

TOP 5 Rhumatologie pédiatrique

Des nouveautés en thérapeutique

 Pr Valérie Devauchelle

CHU Brest, centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'adulte du Nord-Ouest (CERAINO), centre de compétence de rhumatologie pédiatrique

Le congrès de l'ACR, qui s'est déroulé à Philadelphie cette année, a été marqué dans le domaine de la pédiatrie par la publication de nouveaux travaux concernant les traitements, avec notamment une large étude randomisée du baricitinib dans l'AJI (exception faite de la maladie de Still) et de nouvelles études rétrospectives sur l'efficacité éventuelle du baricitinib dans les dermatopolymyosites juvéniles sévères.

En parallèle, le registre nord-américain CARRA

a évalué trois différentes stratégies thérapeutiques dans l'AJI et leurs conséquences dans l'obtention de la rémission.

Enfin, nous rapportons une étude concernant la fréquence de l'hyperéosinophilie survenant sous traitement anti-IL-1 ou anti-IL-6. Et pour finir, une étude canadienne a retenu notre attention, elle décrit la fréquence de la pratique de l'activité physique chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique.

TOP 1 - EFFICACITÉ DU BARICITINIB DANS L'AJI : ÉTUDE RANDOMISÉE DE PHASE 3

Au cours de cet essai, les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) à l'exception des arthrites systémiques ont été inclus (oligo-arthrite étendue, forme poly-articulaire, spondyloarthrite juvénile avec arthrite avec enthésite plus arthrite psoriasique). Ces patients âgés de 2 à 18 ans avaient une réponse insuffisante à au moins un traitement de fond conventionnel et/ou à au moins un traitement biologique.

Il y avait trois périodes dans cette étude, comme souvent dans les schémas pédiatriques, avec une première phase d'une durée de 2 semaines (pharmaco-cinétique/tolérance), suivie d'une période de 12 semaines en ouvert au cours de

laquelle les patients répondeurs au traitement en critère ACR 30 étaient inclus dans la troisième partie de l'étude. Cette troisième phase d'une durée de 32 semaines était randomisée en double aveugle avec arrêt des traitements et évaluation comme objectif primaire du premier temps de rechute. Le baricitinib était administré oralement une fois par jour.

Deux cent vingt patients ont été inclus, 29 ont participé à la phase d'étude pharmaco-cinétique, 219 ont été inclus dans la phase ouverte, 163 (74,4 %) étaient répondeurs en critère ACR 30 et ont donc été inclus dans la phase contrôlée en double aveugle. Au

cours de cette phase, les réponses en critère ACR 30/50/70/90 à la semaine 12 étaient respectivement de 76,3 %/63,5 %/46,1 %/20,1 %. Concernant l'objectif primaire, le temps de la première poussée était significativement plus court avec le placebo qu'avec le baricitinib (hazard ratio : 0,24 [95 % IC : 0,13-0,45], $p < 0,001$) (Fig. 1). 17,1 % des patients du groupe baricitinib versus 50,6 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$) ont présenté une poussée.

Les événements indésirables étaient numériquement plus fréquents dans le groupe baricitinib que dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu d'événement cardiovasculaire, de

décès, d'uvéite et un seul cas de zona.

Cette étude est donc la seconde qui montre l'efficacité d'un inhibiteur de JAK dans l'arthrite juvénile idiopathique. L'étude n'a pas été réalisée sur un sous-type particulier d'arthrite juvénile idiopathique. Elle montre une efficacité tout à fait intéressante en cas de réponse insuffisante à un premier traitement de fond avec un traitement qui s'administre par voie orale.

