

I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?



P. QUARTIER

Centre de référence national maladies rares pour les Rhumatismes inflammatoires et les maladies Auto-Immunes Systémiques de l'Enfant (RAISE), Filière maladies rares FAI2R, Université Paris-Descartes, Institut IMAGINE et Unité d'Immunologie-Hématologie et Rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

Recommandations d'experts pour la maladie de Lyme

De nombreux médecins, et parmi eux les pédiatres et les pédiatres rhumatologues, sont confrontés à la **difficulté de recevoir des patients et des familles convaincues que le patient – pour les pédiatres l'enfant – souffre des conséquences d'une maladie de Lyme ou d'un syndrome d'Ehlers-Danlos, en l'absence le plus souvent de tout élément sérieux permettant de soutenir de telles hypothèses diagnostiques.**

Parfois, le patient a déjà subi de nombreux examens inutiles et onéreux, comme pour la suspicion de maladie de Lyme des bilans immunologiques réalisés dans certains laboratoires, notamment en Allemagne, et de nombreux traitements non dénués de risque, comme pour une suspicion de maladie de Lyme des cures répétées de cyclines ou pour une suspicion d'Ehlers-Danlos des associations de nombreux médicaments, d'oxygénothérapie et de vêtements compressifs. Pour cette raison, nous souhaitons saluer, en ouverture de ce résumé des avancées marquantes de l'année 2019, la publication de recommandations d'experts pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Lyme, recommandations soutenues par de nombreuses sociétés savantes [1].

Le contexte dans lequel sont publiées ces recommandations est bien résumé dans l'article : la Direction générale de la santé (DGS) avait publié en septembre 2016 un plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les autres maladies transmissibles par les tiques, dont l'axe

stratégique 3 "Améliorer et uniformiser la prise en charge des malades" prévoyait l'élaboration de recommandations de bonne pratique. Un groupe de travail réuni sous la responsabilité de la Haute Autorité de Santé (HAS), comportant des représentants des principales sociétés savantes concernées et de quelques associations, avait abouti à un document qui n'avait pas été validé par les sociétés savantes, ni par la majorité des experts du groupe de travail, compte tenu de désaccords importants.

De manière très surprenante, ce document avait néanmoins été mis en ligne par la HAS sous forme d'un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS), en incluant les recommandations soutenues par certaines associations pour lesquelles tous les experts extérieurs à ces associations avaient émis des réserves importantes. Ces réserves portaient en particulier sur le risque d'attribuer par excès des symptômes persistants très polymorphes aux conséquences d'une borréliose de Lyme documentée ou suspectée et sur la prise en charge de ces patients.

Dans ce contexte, la DGS avait confié aux experts en septembre 2018 la mission d'élaborer de nouvelles recommandations afin de ne pas laisser les professionnels de santé et les patients sans repère pour la prise en charge de situations parfois complexes. Le document publié rappelle de manière rigoureuse et bien étayée quels sont les symptômes évocateurs de maladie de Lyme et ceux qui ne le sont pas, quels éléments notamment sérologiques sont pertinents pour le diagnostic et comment les interpréter.

Parmi les recommandations à retenir de cet effort, on peut noter :

>>> "Pour les symptômes évocateurs de borréliose de Lyme, le diagnostic doit être évoqué d'emblée. En revanche, devant des symptômes exceptionnellement décrits au cours de la borréliose de Lyme, d'autres diagnostics doivent prioritairement être évoqués."

>>> "Il n'est pas licite d'envisager systématiquement une borréliose de Lyme devant des symptômes non spécifiques tels que fatigue, céphalées, crampes ou douleurs musculaires. Un patient consultant pour ces motifs, y compris dans une région à forte prévalence, a nettement plus de probabilité de souffrir d'une autre maladie."

>>> "Devant la découverte fortuite d'une sérologie de Lyme positive, sans signe évocateur de borréliose de Lyme, il n'est pas recommandé de poursuivre les investigations ni de traiter par antibiothérapie, la clinique étant primordiale."

