

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, APHP PARIS.

Nouveaux réseaux des centres maladies rares

Cette année 2023 a été marquée en France par les résultats d'une nouvelle campagne de labellisation de centres maladies rares lancée fin 2022.

Depuis la mise en place du premier plan national maladies rares (PNMR) et la labellisation des premiers centres de référence maladies rares (CRMR) de 2004 à 2007, trois nouvelles vagues de labellisation ont eu lieu (2009-2012, 2017 et donc 2023), ainsi que la création de filières maladies rares regroupant plusieurs centres pédiatriques et d'adultes sur des thématiques communes. Le modèle des PNMR français, lancé à l'initiative et avec le financement des associations de patients, a essaimé en Europe avec la création de réseaux maladies rares appelés *European Rare Diseases Networks* (ERN), dont un, RITA, a pour thématique les déficits immunitaires primitifs, les maladies rhumatologiques pédiatriques, les maladies auto-immunes, les vascularites et les maladies auto-inflammatoires rares.

Les résultats de la dernière campagne de labellisation ont été connus cette année, avec une augmentation d'environ 30 % du nombre de CRMR, coordonnateurs ou constitutifs.

En rhumatologie pédiatrique, la filière maladies rares est la filière FAI2R, dont le site internet (www.fai2r.org), très bien fait et régulièrement mis à jour, donne à tout un chacun accès à de nombreuses

informations sur les CRMR inclus dans cette filière, le réseau des centres de compétences maladies rares (CCMR) et des centres experts, les associations de patients, des liens vers des webconférences, podcasts et autres ressources en ligne utiles. Cette filière a pour missions de coordonner avec les CRMR la diffusion des connaissances et des bonnes pratiques médicales, de favoriser en particulier la rédaction et la mise à jour de protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) – nous y reviendrons – mis en ligne sur son site et celui de la Haute Autorité de santé, d'organiser des réunions de concertation multidisciplinaires (RCP) nationales pour discuter de situations de patients difficiles, de participer à l'action des ERN à l'échelle de l'Europe, de promouvoir de nombreuses autres actions dont l'éducation thérapeutique et d'être un interlocuteur pour nos autorités de tutelle, en particulier le ministère de la Santé, mais aussi celui de la Recherche et de l'Enseignement supérieur.

Au sein de cette filière, deux CRMR ont une coordination pédiatrique, même s'ils intègrent également des centres d'adultes (en particulier pour les patients de rhumatologie pédiatrique devenus adultes). Le CRMR RAISE (pour les maladies rhumatologiques inflammatoires, les maladies auto-immunes et les interféronopathies systémiques de l'enfant) a désormais quatre sites constitutifs pédiatriques : Necker, Lyon, Robert-Debré et, depuis cette labellisation 2023, Bordeaux, avec un vaste réseau de CCMR couvrant l'ensemble des régions de l'Hexagone et auxquels

certains ex-DOM-TOM sont aussi rattachés. Le CRMR CEREMAIA (pour les maladies auto-inflammatoires et l'amylose) a comme sites constitutifs pédiatriques le Kremlin-Bicêtre, Versailles et Montpellier, ainsi que des sites d'adultes, et également un vaste réseau de centres de compétences (mise à jour des informations pour ces deux CRMR en attente sur www.fai2r.org).

Ces CRMR ont des missions de coordination, de soin et de recours, d'enseignement et de recherche, de diffusion des bonnes pratiques médicales. La prise en charge des patients doit être globale, multidisciplinaire et ne pas s'arrêter au sortir de l'enfance. De ce fait, une attention particulière doit être portée à la préparation et à la qualité de la transition de la pédiatrie à la médecine d'adultes pour les patients, nombreux, qui ont besoin d'un suivi au long cours.

Les CCMR et centres experts n'ont malheureusement aucun financement dédié, mais ont, au niveau régional, les mêmes

L'année pédiatrique

missions que les CRMR au niveau national. Ils peuvent bénéficier de certaines aides logistiques, notamment en temps de techniciens de recherche clinique de leur CRMR ou filière et peuvent initier, comme les CRMR, des prescriptions de traitements innovants chez des patients dont ils vont coordonner la prise en charge et le suivi. La politique de la plupart des CRMR est de promouvoir la coordination régionale de la prise en charge des patients, tout en exerçant leur mission de soutien et de recours *via* des RCP et parfois des seconds avis, voire des suivis conjoints.

