

# BIOTHÉRAPIES EN RHUMATOLOGIE PÉDIATRIQUE

par

P. QUARTIER

## INTRODUCTION

La rhumatologie pédiatrique regroupe un ensemble très varié de maladies et de syndromes à expression articulaire, osseuse, musculaire et/ou systémique. Au sein de cet ensemble, nous nous intéressons ici aux pathologies inflammatoires qui ont bénéficié de l'apport de biothérapies d'introduction récente, ciblant une cytokine ou une voie de signalisation cellulaire. Les avancées thérapeutiques de ces dernières années ont été obtenues de pair avec une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces affections qui peuvent être regroupées en trois principaux ensembles : les arthrites juvéniles idiopathiques, les maladies et syndromes auto-inflammatoires et les vascularites, maladies auto-immunes et autres maladies systémiques de l'enfant.

## ARTHRITES JUVÉNILES IDIOPATHIQUES ET BIOTHÉRAPIES

L'appellation « Arthrites Juvéniles Idiopathiques » (AJI) a été proposée lors d'une réunion internationale de rhumatologues pédiatres experts à Durban en 1998 pour les arthrites sans étiologie reconnue qui débutent avant l'âge de 16 ans et persistent au minimum 6 semaines [1]. Cette appellation se substitue à celles plus anciennes d'Arthrite Chronique Juvénile (ACJ) et d'Arthrite Rhumatoïde Juvénile (ARJ) qui couvraient pour une large part les mêmes affections. La classification la plus récente des différentes formes d'AJI est également celle proposée à Durban en 1998 (Tableau 1). Le fait que cette classification repose essentiellement sur des caractéristiques cliniques et sur la présence ou l'absence d'un nombre limité de marqueurs biologiques témoigne de notre connaissance encore fragmentaire de la physiopathologie de ces affections.

### **Biothérapies dans les AJI avec atteinte polyarticulaire**

Les formes les plus fréquentes d'AJI sont les oligoarthrites (moins de 4 articulations atteintes au cours des 6 premiers mois de la maladie) et les polyarthrites sans facteur rhumatoïde. Ces AJI débutent souvent chez de jeunes enfants, plus souvent des petites filles. Les deux tiers de ces enfants ont une maladie accessible à des traitements classiques de type anti-inflam-

matoires non stéroïdiens, infiltrations articulaires de corticostéroïdes, méthotrexate hebdomadaire dans certains cas et au besoin prise en charge fonctionnelle (kinésithérapie, balnéothérapie, ergothérapie, ...) et orthopédique. Parmi le tiers restant, le pronostic fonctionnel était très réservé avant l'introduction des biothérapies du fait d'une atteinte articulaire destructrice, diffuse (oligoarthrites étendues, polyarthrites) ou touchant des articulations fonctionnellement importantes (hanche, rachis cervical, arrière-pied, ...) ne répondant pas bien aux traitements usuels, ou bien du fait d'une uvéite associée évoluant à bas bruit chez 30 % de ces enfants, bilatérale dans 80 % des cas et pouvant conduire certains enfants à la cécité.

L'introduction d'antagonistes du Tumor Necrosis Factor (TNF) alpha en rhumatologie pédiatrique au cours des douze dernières années aux Etats-Unis et des dix dernières années en France a profondément révolutionné la prise en charge et le pronostic de ces patients et des quelques enfants atteints d'AJI polyarticulaire avec facteur rhumatoïde ou polyarthrites rhumatoïdes à début pédiatrique. Le premier à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'AJI est l'éta nercept (Enbrel®). Ce récepteur soluble chimérique du TNF alpha a démontré son efficacité dans cette indication [2]. Les données concernant l'anticorps (AC) monoclonal anti-TNF alpha infliximab (Rémicade®) sont à l'heure actuelle plus limitées dans l'AJI et ce traitement n'aura probablement pas l'AMM dans cette indication du fait de problèmes dans le design et la conduite d'un essai de phase 3 ne permettant pas de répondre positivement à l'objectif principal de cet essai [3]. L'adalimumab, AC monoclonal anti-TNF alpha entièrement humanisé devrait obtenir sous peu l'AMM dans l'AJI au terme d'un essai thérapeutique démontrant son efficacité contre placebo et la supériorité de l'association adalimumab-méthotrexate sur une monothérapie par méthotrexate [4].

