



# Comment utiliser les anti-TNF dans l'arthrite juvénile idiopathique ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

- Les anti-TNF ont été testés dans les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) à l'échelon international et ont bouleversé leur prise en charge thérapeutique depuis les années 2000. Les essais ont pu être menés grâce à la « règle pédiatrique », éditée en 1999 par la FDA, demandant aux industries pharmaceutiques d'évaluer les biomédicaments chez les enfants atteints d'AJI en parallèle des essais effectués chez l'adulte. Cependant ces essais sont réalisés selon des méthodologies différentes de celles employées chez l'adulte. Il existe une phase initiale en ouvert où l'efficacité du médicament est testée chez l'ensemble des patients (ces critères d'efficacité sont variables, mais souvent basés sur l'ACR pédiatrique 30 ou ACRpedi 30) puis secondairement une phase randomisée en aveugle n'incluant que les répondeurs de la première phase qui bénéficieront alors soit de la poursuite du traitement, soit d'un placebo. Le critère d'évaluation est en général la rechute au sein des deux groupes. Une phase d'extension est réalisée permettant d'avoir des données de tolérance et de maintien d'efficacité.
- Le premier anti-TNF à avoir obtenu une AMM en 2000 pour les AJI d'évolution polyarticulaire et résistantes au méthotrexate (MTX), a été l'étanercept (ETN). Puis les anticorps monoclonaux anti-TNF que sont l'adalimumab (ADA), l'infliximab (IFX) et le golimumab (GOL) ont été évalués dans les formes polyarticulaires. L'ADA a obtenu une AMM en 2008. En revanche, les objectifs primaires de l'étude testant l'IFX dans les AJI n'ayant pas été atteints, l'IFX n'a pas obtenu d'AMM. Le golimumab, a été évalué en 2018, dans une large étude randomisée, mais l'objectif primaire d'efficacité n'a pas été atteint. Le golimumab a obtenu une AMM européenne, mais pas de remboursement en France. Le certolizumab pégylé n'a pas été évalué dans l'AJI.

## Quelles modalités d'administration ? âge, dose, fréquence, voie ?

### ETANERCEPT

- L'étanercept n'a pas été évalué avant l'âge de 2 ans <sup>(1)</sup>.
  - Enfant >2 ans : polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et oligoarthrite extensive de l'enfant - et adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au MTX.
  - Enfant >6 ans : psoriasis en plaques sévère chronique - et adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.
  - Adolescent >12 ans : arthrite psoriasique en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au MTX - arthrite liée à l'enthésite en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

- La dose d'étanercept dépend du poids des patients pédiatriques<sup>(1)</sup>.  
Les patients pesant moins de 62,5 kg doivent recevoir une dose exacte calculée en mg/kg en utilisant les présentations poudre et solvant pour solution injectable ou les présentations poudre pour solution injectable. Dose autorisée : 0,4 mg/kg x 2/semaine (au maximum 25 mg par injection) (celle-ci est rarement utilisée en pratique) ou 0,8 mg/kg/semaine (au maximum 50 mg par injection) **après la publication de résultats équivalents dans les AJI avec les 2 modalités de traitement**<sup>(2)</sup>. Le dosage 10 mg est plus approprié à l'administration aux enfants souffrant d'AJI ayant un poids inférieur à 25 kg.  
Les patients pesant 62,5 kg ou plus peuvent recevoir une dose fixe en utilisant la seringue préremplie ou le stylo prérempli (50 mg/semaine)<sup>(1)</sup>.
- Voie d'administration : sous-cutanée - seringues préremplies à 25 mg et à 50 mg, stylos préremplis à 25 mg et à 50 mg, et flacons à 10 mg à usage pédiatrique pour les petits poids <10 kg.  
**En pratique à partir de 30kg la dose de 25mg peut être utilisée. En pédiatrie, cette adaptation constante des doses en fonction du poids amène à des prescriptions parfois quelques peu différentes de la dose d'AMM stricte**<sup>(3, 4)</sup>.

## ADALIMUMAB

- Son efficacité est prouvée en combinaison thérapeutique avec le MTX (10-15 mg/m<sup>2</sup>/sem)<sup>(5)</sup>.
  - Enfants >2 ans : ADA + MTX pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Monothérapie possible en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.
  - Enfant >2 ans : uvéite antérieure chronique non infectieuse, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.
  - Enfants >6 ans : arthrite avec enthésite, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel.
- Autres indications pédiatriques proches de l'AJI :
  - Enfants >4 ans et adolescents : psoriasis en plaques chronique sévère, en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.
  - Enfant et adolescent >6 ans : maladie de Crohn active modérée à sévère, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de 1<sup>ère</sup> intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.
- La dose autorisée en Europe est de 20 mg toutes les 2 semaines pour un poids de 10 à 30 kg et de 40 mg toutes les 2 semaines pour un poids >30 kg. Concernant l'uvéite, la posologie d'entretien est identique à l'AJI, mais une dose initiale de charge de 40 mg (poids <30 kg) ou de 80 mg (poids ≥30 kg) est possible une semaine avant le début du traitement d'entretien à partir de l'âge de 6 ans.
- Voie d'administration : sous-cutanée - seringues préremplies à 20 mg, seringues préremplies et stylo préremplis à 40 mg et à 80 mg.