ERN, filières, CRMR et CCMR interagissent avec les associations de patients pour effectuer les choix stratégiques appropriés, concernant en particulier la gouvernance des CRMR et de la filière, une bonne prise en compte des attentes des patients, des travaux en commun

dont la rédaction, la remise à jour et la relecture attentive des PNDS, une bonne diffusion des recommandations de bonne pratique médicale, le soutien à la recherche et au développement d'actions diverses de soutien aux patients et à leur famille.

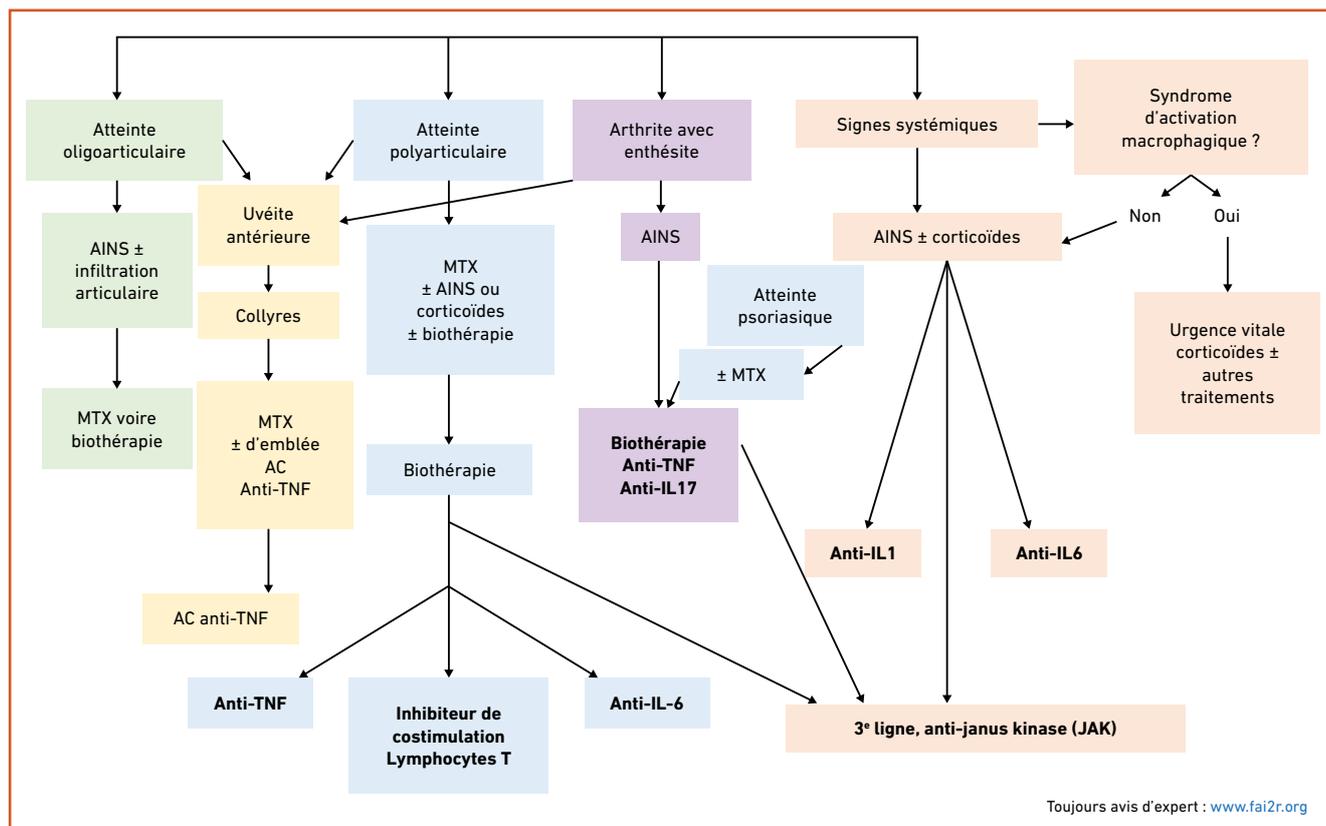
Les différents PNMR devraient continuer à représenter un moteur essentiel pour la reconnaissance et la meilleure prise en charge des maladies rares et orphelines.

