

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.

COVID-19 et syndrome hyper-inflammatoire multisystémique de l'enfant et de l'adolescent

L'année 2020 a été marquée par la pandémie à coronavirus. Chez l'enfant et l'adolescent, la principale conséquence a été l'apparition chez certains patients d'un syndrome inflammatoire très marqué survenant le plus souvent quelques semaines après leur contamination, à courte distance d'une infection qui avait été asymptomatique ou peu symptomatique. Plusieurs publications ont rapporté la survenue de ces tableaux inflammatoires du point de vue de la veille épidémiologique, notamment en France [1]. D'autres publications ont détaillé les caractéristiques de ces syndromes "hyper-inflammatoires" de l'enfant et de l'adolescent.

Ainsi, une équipe américaine rapportait un pic d'incidence de ces syndromes 4 à 6 semaines après le pic d'activité du SARS-CoV-2 [2]. L'intervalle médian entre les symptômes de la COVID-19 lorsqu'ils étaient retrouvés (mais seuls 14 patients sur plus de 180 avaient présentés des symptômes en phase aiguë d'infection COVID-19) et ceux du syndrome hyper-inflammatoire était de 25 jours. Il s'agissait d'enfants et d'adolescents pour la plupart en bonne santé, d'un peu plus de 8 ans d'âge médian. Ces patients présentaient en majorité une atteinte multisystémique gastro-

intestinale, cardiovasculaire, hémato-logique, cutanée et/ou respiratoire. Ils étaient pour 80 % hospitalisés en unité de soins intensifs, avaient été mis pour 20 % sous ventilation invasive et 4 patients, soit un peu plus de 2 %, étaient décédés.

Plusieurs publications ont indiqué, comme celle qui précède, que certains de ces enfants présentaient des critères de syndrome de Kawasaki souvent incomplets ou avec quelques particularités, comme un âge de survenue en moyenne plus élevé et des anomalies coronariennes le plus souvent absentes ou modestes. Ces présentations cardiovasculaires d'allure auto-inflammatoire étaient souvent caractérisées chez les patients admis en soins intensifs par la survenue de douleurs abdominales, suivies d'un syndrome hypovolémique avec marqueurs biologiques et imagerie de myocardite mais atteinte coronarienne absente ou modeste, une biologie inflammatoire avec CRP et ferritine très élevées mais sans tous les marqueurs d'un syndrome d'activation macrophagique [3]. La prise en charge a comporté le plus souvent des amines vasoactives, des immunoglobulines intraveineuses, des corticostéroïdes et parfois un traitement anti-interleukine (IL) 1 ou 6, avec une évolution le plus souvent favorable [2-3].

Des travaux fondamentaux ont montré que ces patients se différenciaient

en termes de réponse auto-immune et cytokinique inflammatoire du profil des enfants avec un syndrome de Kawasaki classique [4].

Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

1. Délais diagnostique et de prise en charge spécialisée

Un problème insuffisamment étudié pour ces patients concerne les délais diagnostiques et d'accès au spécialiste, idéalement un pédiatre rhumatologue, alors même qu'existent des recommandations pour un accès au spécialiste dans les 4 semaines suivant la demande de consultation (et même 7 jours pour la forme systémique d'AJI). Deux articles ont abordé ce problème cette année. Le premier est une revue systématique de la littérature dont le dernier auteur, Caroline Freychet, a elle-même publié préalablement deux articles sur ce sujet à partir d'une expérience faite en France

d'une part et en Inde d'autre part, revue qui a permis de reprendre les données de 15 articles qui remplissaient les critères informatifs et de qualité exigés [5]. L'autre est une étude rétrospective menée au Canada en Alberta chez 164 patients avec AJI vus entre 2002 et 2018 [6].

Dans les deux cas, certains facteurs associés au retard de prise en charge spécialisée sont notés, dont l'absence de signes systémiques. Dans la revue de la littérature, d'autres facteurs associés au retard de prise en charge spécialisée étaient un âge de début plus tardif, une présentation par une atteinte enthésitique ou une consultation initialement motivée par la douleur, situations particulièrement communes parmi les patients qui présentent une enthésite en rapport avec une AJI/une spondylarthropathie juvénile et qui justifient une attention particulière vis-à-vis de cette population d'enfants et d'adolescents. De manière intéressante, l'étude canadienne notait un délai diagnostique plus long pour les patients plus anciens mais pas d'impact négatif évident du fait de vivre en zone rurale, donc potentiellement loin d'un centre spécialisé dans cette vaste contrée.

