

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 de Paris, Institut IMAGINE et Unité d'Immunologie-Hématologie et Rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

Syndromes inflammatoires multisystémiques de l'enfant et de l'adolescent en période épidémique de COVID-19

Une augmentation ces dernières années de l'incidence de nombreuses maladies inflammatoires a nourri la réflexion sur le rôle d'agents environnementaux et notamment viraux avec, sur la fin de l'année 2020 et l'année 2021, des publications suggérant un lien dans différentes situations avec la pandémie à COVID-19. Comme en 2020, certaines publications se sont intéressées au lien entre ce virus et des atteintes cardiovasculaires inflammatoires de l'enfant pouvant être, pour certaines, diagnostiquées syndrome de Kawasaki et à la possibilité de facteurs de susceptibilité monogéniques chez certains patients [1]. Par ailleurs, plusieurs cas de début ou de rechute d'autres maladies inflammatoires systémiques ont été mis en relation avec une infection récente à COVID-19, y compris des poussées de dermatomyosite juvénile [2-3].

Certaines particularités sémiologiques et évolutives différencient le syndrome multisystémique post-COVID-19 de la maladie de Kawasaki et des formes systémiques d'arthrite juvénile idiopathique (FS-AJI), même compliquées de syndrome d'activation macrophagique (SAM). Dans un travail multicentrique turc, on retrouve une fréquence plus

grande dans le syndrome post-COVID-19 des myalgies, d'une atteinte gastro-intestinale (souvent précoce), neurologique et myocardique (avec notamment une élévation plus fréquente du marqueur de dysfonction myocardique pro-BNP), et un recours plus fréquent à une hospitalisation en unité de soins intensifs même si, en revanche, la durée d'hospitalisation était en médiane plus courte que dans la FS-AJI avec SAM [4].

Sur un autre versant, les répercussions de la pandémie de COVID sur la prise en charge des patients ne semblent pas négligeables, comme en témoigne une publication italienne qui a répertorié un excès de poussées de la maladie pendant les périodes de confinement chez des patients avec arthrite juvénile idiopathique [5].

En ce qui concerne le traitement des atteintes hyperinflammatoires multisystémiques post-COVID-19, qui touchent en particulier des grands enfants et des adolescents, l'utilisation de corticostéroïdes à fortes doses à la phase initiale de la prise en charge semble importante. Une étude observationnelle française multicentrique suggère une évolution plus favorable chez des enfants traités par l'association de méthylprednisolone intraveineuse aux immunoglobulines intraveineuses, comparativement à ceux traités uniquement par immunoglobulines intraveineuses polyvalentes [6].

Kawasaki et forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique

Plusieurs équipes ont essayé de mieux analyser les éléments de chevauchement ou propres à ces deux syndromes. Ainsi, une étude japonaise s'est intéressée à des patients avec un diagnostic de syndrome de Kawasaki mais avec une arthrite présente dès le premier mois ou en phase de convalescence du Kawasaki [7]. Les auteurs rapportent que ces patients avaient, dans l'ensemble, un âge de début plus tardif de la maladie et une résistance plus fréquente aux immunoglobulines intraveineuses que les patients avec Kawasaki sans arthrite. Parmi ces patients, ceux dont l'arthrite était présente dès le premier mois avaient des taux plus élevés de ferritine et d'interleukine (IL) 18 et un recours accru aux traitements biologiques, et présentaient clairement une forme de chevauchement avec une FS-AJI débutante.

D'autres auteurs ont travaillé sur des biomarqueurs permettant de potentiellement aider au diagnostic différentiel d'une

FS-AJI sur d'autres entités inflammatoires, avec des travaux venant réitérer l'intérêt potentiel du dosage d'IL18 [8] ou de protéines MRP8/14 [9] qui, à certains niveaux d'élévation, pourraient orienter plutôt vers une FS-AJI, avec toutes les limites de travaux dont les populations témoins ne représentent jamais tout le spectre des syndromes auto-inflammatoires, dont certains sont connus pour avoir des taux encore plus élevés de ces marqueurs.

Maladies monogéniques inflammatoires

Parmi les nouvelles entités décrites cette année, des mutations du gène *IFNAR2* (pour *interferon alpha/beta receptor 2*) sont associées à une nouvelle forme de lymphohistiocytose familiale, avec donc un SAM déclenché chez le patient princeps par un vaccin anti-rougeole-orillons-rubéole et, sur le plan biologique, un défaut de dégranulation des lymphocytes *natural killers* (NK) ayant pour conséquence une activation de la voie interféron gamma, bien connue comme étant à l'origine de SAM [10].

