



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 septembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **CABRERA ROJAS Natalia**

Titre de la thèse : « *Efficacité et tolérance à long terme des agents biologiques dans les rhumatismes inflammatoires à début juvénile dans les essais cliniques randomisés et les études observationnelles* ».



## Résumé

### **Efficacité et tolérance à long terme des agents biologiques dans les rhumatismes inflammatoires à début juvénile dans les essais cliniques randomisés et les études observationnelles**

Les rhumatismes inflammatoires juvéniles sont des maladies auto-immunes chroniques débutant avant l'âge de 16 ans. Ils comprennent des pathologies classées dans un *continuum*, allant de la dérégulation de l'immunité innée à la dérégulation de l'immunité adaptative. L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) reste la plus fréquemment diagnostiquée. Les options thérapeutiques se sont élargies depuis les années 2000, avec le développement des thérapies ciblées, les biothérapies, associées aux traitements standard utilisés en rhumatologie pédiatrique, incluant anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticostéroïdes, méthotrexate, et autres immunosuppresseurs. L'objectif de ce travail de thèse était d'estimer la relation bénéfice-risque des biothérapies utilisées dans les rhumatismes inflammatoires juvéniles, à partir des essais contrôlés randomisés (ECR), et d'explorer la tolérance au long cours à partir d'essais observationnels.

Dans un premier temps, en utilisant une approche méta-analytique, les données des ECR en double aveugle contre placebo, ou en ouvert dans l'AJI, ont été analysées pour modéliser la relation bénéfice-risque des biothérapies avec le bénéfice net. Pour cela, l'efficacité clinique, mesurée par un score composite clinique et biologique (ACRpedi30), a été confrontée à la tolérance clinique pendant la phase randomisée des ECR. Le critère de tolérance était la survenue d'un événement indésirable (EI) grave. Le modèle du bénéfice net présenté, est adapté pour utiliser les données résumées des ECR réalisés avec les biothérapies dans l'AJI. Nos résultats suggèrent qu'un plus grand nombre de patients ont connu un succès thérapeutique (sans EI grave) dans l'AJI à début systémique, comparativement aux autres catégories d'AJI. Cependant, ces résultats sont limités par le suivi clinique de courte durée et par la sélection des patients, qui peut sous-estimer l'incidence des EI. Le risque de base de la population d'étude, le plan d'expérience de l'essai clinique, et les catégories de la maladie ont une incidence sur la mesure du bénéfice net des biothérapies chez les patients atteints d'AJI.

Dans un second temps, nous avons conduit une étude observationnelle pour étudier la tolérance à moyen et long-terme des biothérapies utilisant les EI et les EI graves décrits dans une base de données multicentrique rétrospective. La tolérance globale des biothérapies a été acceptable chez les enfants atteints de rhumatismes inflammatoires.

Nous avons observé un effet des immunosuppresseurs sur la survenue des EI. Afin d'améliorer la précision de l'estimation de l'incidence des EI graves sous biothérapies, une méta-analyse des études observationnelles a été faite. Les résultats de ces méta-analyses suggèrent que le taux d'incidence des EI graves, associé à l'utilisation des biothérapies dans l'AJI, est faible. Bien que l'interprétation et la généralisation des résultats soient limitées par des biais potentiels, les données sur l'innocuité des biothérapies dans les AJI sont rassurantes. Les infections graves, le cancer et le décès ne représentent qu'une partie des EI graves. Le suivi à long terme des patients atteints d'AJI n'est pas encore optimal dans la plupart des cohortes incluses dans la méta-analyse. En fin, une série mono-centrique de patients avec AJI et double traitement simultané par biothérapie a été décrite.

**Mots clés :** arthrite juvénile idiopathique, biothérapie, essais contrôlés randomisés, études observationnels, tolérance, balance bénéfice-risque, méta-analyse