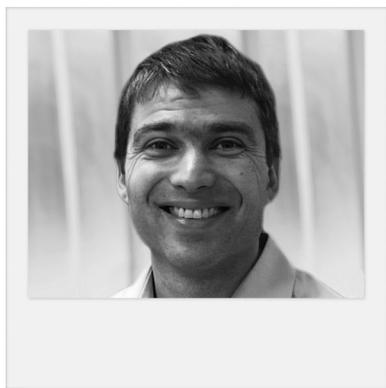


Rhumatologie pédiatrique : quoi de neuf ?



→ P. QUARTIER

Université Paris-Descartes et
Centre de Référence National des
Maladies Rares "Arthrites Juvéniles",
Unité d'Immunologie-Hématologie
et Rhumatologie Pédiatriques,
Hôpital Necker-Enfants Malades,
PARIS.

Les publications de la toute fin 2011 et de l'année 2012 ont apporté un éclairage important sur le risque néoplasique lié à l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) en l'absence même de biothérapie, elles ont mieux documenté le devenir de patients atteints d'AJI à partir des données de différentes cohortes prospectives, de conforter l'expérience acquise dans le traitement des AJI non systémiques avec les anti-TNF alpha et dans le traitement de la forme systémique d'AJI (FS-AJI) avec les anti-IL-1 et le tocilizumab.

D'autres publications intéressantes ont porté sur les vaccinations des patients avec AJI ou lupus pédiatrique, les résultats sur la poussée de croissance puber-

taire du traitement par hormone de croissance de patients avec AJI, l'utilisation de l'IRM articulaire dans l'AJI et le risque de glomérulonéphrite sévère à anticorps anti-cytoplasme des poly-nucléaires neutrophiles chez certains patients avec un diagnostic de forme systémique d'AJI. Dans le domaine des syndromes auto-inflammatoires, une cohorte américaine (la cohorte du NIH) et une cohorte européenne (le registre Eurofever) représentent des bases intéressantes pour mieux étudier le devenir et l'effet des traitements sur des effectifs importants de patients touchés par l'une ou l'autre de ces maladies rares. La découverte de nouvelles entités génétiques se poursuit avec des techniques nouvelles comme illustré par le recours fructueux à l'étude de l'exome d'une famille unique pour découvrir avec une mutation du gène codant pour la phospholipase C gamma 2 la base génétique d'un syndrome auto-inflammatoire couplé à un déficit immunitaire.

[Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

1. Risque néoplasique

Une étude scandinave et une étude américaine sont en faveur d'un risque néoplasique accru chez des patients atteints d'AJI comparativement à des populations témoins [1-2]. Dans la première étude, le taux de néoplasies (hors mélanomes et carcinomes in situ) a été analysé dans une population de 3605 patients suivis pour AJI entre 1998 et 2007 et n'ayant pas reçu de biothérapie, comparativement à une population témoin de 37689 patients, avec un âge

moyen de 11 ans dans les deux groupes [1]. L'incidence des néoplasies était de 67,0 (avec un intervalle de confiance 95 % 1,3-132,5) cas/100 000 sujets-années dans le groupe AJI contre seulement 23,2 (12,2-34,2) dans le groupe témoin, suggérant donc un risque multiplié par 3 du fait de la maladie et/ou des traitements non biologiques reçus par les patients.

Dans une étude nord-américaine, l'incidence des néoplasies a été étudiée dans des populations de 7812 patients avec AJI représentant un total de 12614 patients-années incluant 1418 patients (2922 patients-années) ayant reçu un traitement anti-TNF alpha comparativement à une population témoin de 321821 enfants. Le risque relatif de développer une néoplasie chez les enfants avec AJI comparativement aux témoins était identique à celui de l'étude scandinave, que ces patients aient ou non reçu du méthotrexate; l'utilisation d'une biothérapie n'était pas associée à un sur-risque néoplasique dans cette étude sur la période de temps étudiée [2].