Par ailleurs, plusieurs travaux ont permis de mieux comprendre la physiopathologie des maladies inflammatoires avec arthrite juvénile associées à des mutations de *LACC1* et à un dysfonctionnement des mécanismes d'autophagie des macrophages [11], ainsi que la physiopathologie et le spectre phénotypiques d'interféronopathies associées à des atteintes pulmonaires sévères comme les syndromes SAVI [12] et COPA [13, 14] avec, pour ces derniers syndromes, une montée en puissance de traitements récents que nous abordons ci-après.

Intérêt des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires et auto-immunes

L'étude de familles avec auto-immunité multiple a révélé que des mutations

germinales autosomiques dominantes perte de fonction de *SOCS1*, un gène intervenant dans la régulation de l'activation de voies de signalisations intracellulaires, entraînaient une dérégulation de l'activation lymphocytaire, qui pourrait être contrôlée (au vu de tests *in vitro*) par des inhibiteurs de janus kinases (JAK) [15].

Parmi les inhibiteurs de JAK qui connaissent un développement croissant en rhumatologie pédiatrique, le plus utilisé actuellement est le baricitinib, un inhibiteur préférentiel de JAK-1 et JAK-2, à l'essai dans plusieurs formes d'AJI et les uvéites associées [16, 17], ainsi que dans des interféronopathies monogéniques [18-21] ou des formes sévères de dermatomyosite juvénile [22]. Dans cette dernière indication, le type d'auto-anticorps semble dans une certaine mesure prédictive de la réponse, celle-ci pourrait être d'autant meilleure que la dermatomyosite est associée à des anticorps anti-MDA5, où le rôle de la voie interféron de type 1 est bien établi, et moins bonne dans des formes associées à un anticorps anti-TIF1γ, forme dont le traitement reste très difficile même en l'absence chez l'enfant de néoplasie sous-jacente [22].

Autres avancées thérapeutiques

Un essai multicentrique international a été mené avec le golimumab, anticorps anti-TNF alpha, par voie intraveineuse dans des AJI avec atteinte polyarticulaire [23], faisant suite à un essai avec le même traitement par voie sous-cutanée qui avait permis d'obtenir un agrément de l'Agence européenne des médicaments pour la forme sous-cutanée. Le tocilizumab, anticorps anti-récepteur de l'IL6, a montré son efficacité à moyen terme par voie sous-cutanée ou intraveineuse, avec un profil de tolérance correct dans les études contrôlées [24, 25] et un effet structural, donc sur l'atteinte ostéo-articulaire, qui semble intéressant [26].

Dans la FS-AJI, une étude médico-économique montre l'intérêt d'introduire précocement un traitement anti-IL1 par anakinra [27], traitement dont l'efficacité semble meilleure en cas d'introduction précoce mais avec également un impact de facteurs génétiques dont un polymorphisme présent chez certains patients sur le gène *IL1RN* [28]. Dans les suivis de cohortes allemands, l'efficacité et la tolérance à moyen terme de l'anakinra [29] et également du canakinumab (anti-IL1 bêta) [30] sont bonnes. Par ailleurs, dans une étude contrôlée internationale, une décroissance programmée de dose de canakinumab chez des patients avec FS-AJI en rémission complète sous ce traitement en monothérapie a été bien tolérée jusqu'au quart de la dose ou jusqu'à un espacement des injections de toutes les 4 semaines à toutes les 8 ou 12 semaines. Cependant, la maladie de trois quarts des patients se réactivait dans les 6 mois après l'arrêt complet du traitement [31].

Les formes sévères de FS-AJI peuvent aussi, dans certains cas bien sélectionnés en échec d'autres thérapeutiques, bénéficier de traitements immunomodulateurs encore inhabituels dans cette indication comme la rapamycine [32], voire d'une thérapie cellulaire avec allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [33, 34], même en l'absence d'un donneur HLA-identique [33].

Plusieurs thérapeutiques développées pour les AJI pourraient trouver leur place dans le traitement d'uvéites chroniques, dont divers anticorps anti-TNF comme le golimumab [35] et les anti-IL6 comme le tocilizumab [36]. Par ailleurs, un essai thérapeutique est en cours pour le baricitinib, un anti-JAK [17].

Dans le syndrome de Kawasaki, un essai français pilote utilisant l'anakinra pendant 14 jours chez des patients en échec d'une ou 2 cures d'immunoglobulines intraveineuses a montré une bonne tolérance de ce traitement et suggère un impact positif chez certains patients sur la fièvre, les paramètres

L'année pédiatrique

inflammatoires biologiques et l'atteinte coronarienne [37].

