

Risque de diverticulite et de perforation digestive chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par tocilizumab en comparaison au rituximab et à l'abatacept : données extraites des registres nationaux REGATE, AIR-PR et ORA

C. Rempenault (1) ; C. Lukas (1) ; B. Combe (1) ; I. Pane (2) ; P. Ravaud (2) ; T. Pham (3) ; C. Salliot (4) ; X. Mariette (5) ; JE. Gottenberg (6) ; J. Morel (1)

(1) Rhumatologie, Hôpital Lapeyronie, Montpellier; (2) Epidémiologie clinique, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris; (3) Rhumatologie, Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille; (4) Rhumatologie, C.H.R. d'Orléans, Orléans; (5) Rhumatologie, CHU Bicêtre, Le Kremlin-bicêtre; (6) Rhumatologie, CHU de Strasbourg, Strasbourg

Introduction

Il existe un risque de perforation digestive chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) traités par tocilizumab (TCZ) en comparaison aux traitements conventionnels synthétiques (csDMARDs) ou aux anti-TNF α (TNFi) (1-3). Néanmoins, une étude plus récente, n'a pas retrouvé d'augmentation de ce risque en comparaison aux TNFi ou aux autres biothérapies (rituximab (RTX) ou abatacept (ABA)) (4). Notre objectif était de comparer le risque de diverticulite et de perforation digestive sous TCZ en comparaison au RTX et à l'ABA dans la PR à partir des données des registres de la société française de rhumatologie (SFR).

Patients et Méthodes

Nous avons analysé les données de patients atteints de PR (répondant aux critères ACR 1987) en réponse insuffisante à au moins un traitement de fond, suivis prospectivement dans 3 registres français évaluant l'efficacité et la tolérance du TCZ (REGATE), du RTX (AIR-PR) et de l'ABA (ORA) dans 107 centres français, de septembre 2005 à août 2013. Parmi les événements indésirables (EI) recensés, nous avons identifiés les EI correspondant à des diverticulites ou des perforations digestives, puis nous avons collecté les données cliniques et paracliniques de ces EI à partir d'une fiche de recueil de donnée établie a priori et envoyée dans les différents centres. Nous avons comparé le risque de diverticulite et de perforation digestive sous TCZ en comparaison aux autres biothérapies (RTX et ABA poolés), après ajustement sur un score de propension visant à contrôler l'éventuel biais d'indication portant sur le possible choix préférentiel entre les biomédicaments selon les caractéristiques et facteurs de risque propres du patient (variables incluses dans le score de propension : âge, sexe, diabète, néoplasie, Charlson, nombre de DMARDs et de TNFi antérieurs, antécédent de TNFi, durée d'évolution de la PR, corticothérapie à l'inclusion, association à un traitement de fond conventionnel, DAS28 moyen durant le suivi).

Résultats

Parmi 4501 patients inclus (exposition 152409 patients-années), nous avons identifié 41 diverticulites et 19 perforations digestives, correspondant respectivement à une incidence de 0,03 et 0,01 cas pour 1000 patients-années. A partir des données pondérées sur l'inverse du score de propension, nous avons identifié une augmentation du risque de diverticulite (odd ratio (OR) 4,2 [2,7-6,5], $p < 0,0001$), de perforation digestive toutes causes (4,0 [2,2-7,2], $p < 0,0001$) et de perforation digestive secondaire à une diverticulite (5,7 [2,6-12,2], $p < 0,0001$) sous TCZ. En revanche, il n'y avait pas

d'augmentation du risque de perforation digestive due à une étiologie autre que la diverticulite. Ces EI survenaient plus précocement après la précédente perfusion (24,5+/-18,4 vs 58,6+/-49,2 jours, p=0,01), avec une présentation clinique atypique (ralentissement du transit = 30% vs 0%, p=0,04) et un syndrome inflammatoire moins important (CRP 31,2+/-58,4 vs 88,2+/-89,6 mg/L, p=0,005) sous TCZ.

Conclusion

Le TCZ est associé à une augmentation du risque de survenue de diverticulite, de perforation digestive et de perforation digestive secondaire aux diverticulites mais pas aux autres étiologies. Notre étude confirme l'augmentation du risque de perforation digestive chez les patients atteints de PR traités par TCZ qui pourrait s'expliquer par une augmentation du risque de diverticulite avec une présentation clinique atypique.

Références bibliographiques

(1) Curtis JR, Perez-Gutthann S, Suissa S, Napalkov P, Singh N, Thompson L, et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Feb;44(4):381–8. (2) Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, Demary W, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul 12. (3) Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Risk for Gastrointestinal Perforation among Rheumatoid Arthritis Patients receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or other Biologics. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May 1. (4) Barbulescu A, Askling J, Frisell T, Artis OBO. OP0231 Gastro-intestinal perforations among rheumatoid arthritis patients treated with biologic dmards: a nationwide swedish cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun 1;77(Suppl 2):164–5.

[OBJ]