2. Recours aux biothérapies

Dans le même temps, une publication montrait combien l'utilisation des biothérapies dans l'AJI s'est banalisée aux Etats-Unis: sur la période mai 2010-mai 2011, parmi 2748 enfants suivis pour AJI sur différents centres, avec une durée médiane d'évolution de leur maladie de 3,9 années, 74 % avaient reçu un traitement de fond non biologique et 45 % un biologique, la proportion de patients avec une FS-AJI ayant reçu un biologique étant de 65 % [3].

Au Canada, une évaluation multicentrique montrait que l'accès aux biothérapies était encore très variable d'une région à l'autre et relativement malaisée pour d'autres biologiques que l'éta-nercept et l'abatacept [4].

Aux Pays-Bas, les données d'un registre prospectif montraient que sur 307 patients traités par éta-nercept en première biothérapie, 80 avaient reçu par la suite une seconde biothérapie et 22 une troisième biothérapie, avec en particulier une forte proportion de changements de biothérapie chez les patients avec une FS-AJI [5]. Tout en reconnaissant qu'une moins bonne efficacité de l'éta-nercept dans certaines AJI, notamment les formes systémiques, justifiait le plus souvent le changement de biothérapie, les auteurs insistent sur le fait que la décision des cliniciens variait d'une période de temps à une autre, étant influencée par la disponibilité des différentes biothérapies au moment de la prise de décision.

3. Biomarqueurs et arrêt de traitement

Parallèlement à la réflexion ouverte sur la décision d'initier un traitement de fond d'une AJI et sur le choix du traitement, l'étude des concentrations plasmatiques de biomarqueurs comme la protéine S100A12 ou les *myeloid-related proteins* (MRP) 8/14 pourraient permettre de s'assurer, si les concentrations sont basses, de la solidité de la rémission d'une AJI sous traitement et donc d'interrompre un traitement sans courir de risque élevé de rechute au cours des mois qui suivent [6].

4. Traitement des uvéites

En ce qui concerne le traitement des uvéites associées à l'AJI, le plus souvent des uvéites antérieures chroniques et synéchiantes "à œil blanc", une série prospective espagnole reprenant 131 patients traités par adali-

mumab pour uvéite dont 39 avec AJI indiquait, tout comme de nombreuses séries non contrôlées antérieures, une évolution le plus souvent positive sous traitement [7]. La confirmation de l'intérêt de cette approche thérapeutique pourrait venir de deux études contrôlées en cours en France et au Royaume-Uni avec randomisation en double insu contre placebo.

5. Conséquences fonctionnelles et devenir à l'âge adulte

Les conséquences fonctionnelles et au long cours de l'AJI ont été l'objet de plusieurs travaux. Une étude française portant sur 95 patients avec AJI suivis à Necker-Enfants Malades entre novembre 2008 et mars 2009, avec une durée médiane de la maladie de 3,5 ans et présentant pour la plupart des formes polyarticulaires ou systémiques sévères a montré que le score fonctionnel CHAQ était le plus souvent peu élevé, avec probablement un effet positif des biothérapies, le score tendant à être favorablement influencé par la durée de la maladie et le fait d'être sous traitement biologique [8]. Cependant, les patients atteints d'enthésite avec AJI ou spondylarthropathie juvénile présentaient des scores plus élevés sur l'évaluation de la douleur et du retentissement de la maladie sur leurs capacités fonctionnelles. Ces scores fonctionnels méritent probablement une attention toute particulière si l'on se réfère à une étude anglaise montrant qu'à l'âge adulte, le taux de chômage était principalement lié au bas niveau de formation scolaire, mais également à l'importance de l'atteinte fonctionnelle bien plus qu'au type d'AJI [9].

Une étude française portant sur l'atteinte du rachis cervical chez 57 jeunes adultes avec AJI polyarticulaire comparés à 58 adultes avec polyarthrite rhumatoïde ayant une durée d'évolution de la maladie similaire montrait une fréquence d'atteinte radiographique similaire et élevée (2/3 des patients), mais ankylose

et hypotrophie étaient significativement plus fréquentes dans l'AJI [10]. Eu égard au caractère asymptomatique des lésions chez plus de la moitié des patients avec AJI, les auteurs recommandaient une surveillance radiologique plus systématique de ces patients.