2. Expérience avec les traitements biologiques sur le moyen-long terme

Après plusieurs publications sur le suivi au long cours d'enfants avec AJI traités par étanercept, récepteur soluble du *tumor necrosis factor* (TNF) alpha, une publication a présenté cette année les données d'un suivi à 6 ans de 62 patients parmi 117 inclus dans une étude internationale de phase III entre 4 et 17 ans pour une AJI de présentation polyarticulaire puis inclus pour la plupart dans une étude d'extension traités par adalimumab (anticorps anti-TNF alpha) [7]. Sur le versant de la tolérance, 12 événements indésirables graves infectieux avaient été répertoriés chez 11 patients, sur un peu moins de 600 années-patients d'exposition au traitement. Il n'y a eu aucun cas de tuberculose, de néoplasie,

de problème cardiovasculaire, de lupus ou d'atteinte démyélinisante. Les taux de réponse étaient d'autant meilleurs à long terme que les patients avaient présenté une bonne réponse aux tous premiers mois de traitement avec, sur l'ensemble des patients étudiés, plus des deux tiers en maladie inactive ou avec faible activité résiduelle au dernier suivi. Ces données peuvent être considérées comme satisfaisantes eu égard aux caractéristiques de ces patients lors de leur inclusion dans l'étude, mais une approche plus moderne de type *treat-to-target* avec introduction plus précoce de traitements biologiques dans ces formes polyarticulaires devrait être associée à un taux de rémission supérieur.

En ce qui concerne le tocilizumab (anticorps anti-récepteur de l'IL6), une étude d'extension à 2 ans de patients inclus dans un essai de phase III pour AJI polyarticulaire en échec du méthotrexate montrait des taux d'événements indésirables graves de 11 pour 100 années-patients dont un peu moins de la moitié étaient des infections et, sur le versant efficacité, des réponses en intention de traiter sur les scores ACR pédiatriques intéressantes avec 77 % de patients améliorés au seuil ACR70 et 60 % au seuil ACR90, qui sont des seuils exigeants, et 51 % de patients avec maladie inactive [8]. Un autre travail suggérait un effet structural du tocilizumab pour ralentir/stopper la progression radiologique de l'AJI, en reprenant rétrospectivement les radiographies réalisées à différents temps dans l'étude des AJI polyarticulaires chez 188 patients et dans l'étude de phase III internationale pour la forme systémique d'AJI chez 112 patients [9]. En revanche, un travail rétrospectif sur deux sites parisiens d'un centre de référence maladies rares notait une fréquence relativement élevée d'événements indésirables graves – chez 25 % des 104 patients étudiés, essentiellement infectieux et à type de réactions à la perfusion – chez des patients traités en première ou après plusieurs autres lignes biologiques pour différentes

formes d'AJI ou plus rarement un syndrome auto-inflammatoires [10]. Les réactions immuno-allergiques à une perfusion intraveineuse de tocilizumab concernaient surtout les patients avec une maladie inflammatoire, notamment une forme systémique d'AJI. À cet égard, la mise à disposition depuis cette année du tocilizumab par voie sous-cutanée dans l'AJI représente une avancée intéressante.

Dans la forme systémique d'AJI, les anti-IL1 et les anti-IL6 ont révolutionné le pronostic, une proportion importante de patients obtient une maladie inactive sans corticostéroïdes avec ces traitements mais très peu de données sont disponibles pour guider la décroissance thérapeutique chez ces patients. Pour répondre à cette question, un essai contrôlé international a permis d'étudier, chez des patients mis en maladie inactive sous canakinumab (anticorps anti-IL1 bêta) et qui étaient au moment de l'inclusion sous canakinumab en monothérapie, sans méthotrexate ni corticostéroïdes, le maintien ou non de la maladie inactive après deux paliers de 6 mois de décroissance de dose (patients randomisés pour soit une décroissance de dose unitaire, soit un espacement des perfusions à dose constante) puis, en cas de maladie inactive persistante, après arrêt du traitement avec un suivi additionnel de 6 mois [11]. Sur 75 patients, 58 restaient en maladie inactive après le premier palier de décroissance, presque autant après le second palier mais seulement 25 sur les 6 mois suivant l'arrêt du traitement, suggérant que le maintien d'un certain niveau de traitement anti-IL1 était le plus souvent nécessaire sur une durée plus longue.

