

I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?



P. QUARTIER

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

Dans les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI), de nombreux articles s'intéressent aux formes systémiques réfractaires à risque d'atteinte pulmonaire, notamment les formes survenant sur un terrain HLA DRB1*15, de grandes études internationales multicentriques ont permis d'obtenir de nouvelles autorisations sur le marché notamment dans des AJI d'évolution polyarticulaire ainsi que certaines autres formes pour l'inhibiteur de Janus kinase tofacitinib et dans les AJI avec enthésite ou associées au psoriasis pour l'anti-interleukine-17 sécukinumab.

Dans les syndromes auto-inflammatoires et les interféronopathies, de nouvelles recommandations thérapeutiques ont été publiées indiquant l'intérêt des antagonistes de l'interleukine-1 dans certains syndromes, d'autres traitements dont les inhibiteurs de Janus kinases dans d'autres. De nouvelles entités monogéniques ont été décrites.

Chez l'ensemble des patients de rhumatologie pédiatrique sous traitement de fond immunomodulateur classique ou biologique et faible corticothérapie, de nouvelles recommandations vaccinales ouvrent la voie à l'utilisation de certains vaccins vivants atténués notamment anti-rougeole-oreillons-rubéole et anti-varicelle.

Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

1. Formes systémiques d'AJI/maladies de Still pédiatriques réfractaires et/ou à risque d'atteinte pulmonaire sévère

Un nombre croissant de publications reconnaissent que sous l'appellation "forme systémique d'AJI (FS-AJI)" ou "maladie de Still à début pédiatrique" se distinguent plusieurs phénotypes avec des formes particulièrement difficile à traiter [1, 2].

Suite à des publications de la fin de l'année 2019 indiquant le risque d'atteinte pulmonaire sévère chez certains patients avec FS-AJI [3, 4], les facteurs de risque ont pu être mieux précisés. Ainsi, à côté de facteurs de risque bien identifiés par les articles cités, tels le jeune âge de début, la trisomie 21, le syndrome d'activation macrophagiques (SAM) récurrent et des dosages en permanence élevés d'interleukines (IL)-1 et 18, le rôle clé du HLA DRB1*15 a été souligné par de récents articles [5, 6]. De surcroît, ce HLA DRB1*15 a été associé au risque de réaction allergique à des biothérapies ciblées anti-IL-1 et -IL-6, pouvant mimer un DRESS syndrome [5, 6].

Cela explique des tentatives thérapeutiques privilégiant chez ces patients les inhibiteurs de Janus kinases (JAK) avec

cependant une expérience encore limitée [7, 8]. D'autres approches plus expérimentales encore comme l'allogreffe de moelle osseuse sont discutées dans certains cas [2].

Malgré cela, l'approche thérapeutique anti-IL-1 reste privilégiée à la phase précoce de la FS-AJI et semble bien tolérée sur le moyen terme dans les suivis de cohorte [9], un anticorps bivalent anti-IL-1/IL-18 a été testé avec une bonne tolérance et une efficacité partielle chez un enfant avec FS-AJI réfractaire et atteinte pulmonaire interstitielle [10] et l'anticorps antirécepteur de l'IL-6 tocilizumab reste utilisé dans certaines FS-AJI avec atteinte pulmonaire interstitielle [11].

2. Nouvelle classification des AJIs, rien d'évident

Alors qu'un effort international collaboratif est en cours pour essayer de valider une classification plus simple des AJIs, avec quatre entités principales (la forme

systémique, la polyarthrite rhumatoïde juvénile, l’AJI avec enthésite/spondylarthropathies juvéniles et les AJI oligo ou polyarticulaires de début précoce (< 6 ans) avec anticorps anti-nucléaire), un travail canadien récent portant sur une cohorte de 1 228 patients suggère que cette nouvelle classification aboutirait, à ne pouvoir mettre dans aucune de ces quatre catégories 63 % des patients avec AJI, ce qui, bien sûr, remet profondément en question le projet [12].

3. Principaux progrès thérapeutiques dans les AJI

Les 12 derniers mois ont vu l’aboutissement et la publication d’essais thérapeutiques importants dans les AJI avec atteinte polyarticulaire, les AJI associées aux enthésites et des AJI psoriasiques.

