

■ Analyse bibliographique

■ Syndrome d'activation macrophagique dans le cadre d'un PIMS

GAMEZ-GONZALEZ LB, MURATA C, GARCIA-SILVA J *et al.* Macrophage activation syndrome in MIC-S. *Pediatrics*, 2024;154:in press.

Le PIMS est un syndrome inflammatoire multisystémique associé à un antécédent de COVID-19. Le syndrome d'activation macrophagique (SAM), pouvant être associé à une pathologie maligne, rhumatologique ou infectieuse, a été rapporté dans les PIMS.

Le but de ce travail était d'évaluer l'incidence, l'histoire naturelle, les critères diagnostiques, le traitement et l'évolution des SAM dans une cohorte de patients ayant présenté un PIMS.

Il s'agissait d'une étude observationnelle, multicentrique, rétrospective, réalisée dans 16 pays d'Amérique du Sud de janvier 2020 à juin 2022. Les données étaient extraites des dossiers médicaux et rentrées dans un registre spécifique. Pour être inclus, les patients devaient avoir les six critères suivants :

- un état nécessitant une hospitalisation ;
- un âge inférieur à 21 ans ;
- une fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$ pendant au moins 24 h ;
- une inflammation biologique ;
- une atteinte multisystémique (au moins deux organes) ;
- une infection passée à coronavirus 2 (sérologie ou PCR positive).

Le SAM était défini selon les critères internationaux par un enfant fébrile avec une ferritine $> 684\text{ ng/mL}$ et deux des critères suivants parmi des plaquettes $< 181\,000/\text{mm}^3$, des ASAT $> 48\text{ UI/L}$, des triglycérides $> 156\text{ mg/dL}$ et un fibrinogène $\leq 360\text{ mg/dL}$. Les patients avec un SAM-PIMS étaient comparés à ceux avec un PIMS seul.

Au total, 1 238 patients avec un PIMS ont été inclus. Parmi ceux-ci, 212 (17,1 %) ont présenté un SAM selon les critères établis, 53 % étaient des garçons. L'âge moyen des patients SAM-PIMS était de 7,9 ans vs 80,2 mois pour ceux avec un PIMS isolé ($p < 0,001$). En comparant les deux groupes, les symptômes digestifs étaient majoritairement observés dans les deux groupes mais les douleurs abdominales et un ictère étaient significativement plus fréquents dans le groupe SAM-PIMS par rapport au groupe PIMS, soit respectivement dans 76 et 9 % vs 64 et 3 % ($p < 0,01$).

Les manifestations cardiovasculaires étaient identiques dans les deux groupes. En revanche, une atteinte neurologique (céphalée et/ou convulsions) était plus fréquente dans le groupe SAM-PIMS par rapport à l'autre groupe (43 vs 30 % $p < 0,001$). De même, une arthrite était retrouvée plus fréquemment dans le groupe SAM-PIMS dans 12 % vs 6 % des cas dans le groupe PIMS ($p = 0,006$).

Un état de choc était noté chez 59 % des patients du groupe SAM-PIMS vs 35 % dans l'autre groupe ($p = 0,001$). Le pourcentage de mortalité était plus important dans le groupe SAM-PIMS par rapport au groupe PIMS (11 vs 4 %, $p = 0,001$). La ferritine, les ASAT étaient significativement plus élevées et les plaquettes plus basses chez les patients décédés. Dans la cohorte totale, la mortalité était significativement associée à un SAM, des convulsions, une arthrite et un état de choc.

En étude de régression logistique, le diagnostic de SAM pouvait être prédit en cas de ratio ferritine/VS $\geq 18,765$ avec un risque de mortalité en cas de ratio $> 31,6$.

Le diagnostic de SAM doit toujours être recherché en cas de PIMS en raison d'un pronostic plus sombre mais évitable en cas de prise en charge précoce. Le taux de ferritine, et particulièrement le ratio ferritine/VS, peut être une aide au diagnostic de SAM.

■ Traitement oral par infigratinib chez les enfants avec une achondroplasie

SAVARIRAYAN R, DE BERGUA JM, ARUNDEL P *et al.* Oral Infigratinib therapy in children with achondroplasia. *N Engl J Med*, 2024:in press.

