

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.

Nouvelles recommandations françaises dans les arthrites juvéniles idiopathiques et internationales dans la maladie de Still de l'adulte et de l'enfant

Annoncée comme imminente fin 2023, une seconde mise à jour du Protocole national de diagnostic et de soins (PDNS) des arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) a été mise en ligne en février 2024 sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS) [1].

Après un premier PNDS en 2009 et une première mise à jour en 2017, cette nouvelle mise à jour concerne toutes les formes d'AJI, y compris les AJI associées au psoriasis ; elle donne plus de place aux indications des examens d'imagerie ; 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* [2], visant donc à définir des objectifs avec un timing précis en étant prêt grâce à un suivi rapproché des patients (le "*tight control*" des anglosaxons) à réajuster le traitement assez rapidement lorsque la réponse n'est pas satisfaisante. L'introduction précoce d'une biothérapie visant à obtenir rapidement une maladie inactive est privilégiée dès lors que le pronostic fonctionnel du patient peut être mis en jeu, même dans des arthrites limitées à une ou moins de cinq articulations (formes mono ou oligo-articulaires), si le risque d'un retentissement fonctionnel notable est présent. Il est souhaitable cependant de prendre, dans les situations un tant soit peu complexes, l'avis d'une équipe

experte des centres de référence maladie rare (CRMR) ; les coordonnées des CRMR, centres de compétence et centres experts sur toute la France, métropolitaine et anciens DOM/TOM, ont été mises à jour récemment sur le site de la filière maladies rares FAI2R (www.fai2r.org), suite à la dernière campagne de labellisation.

Par ailleurs, l'année 2024 a vu la finalisation et la publication d'un vaste effort collaboratif de la *Pediatric Rheumatology European Society (PReS)* et le *European League of Associations against Rheumatism (EULAR)* pour des recommandations d'experts, communes dans la maladie de Still de l'adulte et la forme systémique d'AJI [3].

Parmi les points essentiels de ces recommandations, l'une porte sur la claire reconnaissance qu'il s'agit d'une même entité chez l'adulte et chez l'enfant, qu'il est souhaitable de nommer de manière homogène "maladie de Still". Cela valide de fait que la présence d'une arthrite, qui n'est pas exigée pour le diagnostic de maladie de Still de l'adulte avec un diagnostic qui peut être porté sur l'association d'arthralgies aux signes systémiques en l'absence de diagnostic différentiel [4], n'est pas indispensable chez l'enfant pour évoquer le diagnostic. Même si les critères diagnostiques actuels, mais déjà un peu datés de la forme systémique d'AJI, donc de la maladie de Still à début pédiatrique, exigent la présence d'une arthrite et une évolution sur au moins 6 semaines [5].

Ces recommandations insistent également sur l'intérêt d'initier un traitement biologique précoce, idéalement dans les 3 premiers mois de la maladie, et de se fixer des objectifs clairs dans le contexte d'une approche *treat-to-target*, en reprenant des recommandations allemandes [6], avec l'objectif chez ces patients dont la présentation initiale de la maladie est très inflammatoire, d'obtenir :

- en 7 jours une apyrexie et une diminution d'au moins 50 % de la CRP ;
- en 4 semaines une amélioration d'au moins 50 % des arthrites et où un score bas d'évaluation d'activité de la maladie (le score JADAS pour *Juvenile Assessment Disease Activity Score*) ;
- en 3 à 6 mois une maladie inactive sans corticostéroïdes.

Cependant, la "maladie de Still" regroupe en réalité des entités cliniques et physiopathologiques différentes [7]. En particulier, comme déjà évoqué les toutes dernières années, car l'incidence de ces formes a beaucoup augmenté depuis 5-6 ans, certains très jeunes patients développent une forme hyper-inflammatoire de la maladie avec, en général, peu d'arthrite mais un risque élevé d'emballlement du système

immunitaire sous forme d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM). Ce SAM est favorisé par deux protéines principalement, l'interféron gamma et, plus encore dans ces formes particulières du jeune enfant, l'interleukine (IL18). Il y a dans 80 % des cas un haplotype particulier du complexe majeur d'histocompatibilité chez ces enfants, le HLA DRB1*15, qui est cependant non rare dans la population générale et chez des patients avec des maladies de Still plus classiques; ces patients peuvent développer une atteinte pulmonaire rapidement progressive mettant en jeu le pronostic vital, qu'il s'agisse d'une protéinose alvéolaire ou d'un syndrome interstitiel avec parfois hypertension artérielle pulmonaire [8-10].