Atteintes neuropsychiatriques des maladies inflammatoires pédiatriques

Il s'agit là d'une problématique qui a longtemps été négligée et qui attire enfin l'intérêt de nombreuses équipes. Ainsi, une équipe finlandaise a repris des registres nationaux pour montrer une incidence significativement plus importante des troubles psychiatriques chez les patients avec AJI que dans la population générale, avec surtout des phénomènes phobiques, anxieux, obsessionnels et de somatisation en réponse au stress [38]. Dans cette étude, apparaissaient comme facteurs de risque le sexe féminin mais aussi le début dans la petite enfance ou à l'adolescence.

Des auteurs américains ont également montré à partir de questionnaires, notamment de type PROMIS (pour *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*), l'importance des symptômes anxiodépressifs chez des patients avec AJI par rapport à une population témoin, avec un impact particulièrement négatif de la douleur chronique et du stress [39]. L'impact de l'AJI sur les fonctions cognitives à l'âge adulte a été analysée par des auteurs espagnols chez 52 patients comparativement à 52 témoins à partir d'une échelle de Wechsler et a montré un impact négatif de la maladie, notamment sur les fonctions d'organisation visuo-spaciale [40].

Il y a clairement là un champ d'étude à approfondir, y compris sur les neuromédiateurs et en imagerie, notamment chez les patients qui débute à certains âges clés, dont la petite enfance et peut-être l'adolescence, une maladie inflammatoire chronique.

BIBLIOGRAPHIE

1. SANCHEZ-SHIMIZU V, BRODIN P, COBAT A *et al.* SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med*, 2021;218:e20210446.
2. RODERO MP, PELLEAU S, WELFRINGER-MORIN A *et al.* Onset and relapse of juvenile dermatomyositis following asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J Clin Immunol*, 2021;1-3 [online ahead of print].
3. RODERO MP, PELLEAU S, WELFRINGER-MORIN A *et al.* Correction to: Onset and relapse of juvenile dermatomyositis following asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J Clin Immunol*, 2021;1 [online ahead of print].
4. OTAR YENER G, PAÇ KISAARSLAN A, ULU K *et al.* Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Rheumatol Int*, 2021;1-11 [online ahead of print].
5. NADDEI R, ALFANI R, BOVE M *et al.* Increased relapse rate during COVID-19 lockdown in an Italian cohort of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res*, 2021;10.1002/acr.24768.
6. OULDALI N, TOUBIANA J, ANTONA D *et al.* Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA*, 2021;325:855-864. Erratum in: *JAMA*, 2021;326:90.
7. KANEMASA H, NANISHI E, TAKADA H *et al.* Overlapping features in Kawasaki disease-related arthritis and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a nationwide study in Japan. *Front Pediatr*, 2021;9:597458.
8. MIZUTA M, SHIMIZU M, INOUE N *et al.* Clinical significance of interleukin-18 for the diagnosis and prediction of disease course in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2021;60:2421-2426.
9. PARK C, MIRANDA-GARCIA M, BERENDES R *et al.* MRP8/14 serum levels as diagnostic markers for systemic juvenile idiopathic arthritis in children with prolonged fever. *Rheumatology*, 2021;keab729.
10. PASSARELLI C, CIVINO A, ROSSI MN *et al.* ifnar2 deficiency causing dysregulation of NK cell functions and presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Genet*, 2020;11:937.
11. OMARJEE O, MATHIEU AL, QUINIOU G *et al.* LACC1 deficiency links juvenile arthritis with autophagy and metabolism in macrophages. *J Exp Med*, 2021;218:e20201006.
12. FRÉMOND ML, HADCHOUËL A, BERTELOOT L *et al.* Overview of STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy (SAVI) among 21 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;9:803-818. e11.
13. FRÉMOND ML, NATHAN N. COPA syndrome, 5 years after: Where are we? *Joint Bone Spine*, 2021;88:105070.
14. LEPELLEY A, MARTIN-NICLÓS MJ, LE BIHAN M *et al.* Mutations in COPA lead to abnormal trafficking of STING to the Golgi and interferon signaling. *J Exp Med*, 2020;217:e20200600.
15. HADJADJ J, CASTRO CN, TUSSEAU M *et al.* Early-onset autoimmunity associated with SOCS1 haploinsufficiency. *Nat Commun*, 2020;11:5341.
16. VERWEY EL, SCHULERT GS. Interfering with Interferons: targeting the JAK-STAT pathway in complications of systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). *Rheumatology*, 2021;keab673.
17. RAMANAN AV, GULY CM, KELLER SY *et al.* Clinical effectiveness and safety of baricitinib for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis or chronic anterior uveitis: study protocol for an open-label, adalimumab active-controlled phase 3 clinical trial (JUVE-BRIGHT). *Trials*, 2021;22:689.
18. HADJADJ J, FRÉMOND ML, NEVEN B. Emerging Place of JAK inhibitors in the treatment of inborn errors of immunity. *Front Immunol*, 2021;12:717388.
19. CROW YJ, NEVEN B, FRÉMOND ML. JAK inhibition in the type I interferonopathies. *J Allergy Clin Immunol*, 2021;148:991-993.
20. NEVEN B, AL ADBA B, HULLY M *et al.* JAK inhibition in the Aicardi-Goutières syndrome. *N Engl J Med*, 2020;383:2190-2191.
21. MELKI I, FRÉMOND ML. Type I interferonopathies: from a novel concept to targeted therapeutics. *Curr Rheumatol Rep*, 2020;22:32.
22. VOYER TL, GITTAUX C, AUTHIER FJ *et al.* JAK inhibitors are effective in a subset of patients with juvenile dermatomyositis: a monocentric retrospective study. *Rheumatology*, 2021;keab116.
23. RUPERTO N, BRUNNER HI, PACHECO-TENA C *et al.* Open-label phase 3 study of intravenous golimumab in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2021;60:4495-4507.
24. RUPERTO N, BRUNNER HI, RAMANAN AV *et al.* Subcutaneous dosing regimens of

