

Rhumatologie pédiatrique : quoi de neuf ?



→ P. QUARTIER

Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,
Université Paris-Descartes, Institut
Universitaire Imagine et Centre de
Référence National Maladies Rares
pour la Rhumatologie et les Maladies
Inflammatoires en Pédiatrie,
Unité d'Immunologie-Hématologie
et Rhumatologie pédiatriques,
Hôpital Necker-Enfants Malades,
PARIS.

Les publications en toute fin d'année 2012 et jusqu'à l'automne 2013 ont principalement porté sur la génétique, le traitement et le pronostic des arthrites juvéniles idiopathiques (AJI). Dans la forme systémique d'AJI (FS-AJI) ou maladie de Still à début pédiatrique, des essais de phase III concluants avec le tocilizumab et le canakinumab, également récemment un essai de phase II avec le riloncept, confirment l'intérêt d'antagoniser l'interleukine (*IL*)-6 ou l'*IL*-1. Dans les polyarthrites non systémiques et oligoarthrites étendues du très jeune enfant, les AJI psoriasiques et les spondylarthropathies juvéniles, des résultats préliminaires intéressants ont été rapportés avec l'étanercept et/ou l'adalimumab. Pour les uvéites associées à l'AJI, des publications suggèrent une efficacité de différents biologiques mais les résultats d'essais contrôlés sont en attente.

Par ailleurs, de nouvelles entités moléculaires ont été reconnues tant pour aider au diagnostic différentiel de l'AJI, notamment dans l'ostéolyse carpotarsienne, que pour des syndromes associant une auto-immunité précoce, dont des tableaux de lupus pédiatriques, et/ou un syndrome auto-inflammatoire à d'autres manifestations, avec souvent un déficit immunitaire.

Enfin, certains travaux témoignent d'efforts continus pour mieux comprendre la physiopathologie de ces maladies, la place de l'imagerie moderne et définir des critères de réponse ou de maladie inactive, notamment pour le lupus pédiatrique et la dermatomyosite juvénile.

Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

1. Avancées génétiques

Dans le cadre d'une vaste collaboration internationale, l'étude de 2816 patients avec AJI oligoarticulaire ou polyarticulaire sans facteur rhumatoïde a permis de confirmer l'association à 3 *loci* déjà identifiés (*HLA*, *PTPN22* et *PTPN2*), mais également d'identifier 11 nouvelles régions significativement associées à ces formes d'AJI [1]. Cette publication nous semble bien plus intéressante que certaines publications antérieures qui étudient tout l'ensemble hétérogène des différentes formes d'AJI. Les oligoarthrites et polyarthrites juvéniles sans facteur rhumatoïde sont en effet non seulement les plus fréquentes des AJI, mais elles forment, à elles deux, un groupe assez homogène, avec un début le plus souvent dans la petite enfance, une association non exceptionnelle de plusieurs cas dans une fratrie, la présence chez plus de la moitié de ces patients d'anticorps antinucléaires et un risque d'uvéite antérieure à œil blanc qui leur est propre.

Diagnostic différentiel de l'AJI, l'ostéolyse carpotarsienne, avec des destructions souvent rapides et complètes du carpe et du tarse chez le jeune enfant, a été associée chez 8 patients de 6 familles à des mutations du gène *MAFB*, qui intervient dans la régulation de l'ostéoclastogenèse [2].

2. Avancées thérapeutiques dans la forme systémique d'AJI (FS-AJI)

Dans cette maladie, les essais de phase III internationaux, randomisés, contre

placebo, avec l'anticorps anti-récepteur de l'*IL-6* tocilizumab et l'anticorps anti-*IL-1bêta* canakinumab ont démontré une efficacité majeure de chacun de ces deux traitements chez la plupart des patients [3, 4].

L'essai international TENDER avec le tocilizumab a inclus 112 enfants de 2 à 17 ans avec une FS-AJI, plus de 5 ans d'évolution de la maladie, près de 20 articulations actives en moyenne, une fièvre à l'inclusion dans environ la moitié des cas, du méthotrexate chez 70 % des patients, une cortico dépendance moyenne à 0,28 mg/kg d'équivalent prednisone par jour, un échec de traitement anti-TNF antérieur dans 70 % des cas et un échec ou une intolérance à l'anakinra chez près de 50 % d'entre eux.