Conscients que ces formes particulières de maladie de Still, hyper-inflammatoire avec IL18 élevée et risque de SAM, sont associées à un risque non négligeable de non-réponse, voire de réactions de nature allergique aux biothérapies ciblées anti-IL1 (anakinra, rilonacept, canakinumab) ou anti-IL6 (tocilizumab), les experts ont indiqué que ces biothérapies, tellement efficaces chez la plupart des patients avec maladie de Still, pouvaient être testées même dans ces formes particulières à IL18 très élevée. Cependant, il est indiqué que la prise en charge de ces patients est très complexe et peut justifier le recours à des molécules d'introduction récente, comme les inhibiteurs de janus kinases (JAKi), tels que le ruxolitinib ou le baricitinib auxquels quelques patients ont répondu [11-12] (et peut-être que d'autres JAKi ont été testés, comme le tofacitinib qui dispose déjà, comme le baricitinib, d'une AMM dans les AJI avec atteinte polyarticulaire). Les experts indiquent même la possibilité chez certains de ces patients d'avoir recours à des associations de plusieurs molécules immunomodulatrices d'action différente.

Par ailleurs, sont indiqués l'intérêt potentiel chez certains patients avec maladie de Still et SAM du traitement par

l'anticorps monoclonal anti-interféron gamma emapalumab, actif cependant sur le SAM mais nécessitant d'être associé à des traitements de la maladie systémique elle-même [13] et peut-être, à l'avenir, de l'anticorps biclonal anti-IL1/anti-IL18 MAS 825 [14].

Nous avons insisté sur ces formes car l'augmentation de leur incidence ces dernières années est majeure et leur prise en charge très complexe, certains de ces patients justifiant même d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [15-18].

Essais thérapeutiques dans les uvéites des AJI

Nous avons relaté le succès des essais multicentriques anglais et français testant l'anticorps monoclonal *anti-tumor necrosis factor* (TNF) adalimumab randomisé en double insu contre placebo chez des enfants avec uvéite chronique associée à l'AJI ou idiopathique en échec d'une corticothérapie locale bien conduite et du méthotrexate [19-20]. Il y a ensuite eu l'échec d'un essai avec l'anticorps anti-récepteur de l'IL6 tocilizumab dans des formes réfractaires, même aux anti-TNF. La notion d'échec est à pondérer par le fait que quelques patients étaient bons répondeurs et ce traitement semblait particulièrement intéressant sur l'œdème maculaire [21]. D'autres approches thérapeutiques ont été initiées ou sont sur le point de l'être.

Comme pour l'essai conduit avec le tocilizumab, ces essais ont recours à une approche bayésienne propre aux essais à petits effectifs.

Un essai multicentrique international récent n'a pas permis de démontrer l'efficacité de l'inhibiteurs de Janus Kinases (JAKi) baricitinib oral dans ces uvéites chroniques idiopathiques ou associées à l'AJI, s'agissant de formes très réfractaires à plusieurs lignes de traitement, dont des anticorps anti-TNF [22].

Des essais similaires sont prévus avec d'autres biothérapies.

Autres pathologies

Le lupus est souvent associé à une atteinte neuropsychiatrique difficile à reconnaître et qui pourrait être mieux diagnostiquée grâce à de nouveaux examens d'imagerie, dont la PET IRM cérébrale [23]. Il faut aussi rappeler qu'un lupus de début pédiatrique doit faire rechercher une maladie monogénique dont une **interféronopathie monogénique**, souvent marquée par la présence de calcifications cérébrales au scanner et qui couvre un groupe de maladies pour lesquelles les avancées génétiques et thérapeutiques sont majeures.