PNDS publiés ou finalisés en 2023

En 2023 ont été publiés dans une revue médicale, pour une plus large diffusion, plusieurs PNDS d'importance pour la rhumatologie pédiatrique et parfois également la médecine interne d'adultes :

PNDS pour la maladie de Kawasaki [1], le syndrome des antiphospholipides de l'enfant et de l'adulte [2], et les uvéites chroniques ou récurrentes non infectieuses de l'enfant et de l'adulte [3].

De plus, la seconde mise à jour du PDNS des arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) est en cours de finalisation, après une première version mise en ligne en 2009 et une mise à jour en 2017. Cette nouvelle mise à jour concerne toutes les formes d'AJI, y compris celles qui avaient été laissées de côté lors de la précédente mise à jour, comme les AJI associées au psoriasis. Elle intègre les données les plus récentes de la littérature et des avis d'experts, avec une volonté de privilégier une approche *treat-to-target* [4], visant donc à définir des objectifs avec un timing précis en étant prêt, grâce à un suivi rapproché des patients (le *tight control* des Anglo-Saxons), à réajuster le



Toujours avis d'expert : www.fai2r.org

Fig. 1 : Prise en charge thérapeutique des principales formes d'arthrites juvéniles idiopathiques en 2023. AC : anticorps ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens ; IL : interleukine ; MTX : méthotrexate ; TNF : tumor necrosis factor.

traitement assez rapidement lorsque la réponse n'est pas satisfaisante.

Dans ce cadre, la stratégie de montée en puissance très progressive des thérapeutiques trouve de moins en moins sa place. L'introduction précoce d'un traitement puissant, souvent une biothérapie associée ou non à un immunomodulateur classique, visant à obtenir rapidement une maladie inactive est privilégiée, dès lors que le pronostic fonctionnel du patient peut être mis en jeu. C'est même le cas dans des arthrites limitées à une ou moins de 5 articulations (formes mono- ou oligoarticulaires), si le risque d'un retentissement fonctionnel notable est présent, c'est-à-dire notamment en cas d'atteinte rachidienne cervicale, temporo-mandibulaire, du poignet, de la hanche et de l'arrière-pied.

Une figure déjà présentée en congrès donne un algorithme thérapeutique, qui ne doit cependant pas être utilisé mécaniquement, mais qui doit guider la discussion au cas par cas et à chaque étape avec une équipe experte (**fig. 1**).

Nouvelles autorisations de mise sur le marché et essais thérapeutiques dans les AJI

Des essais multicentriques internationaux récents ont permis de démontrer l'efficacité de plusieurs biothérapies ciblées et d'inhibiteurs de Janus Kinases (JAKi) dans différentes formes d'AJI, avec l'obtention récente de plusieurs autorisations de mise sur le marché (AMM) et d'autres dossiers en bonne voie.

Ainsi, le sécukinumab par voie sous-cutanée, un anti-interleukine (IL) 17, a démontré son efficacité et obtenu une AMM dans les AJI associées aux enthésites dès l'âge de 6 ans ou au psoriasis dès l'âge de 2 ans [5]. Dans les mêmes indications, un essai est en cours avec un autre anti-IL17 sous-cutané, l'ixekizumab, ainsi qu'avec des JAKi oraux, le tofacitinib et le baricitinib.

Ces deux JAKi ont par ailleurs démontré leur efficacité dans des essais multicentriques internationaux randomisés contre placebo [6-7] et obtenu une AMM dans les AJI avec atteinte polyarticulaire active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthritis étendue) et le rhumatisme psoriasique juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par immunomodulateur antérieur. Toutefois, ces JAKi ont été associés chez l'adulte non seulement à un risque infectieux, dont quelques cas d'infections sévères à des virus du groupe herpès, mais également à un risque thrombogène (qui semble exceptionnel chez l'enfant, mais un décès d'embolie pulmonaire a été déploré chez un adolescent dans l'essai baricitinib) et à un risque accru de certaines néoplasies chez des patients avec pour la plupart un âge de plus de 50 ans et des cofacteurs de risque. De ce fait, la commission de transparence en France a recommandé de considérer la prescription de ces JAKi dans les AJI non pas en deuxième mais en troisième intention, donc chez les patients en échec d'au moins un traitement biologique.