3. Uvéites antérieures chroniques associées à l'AJI

Ces uvéites, qui touchent environ 20 % des patients avec une AJI oligo- ou polyarticulaire débutant avant l'âge de 6 ans, particulièrement les patients avec anticorps anti-nucléaires positifs,

I L'année pédiatrique

représentent un risque de handicap désormais bien plus important que l'arthrite si elles ne sont pas précocement diagnostiquées par l'examen systématique à la lampe à fente et traitées à temps. Une étude scandinave rapporte les données de 18 ans de suivi avec des complications significatives chez 39 % des 96 patients étudiés et insiste sur l'importance de la détection d'une éventuelle uvéite, avec des examens systématiques et réguliers à la lampe à fente chez les patients à risque qu'ils recommandent jusqu'à 8 ans après le début de la maladie [12].

Un outil intéressant pour suivre l'activité de ces uvéites antérieures chroniques est la photométrie laser qui permet, dans les centres qui en ont l'expérience, une évaluation quantitative et plus fine du degré d'inflammation oculaire et de l'efficacité des traitements chez ces patients [13].

Sur le plan thérapeutique, après qu'a été démontrée l'efficacité de l'adalimumab sur ces uvéites en échec de traitement par corticothérapie locale et méthotrexate, le tocilizumab pourrait être une option intéressante notamment chez des patients en échec de l'adalimumab et avec un œdème maculaire [14-15], même si un essai thérapeutique à petits effectifs n'a pas permis d'obtenir les résultats attendus sur le contrôle de l'uvéite chez ces patients difficiles à traiter [15].

À noter que pour ces uvéites en échec du méthotrexate et/ou d'un ou plusieurs traitements biologiques, un essai thérapeutique international est en cours avec un anti-JAK, le baricitinib.

4. Atteintes pulmonaires sévères dans la forme systémique d'AJI

Suite à des publications de la fin de l'année 2019 indiquant le risque d'atteinte pulmonaire sévère chez certains patients avec forme systémique d'AJI [16-17], quelques données encore fragiles, dont un cas récemment publié, ouvrent l'espoir d'un effet intéressant d'un traite-

ment anti-JAK dans cette situation où les traitements utilisés jusqu'à présent semblent être en échec [18].

5. Divers : vaccins et AJI, atteinte intestinale inflammatoire et forme systémique d'AJI

Un article confirme que la réalisation des vaccins usuels n'est pas associée à un risque de poussée de la maladie dans les AJI [19].

Une autre publication recense dans différents pays plusieurs cas d'atteinte intestinale inflammatoire chez 16 patients avec forme systémique d'AJI, avec une survenue préférentiellement dans des formes cliniques actives et parfois antérieurement compliquées de syndrome d'activation macrophagique, parfois sous étanercept ou canakinumab et avec le plus souvent une bonne réponse au traitement anticorps anti-TNF alpha [20].

Connectivites et syndromes auto-inflammatoires

Dans le lupus pédiatrique, un essai randomisé multicentrique suggère un intérêt du traitement par belimumab, particulièrement vis-à-vis du risque d'atteinte rénale [21]. Si le belimumab a une autorisation de mise sur le marché chez les adultes ayant un lupus systémique actif avec des auto-anticorps, il n'existait pas de données chez les enfants avant cet essai. L'objectif était de décrire l'efficacité, la tolérance, mais aussi la pharmacocinétique du belimumab chez l'enfant dans un essai randomisé en double insu contre placebo, dont la puissance n'avait pas pu être prédéfinie du fait de l'absence d'effectifs suffisants, raison pour laquelle il n'y a pas eu de comparaison formelle statistique entre les groupes. 93 patients dont 13 de moins de 12 ans ont été inclus dans l'essai randomisé. Le schéma consistait en une perfusion de belimumab intraveineux à 10 mg/kg à J0-J14-J28 puis tous

les 28 jours pendant un an. Un total de 53 enfants a reçu le belimumab et 40 ont reçu le placebo. Le lupus était actif avec un SELENA-SLEDAI médian de 10 à l'entrée, 95 % des enfants recevaient une corticothérapie systémique, 65 % recevaient un immunosuppresseur et 81 % de l'hydroxychloroquine.