>>> *“Certains patients présentent des symptômes persistants polymorphes à l’origine d’un retentissement fonctionnel, attribués à une borréliose de Lyme, une autre infection transmise par les tiques, voire une co-infection. Cette situation regroupe les patients ayant été traités de manière adaptée pour une borréliose de Lyme documentée mais ne présentant plus de signe objectif d’infection active et ceux, traités ou non traités, consultant pour une borréliose de Lyme supposée mais non confirmée. Les symptômes sont attribués à la borréliose de Lyme par un tiers ou par le patient lui-même. Ces deux types de patients ont été initialement distingués dans les études nord-américaines, mais il paraît logique de les regrouper car ils partagent la même symptomatologie, certains mécanismes physiopathologiques sous-jacents et les principes de prise en charge.”* Avec, en fin de document, des recommandations très utiles sur la manière de prendre en charge ces patients, prenant bien en compte la composante souvent multifactorielle de ces symptômes aspécifiques persistants.

Forme systémique d’arthrite juvénile idiopathique/maladie de Still de l’enfant, traitement anti-interleukine 1 précoce et épargne cortisonique

La forme systémique d’arthrite juvénile idiopathique (FS-AJI) est une maladie qui était associée dans le passé à un pronostic péjoratif chez au moins la moitié des patients, à la fois du fait des risques liés à l’atteinte systémique (dont des décès de syndrome d’activation macrophagique ou d’amylose secondaire) ou articulaire (forme d’AJI particulièrement érosive chez une forte proportion de patients), mais aussi des effets secondaires liés aux traitements dont la corticothérapie générale prolongée. Depuis 15 ans, les biothérapies anti-interleukine (IL) 1 et 6 ont été une révolution thérapeutique qui a profondément transformé le pronostic de la maladie chez la plupart des patients.

L’équipe d’Utrecht aux Pays-Bas, pionnière dans la prise en charge ultra-précoce par traitement anti-IL1 en monothérapie d’enfants avec une FS-AJI avérée ou probable, a publié son expérience récente chez 44 patients traités entre 2008 et 2017 par l’antagoniste du récepteur de l’IL1 anakinra dès les premières semaines d’évolution de la maladie, après échec de l’indométacine mais avant toute corticothérapie générale [2]. Le concept défendu par cette équipe est qu’un traitement précoce et très efficace par anti-IL1 à la phase précoce, très “auto-inflammatoire” de la maladie, pouvait non seulement permettre un meilleur contrôle de l’inflammation avec une épargne cortisonique mais peut-être aussi modifier le cours évolutif de la maladie.

Selon cette équipe, il existerait peut-être une “fenêtre d’opportunité” pendant laquelle il serait possible, en traitant très efficacement les patients, d’éviter que la maladie ne diffuse à de nombreuses articulations et ne se chronicise, avec peut-être la possibilité de transformer chez certains une maladie qui avait un potentiel évolutif long en maladie monophasique d’évolution courte.

L’anakinra était administré, après 7 jours ou plus d’échec de l’indométacine, à 2 mg/kg. Si la réponse était insuffisante, il était possible d’augmenter la dose à 4 mg/kg – ce qui n’a été fait que dans un cas –, d’associer une corticothérapie générale ou de changer de traitement. Chez les patients avec maladie inactive persistante sur 3 mois sous anakinra sans corticoïdes, l’attitude thérapeutique était une décroissance puis un arrêt de l’anakinra avant le 6^e mois de traitement. Les 44 patients publiés ont eu un suivi médian de 5,8 années, des corticoïdes ont dû finalement être administrés pour efficacité insuffisante de l’anakinra chez seulement 33 %, le plus souvent à une dose modérée ou faible.

Une maladie inactive était obtenue dans 55 % des cas après un mois et 68 % après

3 mois sous anakinra seul. À un an de suivi, 76 % des patients étaient en maladie inactive, 55 % avaient arrêté tout traitement depuis au moins 6 mois. À 5 ans, 95 % des patients étaient en maladie inactive, 72 % avaient arrêté tout traitement depuis au moins 6 mois.