Des données préliminaires encourageantes de traitement anti-TNF alpha de l'AJI associé au psoriasis avec atteinte polyarticulaire et de l'AJI associée aux enthésites (dont les spondylarthropathies de l'enfant) sont à l'origine d'un projet d'essai multicentrique international dans ces indications avec l'éta nercept.

Par ailleurs, une molécule, qui interfère avec le second signal entre la cellule présentatrice de l'antigène et le lymphocyte T, le CTLA-4Ig (abatacept, Orentia®), a également démontré son efficacité dans l'AJI avec atteinte polyarticulaire dans une étude chez près de 200 patients dont 30 % étaient en échec d'une biothérapie (essentiellement l'éta nercept) [5]. La tolérance à court et moyen terme semble bonne et ce traitement devrait également avoir sous peu l'AMM dans l'AJI avec atteinte polyarticulaire.

En ce qui concerne l'AC anti-CD20 rituximab, qui assure une déplétion lymphocytaire B prolongée en ciblant un antigène de la membrane des lymphocytes B, il n'a pas d'indication reconnue dans l'AJI mais est un des traitements de choix de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte et peut donc être discuté dans les polyarthrites rhumatoïdes à début juvénile. L'AC anti-récepteur de l'IL-6 (anti-IL-6R) tocilizumab est, quant à lui, un médicament potentiellement intéressant non seulement dans la forme systémique dont nous parlerons plus bas mais aussi dans des formes réfractaires de polyarthrites avec ou sans facteur rhumatoïde.

### Uvéites associées aux AJI

Comme indiqué précédemment, 30 % des enfants atteints d'AJI avec oligoarthrite ou polyarthrite sans facteur rhumatoïde développent une uvéite antérieure d'évolution chronique, insidieuse, le plus souvent bilatérale [6]. Le risque est accru dans les formes avec présence d'anticorps anti-nucléaires [7]. Le risque de cécité chez les enfants atteints est approximativement de 10 % du fait des complications de l'inflammation oculaire, et des complications peuvent également émailler la prescription d'une corticothérapie locale et parfois géné-

rale prolongée [8]. Bien que certains traitements classiques comme le méthotrexate soient utilisés dans l'espoir d'atténuer le nombre de poussées inflammatoires, leur efficacité dans ces uvéites est souvent nulle ou insuffisante. Récemment, des travaux préliminaires ont suggéré une efficacité des AC monoclonaux anti-TNF alpha comme l'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®) [9] et un essai thérapeutique multicentrique français doit débiter fin 2009 avec cette dernière molécule.

### Forme systémique d'AJI (ou maladie de Still de l'enfant)

La forme systémique d'AJI est caractérisée par l'association à l'arthrite (ou uniquement au début à des arthralgies) d'une fièvre caractéristique avec des pics hyperthermiques survenant souvent à la même heure une à deux fois par jour et suivis d'un retour à la température à 37° C ou moins (souvent < 36° C), avec dans de nombreux cas une éruption maculeuse ou plus rarement urticarienne en général fugace, parfois des adénopathies et une hépatosplénomégalie, des symptômes témoignant d'une atteinte séreuse (notamment une péricardite) et plus rarement une atteinte viscérale (myocardite essentiellement). L'évolution peut être monocyclique chez une minorité de patients mais elle est polycyclique à rechutes ou avec maladie active en permanence chez la plupart. Le meilleur facteur prédictif d'évolution non-monocyclique donc péjorative est, selon les travaux d'une grande équipe canadienne, l'existence d'une corticodépendance à 6 mois voire même à 3 mois du début de la maladie [10]. Le pronostic vital peut être engagé du fait du non contrôle de la maladie ou de la toxicité des traitements, avec des décès d'infection, d'amylose secondaire, de défaillance cardiaque ou d'un emballement du système immunitaire avec activation macrophagique. Surtout, les formes sévères sont associées à un risque majeur de handicap dû aux atteintes articulaires et à la toxicité des corticostéroïdes chez l'enfant. La capacité de prévenir ces complications par le recours adapté et précoce à des traitements ciblés récemment évalués dans cette indication est une question essentielle.