Un travail issu d'un registre allemand faisait le point des principales comorbidités chez des adultes pris en charge depuis l'enfance pour AJI [11]. Sur une population de 346 patients ayant un âge médian de 21 ans, 11 ans d'évolution en moyenne de la maladie, avec utilisation de traitements de fond dans 78 % des cas et d'éta-nercept dans 45 %, 62 % des patients faisaient état d'au moins une comorbidité. Les principales comorbidités étaient les uvéites, les atteintes intestinales inflammatoires et les atteintes psoriasiques.

Étaient également rapportées des atteintes cutanées de nature allergique et des atteintes cardiovasculaires. Alors que les atteintes cardiovasculaires n'étaient signalées que chez 10 % des patients, elles étaient présentes chez 80 % de ceux avec une forme systémique d'AJI, avec essentiellement une HTA dont il est impossible de savoir sur ce type de travail si elle était liée à la corticothérapie générale ou à la maladie elle-même. L'existence d'une comorbidité était associée de manière significative avec une activité de la maladie plus élevée selon le patient, la fatigue, la douleur et une qualité de vie altérée. Par ailleurs, le risque d'infection sévère dans cette population était évalué à 2,1 pour 100 patients-années et le risque d'apparition d'une atteinte auto-immune à 1,5 pour 100 patients-années.

6. Traitement intensif précoce des AJI polyarticulaires

Un essai thérapeutique multicentrique américain comparait l'association éta-nercept, corticostéroïdes et méthotrexate à un bras associant placebo, corticostéroïdes

et méthotrexate dans des AJI polyarticulaires traitées au cours des 12 premiers mois d'évolution [12]. Bien que la comparaison des deux groupes de patients (42 dans le bras étanercept et 43 dans le bras placebo) suggérait un effet positif de l'introduction précoce de l'étanercept sur le taux de patients avec maladie inactive à 6 mois (17/42 vs 10/43) et sur le taux de patients en rémission complète sous traitement à 1 an (9/42 vs 3/43), les différences n'étaient pas significatives.

7. Tocilizumab et anti-IL-1 dans la FS-AJI

>>> Alors que le tocilizumab dispose depuis août 2011 d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans la FS-AJI sur la base d'une étude japonaise et d'une étude internationale, des auteurs japonais se sont attachés à analyser certaines particularités des effets de ce traitement. Une publication évaluant l'effet du tocilizumab sur l'atteinte radiologique des grosses articulations dans la FS-AJI chez 9 enfants avec un suivi moyen de 82 mois montrait un effet le plus souvent favorable sur le plan radiologique touchant tous les types d'atteintes en dehors des anomalies de croissance [13]. Bien que les auteurs japonais concluaient prudemment que l'effet sur l'atteinte radiologique structurale était inconstant et méritait d'être mieux évalué, leur publication mettait en évidence une amélioration radiologique pour 52 % des 90 articulations étudiées (10 par patient) et une aggravation pour 10 % des articulations.

>>> Sur un tout autre versant, une publication mettait en garde vis-à-vis du risque de méconnaître un syndrome d'activation macrophagique compliquant une FS-AJI chez des patients sous tocilizumab du fait de l'effet de ce traitement sur certains des paramètres pris en compte pour le diagnostic d'une telle complication, notamment des symptômes cliniques comme la fièvre et biologiques comme l'élévation de la CRP [14].

>>> Le traitement qui semble actuellement le mieux positionné pour obtenir également une AMM dans la FS-AJI est l'anticorps monoclonal anti-IL-1 bêta, canakinumab. Suite aux résultats d'un essai de phase II ayant permis de déterminer la dose adaptée dans cette maladie (4 mg/kg de poids sans dépasser 300 mg toutes les 4 semaines) [15], un programme de phase III ambitieux a été mené. Les premiers résultats présentés en congrès (*Pediatric Rheumatology European Society* 2011, EULAR, 2012) sont en faveur d'un effet significatif versus placebo à 15 jours et 1 mois d'une première injection sous-cutanée du traitement, avec deux tiers des patients améliorés sur le score ACR pédiatrique 70 %. Par ailleurs, était démontrée sous canakinumab la possibilité de réduire de manière notable la corticodépendance chez plus du tiers des patients maintenus sous traitement sur une durée de 4 à 8 mois et, après randomisation des répondeurs pour poursuite du traitement ou placebo en double insu, un taux de rechutes et événements amenant à sortir de la phase en double insu significativement supérieur sous placebo. De manière intéressante, les patients randomisés et mis sous placebo 3 à 8 mois après le début du canakinumab présentaient une rechute après un délai médian de près d'un an, témoignant d'un effet rémanent prolongé du traitement.