• **Ramanan A, Quartier Dit Maire P, Okamoto N et al. Baricitinib in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Withdrawal, Efficacy and Safety Study. ACR 2022 ; 2210.**

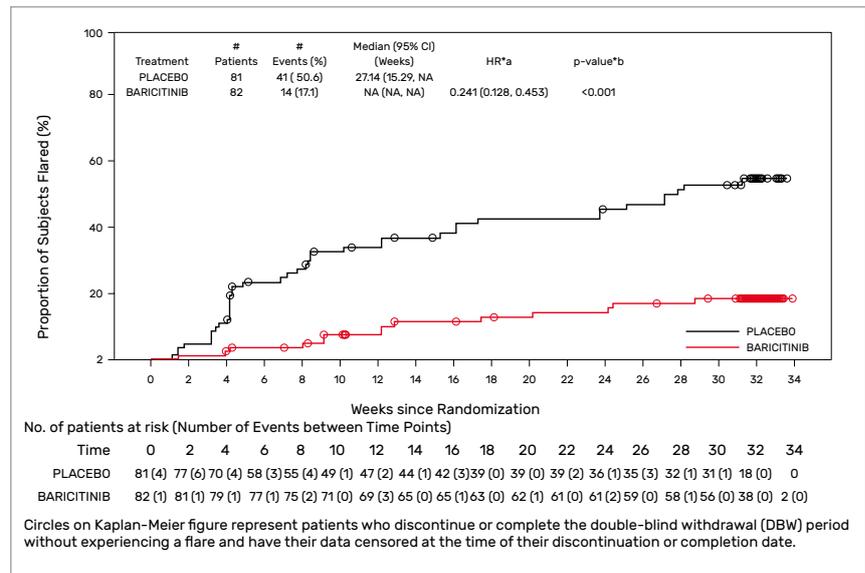


Figure 1 - Efficacité du baricitinib dans l'arthrite juvénile idiopathique : comparaison de la survenue de la rechute du groupe baricitinib versus placebo durant la phase randomisée de 32 semaines.

TOP 2 - BARICITINIB ET DERMATOPOLYMYOSITES

Le baricitinib est également utilisé dans d'autres indications que l'arthrite juvénile idiopathique, notamment dans le cadre de la dermatopolymyosite réfractaire. Plusieurs études ont montré qu'un traitement *per os* à 2 ou 4 mg une ou deux fois par jour permettrait d'améliorer les scores fonctionnels, le nombre de calcinose et la corticodépendance dans des atteintes réfractaires. La tolérance semblant surtout affectée par des événements infectieux et notamment des infections herpétiques possibles. À partir d'un travail monocentrique rétrospectif chinois, 20 enfants avec une dermatopolymyosite sévère et réfractaire ont été traités par baricitinib pendant 12 à 24 semaines en association

avec des corticoïdes ou des immunosuppresseurs. L'évaluation a été réalisée par le score d'activité clinique cutané, le score d'activité musculaire et le *testing* musculaire. Dans cette étude, l'atteinte cutanée a été améliorée chez 19/20 (95 %) des patients à la semaine 24 avec une diminution du score cutané à la semaine 12 de 2 à 6. Le score d'activité musculaire a également été significativement amélioré à la semaine 12 et à la semaine 24. Et une réponse clinique complète ou partielle a été obtenue chez 90 % des patients (18/20) à la semaine 24. En parallèle, les doses de corticoïdes ont pu être diminuées d'environ 37 % à la semaine 12 et de 49 % à la semaine 24. Il a été

observé comme événement indésirable un zona.

Cette étude corrobore donc d'autres données publiées internationales ou françaises (1-2) montrant que le baricitinib peut être une option thérapeutique dans les dermatopolymyosites sévères.

1. Kim H, Dill S, O'Brien M et al. Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2021 ; 80 : 406-8.
2. Le Voyer T, Gitiaux C, Authier FJ et al. JAK inhibitors are effective in a subset of patients with juvenile dermatomyositis: a monocentric retrospective study. *Rheumatology* 2021 ; 60 : 5801-8.