Bien que l'étude ne soit donc pas conçue pour montrer une différence significative, il y a eu plus de répondeurs à 52 semaines dans le bras traité par belimumab (53 %) que dans le bras placebo (non significatif) et les critères secondaires étaient tous dans le sens d'un effet du belimumab, que ce soit sur les critères de réponse PRINTO/ACR, le risque de poussée sévère, l'évaluation par les parents et par le clinicien. Parmi 10 enfants qui avaient une atteinte rénale à l'inclusion, 4/10 ont eu une amélioration dans le bras belimumab *versus* 1/8 dans le bras placebo. Toutefois, 7 enfants du bras belimumab et 6 du bras placebo qui n'avaient pas d'atteinte rénale à l'inclusion ont présenté une poussée rénale lors des 52 semaines de suivi. La tolérance du belimumab était jugée correcte, 17 % des enfants du groupe belimumab ont eu un effet indésirable grave *versus* 35 % des enfants du groupe placebo. Il n'y a pas eu de suicide ni d'idées suicidaires dans le bras belimumab. Des données de pharmacocinétique ont permis de valider le dosage proposé chez l'enfant et une étude de suivi de cohorte est en cours.

Parmi les nouveaux syndromes auto-inflammatoires décrits, on peut citer une nouvelle forme de lymphohistiocytose familiale monogénique de début potentiellement néonatal associant une dyshématopoïèse, une inflammation et une hémophagocytose dues à une fonction aberrante de *CDC42* : cette maladie a été appelée syndrome NOCARH pour *Neonatal Onset of Cytopenia, Autoinflammation, Rash, and episodes of HLH* [22]. Les auteurs ont décrit chez 4 enfants non apparentés des symptômes similaires à début néonatal associant

pancytopénie avec dyshématopoïèse, fièvre, éruption cutanée, hépatosplénomégalie et inflammation biologique, avec chez tous ces patients une mutation faux sens *de novo* de *CDC42*. Les mutations de *CDC42* avaient déjà été décrites chez des patients avec des troubles du développement neurologique mais aucun des patients décrits dans cet article ne présentaient ce type d'atteinte. 3 patients sur 4 sont décédés du fait du syndrome hémophagocytaire sévère, l'un a survécu après traitement intensif incluant un anti-interféron gamma et une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Ces 3 dernières années, plusieurs équipes ont publié sur des maladies associées à des mutations de RIPK1 (*receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1*), un médiateur clé de la mort cellulaire par apoptose et nécroptose et également des voies de l'inflammation. Différents phénotypes cliniques ont été rapportés. En 2020, deux équipes ont rapporté 12 patients issus de 7 familles avec une maladie auto-inflammatoire débutant dès les premiers jours de vie et liée à des mutations de RIPK1 [23-24]. Aux poussées de fièvre récurrentes de quelques heures à quelques jours s'associent une lymphadénopathie étendue, une anémie microcytaire et un syndrome inflammatoire chronique, parfois des aphtes buccaux. À la différence des patients décrits les années précédentes qui avaient une forme homozygote récessive et un pronostic réservé, ces patients présentaient une mutation hétérozygote dominante et le pronostic semblait moins sévère, avec une absence de décès et certains patients adultes qui avaient atteints un âge supérieur à 80 ans. Le tocilizumab était efficace sur les symptômes. Les auteurs ont montré que ces patients avaient une mutation touchant le site de clivage de RIPK1 par la caspase 8 et qui empêchait ce clivage, d'où un excès d'activation de RIPK1. Cette forme de la maladie a été appelée CRIA pour *cleavage-resistant RIPK1-induced autoinflammatory (syndrome)*.

Enfin, rappelons qu'un enfant jeune avec un tableau d'arthrite juvénile et facteur rhumatoïde positif doit être suspecté d'interféronopathie monogénique de type syndrome SAVI (*sting-associated vasculopathy with onset in infancy*), avec atteinte pulmonaire à rechercher, comme rappelé encore cette année par la publication du cas d'une nouvelle famille avec 3 membres atteints [25].