- tocilizumab in children with systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2021;60:4568-4580.
25. BRUNNER HI, RUPERTO N, ZUBER Z *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab for polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis in the open-label two-year extension of a phase III trial. *Arthritis Rheumatol*, 2021;73:530-541.
 26. MALATTIA C, RUPERTO N, PEDERZOLI S *et al.* Tocilizumab may slow radiographic progression in patients with systemic or polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: post hoc radiographic analysis from two randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*, 2020; 22:211.
 27. BULLEMENT A, KNOWLES ES, LANGENFELD M *et al.* An economic comparison of treatment strategies with anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA). *Open Access Rheumatol*, 2021; 13:257-266.
 28. PARDEO M, ROSSI MN, PIRES MARAFON D *et al.* Early Treatment and IL1RN single-nucleotide polymorphisms affect response to anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2021;73:1053-1061.
 29. ATEMNKENG NTAM V, KLEIN A, HORNEFF G. Safety and efficacy of anakinra as first-line or second-line therapy for systemic onset juvenile idiopathic arthritis - data from the German BIKER registry. *Expert Opin Drug Saf*, 2021;20:93-100.
 30. LAINKA E, BAEHR M, RASZKA B *et al.* Experiences with IL-1 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis - data from the German AID-registry. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021;19:38.
 31. QUARTIER P, ALEXEEVA E, CONSTANTIN T *et al.* Tapering canakinumab monotherapy in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in clinical remission: results from a phase IIIb/IV open-label, randomized study. *Arthritis Rheumatol*, 2021;73:336-346.
 32. CONCHA S, REY-JURADO E, POLI MC *et al.* Refractory systemic juvenile idiopathic arthritis successfully treated with rapamycin. *Rheumatology*, 2021; 60:e250-e251.
 33. MORELLE G, CASTELLE M, PINTO G *et al.* Sustained remission after haploidentical bone marrow transplantation in a child with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021;19:27.
 34. DAVIDSON N, RANGARAJAN HG, DRIEST K *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplant for systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome. *Case Rep Rheumatol*, 2021;2021:9323141.
 35. LANZ S, SEIDEL G, SKRABL-BAUMGARTNER A. Golimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis unresponsive to adalimumab. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021;19:132.
 36. MALEKI A, MANHAPRA A, ASGARI S *et al.* Tocilizumab employment in the treatment of resistant juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021;29:14-20.
 37. KONÉ-PAUT I, TELLIER S, BELOT A *et al.* Phase II open label study of anakinra in intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arthritis Rheumatol*, 2021;73:151-161.
 38. KYLLÖNEN MS, EBELING H, KAUTIAINEN H *et al.* Psychiatric disorders in incident patients with juvenile idiopathic arthritis - a case-control cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021;19:105.
 39. FAIR DC, NOCTON JJ, PANEPINTO JA *et al.* Anxiety and depressive symptoms in juvenile idiopathic arthritis correlate with pain and stress using PROMIS measures. *J Rheumatol*, 2021; jrheum.210101.
 40. MENA-VÁZQUEZ N, CABEZUDO-GARCÍA P, ORTIZ-MÁRQUEZ F *et al.* Evaluation of cognitive function in adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheum Dis*, 2021;24:81-89.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêt suivants: consultations ponctuelles pour les laboratoires AbbVie, AMGEN, Chugai-Roche, Lilly, Novartis, Novimmune, Pfizer, Roche, Sanofi et Sweedish Orphan Biovitrum (Sobi), et participation à deux comités de surveillance (*data safety monitoring boards*) d'essais cliniques pour Sanofi.