Dans la forme systémique d'AJI, des essais sont en cours avec les deux mêmes JAKi. Une publication récente rapporte l'efficacité d'un essai pilote avec l'emapalumab, un anticorps anti-interféron gamma, dans le syndrome d'activation macrophagique associé à la forme systémique d'AJI, après échec de la corticothérapie à fortes doses [8].

Les JAKi sont un traitement en pleine expansion. Après avoir démontré leur efficacité dans des interféronopathies monogéniques, dont des syndromes d'Aicardi-Goutières avec parfois auto-immunité [9], ils connaissent un développement prometteur dans différentes formes d'AJI [10] et de maladies systémiques telle la dermatomyosite juvénile [11], avec pour cette dernière indication un essai français multicentrique en cours testant le baricitinib en traitement de première ligne.

Long terme sous traitement biologique des AJI

Plusieurs publications en 2023 font état de la bonne tolérance et de l'efficacité au long cours de biothérapies, souvent en monothérapie, dans les AJI, qu'il s'agisse de l'abatacept, un CTLA-4Ig [12-13], ou de l'étanercept, un récepteur soluble du *tumor necrosis factor* (TNF) [14].

Évaluation par le patient, études en vie réelle dans l'AJI et le lupus pédiatrique

Les évaluations selon des échelles remplies par les patients ou leurs parents/aidants sont davantage prises en compte [15].

Par ailleurs, des suivis et analyses de cohortes permettent de mieux savoir quels immunosuppresseurs sont effectivement utilisés dans les maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques de l'enfant et de l'adulte, notamment le lupus [16-17]. En France, le registre TATA se focalise sur les prescriptions hors AMM d'immunomodulateurs en rhumatologie et médecine interne [18], afin de mieux évaluer la tolérance et l'efficacité de ces traitements dans différentes indications.

Neuro-inflammation dans les maladies inflammatoires et auto-immunes de l'enfant

Deux articles d'une équipe pédiopsychiatrique française, en collaboration avec les pédiatres, montrent l'importance de la neuro-inflammation dans les maladies inflammatoires et auto-immunes systémiques de l'enfant [19], en essayant de développer des biomarqueurs permettant de détecter et suivre cette neuro-inflammation [20] dont les conséquences comportementales, scolaires et psychiatriques ont été trop peu étudiées jusqu'à récemment dans ces pathologies.

L'année pédiatrique

CAR-T cells, un espoir thérapeutique aussi pour les maladies auto-immunes réfractaires

Suite à l'expérience acquise dans les hémopathies malignes, un article pionnier en 2021 avait rapporté une expérience préliminaire avec ce traitement permettant d'administrer des lymphocytes T visant l'antigène CD19 à la surface des lymphocytes B à des patients avec un lupus absolument réfractaire à tout traitement [21]. En juin dernier, au congrès de l'*European League of Association for Rheumatology* (EULAR), cette équipe rapportait une efficacité qui persistait chez 8 jeunes adultes traités à partir de l'âge de 18 ans pour un lupus de début le plus souvent pédiatrique, en échec de nombreuses lignes de traitement, avec une rémission complète à plus d'un an chez un patient et plus de 2 ans chez les autres, sans aucun traitement immunosuppresseur ni corticothérapie.

Plus récemment encore, cette équipe a rapporté son expérience préliminaire chez des patients avec des myosites sévères et développé le concept du traitement possible d'autres maladies auto-immunes réfractaires [22], offrant un espoir réel à des patients adultes ou pédiatriques en impasse thérapeutique. De nombreuses équipes en France et ailleurs s'organisent pour élargir en conséquence le recours à cette thérapeutique récente.