Les résultats étaient particulièrement bons dans une sous-population de 12 patients qui avaient des arthralgies mais pas d’arthrite à l’initiation de l’anakinra, donc qui ne remplissaient pas les critères diagnostiques classiques de FS-AJI mais seulement les critères récemment définis de diagnostic présomptif, avec alors 10 patients sur 12 en maladie inactive après 3 mois sous anakinra seul et 12/12 en maladie inactive à 1 an. Un patient avait présenté une résistance à l’anakinra et à tous les autres traitements testés avant de décéder des complications de la maladie.

L’acceptation d’une telle approche grandit dans la communauté internationale de rhumatologie pédiatrique, avec à la fois une volonté de définir des critères plus précoces de diagnostic et d’être plus incisif sur le contrôle de la maladie à la phase initiale. Ainsi, sont en cours de validation de nouveaux critères de classifications des AJI et l’utilisation dans la FS-AJI de critères de diagnostic présomptif, permettant de considérer le diagnostic même en l’absence d’arthrite et après seulement 2 semaines d’évolution, afin justement de permettre une prise en charge thérapeutique spécifique précoce. À cet égard, la possibilité de recourir à un traitement anti-IL1 avant toute corticothérapie a été validée par la mise à jour en 2017 du PNDS des AJI, sous réserve d’un avis de centre de référence ou de compétence.

Par ailleurs, sous l’impulsion des pédiatres rhumatologues allemands [3] et d’un consortium international [4], une approche *treat-to-target* dans les AJI vise à se fixer des objectifs ambitieux dans les premières semaines et les premiers mois de la maladie. Dans la FS-AJI, les

L'année pédiatrique

recommandations allemandes indiquent la nécessité de viser à une semaine de traitement une absence de fièvre ou autres manifestations systémiques cliniques de la maladie ainsi qu'une baisse d'au moins 50 % de la CRP, à 6 ou au plus tard 12 mois une maladie inactive idéalement sans corticothérapie ou après sevrage d'une corticothérapie initiale.

Atteinte pulmonaire sévère dans la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique/maladie de Still de l'enfant

Certains patients avec une FS-AJI développent une atteinte pulmonaire sévère, à type de syndrome interstitiel, de protéinose alvéolaire et/ou une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), avec des décès notés et des progressions même sous les biothérapies considérées comme les plus efficaces [5].

Deux articles très récents, accompagnés d'un éditorial, ont permis de mieux décrire ces situations et de repérer certaines caractéristiques associées à ces complications encore imparfaitement comprises mais qui imposent une attention particulière au poumon et au cœur dans le suivi au long cours de ces patients [6-8]. En particulier, pourraient être à plus haut risque des patients avec FS-AJI de début précoce (avant 2 ans), épisodes répétés de syndrome d'activation macrophagique, maladie inflammatoire active prolongée, réaction de nature allergique à un anti-IL6. Le pronostic décrit comme très sombre dans l'article initial, avec plus de 50 % de mortalité dans l'année du diagnostic de l'atteinte pulmonaire ou de l'HTAP [5], ne l'est pas forcément chez des patients détectés précocement, en l'absence parfois de symptômes cliniques, avec alors une stabilisation dans la majorité des cas [8]. L'hypothèse d'un dysfonctionnement macrophagique dans certaines formes de la maladie avec un rôle délétère de cytokines en excès lors d'épisodes de

syndrome d'activation macrophagique, comme l'IL18, est discutée.

Syndrome d'activation macrophagique et traitement anti-interféron gamma

Un anticorps anti-interféron gamma, l'émapalumab, a été testé chez des patients avec un syndrome d'activation macrophagique dans le contexte le plus souvent d'une lymphohistiocytose familiale [9] et a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Actuellement, ce traitement est testé dans des syndromes d'activation macrophagique sévères associés à la FS-AJI et en échec d'une corticothérapie à forte dose, avec des présentations de congrès de résultats préliminaires intéressants avec un contrôle rapide du syndrome d'activation macrophagique chez 6 premiers patients.