• **Wang Z, Lu M, Zheng Q. Short-term Efficacy of Baricitinib in Children with Refractory And/or Severe Juvenile Dermatomyositis. ACR 2022 ; 1375.**

TOP 3 - STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS L'AJI

L'étude du registre nord-américain CARRA, CARRA-STOP-JIA, avait pour objectif d'évaluer l'obtention de la rémission en fonction des modalités thérapeutiques initiales. Trois stratégies ont été proposées aux patients atteints d'AJI :

- une stratégie de STEP UP ou un traitement conventionnel synthétique était initié, additionné d'un biologique si besoin après 3 mois de traitement ;
- une stratégie de combinaison rapide (EC) associant un traitement conventionnel et un biologique
- et enfin une stratégie de biologique initial en monothérapie.

Il n'y a pas eu de randomisation et les données sont collectées par le registre tous les 3 mois au cours de la 1^{re} année puis tous les 6 mois ensuite. Les données présentées concernaient les patients ayant eu un suivi d'au moins 36 mois et

notamment la proportion de patients qui était en maladie cliniquement inactive sans glucocorticoïdes (CID). Ces patients ont été évalués à nouveau à 3 ans de suivi. 297 patients qui ont bénéficié de trois stratégies thérapeutiques (190 en STEP UP, 76 une combinaison précoce, 31 un traitement biologique initial) ont été inclus. Les groupes de patients étaient quasiment similaires excepté pour l'âge de début. À 3 ans, le pourcentage de patient en CID n'était pas différent quels que soient les groupes de traitements initiaux. Cependant, les patients qui atteignaient plus vite les critères cliniques de rémission étaient plus élevés dans le groupe de combinaison précoce comparativement au groupe en STEP UP (EC : 67,1 %, SU 47,3 %; $p = 0,007$). Mais il n'y avait pas de différence entre le

groupe EC *versus* biologique initial ou entre le groupe STEP UP *versus* biologique initial. En l'absence de différence statistiquement significative, il est difficile de conclure mais la combinaison initiale permettait d'obtenir des patients plus rapidement en rémission. À l'heure actuelle, il ne s'agit pas d'une recommandation classique de prise en charge, pour autant il est évident qu'un suivi rapproché des patients doit être proposé avant de pouvoir adapter la thérapeutique pour obtenir la rémission la plus rapide possible.

• Kimura Y, Ringold S, Tomlinson G et al. The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Start Time Optimization of Biologic Therapy in Polyarticular JIA (STOP-JIA) Study: Three-Year Outcomes. ACR 2022 ; 1679.

TOP 4 - HYPERÉOSINOPHILIE DANS L'AJI SYSTÉMIQUE SOUS ANTI-IL-1/6

Lors de la prise d'anti-IL-1 ou d'anti-IL-6 dans la maladie de Still (AJI systémique), des résultats concernant la possibilité de développer une hyperéosinophilie ont été présentés. Lors notamment d'une exposition aux anti-IL-1/anti-IL-6, les patients peuvent développer une éosinophilie avec un rash atypique (parfois associé à la présence du HLA-DRB1*15).

Il a été supposé que ces anomalies pouvaient être associées à la présence d'un syndrome d'activation macrophagique. Les auteurs ont revu les dossiers de leurs patients

hospitalisés en pédiatrie à Boston entre 1995 et 2022 et ont comparé l'apparition d'une éosinophilie en fonction de l'exposition à différents traitements (IL-1/6, anti-TNF, méthotrexate). Au total, 240 expositions ont été revues concernant 67 patients atteints d'arthrite systémique et 36 patients atteints d'arthrite non systémique. L'hyperéosinophilie était commune chez ces patients avec un taux de 0,10 patient-année et n'était pas liée à la présence du HLA-DRB1*15 (Tab. 1).

Ceci survient le plus souvent avec

une maladie bien contrôlée. Et en l'absence de signe respiratoire. Il n'y avait pas d'association avec la présence d'un syndrome d'activation macrophagique. L'hyperéosinophilie est donc fréquente chez ces patients et ne doit pas forcément amener à changer le traitement de fond afin d'éviter une poussée de la maladie.