## INFLIXIMAB

- L'IFX n'a pas obtenu d'AMM dans les AJI <sup>(6)</sup>.
- L'essai international portant sur des enfants d'au moins 4 ans avec AJI polyarticulaire réfractaire, est en faveur du dosage d'IFX à 6 mg/kg/perfusion à S0, S2, S6 puis tous les 2 mois en association avec du MTX 10-15 mg/m<sup>2</sup>/semaine <sup>(7)</sup>, par voie intraveineuse en milieu hospitalier. On fera précéder la perfusion d'IFX d'un traitement anti-allergique à base de corticoïdes dans la plupart des cas.
- En cas d'intolérance pendant la perfusion, on peut allonger la durée de perfusion, voire administrer des traitements anti-allergiques si besoin. Une surveillance de 2 heures après la fin de la perfusion est nécessaire. À noter, l'émergence d'un taux significativement plus élevé d'anticorps anti-IFX, d'auto-anticorps et d'accidents allergiques avec le dosage d'IFX à 3 mg/kg qu'avec 6 mg/kg <sup>(7)</sup>.

## GOLIMUMAB

- Le golimumab a obtenu une AMM, mais pas de remboursement <sup>(8)</sup>.
  - Enfants ≥2 ans : golimumab en association avec le MTX, dans le traitement de l'AJI polyarticulaire, en cas de réponse inadéquate à un précédent traitement par le MTX.
  - Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les enfants pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période. La tolérance est identique à celle des autres anti-TNF.
- Dose : 50 mg/mois, à la même date chaque mois, chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg.
- Voie d'administration : seringue sous-cutanée de 45 mg pour les poids <40 kg, mais non disponible en France. Seuls les enfants de plus de 40 kg peuvent être traités.

### Les preuves d'efficacité des anti-TNF

## ETANERCEPT

### A- Dans les AJI d'évolution polyarticulaire rebelle

- 1- Dans un essai randomisé contre placebo <sup>(9)</sup>, l'ETN a fait la preuve de son efficacité dans les AJI d'évolution polyarticulaire réfractaires au MTX (>10 mg/m<sup>2</sup>/semaine). Cet essai comportait une phase ouverte de « lead-in » durant 3 mois, où tous les patients étaient traités par ETN, suivie d'une phase de randomisation des répon-

deurs ACRpedi 30 en 2 bras (placebo *versus* ETN) durant 4 mois ou jusqu'à la première rechute, puis une phase ouverte d'extension. L'efficacité était mesurée grâce aux critères ACRpedi qui comportent 6 variables (1/ EVA globale par le médecin, 2/ EVA globale par le patient ou le parent, 3/ C-HAQ, 4/ Nombre d'arthrites actives, 5/ Nombre d'articulations raides, 6/ VS). L'ACRpedi 30 est l'amélioration >30% d'au moins 3 variables sur 6 du score ACRpedi, sans aggravation >30% d'au plus 1 variable sur 6.

- 69 patients avec AJI d'évolution polyarticulaire et sévère (durée moyenne d'évolution=6 ans) ont été inclus. Leurs traitements de fond, dont le MTX, ont préalablement été interrompus. 51 patients répondant aux critères ACRpedi 30 (74%) ont été randomisés, 21/26 patients sous placebo ont rechuté (81%) contre 7/25 sous ETN (28%), soit  $p=0,003$ . Le délai de rechute était de 28 jours dans le groupe placebo contre plus de 116 jours dans le groupe ETN ( $p<0,001$ ). En fin de période randomisée, 20/25 (80%) des patients avaient un score ACRpedi 30 dans le groupe ETN, contre 9/26 (35%) dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de différence d'effets indésirables entre les 2 groupes <sup>(10)</sup>.
- Le suivi à long terme des patients de l'étude pivot montre que le niveau d'efficacité d'ETN se maintient à 8 ans (ACRpedi 30 = 40/48 soit 83% et ACRpedi 50 = 36/47 soit 77%)<sup>(10)</sup>.