Ainsi, dans les AJI d’évolution polyarticulaire en échec du méthotrexate, un essai international multicentrique randomisé contre placebo sur 64 centres et 225 patients dont une petite minorité avec psoriasis ou AJI associée aux enthésites a démontré l’efficacité de l’anti-JAK tofacitinib avec une tolérance correcte dans le cadre de cet essai, permettant l’obtention récente d’une autorisation de mise sur le marché (AMM) [13]. Toutefois, le positionnement du tofacitinib en échec du méthotrexate chez des patients naïfs de traitement biologique pose encore question eu égard aux alertes récentes sur le risque supérieur aux anti-TNF d’événements indésirables cardiovasculaires et oncologiques avec ce traitement chez des adultes, certes plutôt âgés de plus de 50 ans et avec d’autres facteurs de risque [14].

Un essai international avec un autre anti-JAK, le baricitinib, dans la même indication, devrait être publié prochainement.

L’anticorps monoclonal anti-IL-17 secukinumab a fait l’objet d’un essai multicentrique international pour les AJI liées aux enthésites ou psoriasiques avec 86 patients inclus [15]. Il a démontré son

efficacité contre placebo dans cet essai, obtenu une AMM et se positionne donc chez l’enfant comme une seconde classe de biothérapie disponible dans l’indication AJI avec enthésite après les *anti-tumor necrosis factor* (TNF) etanercept et adalimumab, dans l’AJI psoriasique après l’etanercept. Il pourrait être une alternative dans ces indications non seulement à d’autres biothérapies, plusieurs étant à l’essai chez l’enfant, mais également comme indiqué précédemment aux inhibiteurs de JAK. Comme pour les anti-TNF, l’efficacité du secukinumab a été démontrée sur l’arthrite, cependant les conditions de l’essai ne permettaient pas d’évaluer l’efficacité du traitement *versus* placebo sur l’enthésite ou la dactylite.

En dehors de ces grands essais, d’autres progrès thérapeutiques viennent de recommandations qui évoluent progressivement dans le sens de promouvoir dans l’AJI une approche *treat-to-target*, c’est-à-dire se fixant un objectif à différents temps de la prise en charge et favorisant la recherche de la maladie inactive ou de la rémission complète tout en limitant la toxicité des traitements [16, 17].

Enfin, reste à s’intéresser chez l’enfant comme chez l’adulte à des populations de patients à plus haut risque de non réponse au traitement et en particulier aux biologiques, comme les enfants obèses dont la pharmacocinétique de l’etanercept a fait l’objet d’une publication récente montrant des concentrations trop basses chez les enfants en surpoids [18].

4. Rémission complète, décroissance et arrêt des traitements, risque de rechute, biomarqueurs

La proportion des patients avec AJI obtenant une rémission complète à 1 an du diagnostic est selon une étude récente de 38 à 45 %, en fonction des critères [19]. De ce fait, peut se poser rapidement la question d’une décroissance thérapeutique voire d’un arrêt des traitements. Une telle décision du pédiatre rhumatologue en lien avec le patient et ses

parents relève d’éléments qui ne sont pas toujours évidents à définir ; à cet égard, il est intéressant de voir qu’une étude qualitative partant d’interviews de cinq pédiatres rhumatologues a permis d’identifier néanmoins quelques grands axes [20]. Le problème majeur en pratique courante est cependant le taux élevé de rechutes de la maladie après arrêt d’un traitement de fond [21].

Dans le contexte d’une approche thérapeutique moderne des AJI, des biomarqueurs ont été proposés pour le diagnostic, notamment dans le FS-AJI à la phase initiale pour aider au diagnostic différentiel d’autres causes de fièvre [22, 23], mais également pour tester la solidité d’une rémission d’une AJI sous traitement, prédire le risque de rechute après l’arrêt des traitements chez des patients en rémission et optimiser la décision d’arrêt des traitements.