BIBLIOGRAPHIE

- GALEOTTI C, BAJOLLE F, BELOT A *et al.* French national diagnostic and care protocol for Kawasaki disease. *Rev Med Interne*, 2023;44:354-380.
- AMOURA Z, BADER-MEUNIER B, BAL DIT SOLLIER C *et al.* French national diagnostic and care protocol for antiphospholipid syndrome in adults and children. *Rev Med Interne*, 2023;44:495-520.
- QUARTIER P, SAADOUN D, BELOT A *et al.* French recommendations for the management of non-infectious chronic uveitis. *Rev Med Interne*, 2023;44:227-252.
- RAMANAN AV, SAGE AM. Treat to target (drug-free) inactive disease in JIA: To what extent is this possible? *J Clin Med*, 2022;11:5674.
- 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*, 2023;82:154-160.
- 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.
- RAMANAN AV, QUARTIER P, OKAMOTO N *et al.* Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. *Lancet*, 2023;402:555-570.
- DE BENEDETTI F, GROM AA, BROGAN PA *et al.* Efficacy and safety of emapalumab in macrophage activation syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2023;82:857-865.
- FRÉMOND ML, HULLY M, FOURNIER B *et al.* JAK inhibition in Aicardi-Goutières syndrome: a monocentric multidisciplinary real-world approach study. *J Clin Immunol*, 2023;43:1436-1447.
- MELKI I, FRÉMOND ML. JAK inhibition in juvenile idiopathic arthritis (JIA): Better understanding of a promising therapy for refractory cases. *J Clin Med*, 2023;12:4695.
- ZHANG J, SUN L, SHI X *et al.* Janus kinase inhibitor, tofacitinib, in refractory juvenile dermatomyositis: a retrospective multi-central study in China. *Arthritis Res Ther*, 2023;25:204.
- RUPERTO N, LOVELL DJ, BERMAN A *et al.* Abatacept as monotherapy and in combination with methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis: Analysis of 2 phase III trials. *J Rheumatol*, 2023;jrheum.2022-1320.
- BRUNNER HI, TZARIBACHEV N, LOUW I *et al.* Long-term maintenance of clinical responses by individual patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis treated with abatacept. *Arthritis Care Res*, 2023;75:2259-2266.
- VOJINOVIĆ J, FOELDVARI I, DEHOORNE J *et al.* Ten-year safety and clinical benefit from open-label etanercept treatment in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2022;kead183.
- RUPERTO N, LOVELL DJ, BERMAN A *et al.* Patient-reported outcomes among patients ages two to seventeen years with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis treated with subcutaneous abatacept: two-year results from an international phase III study. *Arthritis Care Res*, 2023;75:1804-1814.
- BRUNNER HI, VADHARIYA A, DICKSON C *et al.* Treatment patterns in paediatric and adult patients with SLE: a retrospective claims database study in the USA. *Lupus Sci Med*, 2023;10:e000817.
- SMITH EMD, EGBIVWIE N, JORGENSEN AL *et al.* Real world treatment of juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Data from the UK JSLE cohort study. *Clin Immunol*, 2022;239:109028.
- GOTTENBERG JE, CHAUDIER A, ALLENBACH Y *et al.* Tolerance and efficacy of targeted therapies prescribed for off-label indications in refractory systemic autoimmune diseases: data of the first 100 patients enrolled in the TATA registry (Targeted Therapy in Autoimmune Diseases). *RMD Open*, 2022;8:e002324.
- ELLUL P, MELKI I, ANTOUN S *et al.* Early systemic inflammation induces neurodevelopmental disorders: results from ARTEMIS, a French multicenter study of juvenile rheumatism and systemic autoimmune and auto-inflammatory disorders and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 2023;28:1516-1526.
- LABOURET M, COSTI S, BONDET V *et al.* Juvenile neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: identification of novel central neuroinflammation biomarkers. *J Clin Immunol*, 2023;43:615-624.
- MOUGIAKAKOS D, KRÖNKE G, VÖLKL S *et al.* CD19-Targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2021;385:567-569.
- SCHETT G, MACKENSEN A, MOUGIAKAKOS D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet*, 2023 [online ahead of print].

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : prise en charge de congrès ; consultations et participation à des Symposia (AbbVie, Amgen, BMS, Chugai-Roche, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, Swedish Orphan Biovitrum) ; participation à un comité de surveillance d'un essai thérapeutique de Sanofi.