## 2- Utilisation de l'ETN en association avec le MTX

- Dans des registres allemand et hollandais <sup>(11, 12)</sup>, l'association ETN+MTX semble apporter de meilleurs résultats d'efficacité que la monothérapie ETN dans les AJI réfractaires au MTX, au prix cependant, d'un risque infectieux plus important.
- Par contre, un essai ouvert comparant MTX seul (n=197), ETN seul (n=103) et ETN+MTX (n=294), montre une efficacité comparable entre ETN seul et ETN+MTX à 3 ans <sup>(13)</sup>.
- Dans l'essai américain « TREAT » <sup>(14, 15)</sup>, dont l'objectif était d'évaluer une stratégie de traitement agressive dans les AJI récentes polyarticulaires (FR positifs ou négatifs), il n'a pas été démontré qu'un traitement initial agressif par association MTX+ETN+corticoïdes (arrêtés en 17 semaines) était supérieur à MTX seul pour obtenir une maladie inactive à 6 mois.
- En l'état actuel des connaissances, la supériorité de l'association ETN+MTX par rapport à la monothérapie ETN n'est pas formellement démontrée. Le traitement par ETN peut donc être utilisé en monothérapie dans les AJI réfractaires au MTX, mais l'association au MTX peut permettre un gain d'efficacité et les recommandations américaines ou françaises <sup>(16, 17)</sup> proposent, avec un très faible niveau de preuve, de considérer cette association.

- 3- L'effet bénéfique d'ETN n'a pu s'apprécier sur le plan structural que sur une seule étude ouverte à 1 an d'évolution, chez 40 AJI polyarticulaires <sup>(16)</sup>, et sur la croissance de ces enfants, avec un gain de taille inversement corrélé au degré d'inflammation, indépendamment de la réduction des corticoïdes, et du stade pubertaire <sup>(19)</sup>.**

## B- Dans les spondyloarthrites juvéniles (SpAj)

- **Deux études pilotes et deux registres** avaient rapporté l'efficacité d'ETN sur les enthésites et les arthrites des patients <sup>(11, 12, 20)</sup>. Puis l'ETN a montré son efficacité dans les formes de spondyloarthrites juvéniles dans un essai ouvert, multicentrique de phase 3b (Etude CLIPPER) incluant des enfants ayant des oligoarthrites extensives, des enthésites avec arthrites (ERA) et des arthrites psoriasiques (PsA) <sup>(21)</sup>. Ils recevaient de l'ETN à 0,8 mg/semaine en une prise.
  - 122/127 (96,1%) patients (moyenne d'âge : 11,7 ans) ont été suivis 12 semaines. Le critère ACRpedi 30 était atteint par 88,6% des patients, dont 89,7% avec une oligoarthrite extensive, 83,3% avec une ERA et 93,1% avec une PsA. L'AMM de l'ETN a été obtenue avec l'ensemble de ces données.
  - Un essai randomisé a été publié en 2015 <sup>(22)</sup>. 41 patients ayant des ERA sévères réfractaires ont été traités en ouvert pendant 24 semaines par de l'ETN et les répondeurs en ACRpedi 30 randomisés pour recevoir du placebo ou de l'ETN. A la semaine 24, en ouvert, les taux de réponse sous ETN étaient de 93%, 93%, 80%, 56%, and 54% en ACRpedi 30, 50, 70, 90 et 100. 38 patients ont été randomisés, 18 dans le groupe placebo et 20 dans le groupe ETN, avec 9 poussées dans le groupe placebo et 3 dans le groupe ETN (p=0,02).
  - L'efficacité se prolonge à long terme dans la phase d'extension à 2 et 6 ans de l'étude CLIPPER où les taux de réponse à 2 ans en ACRpedi 90 et 100, et en maladie inactive sont de 58%, 48%, et 32%. A 6 ans, 41 (32%) des patients sont encore sous ETN sans nouveaux signaux péjoratifs de tolérance <sup>(23, 24)</sup>.
  - L'ETN a donc une AMM dans l'arthrite psoriasique de l'adolescent (>12 ans) et dans l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent (>12 ans). Il n'y a pas de données solides concernant la nécessité d'une association avec le MTX dans ces indications.

## C- Efficacité de l'ETN dans la forme systémique (Maladie de Still de l'enfant)

- L'efficacité de l'ETN dans la maladie de Still est modeste et se maintient peu dans le temps. D'autres thérapeutiques très efficaces sont actuellement disponibles <sup>(9, 12, 25)</sup>.
- La place de l'ETN pourrait se discuter dans des formes d'évolution très polyarticulaires, non systémiques, en échec des traitements bloquant l'Interleukine-1 (IL-1) ou l'Interleukine-6 (IL-6) <sup>(26)</sup>.