Le caractère prédictif de taux élevés de la protéine S100 MRP8/14 sur le risque de rechute après arrêt du méthotrexate chez des patients avec AJI en rémission sous ce traitement, démontré dans une première étude publiée en 2010 dans le *JAMA*, a été confirmé par d’autres travaux dont un très récent “en vie réelle” [24]. Le dosage du récepteur soluble de l’IL-2 a aussi été montré récemment comme un bon biomarqueur de poussée de la maladie chez des patients avec des AJI non systémiques, essentiellement des AJI oligoarticulaires ou polyarticulaires sans facteur rhumatoïde [25].

Plus intéressant, l’étude longitudinale d’une cohorte allemande de patients avec AJI en rémission a montré le caractère prédictif de rechute de taux élevés d’une protéine S100A12 combinée au dosage de la C-réactive protéine (CRP) ultrasensible et le fait qu’en prenant en compte ces biomarqueurs il était possible d’arrêter le traitement plus tôt chez certains patients avec moins de rechutes dans les 12 mois qui suivaient que dans une cohorte comparative où l’arrêt des traitement n’était pas guidé par ces biomarqueurs [26].

L'année pédiatrique

5. Devenir à long terme des patients avec AJI

Dans un suivi de cohorte des pays nordiques, parmi 510 patients avec AJI inclus à la fin des années 1990, 373 ont pu être suivis 18 ans avec des données collectées à 8 et 18 ans de suivi.

Après 18 ans de suivi le nombre de patients n'ayant plus de traitement était significativement supérieur à celui des patients suivis 8 ans seulement (70 % versus 60 %), néanmoins la proportion des patients en rémission complète de leur AJI sans traitement n'avait pas augmenté, passant de 51 à 52 % [27].

À cette perspective un peu sombre, s'ajoute le fait que le retentissement neurocognitif et psychique de l'AJI chez l'enfant et à l'âge adulte ne semble pas négligeable [28, 29], comme c'est probablement le cas et certainement non encore suffisamment étudié pour les maladies inflammatoires chroniques de l'enfant en général.

Toutefois, l'amélioration du contrôle précoce de l'inflammation ces dernières décennies a démontré son impact positif sur le devenir des patients avec AJI à bien des égards, notamment sur le pronostic des uvéites chroniques associées à l'AJI [30, 31].

Quelques focus en dehors de l'AJI

1. Syndromes auto-inflammatoires et interféronopathies

Cette année a vu la publication de recommandations élaborées en 2021 par des consortiums d'experts sous l'égide des grandes sociétés de rhumatologie européennes et nord américaines pour les mieux connues des maladies auto-inflammatoires dépendantes de l'IL-1 (cryopyrinopathies, dont l'urticaire familial au froid, les syndromes Muckle-Wells et CINCA/NOMID, certaines syndromes auto-inflammatoires liés à des

mutations du gène de la mévalonate kinase ou du récepteur antagoniste du TNF ou de l'antagoniste de l'IL-1) [32] mais également des principales interféronopathies de type 1 à commencer par le syndrome d'Aicardi-Goutières, les syndromes *Sting Associated Vasculopathy with onset in Infancy* (SAVI) et d'autres entités plus rares encore [33].

Une autre publication s'attachait aux périocardites auto-inflammatoires montrant qu'un petit pourcentage peut être relié à l'une ou l'autre des maladies monogéniques connues mais la plupart n'ont aucun *substratum* génétique connu, alors même qu'il s'agit le plus souvent d'une atteinte très sensible au traitement anti-IL-1 [34].

La physiopathologie d'autres syndromes auto-inflammatoires monogéniques fait intervenir d'autres voies. C'est le cas notamment pour deux des syndromes auto-inflammatoires liés à des mutations gain de fonction qui ont fait l'objet de publications cette année : un syndrome auto-inflammatoire avec atteinte systémique liée à une mutation gain de fonction de Lyn [35] et un syndrome auto-inflammatoire avec atteinte prédominante d'organes comme l'œil dans le syndrome ROSAH résultant de mutations *de novo* gain de fonction dans le gène *ALPK1* à l'origine d'une dérégulation, notamment de la voie NFkappaB [36].