Après randomisation en double insu, deux tiers des patients ont reçu d'emblée le tocilizumab. 96 % d'entre eux ont complété cette première phase, en double insu, de 12 semaines et les taux de réponse ACR¹ pédiatriques (30 % et 70 % avec contrôle des symptômes systémiques) étaient respectivement de 85 et 70 % en intention de traiter [3]. Ces résultats étaient significativement meilleurs que ceux du groupe placebo (24 % d'ACR pédiatrique 30 et 8 % d'ACR pédiatrique, 70 à 12 semaines en intention de traiter), pour lequel seuls 46 % des patients avaient complété les 12 semaines et 54 % avaient dû être déclarés un échec après quelques semaines et recevoir du tocilizumab.

De plus, un quart des patients sous tocilizumab avaient pu amorcer une baisse de leur corticothérapie dès la 8^e semaine contre un seul patient dans le groupe placebo. Lors d'une seconde phase de l'essai pendant laquelle tous les patients recevaient le tocilizumab, l'efficacité s'est confirmée: la corticothérapie générale a pu être arrêtée dans la moitié des cas et poursuivie à dose faible chez les autres. La

tolérance a été jugée satisfaisante malgré quelques réactions anaphylactiques, quelques événements infectieux sévères et des complications observées dans la FS-AJI comme le syndrome d'activation macrophagique (SAM) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Concernant le risque d'HTAP dans la FS-AJI, une publication récente avait rapporté plusieurs cas chez des patients dont la maladie avait évolué sur la durée [5].

Lors des communications à l'EULAR et au congrès de la *Pediatric Rheumatology European Society* (PReS) en 2013, F. De Benedetti rapportait la possibilité d'espacer progressivement les perfusions, puis d'arrêter le tocilizumab après 2 ans de traitement chez un quart des patients en rémission complète et sevrés de corticostéroïdes.

Le canakinumab a fait l'objet de deux études de phase III chez des patients atteints de FS-AJI active, sur le plan articulaire et systémique, la présence de fièvre étant exigée à l'inclusion, la maladie évoluant en moyenne depuis un peu plus de deux ans, avec une dizaine d'articulations inflammatoires en moyenne.

Dans la première étude, 84 patients ont été randomisés en double insu pour recevoir une injection unique de canakinumab ou placebo. Une différence significative était observée dès J15, avec un contrôle des signes systémiques et une réponse ACR pédiatrique de 30 chez 84 % des patients sous canakinumab contre 10 % dans le groupe placebo, avec plus de 60 % des patients du groupe canakinumab à avoir une réponse ACR pédiatrique de 70, témoignant d'un effet puissant et rapide du traitement.

Dans une seconde étude, 177 patients recevaient le canakinumab pendant 3 à 8 mois, une diminution de la corticothérapie générale était amorcée dès le deuxième mois chez 128 patients sous corticostéroïdes et avait permis de diminuer la dose d'au moins 25 % en 1 à 4 mois chez 45 % d'entre

eux. Dans une seconde phase de l'étude, après randomisation en double insu, le taux de rechute était significativement plus élevé sous placebo que canakinumab, même si le délai médian à la rechute était de 236 jours sous placebo, témoignant d'un effet prolongé des quelques mois de traitement par canakinumab avant la randomisation. Le suivi au long cours des patients mettait en évidence la survenue de quelques infections sévères et d'événements indésirables graves (EIG) probablement liés à la maladie elle-même, avec des SAM et un décès d'HTAP [4]. Suite à ces études, le canakinumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM), identique au tocilizumab dans la FS-AJI et les discussions ont été ouvertes pour déterminer les conditions de prise en charge en France.