L'achondroplasie est une maladie génétique responsable d'un nanisme due à des variants pathogènes du gène codant pour le récepteur 3 du facteur de croissance fibroblastique (*FGFR3*). Ceci altère le processus d'ossification endochondrale du squelette par inhibition de la prolifération des chondrocytes. Actuellement, seul un traitement par vosoritide, administré quotidiennement en sous-cutanée, a été approuvé.

L'infigratinib est un inhibiteur oral du FGFR-3. Il agit directement en inhibant la phosphorylation du récepteur FGFR permettant ainsi, dans les modèles animaux, une amélioration de la croissance appendiculaire et axiale du squelette.

Le but de cet essai de phase II était d'identifier les doses efficaces et sans risque du traitement oral par infigratinib chez des enfants atteints d'achondroplasie.

Il s'agissait d'un essai multicentrique, international, réalisé à partir de juillet 2020 dans 19 sites hospitaliers. Les critères d'inclusion étaient des enfants de 3 à 11 ans avec une confirmation génétique d'achondroplasie. Les critères d'exclusion étaient la prise d'un autre traitement pour la maladie et un antécédent de chirurgie d'allongement des membres. L'étude comprenait une phase d'augmentation des doses où les

patients étaient répartis en cinq cohortes pour recevoir par jour soit 0,016 mg/kg (cohorte 1), soit 0,032 mg/kg (cohorte 2), soit 0,064 mg/kg (cohorte 3), soit 0,128 mg/kg (cohorte 4) ou soit 0,25 mg/kg (cohorte 5) pendant 6 mois. Puis les patients continuaient le traitement pour 12 mois avec augmentation possible des doses pour les cohortes 1 et 2.

L'objectif primaire de la phase d'augmentation des doses était d'identifier la dose optimale d'infigratinib sur la base de l'efficacité et de la sécurité du traitement. L'objectif primaire de sécurité était d'établir l'incidence des effets secondaires qui conduisaient à la diminution ou à l'arrêt du traitement. L'objectif primaire d'efficacité était d'évaluer à 12 et 18 mois le changement par rapport à l'inclusion de la vitesse de croissance staturale annuelle.

Au total, 72 enfants d'âge moyen de 7,5 $\pm$ 2,2 ans (58 % de filles) ont été inclus dans les cinq cohortes. La durée moyenne du traitement était de 485 $\pm$ 83 jours. Tous les patients ont eu au moins un effet secondaire, léger dans 54 % des cas, modéré dans 39 % et sévère dans 7 % des cas, sans différence entre les cohortes. Dans 10 % des cas, l'effet indésirable était relié au traitement (dyspepsie, baisse des taux de vitamine D, perte d'appétit et hyperphosphatémie). Aucun arrêt de traitement n'a eu lieu.

À 12 mois, la vitesse de croissance était la plus importante dans la cohorte 5, de 2,51 cm par an (IC95 % : 1,02-3,99) avec une persistance à 18 mois de 2,50 cm par an (IC95 % : 1,22-3,79 ; $p = 0,001$). Cette augmentation était notée chez 91 % des patients. L'augmentation cumulative de la croissance linéaire correspondait à une augmentation du Z-score de taille de

0,54 DS (IC95 % : 0,35-0,72) à 18 mois. Le ratio des segments supérieurs/inférieurs diminuait de 2,02 à l'inclusion à 1,88 à 18 mois, soit une différence moyenne de -0,12 (IC95 % : -0,18 à -0,06).

Cet essai de phase II montre que, chez les enfants de 3 à 11 ans atteints d'achondroplasie, le traitement oral quotidien par infigratinib n'est pas responsable d'effets secondaires majeurs et permet à la dose de 0,25 mg/kg d'augmenter la vitesse de croissance staturale annuelle, d'augmenter le Z-score de taille et de diminuer le ratio des membres supérieurs/inférieurs par rapport à une population de référence d'enfants avec une maladie non traitée.



J. LEMALE

Service de Gastroentérologie
et Nutrition pédiatriques,
Hôpital Trousseau, PARIS.