• Wobma H, Taylor M, Lam KP et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Eosinophilia on IL-1 and IL-6 Inhibitors in Systemic and Non-Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. ACR 2022 ; 0872.

Tableau 1 - Risque d'hyperéosinophilie associée à la prise d'anti-IL-1 et/ou d'anti-IL-6.

	sJIA			non-systemic JIA		
	n*	Absolute risk	95% CI	n*	Absolute risk	95% CI
IL1/6 inhibitors	106	0.20	[0.14, 0.30]	34	0.16	[0.07, 0.35]
TNFI/other biologic [^]	17	0.06	[0.02, 0.18]	47	0.04	[0.01, 0.14]
MTX monotherapy	15	0.03	[0.00, 0.26]	21	0.03	[0.00, 0.16]

Point estimates from log-binomial model adjusted for clustering within subject (n=102 subjects). TNFI = TNF inhibitors; MTX = methotrexate

* Number of incident drug exposure periods (excluding repeat exposures to the same drug). Individual patients could be new users of multiple drugs and contribute to more than one drug class

[^] Other biologics included abatacept, secukinumab, ustekinumab, and rituximab

TOP 5 - ACTIVITÉ SPORTIVE ET AJI

L'activité physique a démontré de nombreux bienfaits dans la prise en charge des polyarthrites rhumatoïdes et de la spondyloarthrite mais aussi chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique. Il a longtemps été considéré que ces enfants devaient éviter de pratiquer des activités sportives, concepts qui ont été démentis au cours des dernières années. Une large étude canadienne s'est attachée à décrire la pratique de l'activité sportive chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique en comparaison à des contrôles non malades et à rechercher des associations entre le niveau de l'activité et les facteurs de risque de l'arthrite juvénile. Les patients âgés de 8 à 16 ans ont donc été inclus par 12 centres canadiens pédiatriques de rhumatologie entre 2012 et 2016. Il s'agissait soit de nouveaux diagnostics (au cours des 6 premiers mois), soit de diagnostics établis depuis plus de 6 mois. Différentes données de qualité de vie, de fatigue, de douleurs et d'activités sportives ont été évaluées. L'activité physique

a été évaluée par un auto-questionnaire adapté à l'âge (*Physical Activity Questionnaire, PAQ; Child age 8-13 and Adolescent age 14-17 versions*).

Cinq cent soixante-treize participants ont été inclus, 164 avec un nouveau diagnostic et 409 avec une AJI connue. Les patients avec une AJI récente avaient des niveaux d'activité et un retentissement fonctionnel plus haut. La moyenne de l'activité physique était plus basse dans les deux groupes d'AJI comparativement à des enfants sains avec une moyenne de -0,5 (SD 1,2) pour les nouveaux diagnostics, une moyenne de -0,1 (SD 1,2) pour les maladies établies. Le fait d'avoir des parents ayant eux-mêmes une activité physique importante et des enfants ayant de bonnes aptitudes pour le sport était associé à une activité physique plus importante. Un haut niveau de fatigue était associé à un très faible niveau d'activité sportive alors que les douleurs importantes bien qu'également associées à une faible activité physique avaient un moindre effet après ajustement.

Cette étude confirme que l'activité physique est diminuée chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique comparativement à des contrôles sains en particulier chez les enfants ayant un diagnostic récent avec une activité élevée de la maladie. L'activité physique des parents est positivement associée avec l'activité physique des enfants. C'est essentiellement la fatigue qui a un fort effet négatif sur la pratique de l'activité physique.

• Tucker L, Guzman J, Hayawi L et al. A Cross-Sectional Description of Physical Activity (PA) in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): The LEAP Study (Linking Exercise, Activity, and Pathophysiology in Canadian Children with Arthritis). *ACR 2022*; 0856. ■

✱ L'auteur n'a pas déclaré de lien d'intérêt.

Mots-clés :
Arthrite juvénile idiopathique,
Hyperéosinophilie,
Pédiatrie, Baricitinib