## D- Dans les uvéites antérieures chroniques et réfractaires des AJI

- Le rôle de l'ETN est vivement débattu et deux essais dont un randomisé <sup>(27)</sup>, n'ont pas pu confirmer l'effet bénéfique de l'ETN dans les uvéites chroniques. Sa place n'est pas non plus clairement démontrée dans les uvéites aiguës des spondyloarthrites. A *contrario*, son rôle dans le déclenchement d'uvéites paradoxales n'a pas été clairement démontré <sup>(28)</sup>.
- L'ETN n'est donc pas le traitement de référence des uvéites chroniques ou aiguës réfractaires de l'AJI.

## ADALIMUMAB

### A- Dans les formes polyarticulaires d'AJI

- Dans un essai randomisé contre placebo, l'ADA a démontré son efficacité dans les **AJI d'évolution polyarticulaire** <sup>(29)</sup> et actives à partir de 4 ans, associé ou non au MTX (10-15 mg/m<sup>2</sup>/semaine). Cet essai comportait une phase ouverte de «lead-in» durant 4 mois, où tous les patients étaient traités par ADA (24 mg/m<sup>2</sup>/2 semaines) avec ou sans MTX, suivie d'une phase de randomisation des répondeurs ACRpedi 30 en 2 bras (placebo ± MTX versus ADA ± MTX) durant 32 mois ou jusqu'à la première rechute, puis une phase ouverte d'extension <sup>(27)</sup>.
  - 171 patients ont été inclus dans la phase ouverte. 74% (64/86) du groupe sans MTX et 94% du groupe avec MTX étaient répondeurs en ACRpedi 30 et ont été randomisés ADA versus placebo. Dans le groupe ADA sans MTX de la phase randomisée 43% ont rechuté contre 71% du groupe placebo (p=0,03). Parmi les patients sous MTX, 65% du groupe placebo ont rechuté, contre 37% dans le groupe ADA (p=0,02).
  - 63% des patients sous ADA+MTX atteignaient un score ACRpedi 70, contre 47% sous ADA seul. À 2 ans, le niveau de réponse à l'ADA était inchangé. Il n'y a pas eu de différence en termes d'effets indésirables entre les groupes ADA et placebo.
- L'ADA peut donc être utilisé en monothérapie, mais son association au MTX est recommandée (avis d'expert).

### B- Dans les uvéites réfractaires associées aux AJI

- L'ADA a obtenu une AMM en 2017 dans les uvéites réfractaires non infectieuses de l'enfant sur la base de l'étude SYCAMORE <sup>(30)</sup> :
  - Dans l'étude randomisée internationale SYCAMORE, 90 patients âgés de plus de 2 ans et présentant une uvéite active malgré un traitement par MTX ont été randomisés (2/1) pour recevoir de l'ADA (posologie selon l'AMM actuelle) + MTX ou un placebo + MTX jusqu'à une rechute <sup>(30)</sup>. Les patients étaient traités pour une durée maximale de 18 mois, avec un suivi de 2 ans depuis la randomisation. L'objectif primaire était le temps jusqu'à la rechute de l'uvéite définie par les critères ophtalmologiques de SUN (Standardisation of the Uveitis Nomenclature) [augmentation multipliée par 2 des critères SUN à 2 visites ou pas d'amélioration dans les cas de grade 3 ou 2].
    - 16/60 patients (27%) du groupe ADA ont présenté une rechute contre 18/30 (60%) dans le groupe placebo (HR=0,25 ; IC95% 0,12-0,49; p<0,0001). Les événements indésirables notamment infectieux étaient plus importants dans le groupe ADA que placebo <sup>(31)</sup>; la fréquence des rechutes est très élevée, puisque 11 des 12 (92%) patients du groupe actif traités efficacement par ADA ont rechuté à l'arrêt de l'ADA avec un délai médian de 188 jours <sup>(34-35)</sup> et furent retraités.
- L'étude ADJUVITE <sup>(32)</sup>, française, multicentrique, a également évalué l'efficacité de l'ADA dans le traitement des uvéites réfractaires chez 31 patients, avec une phase en aveugle de 2 mois puis une phase ouverte de 10 mois. L'inflammation était quantifiée par laser flare.

- 15 patients du groupe adalimumab et 11 du groupe placebo étaient sous MTX. Sur l'analyse en intention de traiter, 9/16 patients étaient répondeurs dans le groupe ADA et 3/15 sous placebo ( $p=0,038$  ;  $RR=2,81$  ;  $IC95\%$  0,94-8,45). La réponse est donc en faveur du groupe adalimumab avec un intervalle de confiance très large ( $IC95\%$  0,94-8,45) reflétant probablement l'hétérogénéité de réponse des patients.