Des recommandations américaines mises à jour en 2013 donnent encore la part belle à des traitements pour lesquels n'existe aucune démonstration d'un rapport bénéfice/risque favorable dans la FS-AJI tout en laissant ouverte la possibilité d'utiliser, en premier traitement biologique, l'anticorps anti-récepteur de l'*IL-1* anakinra [6]. Cependant, l'anakinra n'a pas, à ce jour, d'AMM dans cette indication. Une étude de pharmacocinétique de population avec l'anakinra étaye l'importance d'utiliser des doses quotidiennes supérieures à 2 mg/kg chez les enfants de faible poids [7].

En ce qui concerne l'*IL-1trap* rilonacept, une étude de phase II vient d'être publiée [8] et la publication de l'essai de phase III est en attente.

3. Avancées thérapeutiques dans les AJI non systémiques

Dans les AJI polyarticulaires (avec ou sans facteur rhumatoïde) et les oligoarthritis étendues, l'étude CHERISH, présentée au congrès de la PReS en septembre 2013, a montré l'efficacité du tocilizumab intraveineux (IV) et a validé une dose de 10 mg/kg toutes les 4 semaines chez les enfants de moins de 30 kg *versus*

1. ACR: Critères de réponse de l'*American College of Rheumatology*.

RHUMATOLOGIE PÉDIATRIQUE

8 mg/kg chez les patients de 30 kg et plus. 188 enfants de 2 à 17 ans ont été inclus dans cette étude, dont 69 de moins de 30 kg. Parmi ces patients, plus jeunes, la durée moyenne de la maladie était de 3 ans et demi contre 4 ans et demi chez les autres. Sur l'ensemble de la population, une vingtaine d'articulations étaient actives en moyenne à l'entrée dans l'étude. Plus des trois quarts des patients étaient sous méthotrexate et presque la moitié sous corticostéroïdes. Après 16 semaines de traitement en ouvert, les réponses étaient excellentes, surtout pour les patients de 30 kg ou plus et pour les patients de moins de 30 kg recevant la dose de 10 mg/kg, avec des réponses au seuil ACR pédiatrique de 30 dans 90 % des cas et un ACR pédiatrique de 70 chez les deux tiers. La tolérance a été jugée satisfaisante, avec quelques EIG infectieux, et l'AMM a été obtenue dès cette année, dans les AJI polyarticulaires ou oligoarticulaires étendues de l'enfant dès 2 ans en échec du méthotrexate.

Les anti-TNF alpha, étanercept et adalimumab, sont à l'étude dans l'AJI oligoarticulaire étendue de l'enfant dès l'âge de 2 ans, les enthésites avec AJI (ERA²) ou spondylarthropathies juvéniles et, pour l'étanercept, l'AJI associée au psoriasis. Les résultats préliminaires publiés [9] ou présentés en congrès font apparaître une efficacité et une tolérance satisfaisantes, avec des taux de réponse au seuil ACR pédiatrique de 70 chez environ deux tiers des enfants avec oligoarthritis étendue ou ERA, environ 45 % des enfants avec AJI et psoriasis, ainsi qu'un effet sur l'enthésite des ERA et sur les lésions cutanées de psoriasis. Une étude randomisée allemande dans l'ERA avec l'adalimumab a montré son efficacité rapide, contre placebo et un bon profil de tolérance [10].

Chez certains patients, il semble cependant plus difficile d'obtenir une maladie inactive sous anti-TNF, notamment selon une étude italienne, pour les

patients ayant une durée d'évolution plus longue à l'initiation du traitement et, pour ceux ayant développé une arthrite du poignet [11].

En ce qui concerne l'uvéïte antérieure à œil blanc associée à l'AJI oligoarticulaire ou polyarticulaire sans facteur rhumatoïde, plusieurs publications suggèrent une efficacité non seulement des anticorps anti-TNF alpha et de l'abatacept, mais également de l'anticorps anti-CD20 rituximab et du tocilizumab [12, 13], mais les résultats des deux études avec l'adalimumab randomisées contre placebo, l'essai ADJUVITE en France et l'essai SYCAMORE au Royaume-Uni, ne sont pas attendus avant fin 2014.