Dans la forme systémique d'AJI, les antagonistes du TNF alpha semblent moins constamment efficaces que dans les autres formes d'AJI [11-12]. Les approches les plus prometteuses sont les antagonistes de l'interleukine (IL)-1 et de l'IL-6. L'anakinra (kineret®), un antagoniste soluble recombinant du récepteur à l'IL-1, a démontré son efficacité chez des patients traités de manière pilote [13-15] puis très récemment dans un essai contre placebo multicentrique français que nous avons mené avec l'INSERM (étude ANAJIS). Des essais sont en cours avec d'autres anti-IL-1 de demi-vie plus longue (rilonacept et canakinumab). Le tocilizumab (Actemra®), AC monoclonal se fixant de façon compétitive avec l'IL-6 sur son récepteur, a démontré une efficacité rapide et spectaculaire chez des enfants présentant des formes systémiques d'AJI sévères et souvent réfractaires aux autres traitements dans un essai japonais [16]. Quelques effets indésirables sévères justifient cependant un suivi très attentif de la tolérance de ce traitement dans cette indication. Un essai de phase 3 international est en cours dans l'AJI.

## MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES ET BIOTHÉRAPIES

Le concept de maladies auto-inflammatoires, initialement utilisé pour des fièvres périodiques héréditaires (dont la fièvre méditerranéenne familiale), tend à s'étendre à tout un ensemble de maladies et syndromes, d'origine génétiques déterminées dans une douzaine de cas, qui comprennent pour certains des entités aussi différentes que la forme systémique d'AJI, les sarcoïdoses et autres granulomatoses infantiles et les ostéomyélites multifocales.

Certaines de ces maladies, en particulier celles avec une composante génétique connue, exposent à un risque d'amylose secondaire que pourrait prévenir le contrôle précoce et prolongé de l'inflammation systémique.

Un grand nombre de ces affections est caractérisé par une dérégulation de l'activation de l'IL-1, avec des réponses thérapeutiques rapides à un antagoniste de l'IL-1 et des rémissions complètes prolongées dans des fièvres méditerranéennes familiales en poussée (ou un effet préventif du traitement anti-IL-1 dans de rares formes en échec du traitement préventif par colchicine), des syndromes périodiques avec mutations du récepteur du TNF alpha (TRAPS), l'urticaire familial au froid, le syndrome de Muckle-Wells, le syndrome Chronique Inflammatoire Neurologique Cutané et Articulaire (CINCA), certains syndromes hyper-Immunoglobulines D liés à des mutations du gène de la mévalonate kinase et des péricardites récidivantes idiopathiques [17-19].

## VASCULARITÉS, MALADIES AUTO-IMMUNES ET AUTRES MALADIES SYSTÉMIQUES DE L'ENFANT

Dans la plupart de ces maladies, les indications d'utilisation des biothérapies sont les mêmes en pédiatrie et en médecine d'adulte. Elles sont résumées dans le Tableau 2.

### CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

L'utilisation des biothérapies chez l'enfant est récente, elle porte sur des effectifs de patients relativement restreints et avec une durée de suivi relativement courte. Elle ne peut se concevoir que dans des situations où aucune alternative thérapeutique satisfaisante n'existe avec des traitements d'utilisation plus ancienne. Les principales biothérapies évoquées dans ce texte, leurs modalités d'utilisation et les indications établies ou à l'étude actuellement sont résumées dans le Tableau 2. Idéalement, la prescription initiale d'une biothérapie en pédiatrie devrait se faire systématiquement en lien avec un centre de référence ou de compétence pour la spécialité. Même dans ce cadre, le recours à des essais contrôlés est souhaitable afin de disposer de tous les éléments permettant d'estimer, au moins sur le court-moyen terme, les bénéfices mais également les risques liés à l'utilisation de ces traitements. Par ailleurs, le suivi à long terme des enfants exposés à des biothérapies doit être encouragé dans le cadre de registres nationaux ou internationaux. Cela est d'autant plus important que ces patients, notamment en rhumatologie pédiatrique, sont souvent exposés de manière successive ou simultanée à plusieurs biothérapies et autres immunosuppresseurs.

Les risques théoriques associés à l'utilisation des biothérapies sont avant tout infectieux et justifient chez l'enfant comme chez l'adulte une analyse attentive des facteurs de risque associés, du statut vis-à-vis du risque tuberculeux (intradermo-réaction ou quantiféron à discuter avant traitement), une mise à jour des vaccinations (prenant en compte la contre-indication des vaccins vivants atténués sous traitement). Exceptionnelles chez l'enfant, des atteintes dysimmunitaires (exceptionnelles atteintes démyélinisantes ou psoriasiques chez des adultes et des enfants traités par anti-TNF alpha), allergiques et surtout hémato-oncologiques ont été rapportées. Ainsi, un registre allemand et autrichien des patients traités par anti-TNF alpha a permis récemment de montrer la bonne efficacité sur le long terme de ces traitements dans les AJI avec atteinte polyarticulaire, de suggérer une efficacité supérieure de l'association méthotrexate-étanercept à la monothérapie par étanercept au prix cependant d'un risque infectieux peut-être accru, mais également de signaler la survenue de 3 néoplasies parmi un peu moins de 1000 patients dont certains avaient également reçus d'autres immunosuppresseurs [20].

*P. Quartier*

*Centre de référence national maladies rares « Arthrites Juvéniles », Unité d'Immunologie-Hématologie et Rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75 743 Paris cedex 15, Tél : 01 44 49 48 28, Fax : 01 44 49 50 70, E-mail : quartier@necker.fr*

#### RÉFÉRENCES

1. Petty RE, Soutwood TR, Manners P, et al. International league of associations for rheumatology. Classification of juvenile idiopathic arthritis : second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
2. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:763-9.
3. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3096-106.
4. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2008;359:810-20.
5. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet.* 2008;372:383-91.
6. Kotaniemi K, Arkela-Kautiainen M, Haapasaari J, Leirisalo-Repo M. Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a clinical evaluation of 123 patients. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:871-4.
7. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:826-32.
8. Marvillet I, Terrada C, Quartier P, et al. La menace oculaire dans l'arthrite juvénile idiopathique. *Revue du Rhumatisme* 2009 (sous presse).
9. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:339-44.
10. Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1595-601.
11. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1093-101.
12. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1638-44.
13. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2005;201:1479-86.
14. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:302-8.
15. Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1505-15.
16. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet.* 2008 Mar 22;371(9617):998-1006.
17. Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:481-9. Review.
18. Picco P, Brisca G, Traverso F, et al. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1beta receptor antagonist (anakinra): an unrecognized autoinflammatory disease ? *Arthritis Rheum.* 2009;60:264-8.
19. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:519-25.
20. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:301-10.