8. Vaccinations

Une étude publiée très récemment par des auteurs québécois montre que le taux de couverture vaccinale des enfants avec AJI était inférieur à ce qui était attendu au vu des recommandations officielles, tout particulièrement pour la rougeole, les oreillons et la rubéole [16]. Globalement, 52 % des enfants étaient à jour des recommandations vaccinales à 2 ans et demi, 68 % à 10 ans et demi et 61 % au dernier suivi.

Cependant, confirmant des travaux antérieurs, de nouvelles publications

ont confirmé la bonne tolérance et une efficacité assez satisfaisante en termes de séroconversion de vaccinations telles que celle contre la grippe H1N1 chez des enfants avec AJI [17] ou la varicelle chez des enfants avec lupus [18].

9. Hormone de croissance

Auteur de plusieurs publications importantes sur l'apport de l'hormone de croissance chez des enfants avec AJI sous longue corticothérapie, Susan Bechtold a rapporté les résultats très favorables de ce traitement dans ce contexte sur la poussée de croissance pubertaire [19].

Comparant deux groupes d'enfants de 10,4 ans d'âge moyen suivis jusqu'à leur taille finale, les 39 patients sous hormone de croissance grandissaient de $21,1 \pm 1,3$ cm en moyenne contre $13,8 \pm 1,5$ pour les 24 patients contrôles, avec une taille finale à $-1,67 \pm 1,2$ déviation standard de leur taille cible pour le premier groupe versus $-3,20 \pm 1,84$ pour le second. Les auteurs insistaient sur l'importance d'initier précocement le traitement par hormone de croissance chez ces enfants afin d'éviter qu'ils n'abordent leur puberté avec un déficit statural trop important. L'intérêt de ce traitement est à mettre en balance avec ses risques potentiels et le fait qu'il ne dispose d'aucune AMM dans cette indication malgré plusieurs travaux de qualité menés notamment en Allemagne et en France.

10. IRM

Bien que l'IRM soit certainement un outil précieux pour l'étude de l'inflammation et des destructions articulaires dans l'AJI, les publications 2012 mettent encore en relief la difficulté d'obtenir des évaluations concordantes de différents radiologues pédiatres experts avec une concordance interobservateurs relativement faible dans une étude récente portant sur la mise au point d'un score IRM pour l'atteinte du poignet [20].

La description par d'autres auteurs d'une inflammation articulaire persistante à l'IRM chez des enfants avec AJI en rémission clinique et biologique complète [21] appelle probablement d'autres travaux pour mieux évaluer la relevance de telles observations.

11. Atteinte rénale auto-immune dans la FS-AJI

Parmi les patients avec un diagnostic de FS-AJI, quelques-uns présentent des auto-anticorps et certains d'entre eux pourraient développer des atteintes auto-immunes sévères, avec notamment la description de glomérulonéphrites à anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) chez 3 patients après une durée d'évolution de la maladie de 1 à 6 ans [22]. De manière intéressante, alors que deux de ces patients évoluaient vers l'insuffisance rénale terminale avec un décès, le troisième enfant était mis en rémission complète de son atteinte rénale sous traitement anti-IL-1.

Syndromes auto-inflammatoires

1. Registres

Parallèlement à l'existence d'une cohorte importante de patients explorés aux Etats-Unis dans le laboratoire de référence du *National Institute of Health* (NIH) à Bethesda, le projet Eurofever soutenu par la commission européenne a permis de rassembler des données de plusieurs milliers de patients avec divers syndromes auto-inflammatoires.

