 2010 ;62 : 3776-82
- (68) Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M, Tanaka K, Minota S. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:1654-60
- (69) Zailachi Hayat. LES ANTI INTERLEUKIN 6 EN RHUMATOLOGIE PÉDIATRIQUE :EFFICACITE ET TOLERANCE EXPERIENCE DE L'HOPITAL D'ENFANT DE RABAT A PROPOS DE 16 CAS. Rabat. Université Mohamed V. 2017
- (70) C. Le Stradic, C. Galeotti , I. Kone´-Paut. Traitement par tocilizumab : expérience d'un centre de rhumatologie pédiatrique. *Archives de Pédiatrie* 2014;21:1299-1304.

Résumé

Titre : efficacité et tolérance des biothérapies dans le traitement des maladies et rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant à l'hôpital d'enfants de Rabat

Auteur: Rania Mourchid

Mots clés : Anti-TNF - Anti-IL1- Anti-IL6 - arthrite systémique - Fièvre méditerranéenne familiale - polyarthrite sero + - oligoarthrite -la maladie de BEHÇET- Efficacité - Tolérance -

Introduction: la biothérapie, le produit d'avancées exceptionnelles dans la recherche en génétique et en biologie moléculaire et cellulaire, a considérablement bouleversé la gestion des maladies inflammatoires chroniques chez les enfants. Pour évaluer son efficacité et sa tolérance, une recherche analytique avec un suivi longitudinal a été menée dans le service de pédiatrie IV et à la consultation de rhumatologie pédiatrique à l'Hôpital d'Enfants de Rabat, CHU Ibn Sina.(Pr Chkirate)

Matériel-Méthodes : Des classifications et répartitions ont été élaborées comportant les données épidémiologiques, pharmacologiques et thérapeutiques des cas diagnostiqués ainsi que leur évolution sous les biothérapies.

Résultats-discussion : Au cours de cette étude 100 enfants ont reçu un traitement par les Anti-TNF, les Anti-IL1 ou des Anti-IL6. 42% présentaient une forme systémique et 30% une polyarthrite, 10% présentaient une oligoarthrite. On a noté une rémission totale chez 65 patients soit 65% des patients, notre étude a révélé 15 effets secondaires indésirables chez les patients traités avec de la biothérapie

Conclusion: l'utilisation d'agents biologiques a considérablement amélioré le traitement des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique et de certaines maladies auto-inflammatoires. En général, la tolérance à court terme des enfants est bonne. L'effet indésirable le plus fréquent est le développement d'infections, qui peut être grave. Des études prospectives à long terme, en revanche, sont nécessaires pour évaluer la tolérance à long terme, en particulier le risque de développer des infections.

Abstract

Title : efficacy and tolerance of biotherapies in the treatment of chronic inflammatory diseases and rheumatism in children at a children hospital in Rabat

Author: Rania Mourchid

Keywords: Anti-TNF - Anti-IL 1- Anti-IL 6 - systemic arthritis - Familial Mediterranean fever - sero + polyarthritis - oligoarthritis - BEHÇET's disease - Efficacy - Tolerance -

Introduction: biotherapy, which is the product of outstanding advancements in genetics and molecular and cellular biology research, has substantially revolutionized the management of chronic inflammatory disorders in children. To assess its effectiveness and safety, analytic, descriptive research with longitudinal follow-up was conducted in the IV Pediatric Department and at the Pediatric Rheumatology consultation at the Children's Hospital of Rabat.

Material-Methods: Classifications and distributions have been developed including epidemiological, pharmacological, paraclinical and therapeutic data of diagnosed cases as well as their evolution under biomedicines.

Results-Discussion: During this study 100 children received treatment with Anti-TNF, Anti-IL1 and Anti-IL6. 42% had a systemic form of juvenile arthritis and 30% had polyarthritis, 10% had oligoarthritis. Total remission was noted in 65 patients, i.e. 65% of patients, our study revealed 15 undesirable side effects in patients treated with biotherapy

Conclusion: the use of biological agents has dramatically improved the treatment of patients with idiopathic juvenile arthritis and certain autoinflammatory diseases. In general, children's short-term tolerance is good. The most common adverse effect is the development of infections, which can be serious. Long-term prospective studies, on the other hand, are required to assess long-term tolerance, particularly the risk of getting infections.

ملخص

العنوان: فعالية وتحمل العلاجات الحيوية في علاج الأمراض الالتهابية المزمنة والروماتيزم عند الأطفال في مستشفى الأطفال بالرباط

المؤلف: رانيا مرشد

الكلمات الأساسية: مضادات الإنترليوكينات- 1 -مضادات الإنترليوكينات-6- التهاب المفاصل الجهازى - حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية- قلة المفاصل - فعالية - سلامة الاستعمال.

مقدمة: أحدث العلاج البيولوجي ، وهو نتاج التطورات البارزة في علم الوراثة و أبحاث البيولوجيا الجزيئية والخلوية ، ثورة كبيرة في إدارة الاضطرابات الالتهابية المزمنة لدى الأطفال. لتقييم فعاليتها وسلامتها ، تم إجراء بحث وصفي بأثر رجعي مع متابعة طويلة في قسم طب الأطفال IV وفي استشارة امراض التهابية روماتيزم الأطفال في مستشفى الأطفال بالرباط.

طرق- المواد: تم تطوير التصنيفات والتوزيعات بما في ذلك البيانات الوبائية والصيدلانية والسريرية والعلاجية للحالات التي تم تشخيصها بالإضافة إلى تطورها في إطار الطب الحيوي.

مناقشة النتائج: خلال هذه الدراسة ، تلقى 100 طفل العلاج بمضادات TNF و Anti-IL1 و 42% Anti-IL6 لديهم شكل جهازى من التهاب المفاصل عند الأطفال و 30% لديهم التهاب المفاصل المتعدد ، و 10% لديهم التهاب المفاصل القليل. تمت ملاحظة مغفرة كاملة في 65 مريضاً ، أي 65% من المرضى ، كشفت دراستنا عن 16 من الآثار الجانبية غير المرغوب فيها في المرضى الذين عولجوا بالعلاج الحيوي

الخلاصة: أدى استخدام العوامل البيولوجية إلى تحسن كبير في علاج المرضى الذين يعانون من التهاب مفاصل الأحداث مجهول السبب وبعض الأمراض الالتهابية الذاتية. بشكل عام ، التسامح قصير المدى للأطفال جيد. التأثير الضار الأكثر شيوعاً هو تطور العدوى ، والتي يمكن أن تكون خطيرة. من ناحية أخرى ، يلزم إجراء دراسات مستقبلية طويلة الأمد لتقييم التحمل طويل الأمد.