TABLEAU 1. DIFFERENTES FORMES D'ARTHRITE JUVENILE IDIOPATHIQUE ET BIOTHERAPIES

Type d'AJI	Fréquence (%)	Biothérapies privilégiées	Autres biothérapies pouvant être discutées
Systémique	10 % (4-17 %)	anti-IL-1, anti-IL-6R	anti-TNF*
Polyarticulaire FR+	2 %	anti-TNF*, CTLA-4Ig, anti-CD20	anti-IL6-R ?
Polyarticulaire FR-	8-15 %	anti-TNF*, CTLA-4Ig	anti-IL6-R ?
Oligoarticulaire	35-60 %	anti-TNF*, CTLA-4Ig	anti-IL6-R ?
Psoriasique	4 %	anti-TNF, CTLA-4Ig	
avec enthésite	4-8 %	anti-TNF	
non groupable	8-20 %	discussion au cas par cas	

Anti-IL-1, antagonistes de l'interleukine-1 (anakinra, riloncept, canakinumab)

Anti-IL-6R, AC anti-récepteur de l'interleukine-6 (tocilizumab)

Anti-TNF, antagoniste du Tumor Necrosis Factor alpha (etanercept, adalimumab)

CTLA-4Ig (abatacept)

Anti-CD20, AC monoclonal anti-CD20 (rituximab, ...)

\*autorisation de mise sur le marché uniquement pour l'éetanercept chez l'enfant > 4 ans et l'adalimumab chez l'enfant > 13 ans avec atteinte polyarticulaire ; en cas d'uvéite active, privilégier cependant un AC monoclonal anti-TNF alpha (adalimumab ou infliximab)

TABLEAU 2. BIOTHERAPIES EN RHUMATOLOGIE PEDIATRIQUE : MODALITES D'UTILISATION ET PRINCIPALES INDICATIONS RECONNUES OU A L'ETUDE.

BIOTHÉRAPIE	DOSE	INDICATIONS POSSIBLES	REMARQUES
R soluble du TNF : - Etanercept	0,4 mg/kg x 2 ou 0,8 mg/kg x1 /sem SC	AJI avec polyarthrite ± autres AJI	AMM enfant > 4 ans (parfois utilisé < 4 ans)
AC anti-TNF : - Adalimumab - Infliximab	20 à 40 mg/2sem SC 6 mg/kg IV J1, J15*	AJI avec polyarthrite Uvéites sévères Granulomatoses	AMM enfant > 13 ans pour l'adalimumab dans l'AJI avec polyarthrite
Anti-IL-1 - Anakinra - autres	1 à 2 mg/kg voir plus en SC quotidiennes à l'étude	AJI systémique cryopyrinopathies divers sd auto-inflammatoires	AMM attendue dans les cryopyrinopathies et études en cours dans l'AJI systémiques
Anti-IL-6R : - tocilizumab	8 mg/kg /2 sem IV	AJI systémique AJI polyarticulaires	ATU nominatives
CTLA-4Ig (abatacept)	10 mg/kg J1, J15, J29 puis /4 sem IV	AJI polyarticulaires AJI psoriasiques	ATU nominatives
Anti-lympho B : - rituximab (AC anti- CD20) - autres, anti-CD22	375 à 750 mg/m <sup>2</sup> / 1 à 2 sem x 2 à 4 IV à l'étude	Certaines atteintes du LED, vascularites PR pédiatriques ± dermatomyosites	séries pédiatriques : LED avec atteinte rénale, cyto- pénies auto-immunes, ...

R, récepteur ; AJI, arthrites juvéniles idiopathiques ; SC, sous-cutané ; IV, intraveineux ; AMM, autorisation de mise sur le marché (avec pour ces biothérapies prescription sur ordonnance de médicaments d'exception à 4 volets) ; ATU, autorisation temporaire d'utilisation (dans l'attente d'une AMM) ; AC, anticorps monoclonaux ; LED, lupus érythémateux disséminé ; PR, polyarthrite rhumatoïde.

L'espaceur des perfusions d'infliximab dans ces indications est souhaitable mais souvent difficile, avec souvent des rechutes lors de l'espaceur des perfusions toutes les 4, 6 ou 8 semaines.