- L'ADA est donc un traitement efficace des uvéites réfractaires des AJI dont l'utilisation est recommandée en association au MTX même si l'efficacité reste modeste et que le risque de récurrence à l'arrêt du traitement semble très important.
- Les recommandations américaines récentes positionnent également les anticorps monoclonaux que sont l'ADA et l'IFX en cas d'échec des corticoïdes et du MTX. Une augmentation des doses puis un switch entre les deux sont recommandés avant de proposer d'autres biomédicaments qui sont en cours d'évaluation (abatcept ou tocilizumab...) <sup>(33)</sup>. Les recommandations françaises HAS (Haute Autorité de Santé) sont en cours d'élaboration.
- D'autres pistes sont explorées, telles que le tocilizumab (premiers résultats pour l'instant non concluants, mais publication en attente), l'abatcept (quelques cas rapportés et l'étude APTITUDE), la trithérapie immunosuppressive, en rétrospectif (MTX, MMF et anti-TNF).
- L'ADA a obtenu une AMM en 2017 dans les uvéites postérieures de l'adulte.

## INFLIXIMAB

### A- Dans les AJI polyarticulaires

- L'infliximab a été évalué au cours d'un essai randomisé contrôlé en 2007 <sup>(30)</sup> sur 122 AJI d'évolution polyarticulaire en échec de MTX, d'âge supérieur ou égal à 4 ans. Cet essai est négatif et n'a pas permis d'obtenir une AMM pour l'IFX dans les AJI. Mais il existait une réponse clinique après la 16<sup>ème</sup> semaine.
- L'IFX peut donc se discuter dans de rares cas en échec d'autres traitements.

### B- Dans les uvéites résistantes au traitement local ou fortement cortico-dépendantes associées aux AJI

- L'IFX testé en études ouvertes a souvent donné de bons résultats et peut s'envisager en traitement après échec de l'ADA <sup>(33)</sup>.

## GOLIMUMAB

- L'étude GO-KIDS <sup>(34)</sup>, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo a évalué l'efficacité et la tolérance du golimumab chez 173 enfants (âgés de 2 à 17 ans) atteints d'AJI polyarticulaire active (au moins 5 articulations actives et une réponse inadéquate au MTX) .

- Il s'agissait d'une population hétérogène d'AJI d'évolution polyarticulaire (polyarthrite avec facteur rhumatoïde positif ou négatif, oligoarthrite étendue, arthrite psoriasique juvénile ou AJI systémique sans symptômes systémiques en cours).
- L'étude s'est déroulée en 3 phases : la première de 16 semaines en ouvert où tous les patients recevaient du golimumab (à 30 mg/m<sup>2</sup>, maximum : 50 mg) par voie SC toutes les 4 semaines en association au MTX. Ensuite une phase de randomisation des répondeurs ACRpedi 30 en 2 bras (placebo + MTX *versus* golimumab + MTX) de la semaine 16 à 48 puis une phase d'extension.
- Au cours de la phase 1, la réponse à la semaine 16 fut de 87% en critères ACRpedi 30 et de 79%, 66% et 36% en ACRpedi 50, 70 et 90, et 34% des enfants avaient une maladie inactive (critère composite clinique et biologique). Pour la phase 2, le critère principal (la proportion d'enfants répondeurs ACRpedi 30 à la semaine 16 et qui n'ont pas présenté une poussée de la maladie entre la semaine 16 et la semaine 48) n'a pas été atteint. La majorité des enfants n'a pas présenté de poussée : 59% dans le groupe golimumab et 53% dans le groupe placebo, p=0,41.
- Au final, sur les résultats de la phase 1, une AMM a été obtenue, mais pas le remboursement. L'utilisation du golimumab est donc difficilement envisageable en France.

## BIOSIMILAIRES

- Des biosimilaires d'étanercept et d'adalimumab sont disponibles avec les mêmes indications que les molécules princeps. Il n'y a pas eu d'études destinées en particulier à la population pédiatrique concernant l'efficacité et les effets du changement de molécules.
- Il faut noter que notamment pour l'ADA, les biosimilaires n'ont pas le même volume (en général ce volume est le double pour les biosimilaires et les excipients sont différents). Ceci est à considérer lors du switch en pédiatrie.

### La tolérance des anti-TNF

L'étude des effets indésirables des anti-TNF en rhumatologie pédiatrique repose sur les phases d'extension des essais pivots et sur les données des registres. La majorité des effets indésirables sous anti-TNF est de faible gravité, réversible malgré la poursuite du traitement et survient dans les 18 premiers mois de traitement. **Le risque le plus important est infectieux.**

Chez l'enfant, la bonne tolérance à court terme d'ETN, d'IFX et d'ADA se maintient à long terme.