2. Vaccinations chez l'enfant sous méthotrexate ou traitement biologique pour maladie auto-immune ou inflammatoire rhumatologique

En cohérence avec plusieurs travaux et revues de la littérature dont une très récente [37], une mise à jour de recommandations des sociétés européennes de rhumatologie pédiatrique insiste sur l'efficacité des vaccins chez ces patients sans déficit immunitaire primitif mais sous traitement au long cours par méthotrexate ou biologique autre que les anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B (comme les anti-CD20);

surtout, cette publication indique la possibilité d'effectuer chez ces patients, en l'absence de forte corticothérapie associée, certains vaccins vivants atténués comme le rappel vaccinal anti-rougeole-oreillons-rubéoles ou le vaccin anti-varicelle [38].

BIBLIOGRAPHIE

1. AMBLER WG, NANDA K, ONEL KB *et al.* Refractory systemic onset juvenile idiopathic arthritis: current challenges and future perspectives. *Ann Med*, 2022; 54:1839-1850.
2. QUARTIER P. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis/Pediatric Still's Disease, a Syndrome but Several Clinical Forms: Recent Therapeutic Approaches. *J Clin Med*, 2022;11:1357.
3. SAPER VE, CHEN G, DEUTSCH GH *et al.* Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2019;78:1722-1731.
4. 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.
5. SAPER VE, OMBRELLO MJ, TREMOULET AH *et al.* Severe delayed hypersensitivity reactions to IL-1 and IL-6 inhibitors link to common HLA-DRB1*15 alleles. *Ann Rheum Dis*, 2022;81:406-415.
6. BINSTADT BA, NIGROVIC PA. The Conundrum of Lung Disease and Drug Hypersensitivity-like Reactions in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2022;74:1122-1131.
7. BADER-MEUNIER B, HADCHOUELA, BERTELOOT L *et al.* Effectiveness and safety of ruxolitinib for the treatment of refractory systemic idiopathic juvenile arthritis like associated with interstitial lung disease: a case report. *Ann Rheum Dis*, 2022;81:e20.
8. GILLARD L, POUCHOT J, COHEN-AUBART F *et al.* JAK inhibitors in difficult-to-treat adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2022;Aug 3. Epub ahead of print.
9. GIANCANE G, PAPA R, VASTERT S *et al.* Anakinra in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Long-term Safety From the Pharmachild Registry. *J Rheumatol*, 2022;49:398-407.
10. ROOD JE, REZK A, POGORILER J *et al.* Improvement of Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Lung Disease with Single-Agent Blockade