Syndromes auto-inflammatoires : classification, avancées diagnostiques, intérêt des approches par étude de panels de gènes

Dans le cadre d'un effort international, des propositions ont été publiées pour mieux classifier les différents syndromes auto-inflammatoires en fonction de leurs caractéristiques cliniques mais aussi de résultats génétiques dont certains ont une signification forte et d'autres, en particulier des variants de séquence, une signification plus discutable [10].

Les syndromes auto-inflammatoires d'origine monogénique voient leur nombre augmenter de trimestre en trimestre et participent fortement à l'augmentation à plus de 400 du nombre des causes monogéniques de déficits immunitaires. Un article cette année a permis de faire le point sur l'apport d'une approche diagnostique par l'étude de plusieurs dizaines de ces gènes sur un panel [11]. L'étude a porté sur

196 patients (112 filles, 84 garçons) d'origine turque ou indienne. Les référents étaient des cliniciens experts pédiatres (n = 124) ou rhumatologues d'adultes (n = 72). Une analyse génétique a été demandée pour 156 patients présentant une suspicion clinique forte de maladie auto-inflammatoire, 31 patients atteints d'une forme indifférenciée de maladie auto-inflammatoire et 9 avec une fièvre méditerranéenne familiale atypique. Le dépistage par panel chez ces patients a donné de meilleurs résultats que le séquençage classique Sanger mais le rendement restait encore très faible, ce qui indique qu'il reste encore beaucoup de gènes à découvrir.

Recommandations dans les vascularites pédiatriques

Un effort international promu par le projet européen SHARE a permis de publier cette année des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de plusieurs vascularites chez l'enfant, y compris des vascularites non exceptionnelles comme les vascularites à IgA et le syndrome de Kawasaki [12-14].

BIBLIOGRAPHIE

1. GOCKO X, LENORMAND C, LEMOGNE C *et al.* Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies. *Med Mal Infect*, 2019;49:296-317.
2. TER HAAR NM, VAN DIJKHUIZEN EHP, SWART JF *et al.* Treatment to target using recombinant interleukin-1 receptor antagonist as first-line monotherapy in new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a five-year follow-up study. *Arthritis Rheumatol*, 2019;71:1163-1173.
3. HINZE CH, HOLZINGER D, LAINKA E *et al.* Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018;16:7.

I L'année pédiatrique

4. RAVELLI A, CONSOLARO A, HORNEFF G *et al.* Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:819-828.
5. 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.
6. SAPER VE, CHEN G, DEUTSCH GH *et al.* Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2019 [Epub ahead of print].
7. NIGROVIC PA. Storm warning: lung disease in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2019;71:1773-1775.
8. SCHULERT GS, YASIN S, CAREY B *et al.* Systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease: characterization and risk factors. *Arthritis Rheumatol*, 2019;71:1943-1954.
9. VALLURUPALLI M, BERLINER N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 2019 [Epub ahead of print].
10. GATTORNO M, HOFER M, FEDERICI S *et al.* Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*, 2019;78:1025-1032.
11. KARACAN İ, BALAMIR A, UÇURLU S *et al.* Diagnostic utility of a targeted next-generation sequencing gene panel in the clinical suspicion of systemic autoinflammatory diseases: a multi-center study. *Rheumatol Int*, 2019;39:911-919.
12. OZEN S, MARKS SD, BROGAN P *et al.* European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology*, 2019;58:1607-1616.
13. DE GRAEFF N, GROOT N, BROGAN P *et al.* European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative. *Rheumatology*, 2019;58:656-671.
14. DE GRAEFF N, GROOT N, OZEN S *et al.* European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. *Rheumatology*, 2019;58:672-682.

L'auteur a déclaré coordonner et participer à des essais cliniques promus par les laboratoires Abbvie, BMS, Lilly, Novartis, Novimmune, Pfizer, Roche et Sanofi; intervenir lors de symposia pour les laboratoires Abbvie, BMS, Lilly, Novartis, Novimmune, Pfizer, Roche, Sanofi et Sweedish Orphan Biovitrum; être membre de deux comités de surveillance pour des essais cliniques promus par Sanofi. De plus, il a déclaré avoir assisté à des congrès organisés par les laboratoires Abbvie, BMS, Novartis, Pfizer, Roche et Sweedish Orphan Biovitrum.