Certains effets indésirables peuvent être soulignés chez l'enfant :

• **Infections**

Il existe une augmentation du risque infectieux <sup>(35,36)</sup> chez l'adulte comme chez l'enfant :

- Infections à germes banals, en particulier des infections des voies aériennes supérieures (otites, angines, bronchites) mais également infections opportunistes, varicelle, zona, herpes et tuberculose,
- Infection bactérienne sévère à germes communs (notamment pulmonaire, cutanée, musculaire, sans accroissement de risque avec le temps).
- Tuberculose, avec 17 cas dans un important registre de patients <sup>(35)</sup>.
- Infection opportuniste.
- Infection grave à VZV.

• **Douleurs et réaction à l'injection**

- Elles sont rapportées chez 1 à 10% des enfants <sup>(35)</sup>. On recommande d'attendre le réchauffement du produit sorti du réfrigérateur (30 minutes à température ambiante avant injection) : en cas de douleur, de poser de l'EMLA 1 heure avant l'injection ; en cas de douleur persistante d'appliquer un poche glacée 10 minutes avant l'injection ; en cas de réaction locale très inflammatoire d'appliquer un dermocorticoïde localement. Les réactions au site d'injection tendent à disparaître spontanément en moins de 2 mois et ne sont que très rarement responsables d'un arrêt de traitement.

La douleur ou la crainte des injections peut parfois être un frein à leur utilisation chez l'enfant. Il faut donc anticiper cette prescription, obtenir une bonne adhérence des parents et de l'enfant, rassurer et écouter.

• **Cancers**

- Le risque théorique de cancer ou de lymphome chez des enfants traités par un anti-TNF était suspecté comme chez les patients adultes. En 2009, une alerte de la FDA rapportait un possible lien entre anti-TNF et survenue de cancers chez 48 patients. Il s'agissait en majorité d'enfants suivis pour maladie de Crohn, ayant reçu en co-traitement IFX et azathioprine. Les données pédiatriques fiables restent rares. Aucun nouveau signal alarmant n'a été rapporté.

- En 2019, les données de 3 registres (Pharmachild, registre allemand BiKeR et registre suédois) <sup>(35)</sup> sur 15 000 AJI rapportent un nombre de cas très faible : 16 cancers dans Pharmachild et 13 dans BiKeR avec des cancers hématologiques pour environ 1/3, mais aussi des tissus mous (thyroïde, col...).

- Ces données sont concordantes avec les données de pharmacovigilance américaines sur l'utilisation des anti-TNF en pédiatrie (15 598 enfants sous anti-TNF et 73 839 sans anti-TNF) précisant que le sur-risque de cancer (SIR 2,1 ; 1,5-2,9) et notamment de lymphome était lié à la pathologie sous-jacente (AJI, maladie inflammatoire du tube digestif et rhumatisme psoriasique) comparativement aux enfants sains, et sans que le lien avec la prise d'anti-TNF ne soit significativement associé <sup>(37)</sup>.

- La vigilance est la règle, mais les données sont rassurantes.

• **Effets paradoxaux et maladies auto-immunes induites**

Bien que de survenue plus rare que chez l'adulte, des effets paradoxaux ont été décrits dans l'AJI et des maladies auto-immunes peuvent aussi être induites <sup>(35, 36)</sup> :

- MICI : l'ETN est déconseillé dans le traitement des MICI

- Uvéites aiguës et chroniques sous ETN : La fréquence de survenue d'uvéites tout particulièrement sous ETN, soit de novo, soit en rechute, a conduit certains auteurs, comme dans la littérature adulte, à évoquer un possible lien de causalité entre ETN et uvéites dans les AJI.
- Psoriasis induit par les anti-TNF : décrit dans les AJI <sup>(38)</sup>. L'indication d'un changement de traitement dépendra essentiellement de l'extension et de la sévérité des lésions cutanées.
- Sarcoïdose : décrite chez l'enfant, l'apparition d'une sarcoïdose sous anti-TNF justifie l'arrêt des anti-TNF.
- **Démyélinisation, névrite optique, autres manifestations neuropsychiatriques**
  - Lésions de la substance blanche en IRM (1 cas/610 patients) justifiant l'arrêt des anti-TNF, en notant bien que certaines formes d'AJI proches des syndromes auto-inflammatoires peuvent elles-mêmes favoriser la survenue de telles lésions.
  - Névrite optique : à souligner, la survenue sous ETN prescrit pour des uvéites chroniques réfractaires d'AJI, de cas de névrite optique associée à des signes de hyalite, résolutive à l'arrêt d'ETN, pouvant faire croire à tort à une rechute d'uvéite sous traitement <sup>(39)</sup>. Une névrite optique sous ETN impose l'interruption immédiate d'ETN.
  - Céphalées, anxiété, dépression, irritabilité, syndrome d'amplification des douleurs, fatigue, vertige, souvent dose-dépendants peuvent survenir.
- **Maladie auto-immune induite (complications très rares)**
  - Lupus systémique (0,2%) <sup>(36)</sup>
  - Glomérulonéphrite pauci-immune
  - Thyroïdite d'Hashimoto
  - Maladies inflammatoires du tube digestif (1%) <sup>(36)</sup>
  - Auto-anticorps (environ 10%; incidence moindre par rapport aux adultes) : anticorps anti-médicaments et anticorps anti-ADN <sup>(7)</sup>.
- **Fertilité**
  - A ce jour, aucun retentissement des anti-TNF, administrés dans l'enfance, sur la fertilité n'a été relevé.
- **Cytopénies**
  - Le risque de cytopénies est faible et la conduite à tenir s'appuiera sur les recommandations faites aux patients adultes.