BIBLIOGRAPHIE

1. BELOT A, ANTONA D, RENOLLEAU S *et al.* SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill*, 2020;25:2001010.
2. FELDSTEIN LR, ROSE EB, HORWITZ SM *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*, 2020;383:334-346.
3. GRIMAUD M, STARCK J, LEVY M *et al.* Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*, 2020;10:69.
4. CONSIGLIO CR, COTUGNO N, SARDH F *et al.* The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*, 2020:S0092-8674(20)31157-0.
5. CHAUSSET A, PEREIRA B, ECHAUBARD S *et al.* Access to paediatric rheumatology care in juvenile idiopathic arthritis: what do we know? A systematic review. *Rheumatology*, 2020;keaa438.
6. BARBER CEH, BARNABE C, BENSELER S *et al.* Patient factors associated with waiting time to pediatric rheumatologist consultation for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2020;18:22.
7. LOVELL DJ, BRUNNER HI, REIFF AO *et al.* Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. *RMD Open*, 2020;6:e001208.
8. BRUNNER HI, RUPERTO N, ZUBER Z *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab for polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis in the open-label 2-year extension of a phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol*, 2020 [Epub ahead of print].
9. 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.
10. AESCHLIMANN FA, DUMAINE C, WÖRNER A *et al.* Serious adverse events in children with juvenile idiopathic arthritis and other rheumatic diseases on tocilizumab - a real-world experience. *Semin Arthritis Rheum*, 2020;50:744-748.
11. QUARTIER P, ALEXEEVA E, TAMÁS C *et al.* Tapering canakinumab monotherapy in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in clinical remission: results from an open-label, randomized phase IIIb/IV study. *Arthritis Rheumatol*, 2020 [Epub ahead of print].
12. RYPDAL V, GLERUP M, SONGSTAD NT *et al.* Uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 18-year outcome in the population-based nordic cohort study. *Ophthalmology*, 2020;S0161-6420:30842-3.
13. ORÈS R, TERRADA C, ERRERA MH *et al.* Laser flare photometry: a useful tool for monitoring patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020;1-11.
14. MALEKI A, MANHAPRA A, ASGARI S *et al.* Tocilizumab employment in the treatment of resistant juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020;1-7.
15. RAMANAN AV, DICK AD, GULY C *et al.* Tocilizumab in patients with anti-TNF refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (APTITUDE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol*, 2020;2:e135-e141.
16. SAPER VE, CHEN G, DEUTSCH GH *et al.* Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2019;78:1722-1731.
17. 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.
18. BADER-MEUNIER B, HADCHOUEL A, 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*, 2020;annrheumdis-2020-216983.
19. ALFAYADH NM, GOWDIE PJ, AKIKUSA JD *et al.* Vaccinations do not increase arthritis flares in juvenile idiopathic arthritis: a study of the relationship

I L'année pédiatrique

- between routine childhood vaccinations on the Australian immunisation schedule and arthritis activity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheumatol*, 2020;2020:1078914.
20. MALLER J, FOX E, PARK KT *et al.* Inflammatory bowel disease in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2020;jrheum.200230.
21. BRUNNER HI, ABUD-MENDOZA C, VIOLA DO *et al.* Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2020;79:1340-1348.
22. LAM MT, COPPOLA S, KRUMBACH OHF *et al.* A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. *J Exp Med*, 2019;216:2778-2799.
23. LALAQUI N, BOYDEN SE, ODA H *et al.* Mutations that prevent caspase cleavage of RIPK1 cause autoinflammatory disease. *Nature*, 2020;577:103-108.
24. TAO P, SUN J, WU Z *et al.* A dominant autoinflammatory disease caused by non-cleavable variants of RIPK1. *Nature*, 2020;577:109-114.
25. CLARKE SLN, ROBERTSON L, RICE GI *et al.* Type 1 interferonopathy presenting as juvenile idiopathic arthritis with interstitial lung disease: report of a new phenotype. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2020;18:37.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultations ponctuelles pour les laboratoires AbbVie, 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.