Sur le plan thérapeutique, ces maladies ont bénéficié de traitements par JAKi [24] et également, chez quelques patients y compris pédiatriques, d'une approche thérapeutique qui semble très prometteuse par un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'interféron alpha, l'anifrolumab [25].

Dans la dermatomyosite juvénile, se poursuivent avec succès les inclusions dans un essai français multicentrique en cours, testant le baricitinib en traitement de première ligne. Une nouvelle approche thérapeutique dans les dermatomyosites sévères de l'adulte et de l'enfant par un anticorps monoclonal anti-interféron bêta, le dazikubart, semble très efficace dans des premières publications de congrès et dans notre expérience préliminaire à Necker chez deux patients.

Même dans ces pathologies orphelines, les experts travaillent à des recommandations avec un PNDS qui vient d'être soumis à la HAS pour les interféronopathies monogéniques, fruit d'une collaboration fructueuse complétée par des réunions de concertation multidisciplinaires régulières entre pédiatres rhumatologues, neurologues, dermatologues et spécialistes de médecine physique et rééducation.

L'année pédiatrique

BIBLIOGRAPHIE

- Haute Autorité de Santé. Arthrites Juvéniles Idiopathiques. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/plug-ins/ModuleHAS2019/jsp/modal/generateRISFile.jsp?id=p_3493132
- 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.
- FAUTREL B, MITROVIC S, DE MATTEIS A *et al.* EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*, 2024;ard-2024-225851.
- YAMAGUCHI M, OHTA A, TSUNEMATSU T *et al.* Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1992;19:424-430.
- PETTY RE, SOUTHWOOD TR, MANNERS P *et al.* International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*, 2004;31:390-392.
- 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.
- 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.
- 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.
- SAPER VE, CHEN G, DEUTSCH GH *et al.* Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2019;78:1722-1731.
- 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.
- 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*, 2022;81:e20.
- ZEKRE F, DUNCAN A, LAURENT A *et al.* Rescue of PAP-MAS in systemic JIA using Janus kinase inhibitors case report and systematic review. *J Clin Med*, 2023;12:2702.
- 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.
- 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*, 2023;43:101-108.
- M F SILVA J, LADOMENOU F, CARPENTER B *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe, refractory juvenile idiopathic arthritis. *Blood Adv*, 2018;2:777-786.
- 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.
- 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.
- GROM AA, CANNA SW, ABU-ARJA RF *et al.* Part 5: Allogeneic HSCT in refractory SJIA with lung disease; recent cases from centers in North America & Europe. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2024;21:86.
- RAMANAN AV, DICK AD, JONES AP *et al.* Adalimumab for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*, 2017;376:1637-1646.
- QUARTIER P, BAPTISTE A, DESPERT V *et al.* ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis*, 2018;77: 1003-1011.
- The APTITUDE Trial Management Group, RAMANAN AV, DICK AD *et al.* A phase II trial protocol of tocilizumab in anti-TNF refractory patients with JIA-associated uveitis (the APTITUDE trial). *BMC Rheumatol*, 2018;2:4.
- RAMANAN AV, GULY C, SIMONINI G *et al.* OP0101 effectiveness and safety of baricitinib for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis or chronic anterior uveitis in children. *Ann Rheumatic Dis*, 2024;83:225-226.
- RODRIGO S, COSTI S, ELLUL P *et al.* Brain 18 F-FDG PET reveals cortico-subcortical hypermetabolic dysfunction in juvenile neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *EJNMMI Res*, 2024;14:34.
- FRÉMOND ML, HULLY M, FOURNIER B *et al.* JAK inhibition in icardi-goutières syndrome: a monocentric multidisciplinary real-world approach study. *J Clin Immunol*, 2023;43:1436-1447.
- KRETZSCHMAR G, PÁEZ LP, TAN Z *et al.* Normalized interferon signatures and clinical improvements by IFNAR1 blocking antibody (anifrolumab) in patients with type I interferonopathies. *J Clin Immunol*, 2024;45:31.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: expertises pour les laboratoires Abbvie, Amgen, Chugai-Roche, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, Swedish Orphan Biovitrum et participer à un comité de surveillance d'un essai thérapeutique pour Sanofi.