### Quelles modalités d'arrêt des anti-TNF chez des AJI en rémission complète ?

Il n'y a aucune modalité validée, mais il est communément admis de poursuivre le traitement un an après l'obtention de la rémission complète pour minimiser le risque de rechute. Le risque de rechute est fréquent dans l'AJI de type oligoarthritis. L'espacement est souvent progressif (avis d'expert).

## Quel bilan pré-thérapeutique ?

L'examen clinique est identique à celui de l'adulte avec quelques spécificités pédiatriques :

- 1- Interrogatoire à la recherche des contre-indications : **penser à vérifier les risques de tuberculose en fonction du pays d'origine**, le contage varicelleux, les foyers infectieux en particulier ORL.
- 2- Vérification des vaccinations avec mise à jour :
  - Vaccination anti-pneumocoque systématique chez l'enfant (Pour les modalités de vaccination, voir fiche « Conduite à tenir en cas de vaccination »).
  - En l'absence d'ATCD de varicelle déclarée, une sérologie VZV sera demandée et en cas de négativité, une vaccination anti-VZV sera faite si l'état global du patient le permet (le traitement anti-TNF ne devra être initié qu'après un délai minimal de 3 semaines après le vaccin vivant atténué). Si la vaccination ne peut être effectuée, les parents devront être avertis de la conduite à tenir en cas de contage varicelleux.
- 3- Examen physique complet recherchant des contre-indications au traitement anti-TNF et évaluant le degré d'activité de l'AJI (la fréquence des synovites asymptomatiques est importante chez l'enfant).
- 4- Recherche d'un contage tuberculeux par Tubertest® ou Quantiferon® ou T-SPOT.TB®. Si Tubertest® 5UI en intradermique : lecture entre 48 h et 72 h ; positif :
  - Si induration >5 mm chez les enfants non vaccinés par le BCG ou fortement immunodéprimés.
  - Si induration >10 mm chez les enfants vaccinés par le BCG et faiblement immunodéprimés ; toute lecture litigieuse du Tubertest en particulier chez l'enfant vacciné par le BCG, devrait conduire à la demande d'un Quantiféron® ou d'un T-Spot TB®. Un Quantiferon® ou T-Spot TB® peut également être demandé (attention aux immunodépressions sévères).
- 5- Adolescents : la question de la contraception doit impérativement être abordée, d'autant que ces patients sont souvent co-traités par le MTX.
- 6- Evaluation ophtalmologique pré-thérapeutique indispensable notamment à la recherche d'une uvéite associée à la présence d'anticorps anti-nucléaires.
- 7- Bilan radiographique des articulations atteintes et des poumons de face<sup>(40)</sup>.

## Comment évaluer la réponse au traitement en rhumatologie pédiatrique ?

- L'efficacité d'un traitement se juge sur les critères ACRpedi 30, 50, 70, 90 et 100.
- Il faut également s'assurer de l'absence de destruction articulaire qui se fait selon l'examen clinique et les examens d'imagerie selon les recommandations qui sont encore peu répandues chez l'enfant et basée sur des avis d'expert. L'utilisation de la radiographie a donné lieu à des recommandations<sup>(40)</sup>, en ayant en tête de limiter les irradiations inutiles. L'échographie est en cours de validation et son intérêt pour l'adaptation thérapeutique n'est pas encore validé chez l'adulte. Certains sites nécessitent une évaluation IRM (ATM, hanches).
- Le rythme des visites et le suivi de tolérance sont identiques à l'adulte.

## Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Enbrel® .
2. Prince FH, Twilt M, Jansen-Wijngaarden NC et al. Effectiveness of a once weekly double dose of etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis: a clinical study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:704-5.
3. Correll C, Shrader P, Dennon A et al. Alternative Dosing of Biologic Therapies Is Frequent Among Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/alternative-dosing-of-biologic-therapies-is-frequent-among-children-with-juvenile-idiopathic-arthritis-in-the-childhood-arthritis-and-rheumatology-research-alliance-registry/>. Accessed November 23, 2020.
4. Verstegen R, Shrader P, Balevic S et al. Variations in Adalimumab and Etanercept Dosing in Juvenile Idiopathic Arthritis and Their Effect on Treatment Outcome: A Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/variations-in-adalimumab-and-etanercept-dosing-in-juvenile-idiopathic-arthritis-and-their-effect-on-treatment-outcome-a-childhood-arthritis-and-rheumatology-research-alliance-carra-registry-study/>. Accessed November 23, 2020.
5. Résumé des Caractéristiques du Produit Humira® .
6. Résumé des Caractéristiques du Produit Remicade® .
7. 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;56:3096-3106.
8. Résumé des Caractéristiques du Produit Simponi® .
9. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:763-9.
10. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1496-1504.
11. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009;68:519-25.
12. Prince FH, Twilt M, Ten Cate R et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:635-41.
13. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ et al. Long-Term Safety and Effectiveness of Etanercept in Children With Selected Categories of JIA. *Arthritis Rheum* 2009;60:2794-2804.
14. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2012-21.
15. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ et al. Clinically inactive disease in a cohort of children with new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with early aggressive therapy: time to achievement, total duration, and predictors. *J Rheumatol.* 2014;41:1163-70.
16. Protocole National de Diagnostic et de Soins. Arthrites Juvéniles Idiopathiques (en dehors des AJI associées au psoriasis et des polyarthrites rhumatoïdes juvéniles) 2017. Consultable sur [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/pnds\\_-\\_arthrites\\_juveniles\\_idiopathiques.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/pnds_-_arthrites_juveniles_idiopathiques.pdf)
17. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T et al. 2019 American College of Rheumatology/ Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritides, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:846-63.
18. Nielsen S, Ruperto N, Gerloni V et al. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:688-92.
19. Vojvodich PF, Hansen JB, Andersson U et al. Etanercept treatment improves longitudinal growth in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:2481-85.
20. Tse SML, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-Tumor Necrosis Factor Blockade in the Treatment of Juvenile Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2005;52:2103-8.

21. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1114-22.
22. Horneff G, Foeldvari I, Minden 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;67:2240-9.
23. Foeldvari I, Constantin T, Vojinovića J et al. Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: 6-year efficacy and safety data from an open-label trial. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:125.
24. Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J et al. Two-year Efficacy and Safety of Etanercept in Pediatric Patients with Extended Oligoarthritis, Enthesitis-related Arthritis, or Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2016;43:816-24.
25. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003;48:1093-1101.
26. 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.
27. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM et al. A randomized, placebo controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:18-23.
28. Foeldvari I, Becker I, Horneff G. Uveitis Events During Adalimumab, Etanercept, and Methotrexate Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From the Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67:1529-35.
29. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810-20.
30. Ramanan AV, Dick AD, Beresford MW. Adalimumab for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377:789-90.
31. Horton S, Jones AP, Guly CM et al. Adalimumab in juvenile-idiopathic arthritis-associated uveitis (JIA-U): 5-year follow-up of the Bristol participants of the SYCAMORE trial. *Am J Ophthalmol.* 2019;207:170-74.
32. Quartier P, Baptiste A, Despert V et al. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1003-11.
33. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:864-77.
34. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:21-9.
35. Swart J, Giancane G, Horneff G et al. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:285.
36. Brunner HI, Nanda K, Toth M et al. Safety and Effectiveness of Adalimumab in Patients With Polyarticular Course of Juvenile Idiopathic Arthritis: STRIVE Registry 7-Year Interim Results. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Aug 17. [Epub ahead of print]
37. B Beukelman T, Xie F, Chen L et al. Risk of malignancy associated with paediatric use of tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1012-16.
38. Peek R, Scott-Jupp R, Strike H et al. Psoriasis after treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1259.
39. Tauber T, Turetz J, Barash J et al. Optic neuritis associated with etanercept therapy for JIA. *J AAPOS* 2006;10:26-9.
40. Marteau P, Adamsbaum C, Rossi-Semerano L et al. Conventional radiography in juvenile idiopathic arthritis: Joint recommendations from the French societies for rheumatology, radiology and paediatric rheumatology. *Eur Radiol.* 2018;28:3963-76.