4. Imagerie et devenir à l'âge adulte des patients atteints d'AJI

L'utilisation de l'échographie et de l'IRM dans l'AJI se développe non seulement pour l'évaluation de l'atteinte articulaire, mais également pour l'évaluation de l'enthésite de l'ERA [14]. Par ailleurs, le suivi de cohortes de patients avec AJI polyarticulaire devenus jeunes adultes et de patients plus âgés avec polyarthrite rhumatoïde ayant évolué sur la même durée, révèle des particularités évolutives de l'AJI sur l'atteinte radiologique périphérique et du rachis cervical [15, 16].

Des travaux menés à partir d'un registre allemand de patients AJI adultes montrent l'importance des comorbidités, notamment cardiovasculaires [17], illustrant encore l'importance d'initier un traitement actif à un stade plus précoce de la maladie.

Syndromes auto-inflammatoires et maladies auto-immunes de l'enfant

1. Avancées génétiques

Le déficit en mévalonate kinase a été associé à des présentations cliniques

variées. Un article récent indique son association à des tableaux de colite sévère dans les premiers mois de vie [18].

Plusieurs publications ont décrit les bases moléculaires de syndromes associant auto-inflammation, auto-immunité, parfois des atteintes particulières et un déficit immunitaire plus ou moins prononcé, mutations du gène de la protéine kinase C gamma 2 [19], de *p53Lck* [20] et *HOIL-1* (gène *RBCK1*), avec, dans cette dernière entité, un déficit immunitaire, une amylopectinose diffuse et des manifestations auto-inflammatoires passant par la voie *NFκB* [21]. Un tableau inflammatoire sévère systémique, séreux, avec atteinte ophtalmologique, surdité et atteinte ganglionnaire proche du Rosai Dorfman, a été associé à des mutations du gène *SLC29A3* [22], gène précédemment impliqué dans le syndrome H, des tableaux d'histiocytose sinusale et des diabètes insulino-dépendants avec hypertrichose. Ces travaux et d'autres illustrent non seulement cette possibilité d'association d'auto-inflammation et d'auto-immunité, mais également le fait que la dérégulation de l'activité *IL-1* via l'inflammasome ne rend pas compte de l'éventail croissant des pathologies avec une composante auto-inflammatoire. En conséquence, certaines de ces maladies appellent des approches thérapeutiques originales, différentes de la simple approche anti-*IL-1*.

Dans certaines formes de lupus à début précoce, il est important de rechercher une origine monogénique qui peut parfois être associée à une anomalie des voies de signalisation dépendantes des protéines Ras [23]. Par ailleurs, une nouvelle forme de lupus monogénique avec défaut d'apoptose lymphocytaire B a été décrite en association à des mutations du gène de la protéine kinase C delta [24].

Dans la dermatomyosite juvénile, en parallèle d'un essai randomisé démontrant l'intérêt de l'introduction précoce

2. ERA : Enthésites en rapport avec une arthrite.

du méthotrexate en association à la corticothérapie générale, un effort collaboratif est en cours pour mieux définir les critères de maladie inactive [25].