- of IL-1 β and IL-18. *J Clin Immunol*, 2022;Aug 25. Epub ahead of print.
11. MARUYAMA Y, SHIGEMURA T, KOBAYASHI N *et al*. Efficacy of tocilizumab for interstitial lung disease associated with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Int*, 2022 Jan;64:e14737.
 12. LEE JY, ENG SWM, GUZMAN J *et al*. A Comparison of International League of Associations for Rheumatology and Pediatric Rheumatology International Trials Organization Classification Systems for Juvenile Idiopathic Arthritis Among Children in a Canadian Arthritis Cohort. *Arthritis Rheumatol*, 2022;74:1409-1419.
 13. RUPERTO N, BRUNNER HI, SYNOVERSKA O *et al*. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet*, 2021;398:1984-1996.
 14. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR *et al*. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*, 2022;386:316-326.
 15. BRUNNER HI, FOELDVARI I, ALEXEEVA E *et al*. Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*, 2022; Epub ahead of print.
 16. 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.
 17. EL TAL T, RYAN ME, FELDMAN BM *et al*. Consensus Approach to a Treat-to-target Strategy in Juvenile Idiopathic Arthritis Care : Report From the 2020 PR-COIN Consensus Conference. *J Rheumatol*, 2022;49:497-503.
 18. BALEVIC SJ, BECKER ML, GONZALEZ D *et al*. Low Etanercept Concentrations in Children With Obesity and Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2021;26:809-814.
 19. MANNION ML, XIE F, BEUKELMAN T. CARRA Registry Investigators. Investigation of Inactive Disease States Among Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *ACR Open Rheumatol*, 2022;Jul 16. Epub ahead of print.
 20. CURRIE GR, PHAM T, TWILT M *et al*. Perspectives of Pediatric Rheumatologists on Initiating and Tapering Biologics in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Formative Qualitative Study. *Patient*, 2022;15:599-609.
 21. GARCIA-FERNANDEZ A, BRIONES-FIGUEROA A, CALVO-SANZ L *et al*. Evaluation of flare rate and reduction strategies for bDMARDs in juvenile idiopathic arthritis: real world data from a single-centre cohort. *Rheumatol Int*, 2022;42:1133-1142.
 22. PARDEO M, VASTERT SJ, DE BENEDETTI F. It is about time : the first validated biomarker for early diagnosis of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2022;61:2724-2725.
 23. 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 (Oxford)*, 2022;61:3082-3092.
 24. SUMNER EJ, ALMEIDA B, PALMAN J *et al*. Use of MRP8/14 in clinical practice as a predictor of outcome after methotrexate withdrawal in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*, 2022;41:2825-2830.
 25. ZIEGLER L, FUEHNER S, KESSEL C *et al*. Soluble interleukin-2 receptor serum levels facilitate prediction of relapses in subgroups of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2022 Mar 23. Epub ahead of print.
 26. GERSS J, TEDY M, KLEIN A *et al*. Prevention of disease flares by risk-adapted stratification of therapy withdrawal in juvenile idiopathic arthritis: results from the PREVENT-JIA trial. *Ann Rheum Dis*, 2022;81:990-997.
 27. GLERUP M, ARNSTAD ED, RYPDAL V *et al*. Changing Patterns in Treatment, Remission Status, and Categories in a Long-Term Nordic Cohort Study of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2022;74:719-727.
 28. BADARNEE M, TIROSH I, KREITLER S. Psychological tendencies of children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Psychol*, 2022;Jun 10. Epub ahead of print.
 29. MENA-VÁZQUEZ N, ORTIZ-MÁRQUEZ F, CABEZUDO-GARCÍA P *et al*. Longitudinal Study of Cognitive Functioning in Adults with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Biomedicine*, 2022;10:1729.
 30. WENNINK RAW, KALININA AYUSO V, PAMEIJER EM *et al*. Improved clinical outcomes in patients with juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in the last decade. *Acta Ophthalmol*, 2022;100:781-787.
 31. DEL GIUDICE E, SIMIO C, SCALA A *et al*. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the era of biological therapy: how the disease changed in more than 20 years of observation in a tertiary referral center in Rome (Italy). *Int Ophthalmol*, 2022;42:775-784.
 32. ROMANO M, ARICI ZS, PISKIN D *et al*. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis*, 2022;81:907-921.
 33. CETIN GEDIK K, LAMOT L, ROMANO M *et al*. The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis and management of autoinflammatory type I interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI and AGS. *Ann Rheum Dis*, 2022; 81:601-613.
 34. PEET CJ, ROWCZENIO D, OMOYINMI E *et al*. Pericarditis and Autoinflammation: A Clinical and Genetic Analysis of Patients With Idiopathic Recurrent Pericarditis and Monogenic Autoinflammatory Diseases at a National Referral Center. *J Am Heart Assoc*, 2022;11:e024931.
 35. LOUVRIER C, EL KHOURI E, GRALL LEROSEY M *et al*. De novo gain-of-function variations in LYN lead to an early onset systemic autoinflammatory disorder. *Arthritis Rheumatol*, 2022;Sep 19. Epub ahead of print.
 36. KOZYCKI CT, KODATI S, HURYN L *et al*. Undiagnosed Diseases Network. Gain-of-function mutations in *ALPK1* cause an NF- κ B-mediated autoinflammatory disease : functional assessment, clinical phenotyping and disease course of patients with ROSAH syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2022;81:1453-1464.
 37. JANSEN MH, RONDAAN C, LEGGER G *et al*. Efficacy, Immunogenicity and Safety of Vaccination in Pediatric Patients With Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases (pedAIIRD): A Systematic Literature Review for the 2021 Update of the EULAR/PRES Recommendations. *Front Pediatr*, 2022;10:910026.
 38. JANSEN MHA, RONDAAN C, LEGGER GE *et al*. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis*, 2022;Jun 20. Epub ahead of print.
- L'auteur déclare effectuer des expertises et missions de consultant pour plusieurs industriels commercialisant des traitements cités dans cet article : Abbvie, Amgen, BMS, Lilly, Novartis, Pfizer, Sweedish Orphan Biovitrum.