Des premières publications ont porté sur la description des caractéristiques démographiques et génétiques des patients [23] et sur l'analyse de l'effet des traitements chez les premiers 496 patients évaluables en mettant en lumière l'intérêt pour la plupart des formes sévères des traitements anti-IL-1, plus rarement des anti-TNF alpha [24].

2. Long terme sous anti-IL-1 dans le syndrome CINCA/NOMID

En complément d'une étude française publiée en 2010 [25], une publication américaine a confirmé l'efficacité à 3 et 5 ans du traitement anti-IL-1 dans les formes les plus sévères de cryopyrinopathies, le syndrome chronique, inflammatoire, neurologique, cutané, articulaire (CINCA) également appelé *Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease* (NOMID) [26].

3. Avancées génétiques

Dans le syndrome CINCA/NOMID, une collaboration internationale a permis de relever qu'une proportion importante de ces patients, chez lesquels aucune mutation du gène NLRP3 n'avait pu être mise en évidence par les techniques usuelles, présentaient en fait des mutations germinales du même germe à l'état de mosaïque [27], ce qui démontre l'intérêt d'analyses génétiques plus fines dans certaines de ces maladies auto-inflammatoires.

Dans une famille unique non consanguine avec un syndrome auto-inflammatoire et un déficit immunitaire partiel de transmission autosomique dominante, l'équipe du NIH est parvenue grâce à l'étude de l'exome de quelques membres de cette famille à identifier des mutations du gène codant pour la phospholipase C gamma 2, ajoutant encore un membre à la liste chaque année croissante des gènes de l'auto-inflammation et une voie physiopathologique nouvelle [28].

Bibliographie

1. NORDSTROM BL, MINES D, GU Y *et al.* Risk of malignancy in children with juvenile idiopathic arthritis not treated with biologic agents. *Arthritis Care Res* (Hoboken), 2012; 64: 1357-1364.
2. BEUKELMAN T, HAYNES K, CURTIS JR *et al.* Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 1263-1271.
3. BEUKELMAN T, RINGOLD S, DAVIS TE *et al.* Disease-modifying antirheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry. *J Rheumatol*, 2012; 39: 1867-1874.
4. LEBLANC CM, LANG B, BENCIVENGA A *et al.* Access to biologic therapies in Canada for children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2012; 39: 1875-1879.
5. OTTEN MH, PRINCE FH, ANINK J *et al.* Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Ann Rheum Dis*, 2012. [Epub ahead of print]
6. GERSS J, ROTH J, HOLZINGER D *et al.* Phagocyte-specific S100 proteins and high-sensitivity C reactive protein as biomarkers for a risk-adapted treatment to maintain remission in juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Ann Rheum Dis*, 2012. [Epub ahead of print]
7. DIAZ-LLOPIS M, SALOM D, GARCIA-DE-VICUNA C *et al.* Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology*, 2012; 119: 1575-1581.
8. BOIU S, MARNIGA E, BADER-MEUNIER B *et al.* Functional status in severe juvenile idiopathic arthritis in the biologic treatment era: an assessment in a French paediatric rheumatology referral centre. *Rheumatology* (Oxford), 2012; 51: 1285-1292.
9. MALVIYA A, RUSHTON SP, FOSTER HE *et al.* The relationships between adult juvenile idiopathic arthritis and employment. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 3016-3024.
10. ELHAI M, WIPFF J, BAZELI R *et al.* Radiological cervical spine involvement in young adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* (Oxford), 2012. [Epub ahead of print]
11. MINDEN K, NIEWERTH M, ZINK A *et al.* Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JUMBO. *Rheumatology* (Oxford), 2012; 51: 1407-1415.
12. WALLACE CA, GIANNINI EH, SPALDING SJ *et al.* Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 2012-2021.
13. INABA Y, OZAWA R, AOKI C *et al.* Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*, 2012. [Epub ahead of print]
14. SHIMIZU M, NAKAGISHI Y, KASAI K *et al.* Tocilizumab masks the clinical symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome: the diagnostic significance of interleukin-18 and interleukin-6. *Cytokine*, 2012; 58: 287-294.
15. RUPERTO N, QUARTIER P, WULFFRAAT N *et al.* A phase II study to evaluate dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 557-567.