Bibliographie

- HINKS A, COBB J, MARION MC *et al.* Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet*, 2013;45:664-669.
- MEHAWEJ C, COURCET JB, BAUJAT G *et al.* The identification of MAFB mutations in eight patients with multicentric carpo-tarsal osteolysis supports genetic homogeneity but clinical variability. *Am J Med Genet A*, 2013 Aug 16.
- RUPERTO N, BRUNNER HI, QUARTIER P *et al.* Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*, 2012;367:2396-2406.
- DE BENEDETTI F, BRUNNER HI, RUPERTO N *et al.* Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*, 2012;367:2385-2395.
- KIMURA Y, WEISS JE, HAROLDSON KL *et al.* Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res*, 2013;65:745-752.
- RINGOLD S, WEISS PF, BEUKELMAN T *et al.* 2013 update of the 2011 american college of rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*, 2013;65:2499-2512.
- URIEN S, BARDIN C, BADER-MEUNIER B *et al.* Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2013;14:40. [Epub ahead of print].
- LOVELL DJ, GIANNINI EH, REIFF AO *et al.* Long-term safety and efficacy of rilona-
- cept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2013;65:2486-2496.
- 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*, 2013 May 21. [Epub ahead of print].
- HORNEFF G, FITTER S, FOELDVARI I *et al.* Double-blind, placebo-controlled randomized trial with adalimumab for treatment of juvenile onset ankylosing spondylitis (JoAS): significant short term improvement. *Arthritis Res Ther*, 2012;14:R230. [Epub ahead of print].
- SOLARI N, PALMISANI E, CONSOLARO A *et al.* Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol*, 2013;40:192-200.
- MISEROCCHI E, MODORATI G. Rituximab for noninfectious uveitis. *Dev Ophthalmol*, 2012;51:98-109.
- ADÁN A, MESQUIDA M, LLORENÇ V *et al.* Tocilizumab treatment for refractory uveitis-related cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013 Jul 27. [Epub ahead of print].
- LAMBOT K, BOAVIDA P, DAMASIO MB *et al.* MRI assessment of tenosynovitis in children with juvenile idiopathic arthritis: inter- and intra-observer variability. *Pediatr Radiol*, 2013;43:796-802.
- ELHAI M, BAZELI R, FREIRE V *et al.* Radiological peripheral involvement in a cohort of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis at adulthood. *J Rheumatol*, 2013;40:520-527.
- ELHAI M, WIPFF J, BAZELI R *et al.* Radiological cervical spine involvement in young adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2013;52:267-275.
- MINDEN K, KLOTSCHKE J, NIEWERTH M *et al.* [Biologics register JuMBO. Long-term safety of biologic therapy of juvenile idiopathic arthritis]. *Z Rheumatol*, 2013;72:339-346.
- LEVY M, ARJON A, BERREBI D *et al.* Severe early-onset colitis revealing mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics*, 2013;132:e779-783.
- ZHOU Q, LEE GS, BRADY J *et al.* A Hyperomorphic Missense Mutation in PLCG2, Encoding Phospholipase $\text{C}\gamma 2$, Causes a Dominantly Inherited Autoinflammatory Disease with Immunodeficiency. *Am J Hum Genet*, 2012;91:713-720.
- HAUCK F, RANDRIAMAMPITA C, MARTIN E *et al.* Primary T-cell immunodeficiency with immunodysregulation caused by autosomal recessive LCK deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:1144-1152.
- BOISSON B, LAPLANTINE E, PRANDO C *et al.* Immunodeficiency, autoinflammation and amylopectinosis in humans with inherited HOIL-1 and LUBAC deficiency. *Nat Immunol*, 2012;13:1178-1186.
- MELKI I, LAMBOT K, JONARD L *et al.* Mutation in the SLC29A3 gene: a new cause of a monogenic, autoinflammatory condition. *Pediatrics*, 2013;131:e1308-e1313.
- BADER-MEUNIER B, CAVÉ H, JEREMIAH N *et al.* Are RASopathies new monogenic predisposing conditions to the development of systemic lupus erythematosus? Case report and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 2013 Jun 17. [Epub ahead of print].
- BELOT A, KASHER PR, TROTTER EW *et al.* Protein kinase $\text{c}\delta$ deficiency causes mendelian systemic lupus erythematosus with B cell-defective apoptosis and hyperproliferation. *Arthritis Rheum*, 2013;65:2161-2171.
- LAZAREVIC D, PISTORIO A, PALMISANI E *et al.* The PRINTO criteria for clinically inactive disease in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:686-693.

L'auteur a déclaré avoir des conflits d'intérêts : certains projets de recherche, menés par l'auteur, ont reçu des financements des laboratoires Abbvie, Chugai-Roche, Novartis, Pfizer ; l'auteur a réalisé des expertises pour les laboratoires Abbvie, BMS, Chugai-Roche, Novartis, Pfizer, Sweedish Orphan Biovitrum et a coordonné des essais cliniques pour les laboratoires Abbvie, BMS, Novartis, Pfizer, Roche.